



# Guía de Práctica Clínica

## Manejo Multidisciplinario del Linfoma de Hodgkin

La presente guía de práctica clínica es para uso exclusivo en todas las sedes asistenciales de la Red AUNA y su aplicación seguirá el respectivo programa oncológico (Oncoplus, Onco clásico pro y Onco Clásico) contratado por el paciente.

### Copyright

Se autoriza la reproducción total o parcial, la transmisión en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro o cualquier otro; en publicaciones científicas y médicas; siempre que se citen expresamente los autores y a ONCOSALUD como institución con su logotipo adecuadamente.

**Referenciar como:** Guía de Práctica Clínica Manejo Multidisciplinario del Linfoma Hodgkin. Oncosalud - AUNA 2019.

Código	Revisión	Fecha de aprobación
GA.DC.G.14	00	02.05.19
GA.DC.G.14	01	10.09.19



**COMITÉ DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA  
ONCOSALUD - AUNA**

<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA/ ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. Jesús Canales V	Anestesiólogo	Director Medico de la Clínica Delgado
Dra. Biviana Pérez V.	Auditoria Médica	Jefe de Calidad Médica
Dr. Frank Young T.	Cirugía Oncológica	Director Médico de Oncosalud
Dra. Paola Montenegro B.	Oncología Médica	Subdirector Médico de Oncosalud
Dr. Alfredo Aguilar C.	Oncología Médica	Director Científico y Académico Presidente del Comité de GPC. AUNA
Dr. Luis Mas L.	Oncología Médica	Miembro del Comité
Dr. Víctor Rojas G.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Néstor Juárez H.	Cirugía Oncológica	Miembro del Comité
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radioncología	Miembro del Comité

**GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA  
MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL LINFOMA DE HODGKIN**

<b>NOMBRE COMPLETO</b>	<b>DISCIPLINA / ESPECIALIDAD</b>	<b>FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ</b>
Dr. César Samanez F.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Shirley Quintana T.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dra. Lourdes López Ch.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Daniel Enríquez V.	Médico Oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Radio-oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Cristian Rau V.	Radio-oncólogo	Colaborador Experto
Dr. Jorge Guerrero G.	Radiólogo	Colaborador Experto
Dr. Manuel Villarán L.	Epidemiología	Colaborador experto
MSc. Claudio Flores F.	Estadístico	Consultor estadístico
Dra Karina Aliaga LI.	Jefe de la Unidad de Guías de Práctica Clínica Oncología Médica	Revisión y aprobación de la guía
Dra. Cindy Alcarraz M.	Oncología Médica y Consultoría metodológica	Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia.



		Redacción de la guía Colaborador experto
Dr. Alonso Díaz S.	Oncología Médica	Búsqueda sistemática, revisión de la evidencia. Redacción de la guía
MSc. Gisely Hljar G	Epidemióloga Metodólogo de Medicina basada en Evidencia	Revisión de la metodología: Búsqueda sistemática, revisión de la calidad de las guías y de la evidencia. Redacción de la guía.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DEL LINFOMA DE HODGKIN		
NOMBRE COMPLETO	ESPECIALIDAD	FUNCIÓN QUE DESEMPEÑÓ
Dr. Astrid Pavlovsky	Centro de Hematología Pavlovsky Buenos Aires-Argentina	Revisor Experto

### Conflictos de interés

Para asegurar la más alta integridad y confianza pública en las actividades de los colaboradores expertos y el equipo elaborador de la guía; cada uno declaró sus conflictos de interés según el Formulario para Declaración de Conflictos de Interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), el cual contempla declarar cualquier potencial conflicto de interés personal y/o de un familiar inmediato en el área financiera, profesional u otros que pudieran afectar la objetividad e independencia de los resultados.

El Comité de Guías de Práctica Clínica, revisó los formularios de cada uno de los participantes donde ninguno de los colaboradores expertos declaró un potencial conflicto de interés.

### Entidad financiadora

Este documento técnico ha sido financiado por el grupo AUNA. Los puntos de vista o intereses de la entidad financiadora no han influenciado en el contenido de la guía ni en las recomendaciones finales.

### Proceso de elaboración de la guía

El proceso de elaboración de la guía de práctica clínica fue desarrollado en consenso con el Comité de Guías de Prácticas Clínicas y el Equipo GPC, el cual se encuentra en el documento de gestión AUNA: "Plan para la elaboración de Guías de Prácticas Clínicas adaptadas" (2).

Se inició el proceso con la estrategia de búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica relacionadas al tópico de estudio y la evaluación de la calidad de las mismas se realizó a través del instrumento AGREE II; posteriormente se realizaron reuniones multidisciplinarias con los expertos para la aplicación de la herramienta ADAPTE a las recomendaciones y valoración del GRADE para brindar la fuerza y dirección a las recomendaciones. Todo ello, dio como resultado una versión preliminar de la guía; la cual fue evaluada por un revisor externo internacional conocedor del tema, quien brindó aportes de mejora con el fin de



iniciar la etapa de implementación y/o aplicación de la GPC hasta su publicación final. El proceso se detalla a continuación y se muestra de forma esquematizada (Anexo N° 1).

- **Estrategia de búsqueda sistemática de GPC:**

Se realizó la búsqueda por pares en bases de datos biomédicos (Anexo N° 2).

1. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Tripdatabase.

Se encontraron un total de **18** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

"hodgkin disease" and "clinical practice guideline" from:2014

2. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de Pubmed-Medline con los términos MESH.

Se encontraron un total de **57** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y 20 publicados en los últimos 5 años

("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields]) AND ("practice guideline"[Publication Type] OR "practice guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "practice guideline"[All Fields]) AND (Guideline[ptyp] AND "2014/02/06"[PDat]: "2019/02/04"[PDat])

3. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de OVID MEDLINE

Se encontraron un total de **1** publicación según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

"hodgkin disease" and "clinical practice guideline" last 5 years

4. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédicos de ProQuest Central.

Se encontraron un total de **2** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda publicados en los últimos 5 años.

mainsubject(hodgkin disease) AND su(guidelines) AND pd(20140201-20190201), su(hodgkin disease) AND su(guidelines) AND pd(20140201-20190201)

5. Se realizó la búsqueda bibliográfica en la base de datos de la base de datos en el portal regional de la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), con los términos:



Se encontraron un total de **37** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

tw:((tw:(hodgkin lymphoma )) OR (tw:(hodgkin disease )) AND (tw:(guideline )) AND (tw:(clinical practice guideline)) AND (tw:(guide))) AND (instance:"regional") AND ( year\_cluster:( "2014" OR "2016" OR "2017" OR "2015" OR "2018"))

6. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de SciELO - Scientific Electronic Library Online.

Se encontraron un total de **00** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

“Guías de práctica clínica” and “Linfoma Hodgkin”

7. Se realizó la búsqueda bibliográfica en el metabuscador de datos biomédicos de Epistemonikos.

Se encontraron un total de **00** publicaciones según los siguientes términos de búsqueda y publicado en los últimos 5 años.

“Guías de práctica clínica” and “Linfoma Hodgkin”

Además, se realizó la búsqueda en organismos elaboradores y recopiladores de guías con los términos de búsqueda: clinical practice guidelines and lymphoma (Anexo N° 2).

Se encontraron un total de registros identificados en repositorios de instituciones elaboradoras y recopiladoras de GPC.

Organismos elaboradores (OE)	Organismos recopiladores (OR)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- American Society of Clinical Oncology (ASCO) <a href="https://www.asco.org/">https://www.asco.org/</a></li> <li>- American College of Physicians <a href="https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines">https://www.acponline.org/clinicalinformation/guidelines</a></li> <li>- Alberta Health Services <a href="https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx">https://www.albertahealthservices.ca/info/cancerguidelines.aspx</a></li> <li>- Cancer Care Ontario. Program in evidence based care <a href="https://www.cancercare.on.ca/">https://www.cancercare.on.ca/</a></li> <li>- Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a> <a href="http://www.cenetec.salud.gob.mx/">http://www.cenetec.salud.gob.mx/</a></li> <li>- Consejo Nacional Australiano de Salud e Investigación Médica: Guías para la Práctica Clínica <a href="https://www.clinicalguidelines.gov.au/">https://www.clinicalguidelines.gov.au/</a></li> <li>- ESMO Clinical Practice Guideline <a href="http://www.esmo.org/Guidelines">http://www.esmo.org/Guidelines</a></li> <li>- European Society of Surgical Oncology <a href="http://www.esso-surgeononline.org">www.esso-surgeononline.org</a></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agency for Healthcare Research and Quality/National Guidelines Clearinghouse <a href="https://www.ahrq.gov/gam/index.html">https://www.ahrq.gov/gam/index.html</a> <a href="https://www.guideline.gov/">https://www.guideline.gov/</a></li> <li>- Base internacional de guías GRADE (OMS/OPS) <a href="http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338">http://sites.bvsalud.org/bigg/biblio/resource/?id=biblioref.referencesource.968338</a></li> <li>- Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessio?id=48dc89012f8d952bb2f319c8746a">http://portal.guiasalud.es/web/guest/home;jessio?id=48dc89012f8d952bb2f319c8746a</a></li> <li>- CMA Infobase: Clinical Practice Guidelines <a href="https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx">https://www.cma.ca/En/Pages/clinical-practiceguidelines.aspx</a></li> <li>- Catálogo de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud <a href="http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica">http://portal.guiasalud.es/web/guest/guias-practica-clinica</a></li> <li>- Fisterra <a href="http://www.fisterra.com/guias-clinicas/">http://www.fisterra.com/guias-clinicas/</a></li> <li>- Guidelines International Network(GIN) <a href="http://www.g-i-n.net/">http://www.g-i-n.net/</a></li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>- Haute Autorité de Santé (HAS) <a href="http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_12496_05/fr/outils-guidesmethodes">http://www.hassante.fr/portail/jcms/fc_12496_05/fr/outils-guidesmethodes</a></li> <li>- Health Services/Technology Assessment Texts (HSTAT) <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK16710/</a></li> <li>- IETSI – EsSalud <a href="http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm">http://www.essalud.gob.pe/ietsi/guias_pract_clini.htm</a></li> <li>- Ministerio de Salud de Colombia <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx</a></li> <li>- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <a href="http://www.nccn.org">www.nccn.org</a> National Institute for Clinical Excellence (NICE), <a href="https://www.nice.org.uk/">https://www.nice.org.uk/</a></li> <li>- London Cancer Alliance (LCA) <a href="http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/">http://www.londoncanceralliance.nhs.uk/information-for-healthcare-professionals/forms-and-guidelines/lca-forms,-protocols-and-guidance/lca-haemato-oncology-clinical-guidelines/</a></li> <li>- Organización Acceso New Zealand Guidelines Group <a href="https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26">https://www.health.govt.nz/publications?f%5B0%5D=im_field_publication_type%3A26</a></li> <li>- The Society of Surgical Oncology <a href="http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines">http://www.surgonc.org/resources/clinical-guidelines</a></li> <li>- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <a href="http://www.sign.ac.uk/">http://www.sign.ac.uk/</a> <a href="http://www.sign.ac.uk/assets">http://www.sign.ac.uk/assets</a></li> <li>- WHO <a href="http://www.who.int/publications/guidelines/en/">http://www.who.int/publications/guidelines/en/</a></li> </ul>	
---	--

### - Criterios de preselección de las GPC

Se consideraron 13 guías preseleccionadas según los siguientes criterios (Anexo N° 3):

1. Año de publicación no mayor a 5 años.
2. Coincidencia con el tópico de estudio.
3. Población objetivo similar.
4. Información sobre la conformación del grupo de autores.
5. Descripción del proceso de desarrollo de la GPC.
6. Búsqueda de información en múltiples bases de datos.
7. Replicabilidad de la búsqueda de la evidencia primaria.
8. Recomendaciones basadas en la evidencia encontrada.

### - Evaluación de la calidad metodológica de las GPC: AGREE II

La calidad metodológica de las GPC fue evaluada utilizando el instrumento AGREE II (The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) (3), este proceso de evaluación fue realizado por dos miembros del Equipo GPC. Se consideró a una GPC adecuada para iniciar el proceso de adaptación, cuando obtenía una calificación global del 1 al 7 > 4 y un



puntaje  $\geq$  60% en al menos uno de los siguientes dominios del AGREE II: alcance y objetivos, rigor metodológico o aplicabilidad.

Finalmente, **13** GPC sobre linfoma Hodgkin alcanzaron una calificación satisfactoria (Tabla N° 1), de las cuales se tomaron recomendaciones de manejo y manteniendo el nivel de evidencia utilizado en cada guía.



Tabla N° 1: Calificación AGREE II de las GPC

Nº	Guía de práctica clínica	Calidad Global (%)	Recomendaría para su uso?
1.	Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología - ESE MINSALUD-Colombia 2017	100	Sí, con modificaciones.
2.	Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018	83	Sí, con modificaciones.
3.	Lymphoma. Alberta Health Service 2018.	83	Sí, con modificaciones.
4.	Diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's lymphoma in adult patients Association of Scientific Medical Societies (AWMF), DKG-GSC (German Cancer Society). 2018.	83	Sí, con modificaciones.
5.	Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ, Nov, 2016	83	Sí, con modificaciones.
6.	Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ, 2014	83	Sí, con modificaciones.
7.	Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma British Society for Haematology, .BHJ 2014	83	Sí, con modificaciones.
8.	Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) 2016.	75	Sí, con modificaciones.
9.	Management of early-stage Hodgkin Lymphoma. Cancer Care Ontario (CCO) 2016.	73	Sí, con modificaciones.
10.	Hodgkin lymphoma. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Versión 3.2018.	67	Sí, con modificaciones.
11.	Appropriateness Criteria® Recurrent Hodgkin Lymphoma. American College	67	Sí, con modificaciones.





	of Radiology (ACR) 2017		
12.	Appropriateness Criteria® Hodgkin Lymphoma-Favorable Prognosis Stage I and II. American College of Radiology (ACR) 2016	67	Sí, con modificaciones.
13.	Appropriateness Criteria® Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II. American College of Radiology (ACR) 2016	67	Sí, con modificaciones.
14.	Lymphoid Malignancies. Part 1: Hodgkin Lymphoma. London Cancer Alliance (LCA) 2015.	33	No
15.	SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) 2015.	58	No

El flujograma de selección de GPC Linfoma Hodgkin se describe en el Anexo N° 4.

- **Criterios de inclusión y exclusión de la evidencia**

Los criterios de exclusión fueron: múltiples series comparadas en el tiempo, con o sin intervención, opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, observaciones clínicas y estudios escritos en idiomas distintos del español e inglés.

- **Jerarquización de la evidencia**

El Equipo GPC consideró la jerarquización de la evidencia, descritos en cada una de las guías de práctica clínica seleccionadas, según el nivel de evidencia y grado de recomendación planteada en cada GPC a adaptar, los cuales se describen a continuación:

1. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología - ESE Colombia (4), la calidad de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la aplicación de plantillas de lectura crítica propuestas por SIGN para revisiones sistemáticas y estudios primarios. Esta herramienta permite clasificar los estudios en tres categorías: Alta calidad (++) , aceptable (+) o inaceptable (-), según los criterios de calidad metodológica que hayan cumplido y evitar la probabilidad de resultados con sesgos (Tabla N°2).

**Tabla N°2: Sistema de clasificación de evidencia SIGN. Guideline Development Methods.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.



1 -	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Grado de recomendación	Interpretación
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o estudio randomizado controlado con nivel de evidencia 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo o evidencia con estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida.
B	Evidencia con estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudio con nivel 1++ ó 1 +.
C	Evidencia con estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población objetivo y demostrando resultados consistentes de sobrevida o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
D	Evidencia con estudios de nivel 3 ó 4, o evidencia extrapolada desde estudios con nivel 2 ++.
Punto de buena práctica	Recomendación basada en la experiencia clínica del grupo desarrollador de la guía.
Nota: El grado de recomendación se relaciona con la fuerza de la evidencia, sin embargo, no refleja la importancia clínica de la recomendación.	

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad para los desenlaces de las preguntas clínicas de la GPC de los linfomas Hodgkin y No Hodgkin se realizó con la metodología GRADE. La construcción de las tablas de evidencia fue realizada con el software GRADEpro Versión 3.2 para Windows. El significado de los cuatro niveles de evidencia propuestos por GRADE se mencionan en la (Tabla N° 3), y los criterios de la Fuerza de la Recomendación (Tabla N° 4).

En la presente guía se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Alto, GPC Colombia, GPC Colombia)**, según corresponda.

Tabla N° 3: Interpretación de los niveles de evidencia según GRADE

Nivel de Evidencia		Representación Gráfica
Alto	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimativo del efecto	
Moderado	La confianza en el estimativo del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca del estimativo, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente	
Bajo	La confianza en el estimativo del efecto es limitada: El verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	
Muy bajo	La confianza en el estimativo del efecto es muy baja: Es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente al estimativo del efecto.	

Fuente: Adaptado de Balshem H et al.2011 (5)

Tabla N° 4: Criterios que determinan la fuerza de una recomendación.

Criterio de Fuerza de la Recomendación
<p><b>Calidad de la evidencia</b></p> <p>El resultado de la calidad de la evidencia fue obtenido a partir de la calificación de la evidencia por la metodología GRADE para cada uno de los desenlaces críticos e importantes. La calidad global de la evidencia se obtuvo al seleccionar la calificación más baja de los desenlaces críticos. Altas calidades en la evidencia aumentan la probabilidad de una recomendación fuerte.</p>
<p><b>Balance entre beneficios y riesgos</b></p> <p>A mayor diferencia entre los efectos deseables e indeseables, mayor probabilidad de una recomendación fuerte.</p> <p>A menor beneficio neto y/o menor certeza sobre ese beneficio, mayor probabilidad de una recomendación débil.</p>
<p><b>Valores y preferencias de los pacientes asociados a la recomendación</b></p> <p>La existencia de incertidumbre sobre los valores y preferencias o la variabilidad entre diferentes grupos de pacientes (por ejemplo, por diferencia de edades, contexto social, severidad de la enfermedad o pronóstico), podrían disminuir la fuerza de una recomendación.</p>
<p><b>Utilización de recursos asociada a las alternativas contempladas</b></p> <p>Mientras más alto sea el costo de una intervención (o mayor utilización de recursos derivada de su implementación), menor probabilidad de una recomendación fuerte.</p>



Para las preguntas que incluían evaluación económica estas fueron consideradas en la graduación de la recomendación.

Fuente: Adaptado de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

- La European Society Medical Oncology (ESMO) (6)(7,8), realiza un consenso a cargo de un panel multidisciplinario. Luego del consenso, se recogieron las preguntas clínicas relevantes y cada grupo era responsable de compilar la evidencia relevante para el desarrollo de la recomendación. No se realizó una búsqueda sistemática de la literatura. El nivel de evidencia y la fuerza de la recomendación se definió según el Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas (Tabla N° 5). Finalmente se realizó un voto para determinar el nivel de consenso entre los panelistas para cada una de las recomendaciones. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia II, ESMO)**, según corresponda.

**Tabla N° 5: Sistema de clasificación de evidencia según ESMO.**

Niveles de evidencia	
I	Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorizado grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad.
II	Estudios pequeños randomizados o grandes estudios randomizados con sospecha de sesgo (nivel de calidad metodológica baja) o metaanálisis de esos estudios o de estudios con heterogeneidad demostrada.
III	Estudios prospectivos tipo cohorte.
IV	Estudios retrospectivos tipo cohorte o estudios caso-control.
V	Estudios sin grupo control, reporte de casos y opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Fuerte evidencia para eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendable.
B	Evidencia sólida o moderada de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.
C	Evidencia insuficiente para eficacia o el beneficio no supera el riesgo o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.), es opcional.
D	Evidencia moderada contra la eficacia o para resultados adversos, generalmente no se recomienda.
E	Pruebas sólidas contra la eficacia o por resultados adversos, nunca recomendadas.
Adaptado del Sistema de clasificación del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas.	

- Alberta Health Services (AHS)(9), realizó una búsqueda sistemática de la literatura en Pubmed vía Medline, EMBASE con la estrategia de búsqueda: artículos de



revistas indexadas de la primera semana de octubre de 1950 al 2015. Para Cochrane Database of Systematic Reviews desde el tercer trimestre del 2015. Así mismo se realizó una actualización de las guías de práctica clínica existentes como en el National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Cancer Care Ontario (CCO), British Columbia Cancer Agency (BCA), European Society for Medical Oncology (ESMO) y el British Committee for Standards in Haematology. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, describe, en un lenguaje convencional y explícito, el tipo y calidad de la evidencia tomando en consideración la descripción de todos los beneficios y posibles riesgos así como la discusión sobre el rol de la experiencia clínica. La jerarquía y la fuerza de la recomendación de las GPC de NCCN, ESMO, se menciona anteriormente. En las GPC de BCA y BCSH cada recomendación y su clasificación basada en la evidencia (GRADE) deben ser discutidas por todo el grupo de elaborador y se debe acordar un consenso. El grupo elaborador debe evaluar la calidad de la evidencia para cada recomendación y en base a esto debe calificar la recomendación como “fuerte” o “débil”. Si hay desacuerdo sobre el nivel de recomendación, todos los miembros del equipo elaborador deben votar sobre la recomendación. Esto debe reflejarse en la guía a discreción del líder del Grupo de Trabajo.

En la presente guía se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, GPC AHS)**.

4. AWMF-Association of scientific Medical Societies, DKG-German Cancer Society(10) La calidad de la evidencia de esta guía (grado de confianza en los estimadores del efecto) se evaluó con el enfoque GRADE para cada uno de los puntos finales que se definieron a priori, y esta información se puso a disposición de los autores y delegados a través del uso de GRADEpro GDT software (<https://grade.pro.org/>). El proceso de búsqueda de consenso se llevó a cabo bajo la orientación y colaboración de dos moderadores neutrales que recibieron capacitación y experiencia en las técnicas de búsqueda de consenso. Las recomendaciones que recibieron al menos el 75% de todos los votos se consideraron aceptados. Las recomendaciones que recibieron al menos el 95% de todos los votos se consideraron aceptados con un fuerte consenso.

El grupo elaborador de la GPC estuvo conformado por expertos temáticos, representantes de pacientes, expertos metodólogos de guías, representantes de los registros clínicos de cáncer y el sistema de certificación DKG que se encarga de aprobar la GPC. Se consideraron Indicadores de calidad basados en un proceso metodológicamente estandarizado (11). Cuatro nuevos indicadores de calidad se derivaron de las nuevas recomendaciones sólidas. Estos indicadores, además de los cinco existentes fueron aprobados por consenso. Estos datos pueden documentarse en el futuro en los registros nacionales de cáncer para permitir la evaluación de la enfermedad específica.

Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Nivel de evidencia, AWMF/DKG-German Cancer Society)**, según corresponda.

5. British Society for Haematology, (BSH)(12). Las bases utilizadas en esta GPC fueron: Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE y DYNAMED: Las búsquedas sistemáticas de fueron realizadas en Inglés entre 1980 a 2014 utilizando palabras clave como: enfermedad de Hodgkin, predominio de linfoma de Hodgkin y linfocitos, Linfoma de Hodgkin. Así mismo se incluyó estudios con <8 casos, cartas al editor y se excluyeron los resúmenes de congresos. El grupo redacción de la GPC elaboró el borrador de la guía, que fue revisado por el Grupo de Trabajo de Hematología-oncología del Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH). Se recibieron comentarios adicionales de la Sociedad Británica de Hematología (BSH) y representantes de pacientes, quienes fueron contactados a través de la Asociación



de Linfoma. Para el desarrollo y evaluación de las recomendaciones (GRADE) se evaluó los niveles de evidencia y la fuerza de la recomendación(13). El objetivo de esta guía fue proporcionar a los profesionales de la salud orientación sobre la gestión del manejo de los pacientes con linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL). Las circunstancias individuales del paciente pueden dictar un enfoque alternativo. Esta es la primera guía de BCSH sobre este tema y está actualizada en el momento de la publicación. Cualquier actualización los autores lo publicaran en el sitio web de BCSH (<http://www.bc-shguidelines.com/>). La revisión de la guía estuvo a cargo del Haemato-oncology sounding board of the British Society for Haematology y por un representante de los pacientes elegido por la asociación. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (**Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH**), según corresponda.

6. El Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) (14) considera una metodología de búsqueda sistemática de información enfocado en documentos en el Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en Población > 16 años. Ambos Sexos. Segundo y Tercer Nivel de Atención. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica. Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática. La presentación de las evidencias y recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se graduaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las guías. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la(s) escala(s): NICE (Tabla N° 6).

NICE presenta la información a través de un resumen de la calidad de la evidencia, y es elaborado tras la aplicación de la evaluación sistemática de la información (15). Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: (**1++**, NICE), según corresponda.

**Tabla N° 6: Sistema de clasificación de evidencia según NICE.**

Nivel de Evidencia	Interpretación
1 ++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1 +	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1 -	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con un alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de estudios de cohortes o casos control o de estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2 +	Estudios de cohortes o casos control, estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo, y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.





2 -	Estudios de cohortes o casos control o de pruebas diagnósticas con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Símbolos empleados en las tablas de recomendaciones serán **E** evidencias y **R** **recomendación**. En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y debajo de la Recomendación se especificara la escala de gradación empleada; y la referencia estará denotada de la siguiente manera: primer apellido e inicial del primer nombre del/la primer(a) autor(a) y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información. En la presente guía se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, CENETEC)**.

7. Cancer Care Ontario (CCO)(16), utiliza el programa del cuidado basado en evidencia (Program in Evidence - Based Care-PEBC). El objetivo de este programa es mejorar la calidad de los cuidados oncológicos gracias a la aplicación de la mejor evidencia científica disponible, a través de una revisión sistemática, adaptación de guías disponibles, fuentes de organizaciones relevantes y un consenso formal. No utilizan de forma rutinaria sistemas de graduación para evaluar la calidad de la evidencia, pero en cambio las características relevantes del estudio (Ejemplo: cegamiento, métodos de randomización, cálculo del tamaño muestral, análisis con intención a tratar, etc) descritos de forma narrativa para que el lector juzgue la calidad de la evidencia de los estudios incluidos. CCO no utiliza un esquema formal para describir la fuerza de las recomendaciones; sin embargo, describe, en un lenguaje convencional y explícito, el tipo y calidad de la evidencia tomando en consideración la descripción de todos los beneficios y posibles riesgos, así como la discusión sobre el rol de la experiencia clínica. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, CCO)**.
8. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (17), utiliza 3 categorías según sea el nivel de evidencia y el consenso de cada uno de sus miembros (Tabla N° 7). Se hará mención al nivel de evidencia de las recomendaciones de esta manera: **(Categoría 1, NCCN)**, según corresponda.

**Tabla N° 7: Sistema de clasificación de evidencia según NCCN.**

Categoría de Recomendación	Interpretación
1	Alto nivel de evidencia y con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2A	Menor nivel de evidencia, pero con consenso uniforme que la intervención es adecuada.
2B	Nivel inferior de evidencia sin un consenso uniforme, pero sin grandes desacuerdos.
3	Cualquier nivel de evidencia y con grandes desacuerdos.

9. American College of Radiology (ACR) (17), considera pautas basadas en evidencia para afecciones clínicas específicas que son revisadas anualmente por un panel multidisciplinario de expertos. El desarrollo y la revisión de la guía incluyen un



extenso análisis de la literatura médica actual de revistas revisadas por pares y la aplicación de metodologías bien establecidas (método de adecuación de RAND/UCLA y calificación de evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones, o GRADE) para calificar la adecuación de procedimientos de imagen y tratamiento para escenarios clínicos específicos. En aquellos casos en los que la evidencia es escasa o errónea, la opinión de los expertos puede complementar la evidencia disponible para recomendar la obtención de imágenes o del tratamiento. Al combinar la literatura médica más reciente y la opinión de expertos, esta guía revisada puede ayudar a los médicos a tomar decisiones complejas relacionadas con el tratamiento del linfoma de Hodgkin recurrente. Se hará mención al nivel de evidencia de sus recomendaciones de esta manera: **(Recomendación, ACR)**

- **Evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones: Aplicación del ADAPTE**

La evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las recomendaciones a través del ADAPTE fue realizada por cada uno de los colaboradores expertos según sea el tópico de su competencia, utilizando el ADAPTE modificado (Tabla N° 8) (1), que califica en base a 4 ítems:

**Tabla N° 8: Ítems a evaluar en el ADAPTE.**

Ítems de Evaluación de la Guía: Linfoma Hodgkin	Tipo de Calificación			
	SI	Dudoso	No	No Aplica (NA)
1.Existe un beneficio de la recomendación, para lograr el objetivo esperado.				
2. La recomendación es <b>compatible con los valores y preferencias de los pacientes.</b>				
3.Los recursos para implementar la recomendación están disponibles en el contexto de uso.				
4. Existen <b>limitaciones, leyes, políticas o algunas fuentes dentro del sistema sanitario (cobertura)</b> donde se usará la guía que impida la implementación de la recomendación.				
Comentarios: Explicar por qué marca dudoso o no.				

Se hizo entrega de las recomendaciones a cada uno de los colaboradores expertos según sus áreas de competencia: Recomendaciones para el tratamiento. Luego de una semana cada uno hizo entrega de sus resultados, cuando hubo discrepancias con los resultados al marcar no o dudoso en los ítems del 1 al 3 o sí en el ítem 4; se realizó una discusión al respecto y se acordó mantener la recomendación,





modificarla ubicándola en contexto, redactarla de forma clara o acotar excepciones y por último la opción de eliminar la recomendación.

- **Recomendaciones observadas luego del ADAPTE**

Un total de 45 recomendaciones fueron observadas en alguno de sus 4 ítems, al aplicar la herramienta ADAPTE.

El grupo elaborador por consenso, luego de una revisión de la literatura actualizada decidió modificar, eliminar o mantener las recomendaciones; el sustento se señala en el Anexo N° 5.

- **Graduación de las recomendaciones: Sistema GRADE**

El sistema GRADE (1) brinda 4 criterios para graduar las recomendaciones basado en la calidad de la evidencia, balance entre beneficios y riesgos, valores y preferencias, así como costes y uso de recursos (Tabla N° 9).

La recomendación es **fuerte** cuando las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se recomienda** hacerlo. La recomendación es **débil** cuando las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables, entonces **se sugiere** hacerlo o es **una opción** más a considerar. Además, se debe agregar la dirección de la recomendación, sea a favor o en contra de la intervención.

Por otro lado, un **punto de buena práctica** se considera cuando está basado en la experiencia clínica de los expertos debido a la falta de evidencia.

**Tabla N° 9: Fuerza y dirección de las recomendaciones según GRADE.**

Fuerza y dirección de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se recomienda</b> hacerlo.
Débil a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. <b>Se sugiere</b> hacerlo.
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se recomienda</b> no hacerlo.
Débil en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. <b>Se sugiere</b> no hacerlo
Punto de buena práctica	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica del GEG.

Creemos fehacientemente que el carácter metodológico para la adaptación de estas 13 guías nos permitirá abordar de manera óptima el Manejo Multidisciplinario del Linfoma no Hodgkin en nuestra institución.

Por otro lado, el valor agregado de la presente guía radica en la implementación de los lineamientos del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (1), mediante la aplicación de la herramienta ADAPTE a cada una de las recomendaciones y la formulación final de las mismas basado en la metodología GRADE.



## - Herramientas para la implementación y/o aplicación de la GPC

El proceso de implementación consta de dos etapas:

1. La exposición pública a los grupos de interés, definido como el personal asociado a los servicios de salud y/o pacientes con interés en el tema; consiste en la exposición de la versión preliminar de la GPC a través de un mailing donde tendrán acceso a la guía y podrán realizar un feedback opinando acerca de su utilidad y claridad a través de una encuesta simple (Anexo N° 6). Esto permitirá que los grupos de interés se involucren en la mejora continua de la GPC y de esta forma asegurar su implementación.
2. La publicación final, se realiza luego de considerar la opinión de los grupos de interés, así como los aportes y/o alcances de los revisores externos. Las herramientas utilizadas para la difusión son la publicación de las guías en el portal AUNA y en la página web [www.oncosalud.pe](http://www.oncosalud.pe) así como capacitaciones mensuales a los grupos de interés sobre el manejo multidisciplinario basado en guías de práctica clínica con su respectiva acreditación, y difusión a través de banners y spot publicitarios.

La aplicación de las GPC será evaluada a través de indicadores. Luego de una reunión conjunta con el área de auditoría médica de Oncosalud y el Grupo Elaborador de Guías, se consideraron 2 indicadores básicos para medir la adherencia de las recomendaciones vertidas en la GPC (Anexo N° 7).

## - Factores facilitadores y barreras organizativas potenciales

Oncosalud con el respaldo del Grupo AUNA, es líder en la atención integral oncológica del Perú y con el fin de continuar logrando los más altos estándares de calidad en salud, facilita el desarrollo y la aplicación de las Guías de Práctica Clínica en cada una de sus sedes.

Dentro de los factores facilitadores para la aplicación de las recomendaciones se consideran el haber sido elaboradas por expertos reconocidos a nivel nacional e internacional, contar con revisión por pares, describir un proceso de actualización continua y ser una herramienta de evaluación de auditoría médica, así como de aprobación de medicamentos de alta complejidad.

Una barrera organizativa potencial para generalizar su aplicación es el plan de cobertura diferenciado que opta cada paciente al solicitar su afiliación. Sin embargo, la elaboración de la misma servirá como estrategia para empoderar al paciente sobre las mejores opciones de manejo disponibles y así poder tomar una decisión informada al momento de optar por un tipo de cobertura.

## - Criterios de monitorización y auditoría

La auditoría a los profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con Linfoma se realizará con una periodicidad anual a cargo del área de Auditoría Médica de Oncosalud - AUNA.

## - Proceso de actualización



Para mantener la vigencia y la calidad de las recomendaciones, se estableció un comité de actualización permanente conformado por un miembro del equipo GPC y un colaborador experto líder en cada área (Anexo N°8); responsables de la actualización de la evidencia.

El Comité de GPC acordó en reunión que la actualización de la GPC será en un periodo de 6 a 12 meses y en un intervalo menor si durante la monitorización se identifica una nueva evidencia que cambie el estándar en la práctica clínica.

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo de los grupos de interés (médicos staffs, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros), colaboradores expertos y el equipo GPC; el cual consiste en identificar información que sugiera la necesidad de actualizar la GPC antes del plazo máximo estimado. Además, el equipo GPC realizará una búsqueda sistemática focalizada y revisará el (Anexo N°5): Lista de recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE, para reconocer aquellas recomendaciones que puedan ser consideradas al tiempo actual.

Como resultado tendremos un número de recomendaciones nuevas a considerar o recomendaciones ya consideradas que han cambiado su evidencia, desenlace de interés, disponibilidad y valores del medio que las hacen susceptibles de actualización. Estas recomendaciones serán discutidas en el Comité de Actualización de Guías quien evaluará si la recomendación cumple los criterios de validez para realizar una actualización basada en cuatros puntos(18):

1. ¿Las intervenciones (ya sean diagnósticas o de tratamiento) han sido sustituidas o reemplazadas por otras intervenciones?
2. ¿Ha cambiado la nueva evidencia la relación riesgo/beneficio?
3. Si los resultados no considerados en el momento de la guía original se vuelven importantes o los resultados considerados importantes ahora pierden importancia.
4. Hay evidencia de que el rendimiento actual es óptimo y la directriz ya no es necesaria.

Las recomendaciones serán aceptadas siempre y cuando la droga se encuentre en el Petitorio Institucional, tenga registro sanitario por DIGEMID, esté recomendada por una guía de *novo* internacional, así como contar con la aprobación de organismos internacionales como FDA y/o EMA; caso contrario será rechazada. Además, como parte del proceso de mejora continua, el listado de las recomendaciones rechazadas se enviará al Comité de Innovación Tecnológica y al Comité de Calidad para continuar con el proceso regulatorio de la droga de forma paralela.

Finalmente, las recomendaciones aceptadas serán expuestas a los colaboradores expertos con el fin de aplicar el ADAPTE y GRADE para graduar la fuerza de la recomendación y sea considerado dentro de las recomendaciones claves de la guía.

#### - **Puntos de vista y preferencias de la población diana**

A través de una encuesta, los pacientes nos brindaron su punto de vista para la realización de una GPC; este instrumento evalúa la perspectiva del paciente respecto al contenido con el que debe contar una guía para el manejo de la neoplasia maligna que padece. Las preguntas evaluadas fueron las siguientes:

**Tabla N° 10: Encuesta a pacientes para el uso de GPC en la atención médica.**

1. ¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?
  - a. Si
  - b. No
  - c. No sé
2. ¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?
  - a. Sustento científico para el tratamiento.
  - b. Que tenga las mejores opciones de tratamiento
  - c. Los efectos adversos de los tratamientos
  - d. Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.
3. ¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?

Los resultados de la encuesta son descritos en el Anexo N° 9.

#### - **Revisión externa**

Con el propósito de mejorar la calidad, evaluar la aplicabilidad y viabilidad de las recomendaciones, la GPC fue evaluada por un revisor externo internacional con conocimiento amplio en el tema, quien consideró que la guía presenta información clara y correcta tanto en su metodología y desarrollo temático, lo que supone un trabajo de alta calidad científica.

El formato de evaluación de la revisión externa se encuentra en el Anexo N°10, sus sugerencias fueron evaluadas y analizadas por el grupo de colaboradores expertos de la GPC y tomadas en cuenta para el mejoramiento de la calidad de la misma, estas son mostradas en el Anexo N° 11.



**Recomendaciones Claves y Nivel de Evidencia**  
**Guía de Práctica Clínica: Manejo Multidisciplinario del Linfoma de Hodgkin**

N°	Recomendaciones Clave	Fuerza y Dirección de la Recomendación
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico</b>		
<b>i. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC IA, IIA de riesgo favorable</b>		
1.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
2.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 1 ciclo adicional con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
3.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se sugiere</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 2, ACR)</b>	<b>Débil a favor</b>
4.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos adicionales y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
5.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> BEACOPPesc por 2 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable</b>		
6.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
7.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 1-2 luego 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Score delphi 8, ACR) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
8.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se sugiere</b> ABVD por 4 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
9.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo	<b>Fuerte a favor</b>



	desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> BEACOPPesc por 2 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	
<b>iii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV</b>		
10.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
11.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se sugiere</b> AVD por 4 ciclos seguido de observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
12.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> AVD por 4 ciclos seguido de RT en enfermedad bulky inicial o sitios seleccionados con PET(+) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2a, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
13.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> BEACOPPesc por 2 ciclos y evaluación con PET como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
14.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con IPS $\geq$ 4 o contraindicación a Bleomicina y sin neuropatía, <b>se recomienda</b> Brentuximab-AVD por 6 ciclos como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I-II, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
15.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 3-4 luego de 6 ciclos de Brentuximab-AVD, <b>se recomienda</b> RT a los sitios con PET (+) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>iv. Primera línea de tratamiento en pacientes mayores de 60 años con Linfoma de Hodgkin clásico</b>		
16.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años EC I y II de riesgo favorable, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos seguido o no de AVD por 2 ciclos y RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
17.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años EC I y II de riesgo desfavorable, III y IV, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos seguido de AVD por 4 ciclos (si PET es negativo luego de los 2 ciclos de ABVD) una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>B. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular</b>		
18.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA y IIA (enfermedad no bulky), <b>se sugiere</b> exéresis de la lesión y observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Débil a favor</b>
19.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA y IIA (enfermedad no bulky), <b>se recomienda</b> RT (especialmente en EC IA o EC IIA con enfermedad contigua) como una opción de	<b>Fuerte a favor</b>





	manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 7, ACR)</b>	
20.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA bulky, IB, IIA (enfermedad bulky o no contigua) y IIB, <b>se recomienda</b> R-ABVD por 3 o 4 meses seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
21.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA bulky, IB, IIA (enfermedad bulky o no contigua) y IIB, <b>se sugiere</b> R-CHOP por 3 o 4 meses seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
22.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC III y IV, <b>se recomienda</b> R-ABVD seguido o no de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
23.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC III y IV, <b>se sugiere</b> R-CHOP seguido o no de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
24.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IIIA y IVA con comorbilidades, <b>se recomienda</b> Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>C. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario</b>		
<b>i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico en candidatos a TPH autólogo</b>		
25.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado A, GCS) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
26.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, CENETEC)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
27.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
28.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> Gemcitabina, Bendamustina y Vinorelbina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
29.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> GVD (Gemcitabina, Vinorelbina y Doxorubicina liposomal) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, CENETEC)</b>	<b>Débil a favor</b>
30.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> IGEV (Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina) como una opción	<b>Débil a favor</b>



	de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	
31.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CENETEC)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
32.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> RT pre o post-TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
33.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con $\geq 2$ factores de riesgo (recurrencia <12 meses de la primera línea, compromiso extranodal en la recaída, PET (+) al momento del TPH, síntomas B, > 1 línea de tratamiento de rescate) sometidos a TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Brentuximab por un año como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>ii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico &gt; 60 años* o no candidatos a TPH autólogo</b>		
34.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 confirmado mediante biopsia, <b>se recomienda</b> Bendamustina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
35.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años recurrente localizado no apto a quimioterapia, <b>se sugiere</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Grado A, GCS)</b>	<b>Débil a favor</b>
36.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con enfermedad localizada o enfermedad bulky no candidatos a TPH, <b>se recomienda</b> RT luego de quimioterapia de rescate como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<b>D. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario</b>		
37.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular con recurrencia localizada, <b>se recomienda</b> Radioterapia como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
38.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
39.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
40.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, <b>se recomienda</b> ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO)</b>	<b>Fuerte a favor</b>





41.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, <b>se sugiere</b> IGEV (Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO)</b>	<b>Débil a favor</b>
42.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario con comorbilidades, <b>se sugiere</b> Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Débil a favor</b>
<b>E. Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario</b>		
43.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario no candidatos a TPH autólogo o con falla a TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Brentuximab como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
44.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate apto a tratamiento intenso, <b>se sugiere</b> Brentuximab asociado a DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
45.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate apto a tratamiento intenso, <b>se sugiere</b> Brentuximab asociado a ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
46.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate apto a tratamiento intenso, <b>se sugiere</b> Brentuximab asociado a ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
47.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate apto a tratamiento intenso, <b>se sugiere</b> Brentuximab asociado a Bendamustina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
48.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate, <b>se recomienda</b> Bendamustina como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
49.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia rescate, <b>se sugiere</b> Lenalidomida como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	<b>Débil a favor</b>
50.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, <b>se recomienda</b> Nivolumab (en enfermedad recurrente o progresión después de TPH autólogo y Brentuximab o $\geq 3$ líneas de tto que incluya TPH autólogo) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
51.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, <b>se recomienda</b> Pembrolizumab (en enfermedad refractaria o en recurrencia después de 3 o más líneas previas de tratamiento) como una opción de manejo.	<b>Fuerte a favor</b>



	<b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	
52.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario jóvenes candidatos a TPH con falla a TPH autólogo y con respuesta a terapia de rescate, <b>se recomienda</b> TPH alogénico como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado 0, GCS) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
53.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente candidatos a TPH con respuesta a tercera línea de tratamiento, <b>se recomienda</b> TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	<b>Fuerte a favor</b>
<p>IPS: International prognostic score.          Los esquemas de quimioterapia propuestos en segunda línea pueden ser utilizados como rescate como tercera o líneas subsecuentes, de no haber sido utilizados previamente.          El manejo según escenario clínico es ampliado en los algoritmos de manejo.          *En pacientes mayores de 60 años aptos a quimioterapia no se descarta el uso de algún esquema de tratamiento de rescate propuesto en los pacientes candidatos a TPH, según la evaluación de médico tratante.</p>		



## ABREVIATURAS

ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina
AVD	Adriamicina, Vinblastina y Dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina, Etopósido, Doxorrubicina, Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina y Prednisona
BEACOPPesc	BEACOPP escalado
BV	Brentuximab Vedotin
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Siglas en inglés)
EE	Enfermedad estable
EV	Endovenoso
FDG	Fluoro-desoxi-D-glucosa
FEC	Factor estimulante de colonias
HR	Hazard ratio (Siglas en inglés)
IFRT	Radioterapia de campo involucrado (Siglas en inglés)
IHC	Inmunohistoquímica
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada.
IPS	International prognostic score (Siglas en inglés)
ISRT	Radioterapia del sitio involucrado (Siglas en inglés)
L&H	Linfocíticas e Histiocíticas
LCBGD	Linfoma de células B grandes difuso
LH	Linfoma de Hodgkin
LHc	Linfoma de Hodgkin clásico
LHPLN	Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular
LNH	Linfoma no hodgkin



LP	Predominio Linfocítico
m	Meses
NA	No alcanzado
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PE	Progresión de enfermedad
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography (Siglas en inglés)
RC	Respuesta o remisión completa
RE	Respuesta estable
RP	Respuesta o remisión parcial
RR	Riesgo relativo
RS	Reed-Sternberg
RT	Radioterapia
SIHAD	Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética
SG	Sobrevida global
SLe	Sobrevida libre de evento
SLF	Sobrevida libre de falla
SLP	Sobrevida libre progresión
SLR	Sobrevida libre de recurrencia
SPDP	Suma de los productos de los diámetros perpendiculares
TARGA	Terapia antirretroviral de gran actividad
TEM	Tomografía Espiral Multicorte
TLFT	Tiempo libre de fallo al tratamiento
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TRG	Tasa de respuesta global
TRO	Tasa de respuesta objetiva



VEB	Virus de Epstein Barr
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
Vs	Versus
VSG	Velocidad de sedimentación globular



## INDICE

<b>I.</b>	<b>FINALIDAD</b> .....	1
<b>II.</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	1
<b>III.</b>	<b>POBLACION DIANA</b> .....	1
<b>IV.</b>	<b>USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN</b> .....	1
<b>V.</b>	<b>PROCESO A ESTANDARIZAR</b> .....	1
	5.1 Nombre y código CIE 10 .....	1
<b>VI.</b>	<b>CONSIDERACIONES GENERALES</b> .....	1
	6.1 Definición.....	1
	6.2 Etiología .....	2
	6.3 Fisiopatología .....	2
	6.4 Aspectos epidemiológicos.....	5
	6.5 Factores de riesgo .....	6
	6.5.1 Factores de riesgo clínicos y medioambientales .....	6
	6.5.2 Factores de riesgo infecto-contagiosos .....	8
	6.5.3 Factores de riesgo genético .....	8
<b>VII.</b>	<b>CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS</b> .....	9
	7.1 Cuadro clínico .....	9
	7.1.1 Signos y síntomas .....	9
	7.2 Diagnóstico.....	11
	7.2.1 Criterios diagnósticos .....	11
	7.2.2 Diagnóstico diferencial.....	12
	7.3 Exámenes auxiliares .....	13
	7.3.1 Procedimientos especiales .....	13
	7.3.2 Imágenes .....	14
	7.3.3 Patología clínica .....	16
	7.3.4 Anatomía patológica .....	17
	7.3.5 Evaluación genética .....	19
	7.4 Clasificación del Linfoma de Hodgkin .....	20
	7.4.1 Clasificación histológica.....	20
	7.4.2 Estratificación de riesgo.....	20
	7.5 Estadificación del Linfoma de Hodgkin .....	22
	7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive .....	24
	7.6.1 Manejo multidisciplinario .....	24
	A. Principios de tratamiento sistémico.....	24
	B. Principios del tratamiento con radioterapia .....	26
	7.6.2 Tratamiento .....	28
	A. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico .....	28
	i. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC IA, IIA de riesgo favorable .....	28
	ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable .....	32
	iii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV ..	34
	iv. Primera línea de tratamiento en pacientes mayores de 60 años con Linfoma de Hodgkin clásico .....	37



B.	Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular .....	38
C.	Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario .....	42
i.	Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico en candidatos a TPH autólogo .....	42
ii.	Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años o no candidatos a TPH autólogo .....	47
D.	Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario .....	48
E.	Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario .....	51
7.6.3	Esquemas de tratamiento sistémico .....	58
7.6.4	Eventos adversos o colaterales del tratamiento .....	62
7.6.5	Evaluación de la respuesta al tratamiento .....	67
7.6.6	Signos de alarma .....	69
7.6.7	Criterios alta y seguimiento .....	69
7.6.8	Pronóstico .....	71
7.7	Complicaciones .....	72
7.8	Criterios de referencia y contrareferencia .....	75
7.9	Algoritmos .....	77
Algoritmo N° 1:	Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC IA, IIA de riesgo favorable .....	77
Algoritmo N° 2:	Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable .....	78
Algoritmo N° 3:	Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV .....	79
Algoritmo N° 4:	Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular .....	80
Algoritmo N° 5:	Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario .....	81
Algoritmo N° 6:	Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario .....	82
Algoritmo N° 7:	Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario .....	83
<b>VIII.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>84</b>
Anexo N° 1:	Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud – AUNA .....	84
Anexo N° 2:	Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica .....	85
Anexo N° 3:	Criterios de preselección de las Guías de práctica clínica .....	89
Anexo N° 4:	Flujograma de selección de GPC de Linfoma de Hodgkin .....	92
Anexo N° 5:	Recomendaciones observadas luego de aplicar la herramienta ADAPTE .....	93
Anexo N° 6:	Encuesta dirigida a los grupos de interés .....	103
Anexo N° 7:	Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones .....	104
Anexo N° 8:	Panel de actualización de la GPC Linfoma de Hodgkin .....	106
Anexo N° 9:	Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC .....	107
Anexo N° 10:	Formulario de revisión externa dirigido al experto .....	108
Anexo N° 11:	Observaciones del revisor experto .....	111
<b>IX.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>114</b>



## I. FINALIDAD

La GPC Manejo Multidisciplinario de Linfoma de Hodgkin (LH) tiene como finalidad brindar las recomendaciones, en base a la mejor evidencia científica disponible para la toma de decisiones en la atención sanitaria de los pacientes con diagnóstico de LH.

## II. OBJETIVOS

- Realizar el diagnóstico y tratamiento oportuno de los pacientes con LH, según las recomendaciones de la GPC, como estrategia para mejorar la calidad de la atención.
- Servir de guía de apoyo en las tomas de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.
- Reducir la variabilidad en el manejo del LH.
- Servir de sustento científico para la aprobación de los medicamentos de alto costo.

## III. POBLACIÓN DIANA

La presente GPC tiene como población diana a los pacientes adultos con sospecha clínica y/o diagnóstico patológico de LH de origen nodal y extranodal.

## IV. USUARIOS DIANA Y ÁMBITO DE APLICACIÓN

Los usuarios a los que se dirige esta guía son profesionales de la salud vinculados con la atención de pacientes con sospecha clínica o diagnóstico patológico de LH. El ámbito de aplicación de la GPC será en todas las sedes asistenciales del Grupo Auna involucradas en el manejo de pacientes con diagnóstico de LH.

El médico especialista dentro de un entorno multidisciplinario tomará decisiones para la asistencia médica de los pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

## V. PROCESO A ESTANDARIZAR

Manejo Multidisciplinario de Linfoma de Hodgkin (LH)

### 5.1 Nombre y código CIE 10

Linfoma de Hodgkin - Código CIE 10: C81

## VI. CONSIDERACIONES GENERALES

### 6.1 Definición

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna derivada de los linfocitos B. Compromete en forma primaria los ganglios linfáticos y tiene una presentación histomorfológica única con una minoría de células neoplásicas, las células de Reed-Sternberg, que constituyen menos del 1% de la población celular, y una extensa mayoría compuesta por células inmunes reactivas (19).





## 6.2 Etiología

La etiología del Linfoma de Hodgkin aún no se comprende del todo, sin embargo los estudios sugieren un rol importante de la interacción entre alteraciones genéticas y una respuesta inmune anormal a la infección. Estudios serológicos y epidemiológicos han implicado al virus de Epstein–Barr (VEB) en su etiología (20).

## 6.3 Fisiopatología

A continuación se describen los mecanismos fisiopatológicos básicos involucrados en el desarrollo del Linfoma de Hodgkin:

### - El origen de la Célula de Reed-Sternberg

Los linfomas de células B y las leucemias usualmente retienen características fenotípicas y funcionales derivadas de los linfocitos B del cual se originan. Las células de Reed-Sternberg son la excepción más notable a esta regla, ya que muestran una pérdida casi completa de su fenotipo B. Adicionalmente a la pérdida de la expresión de moléculas específicas de los linfocitos B, las células de RS frecuentemente expresan marcadores de otros linajes hematopoyéticos, como marcadores de linfocitos T (CD3 y CD4), moléculas de linfocitos T citotóxicos y de células NK (granzima B), marcadores de células dendríticas (fascina y quimiocina CCL17) o marcadores mieloides (receptor del factor 1 estimulante de colonias,  $\alpha$ 1- antitripsina). Es posible que las células de RS se originen de centros germinales de linfocitos B que han adquirido mutaciones desfavorables quedando predispuestas a iniciar la vía de la apoptosis (21).

### - Disregulación de Factores de Transcripción

Múltiples factores de transcripción que activan la expresión de numerosos genes de los linfocitos B no se expresan en las células de RS, incluyendo el factor de transcripción OCT2, BOB1 y PU.1. Asimismo, el factor 1 de la célula B temprana (EBF1), que es uno de los factores clave en el programa de diferenciación de los linfocitos B, se expresa en un bajo nivel en las células de RS (21). Otros factores de transcripción cuya función está alterada por regulación a la baja de sus genes blanco o por la presencia de inhibidores son PAX5 y TCF3 (22), (23) (24). El factor de transcripción del linfocito T Notch 1 es otro regulador negativo del programa de diferenciación de la célula B, el cual está altamente expresado en las células de RS (25).

### - Alteraciones genéticas y disregulación de la señalización celular.

Las principales vías de señalización que participan en la patogénesis del LH son: la vía JAK-STAT y la vía del NF- $\kappa$ B (21). Debido a la falta de un receptor del linfocito B funcional, las células de RS y sus precursores son dependientes de señales antiapoptóticas y de supervivencia provenientes del microambiente tumoral. Esta dependencia existe muy probablemente desde el inicio de la transformación maligna. La activación constitutiva de la vía del NF- $\kappa$ B es uno de los sellos distintivos de las células de RS y provee a las células tumorales de una fuerte señal de supervivencia. La activación del NF- $\kappa$ B es lograda mediante múltiples mecanismos: mutaciones en la vía NF- $\kappa$ B y en la vía JAK/STAT, señalización mediante la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral, tirosina kinasas y receptores de citocinas (19).

Otras múltiples vías de señalización y factores de transcripción presentan disregulación y actividad constitutiva en las células de Reed-Sternberg: PI3K-Akt, la vía Erk, AP1 y múltiples receptores de tirosina quinasa como PDGFRA, DDR2, MSPR, TRKA, TRKB) (21).



**Tabla Nº 11: Alteraciones genéticas implicadas en la patogénesis del Linfoma Hodgkin**

Gen	Cromosoma	Alteración	Efecto	Frecuencia
<b>Linfoma de Hodgkin Clásico</b>				
ETS1	11q23	Delección	Disminución de la función del factor de transcripción	65%
MDM2	12q13-q14	Ganancia	Inactivación de p53	60%
CREL	2p13	Ganancia	Activación de la vía NF-kB	50%
SOCS1	16p13	Mutación	Activación de la vía JAK-STAT	45%
TNFAIP3	6q23-q25	Mutación	Activación de la vía NF-kB	40%
NFKBIA	14q13	Mutación	Activación de la vía NF-kB	20%
NFKBIE	6p21	Mutación	Activación de la vía NF-kB	15%
JAK2	9p24	Ganancia o Translocación (raro)	Activación de la vía JAK-STAT	30%
PD-L1 y PD-L2	9p24	Ganancia	Regulación a la baja de PD-1	40%
MAP3K14	17q21-q22	Ganancia	Activación de la vía NF-kB	30%
TRAF3	14q32	Delección	Pérdida de la inhibición de la señal CD40	15%
CIITA	16p13	Translocación	Regulación a la baja del CMH tipo II	15%
TP53	17p13	Mutaciones o deleciones	Deterioro de la función proapoptótica de TP53	10%
FAS	10q24	Mutación	Evasión de la apoptosis	10%
<b>Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular</b>				
BCL-6	3q27	Translocación	Alteración de la transcripción de numerosos genes blanco	50
SOCS1	16p13	Mutación	Activación de la vía JAK-STAT	50%
Fuentes:				
1. King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. <i>Adv Anat Pathol.</i> 2014; 21(1):12-25.				
2. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. <i>Nat Rev Cancer.</i> 2009; 9(1):15-27.				



## El rol patogénico del Virus de Epstein–Barr

Las células de Reed-Sternberg positivas para VEB expresan 3 proteínas virales: EBNA1 (antígeno nuclear 1 del VEB), LMP1 (proteína latente de membrana 1) y LMP2A (proteína latente de membrana 2A); y dos ARN no codificantes: BART y EBER (26).

Rol de EBNA1:

- Es importante para la replicación del episoma viral y su distribución a las células hijas (21).
- Media la regulación al alta de CCL20 que atrae células T reguladoras (21).
- Media la regulación a la baja de la proteína Smad2, mecanismo que inhibe la vía de señalización del TGF- $\beta$ , lo cual a su vez disminuye la transcripción del supresor tumoral PTPRK (proteína tirosina fosfatasa de tipo receptor kappa) (27).

Rol del LMP1:

- Simula un receptor CD40 activo, lo que induce la activación constitutiva de la vía del NF-kB (21).
- Activa las vías de señalización: AP1, p38, PI3K y JAK-STAT (21).
- Induce la expresión de la proteína antiapoptótica A20 en las células B infectadas protegiéndolas de la apoptosis mediada por p53 (28).

Rol del LMP2A :

- Es un sustituto del receptor del linfocito B, por lo cual imita su función.
- Activa vías de señalización requeridas para la supervivencia del linfocito B, incluyendo la vía RAS/PI3K/AKT (29).
- Permite la immortalización in vitro de células B del centro germinal carentes de receptor (29).
- Activa en forma constitutiva la vía Notch 1, lo cual contribuye a la pérdida de la identidad de la célula B (29).

## Mecanismos de Escape del Sistema Inmunológico

- **Moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH)**

La pérdida de la expresión del CMH tipo 1 y tipo 2 se observa frecuentemente en el LH clásico y representa un mecanismo para evitar el reconocimiento por el sistema inmune. Esta pérdida del CMH es más frecuente en los pacientes con LH clásico VEB- (30).

- **Puntos de Control Inmunitario o Checkpoints inmunes**

Un mecanismo para escapar de la respuesta antitumoral consiste en el agotamiento de los linfocitos T mediante la estimulación continua de PD-1 (expresado en los linfocitos T) por su ligando PD-L1 (expresado en las células de RS) (31). Se ha identificado la amplificación del locus 9p24 que resulta en la expresión constitutiva de PD-L1 y PD-L2 en más del 85% de los pacientes con LH clásico (32).

- **Superfamilia del Receptor del Factor de Necrosis Tumoral**

Dos miembros de esta familia expresados en las células de RS, tienen una importante función en la supresión de la respuesta inmune mediante su interacción con los linfocitos T. FAS (CD95) y CD137 (19).



## - Galectina 1

La Galectina-1 está altamente expresada en las células de RS en más del 50% de los pacientes. Un alto nivel de expresión de Galectina-1 se correlaciona con un número bajo de linfocitos T CD8+ en el tejido tumoral (33).

## - Citocinas

Mediante la producción de grandes cantidades de citocinas supresoras de la respuesta inmune, como IL-10 y TGF- $\beta$ , las células de RS se protegen del ataque por los linfocitos T citotóxicos (19).

### Patogénesis del Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular

En el LHPLN las células tumorales son designadas Células Linfocíticas e Histiocíticas (L&H). Estas células derivan del centro germinal de la célula B. Representan un estadio de desarrollo intermedio entre el centro germinal y las células B memoria. Asimismo, presentan una significativa disminución de la expresión de genes de los linfocitos B, no obstante la regulación a la baja de los marcadores de la célula B en el LHPLN no es tan extensa como en el LH clásico (34).

Se han identificado importantes mecanismos patogénicos en el LHPLN, que incluyen la activación constitutiva de la vía del NF- $\kappa$ B, de la vía JAK/STAT y de la vía ERK (34). Otros mecanismos relacionados con la supervivencia de las células L&H son: la regulación al alta de múltiples genes antiapoptóticos, la regulación a la baja de numerosos genes proapoptóticos y la creación de un microambiente tumoral inmunosupresor (35)

### 6.4 Aspectos epidemiológicos

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia linfoide de células B poco frecuente. Representa aproximadamente el 10 a 15% de todos los linfomas. Tiene una incidencia de 2 a 3 casos por 100,000 personas cada año. El LH muestra una incidencia bimodal de acuerdo a la edad. El primer pico ocurre en adultos jóvenes entre 20 y 40 años, mientras que el segundo pico se presenta después de los 55 años. Es ligeramente más frecuente en el sexo masculino (tasa de incidencia estandarizada según edad para hombres y mujeres: 1.2 y 0.8, respectivamente (36) (37) (38).

El Globocan 2018 situó al Linfoma de Hodgkin en el 27º lugar de incidencia con 79,990 casos nuevos, que representaron el 0.5% de la incidencia de cáncer a nivel mundial en dicho año. Asimismo, se halló en la misma posición (27º) con respecto a mortalidad. El número de muertes por LH en el 2018 fue de 26,167, cifra que constituyó el 0.3% de muertes por cáncer.

De otro lado, con respecto al Perú, el Globocan 2018 determinó que la incidencia de LH fue de 328 casos nuevos que significaron el 0.55% de la incidencia de cáncer en nuestro país. Se registraron, asimismo, 105 fallecimientos por LH, lo cual representó el 0.3% de la mortalidad por cáncer para tal año.

### Tabla N° 12: Incidencia y mortalidad del Linfoma de Hodgkin a nivel del Perú, Lima-Metropolitana y Oncosalud-Auna



Según sexo	Perú <sup>a</sup>		Lima-Metropolitana <sup>b</sup>		Oncosalud - Auna <sup>c</sup>	
	Incidencia	Mortalidad	Incidencia	Mortalidad	Incidencia (2008 - 2013)	SG (2000 - 2005)
Mujer	0.94	0.24	0.59	0.15	0.9	5a: 67.7% 10a: 61.0%
Varón	1.00	0.37	1.11	0.46	1.4	
Ambos	0.98	0.30	0.83	0.29	1.1	

<sup>a</sup>: Globocan 2012, <sup>b</sup>: Lima Metropolitana 2000 - 2012, <sup>c</sup>: Reporte Interno de Oncosalud, SG: supervivencia global, a: años  
La incidencia y mortalidad es presentado como tasa estandarizada según edad e indica la proporción en 100, 000 habitantes.

Fuente: Oncosalud-Auna. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y Mortalidad 2010 – 2012, Volumen 5. Lima 2016.

## 6.5 Factores de riesgo

### 6.5.1 Factores de riesgo clínicos y medioambientales

A continuación se citan los factores de riesgo clínicos y medioambientales asociados con la génesis del Linfoma de Hodgkin.

**Tabla N° 13: Factores de riesgo clínicos asociados con el Linfoma de Hodgkin**

Factor de Riesgo	Odds Ratio	IC 95%	Estudio
<b>Historia Médica</b>			
Herpes Zóster	2.41	1.38 - 4.22	(39)
Apendicectomía	4.3	1.90 - 10.00	(40)
Acné	2.12	1.19 - 3.78	(39)
Eczema	4.2	1.20 - 14.80	(40)
<b>Antecedente de exposición</b>			
Herbicida Dichlorprop	6.35	1.56 - 25.92	(39)
Radiaciones ionizantes del Uranio	2.58	1.08 - 6.19	(41)
<b>Historia Familiar</b>			
≥ 1 pariente de primer grado con	1.79	1.33 - 2.42	(42)



cáncer			
≥ 1 progenitor con cáncer	1.57	1.15 - 2.14	(42)
≥ 1 hermano (varón o mujer) con cáncer	1.94	1.12 - 3.34	(42)
≥ 1 hermana con cáncer	1.89	1.05 - 3.38	(42)
Historia familiar de cáncer (hematológico)	2.06	1.10 - 3.87	(43)
<b>Factor de Riesgo</b>	<b>Riesgo Relativo</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Estudio</b>
Obesidad	1.41	1.14 - 1.75	(44)

**Tabla N° 14: Relación del consumo de tabaco con el Linfoma de Hodgkin**

Factor de Riesgo	Odds Ratio	IC 95%
Fumadores actuales	1.35	1.17 - 1.56
Fumadores actuales menores de 40 años	1.28	1.06 - 1.55
Fumadores actuales mayores de 40 años	1.77	1.23 - 2.54
Fumar más de 20 cigarros por día	1.51	1.16 - 1.98
Fumadores por más de 20 años	1.84	1.47 - 2.32
Fumar más de 15 paquetes-año	1.97	1.53 - 2.54

Fuente: Castillo JJ1, Dalia S, Shum H. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol. 2011; 29(29):3900-6.

**Tabla N° 15: Relación del consumo de alcohol con el Linfoma de Hodgkin**

Factor de Riesgo	Riesgo Relativo	IC 95%
Consumo de alcohol en general	0.70	0.60 - 0.81
Bebedores ligeros (≤ 1 trago al día)	0.71	0.57 - 0.89
Bebedores moderados y pesados (> 1 trago al día)	0.73	0.60 - 0.87



Adaptado de: Tramacere I et al. A meta-analysis on alcohol drinking and the risk of Hodgkin lymphoma. Eur J Cancer Prev. 2012; 21(3):268-73.

### 6.5.2 Factores de riesgo infecto-contagiosos

#### - Virus del Epstein–Barr

La historia de Mononucleosis Infecciosa está asociada con un incremento de 4 veces el riesgo de padecer Linfoma de Hodgkin VEB+ (RR: 4, IC 95% 3.4 - 4.5). El tiempo de incubación promedio desde la Mononucleosis hasta el desarrollo del LH es de 4.1 años (IC 95% 1.8 - 8.3) (45). El Linfoma de Hodgkin se asocia a la infección con VEB en un 80% en los países en vías de desarrollo (46). Es más probable que desarrollen LH VEB positivo los pacientes del sexo masculino, así como también los más jóvenes y los más viejos (47).

La asociación del VEB con el LH muestra marcadas diferencias según el tipo histológico. El VEB se ha hallado en las células de Reed-Sternberg preferentemente en los casos de LH de celularidad mixta y depleción linfocítica, y menos frecuentemente en LH de tipo esclerosis nodular y rico en linfocitos (48).

#### - Virus de la Inmunodeficiencia Humana

El Linfoma de Hodgkin clásico es la patología maligna más frecuente dentro de las neoplasias no definitorias de SIDA en pacientes VIH positivos. Dichos pacientes tienen un incremento de 5 a 25 veces el riesgo de desarrollar LH en comparación a los individuos VIH negativos (49). En los pacientes VIH positivos prácticamente todos los casos de LH clásico están asociados también a infección por VEB (50).

El estudio de Powles et al. reveló que tanto el uso de TARGA como de un conteo de CD4 menor a 200/μL se asocian a un incremento del riesgo de LH. Un análisis posterior, tomando en cuenta el tipo de antirretroviral empleado en el TARGA, concluyó que sólo los Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa están asociados con un incremento significativo de la incidencia de LH (49).

La mayor parte de los casos de LH asociado a infección por VIH son del subtipo de celularidad mixta, seguido del subtipo de esclerosis nodular (25%) y de depleción linfocítica (10%). Característicamente, los pacientes con LH e infección por VIH se presentan al debut con estadios avanzados, con enfermedad extranodal y con síntomas B (46).

### 6.5.3 Factores de riesgo genético

Estudios genéticos en familias con Linfoma de Hodgkin basados en análisis de segregación y asociación han logrado identificar loci de susceptibilidad en la región que codifica al Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Asimismo se ha definido la contribución de otros genes no asociados al CMH en la susceptibilidad hereditaria del Linfoma de Hodgkin clásico familiar. Aparte del hallazgo de genes de susceptibilidad se están realizando estudios para establecer asociaciones genéticas relacionadas al pronóstico, riesgo de efectos adversos y neoplasias malignas relacionadas al tratamiento (51).

## VII. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS



## 7.1 Cuadro clínico

## 7.1.1 Signos y síntomas

Tabla N° 16: Manifestaciones clínicas y Síndromes paraneoplásicos del Linfoma de Hodgkin

Manifestaciones Comunes	Ubicación	Frecuencia
<b>Linfadenopatía</b> - Generalmente centroaxial - De consistencia dura, dolorosa y no móvil - De acuerdo a su localización puede causar: tos, dolor retroesternal, linfedema - En el LHPLN muchos pacientes se presentan con una extensa tumoración solitaria sin otros signos o síntomas de linfoma. Los lugares comprometidos con mayor frecuencia son los ganglios linfáticos cervicales, axilares e inguinales. El compromiso mediastinal y retroperitoneal es raro.	Supra-diafragmática	90%
	Infra-diafragmática	10%
<b>Enfermedad Extranodal</b>	No extensión extranodal	75%
	<b>Localizada</b> - Compromete una región cercana a los ganglios linfáticos comprometidos - Se presenta, especialmente, cuando el ganglio comprometido en forma primaria es bulky	10%
	<b>Diseminada</b> - Es casi siempre precedida por el compromiso esplénico - Se presenta casi exclusivamente en: hígado, médula ósea, pulmones o hueso.  Clásico Predominio Linfocítico Nodular	15% 5%
<b>Síntomas B</b> (fiebre sin explicación > 38°C, sudores nocturnos, pérdida de peso mayor al 10% del peso dentro de los 6 meses al diagnóstico)		35%
Manifestaciones no Comunes		Frecuencia
Prurito		< 5%
Dolor ganglionar post ingesta de alcohol		< 2%





Síndromes Paraneoplásicos	
Neurológicos (grupo más frecuente)	Degeneración Cerebelar
	Encefalitis Límbica (Síndrome de Ophelia)
	Mielopatía subaguda
	Síndrome de Guillain-Barre
	Neuropatía Motora Subaguda
	Cerebritis difusa
	Angeítis Granulomatosa
	Mielinólisis Central Pontina.
Hematológicas	Anemia Hemolítica autoinmune
	Trombocitopenia inmune
	Neutropenia autoinmune
	Aplasia Eritrocítica Pura
	Síndrome Hemofagocítico
	Eosinofilia
Renales	Glomerulonefritis de Cambios Mínimos
	Síndrome Nefrótico
Otros	Hepatitis, colangitis, vasculitis, conjuntivitis, uveítis, hipertensión, hipercalcemia, hipoglicemia, SIHAD
Fuente: Connors, J. M. Clinical Manifestations and Natural History of Hodgkin's Lymphoma. The Cancer Journal 2009, 15(2), 124–128. Smith LB. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: diagnostic pearls and pitfalls. Arch Pathol Lab Med. 2010 Oct;134(10):1434–9.	

Dos condiciones dentro del Linfoma de Hodgkin merecen especial atención por su inusual modo de presentación. En primer término, el LH coincidente con la infección por el VIH causa compromiso de órganos extranodales y síntomas B con mucha mayor frecuencia que el LH ordinario. Adicionalmente, tal compromiso extranodal puede incluir órganos inusuales como el SNC, el músculo esquelético o la pleura, y se puede dar en ausencia de infiltración esplénica. El LH que afecta a pacientes mayores por encima de los 60 o 70 años se caracteriza porque los síntomas sistémicos a la presentación como pérdida de peso y fatiga son mucho más frecuentes, así como la enfermedad subdiafragmática que pocas veces origina una masa evidente clínicamente (63).

## 7.2 Diagnóstico

### 7.2.1 Criterios diagnósticos



Los criterios diagnósticos del Linfoma de Hodgkin son clínicos, laboratoriales y principalmente histopatológicos.

**Tabla N° 17: Criterios diagnósticos del Linfoma de Hodgkin**

Criterios	Descripción
Clínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfadenopatía indolora, con mayor frecuencia a nivel cervical o supraclavicular.</li> <li>- Masa mediastinal en más del 50% de los pacientes, la cual puede ser asintomática o causar disnea, tos u obstrucción de la vena cava superior.</li> <li>- Síntomas sistémicos en 25% de los pacientes, que incluyen los Síntomas B (fiebre &gt; 38 °C , sudores nocturnos y pérdida de peso mayor al 10% del peso dentro de los 6 meses al diagnóstico).</li> <li>- Otros síntomas que pueden presentarse son: prurito, fatiga, dolor relacionado a la ingesta de alcohol.</li> </ul>
Laboratorio	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VSG elevada.</li> <li>- Eosinofilia reactiva en 15% de los pacientes.</li> <li>- Anemia.</li> </ul>
Patológicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El diagnóstico debe ser confirmado histológicamente.</li> <li>- Se debe realizar idealmente mediante la biopsia excisional de una linfadenopatía o de un órgano extraganglionar comprometido.</li> <li>- En el LH clásico la presencia de las células de Reed-Sternberg confirman el diagnóstico, mientras que en el LHPLN lo hacen la presencia de las células con predominio linfocítico (PL) también llamadas células linfocíticas e histiocíticas (L&amp;H)</li> </ul>
<p>Fuentes: Eichenauer DA et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018; 29(4):19-29. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. Lancet. 2012; 380(9844):836-47. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. CA Cancer J Clin. 2018; 68(2):116-132.</p>	



## 7.2.2 Diagnóstico diferencial

Tabla Nº 18: Diagnóstico diferencial del Linfoma de Hodgkin

Características	LH Clásico	LHPLN	LCBGD VEB+	LCBGD primario mediastinal	Linfoma de la Zona Gris	LCGA, ALK+ y ALK-
<b>Arquitectura</b>	Nodular o Difuso	Nodular	Difuso	Difuso	Nodular o Difuso	Usualmente difuso
<b>Células Neoplásicas</b>	Células de Reed-Sternberg (RS), células lacunares	Células linfocíticas e histiocíticas (L&H)	Blastos grandes atípicos, células similares a las de RS	Células lacunares, blastos grandes con citoplasma claro	Células lacunares, células similares a las de RS	Células mononucleares, células "hallmark", algunas células similares a las de RS
<b>Inmunofenotipo</b>	CD15+, CD30+, PAX-5+ (débil), CD3-, CD20-, CD45-, CD79a-, MUM1+, ALK1-, OCT2-, BOB.1-	CD20+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX-5+, CD3-, CD15-, CD30-, BOB.1+, VEB-	CD20 +/-, CD79a +/-, CD45+, CD30 +/-, CD15 +/-, LMP1+, EBNA2 +/-	CD20+, CD15-, CD30+/-, CD79a+, CD45+, PU.1+, OCT2+, PAX-5+, BOB.1+, BCL6+, MUM1 +/-	CD30+, CD15 +/-, CD 20 +/-, PAX-5+, BCL6 +/-, CD79a +/-, CD45+, ALK-, OCT2+ BOB.1+, VEB-	CD30+, CD15 +/-, CD20-, CD4+, CD45 +/-, PAX-5 -, MUM1+, LMP-1 -
<b>Fenotipo del Microambiente</b>	Linfocitos T CD4+, Linfocitos B en el LH rico en linfocitos	Linfocitos B, células dendríticas foliculares	Predominantemente Linfocitos T	Predominantemente Linfocitos T	Predominantemente Linfocitos T	Predominantemente Linfocitos T
<b>Genotipo</b>	Usualmente policlonal (Linfocitos B y T)	Policlonal (Linfocitos B y T)	Usualmente monoclonal (rearrreglo de los linfocitos B)	Usualmente monoclonal (rearrreglo de los linfocitos B)	Usualmente monoclonal (rearrreglo de los linfocitos B)	Monoclonal (rearrreglo de los linfocitos T)

Fuentes:

Fend F. Classical Hodgkin lymphoma and its differential diagnoses. Diagn Histopathol 21: 400-407, 2015.

B-Cell Lymphomas. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019.

Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018.

Dabrowska-Iwanicka A, Walewski JA. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. Curr Hematol Malig Rep. 2014;9(3):273-83.



### 7.3 Exámenes auxiliares

#### 7.3.1 Procedimientos especiales

**Tabla N° 19: Procedimientos especiales en el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin**

Procedimiento	Observaciones
<b>Biopsia incisional o excisional</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se recomienda una biopsia incisional o excisional porque provee de adecuada muestra de tejido para un análisis morfológico, inmunohistoquímico y de biología molecular</li> <li>- Debe ser de un ganglio linfático comprometido o de un órgano extraganglionar con sospecha de infiltración</li> <li>- El aspirado con aguja fina es inadecuado para el diagnóstico inicial</li> </ul>
<b>Biopsia con aguja core</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se puede considerar cuando la biopsia incisional o excisional no es posible, o para documentar recaída</li> </ul>
<b>Aspirado y Biopsia de Médula Ósea</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No está indicado en forma rutinaria en pacientes con LH clásico, con enfermedad localizada, y sin síntomas B (probabilidad de compromiso de la MO &lt; 5%)</li> <li>- En los pacientes adulto mayores, con síntomas B, citopenias y con enfermedad extraganglionar, la posibilidad de compromiso de la MO es mucho mayor</li> <li>- Los pacientes inmunodeficientes tienen un mayor riesgo de infiltración de la MO (&gt; 60%)</li> <li>- En el LHPLN la infiltración de la MO es muy rara (&lt; 1%)</li> </ul>
<b>Punción Lumbar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No está indicada como estudio diagnóstico o de estadiaje</li> <li>- El LH raramente infiltra el SNC, se ha reportado una incidencia de 0.2% a 0.5% en el escenario de recurrencia</li> </ul>
<p>Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJM, Lister A, Montoto S, et al. CNS Hodgkin lymphoma. Blood. 2008 Sep 1;112(5):1658–61. (56) Re D, Fuchs M, Schober T, Engert A, Diehl V. CNS involvement in Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 2007 Jul 20;25(21):3182. (57) Van der Walt JD. Lymphomas in the bone marrow. Diagn Histopathol . 2010 Mar 1;16(3):125–42. (52) Zhang, Qian-Yun et al. Bone Marrow Involvement by Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas. Hematol Oncol Clin N Am 23 (2009) 873 – 902.</p>	



### 7.3.2 Imágenes

#### - Tomografía espiral multicorte

La Tomografía espiral multicorte (TEM) con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis se debe incluir dentro del protocolo de estadiaje y seguimiento del Linfoma de Hodgkin debido a las siguientes ventajas que ofrece (53):

- Mide con mayor precisión las adenopatías
- Permite discriminar entre una adenopatía extensa única y un conglomerado ganglionar
- Útil para identificar mayor cantidad de adenopatías hiliares
- Permite distinguir con mayor exactitud intestino de adenopatías
- Útil para evaluar trombosis y compresión por efecto de masa
- Útil para evaluar los vasos mediastinales
- Es el examen de elección para la planificación de radioterapia

#### - Resonancia Magnética

Se considera el estudio de elección para descartar el compromiso del SNC, debido a que existe una alta captación fisiológica de FDG a nivel del cerebro que limita el uso del PET-CT a este nivel.

#### - PET-CT

##### **Rol del PET-CT en el estadiaje**

- El PET-CT es más preciso que la tomografía para el estadiaje del LH debido a su alta sensibilidad sobre todo para enfermedad extraganglionar.
- El PET-CT puede ser usado para el estadiaje en la práctica clínica, pero no se recomienda en forma rutinaria en linfomas con baja captación de FDG.
- El PET-CT puede ser útil para seleccionar el mejor lugar para biopsiar.
- La Tomografía computarizada contrastada cuando se emplea en el contexto de estadiaje o re-estadiaje debería ser usada idealmente en combinación con un PET-CT, si es que no se ha realizado previamente (54).

El PET-CT es sensible para detectar el compromiso de la médula ósea por el linfoma, con lo cual podría obviarse la necesidad de una biopsia. Así también, la captación focal en hígado y bazo es altamente sensible para corresponder a infiltración por el LH (54).

##### **Rol del PET-CT interino**

- Con respecto al estudio de imágenes a la mitad del tratamiento, el PET-CT es superior a la Tomografía computarizada para evaluar respuesta temprana (54).

##### **Rol del PET-CT al final del tratamiento**



- El PET-CT es la modalidad de imagen standard para evaluar respuesta y catalogarla como remisión en linfomas con alta captación de FDG.
- En pacientes con LH de estadio temprano y avanzado, el PET-CT tiene un valor predictivo negativo de 95 a 100% y un valor predictivo positivo de más de 90%.
- En presencia de tejido residual metabólicamente activo, en donde se considera la posibilidad de terapia de rescate, se recomienda biopsiar (54).

Los hallazgos del PET-CT deben ser reportados bajo la escala de 5 puntos (criterios de Deauville) (Ver Tabla N° 24)

**Tabla N° 20: Escala PET-CT de 5 Puntos (Criterios de Deauville)**

Score	PET-CT
1	No captación
2	Captación $\leq$ que en el Mediastino
3	Captación $>$ que en el Mediastino, pero $\leq$ que en el Hígado
4	Captación moderadamente más alta que en el Hígado
5	Captación marcadamente más alta que en el Hígado y/o presencia de lesiones nuevas
X	Nuevas áreas de captación con baja probabilidad de corresponder a linfoma

Fuente: Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. J Clin Oncol. 2014;32(27):3048-58.

Los resultados deben ser interpretados en el contexto del pronóstico del paciente, las características clínicas y otros marcadores de respuesta:

- Los scores 1 y 2 representan respuesta metabólica completa.
- El score 3 probablemente también represente respuesta metabólica completa en pacientes que estén recibiendo la terapia standard.
- El score 4 o 5 en el contexto de una reducción de la captación con respecto al PET-CT de base representa respuesta metabólica parcial; sin embargo, luego de la finalización del tratamiento significa enfermedad metabólica residual.
- El incremento de la captación hasta el score 5, un score 5 sin disminución de la captación y un nuevo foco captador compatible con linfoma representan falla al tratamiento y/o progresión de la enfermedad.



### 7.3.3 Patología clínica

**Tabla N° 21: Exámenes de laboratorio de apoyo al diagnóstico en el Linfoma Hodgkin**

Examen de laboratorio	Tipo de examen
Hematología	Hemograma Completo
	Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)
Bioquímica	Lactato Deshidrogenasa (LDH)
	Perfil Hepático
	Perfil Renal
	Calcio Iónico
Serología	Tamizaje para VIH
	Tamizaje para Hepatitis B y C
Pruebas Especiales	Pruebas de descarte de gestación para mujeres en edad reproductiva
Fuentes: Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. Clin Transl Oncol. 2015;17(12):1005-13.	



### 7.3.4 Anatomía patológica

Tabla N° 22: Características epidemiológicas y clinicopatológicas del Linfoma de Hodgkin según sus subtipos histológicos

Tipo Histológico	Epidemiología	Presentación Clínica	Asociación con el VEB	Características Patológicas
<b>Esclerosis Nodular</b>	70% de los casos de LH clásico	Enfermedad localizada que compromete la región cervical, supraclavicular o mediastinal  En 80% de los pacientes se presenta una masa mediastinal	Asociación intermedia, 10-40% de los pacientes son VEB positivos	Se caracteriza por fibrosis con densas bandas de colágeno que engrosan la cápsula del ganglio linfático y disecan a través del parénquima ganglionar ocasionando una apariencia nodular. Estas bandas de colágeno separan los nódulos de la población celular, que está compuesta típicamente por células de Reed-Sternberg dispersas en un infiltrado inflamatorio. Las células lacunares, que son células de RS que muestran retracción de la membrana citoplasmática al estar fijadas para estudio, se hallan con más frecuencia en este subtipo.
<b>Celularidad Mixta</b>	25% de los casos de LH clásico	Es común la linfadenopatía periférica y abdominal  Infiltración esplénica en 30% de los pacientes	Asociación fuerte, hasta 75% de los pacientes son VEB positivos	Se caracteriza por un borramiento difuso de la arquitectura del ganglio linfático y ausencia de fibrosis. En algunos casos, especialmente en fases tempranas de la enfermedad, este subtipo puede desarrollarse con un patrón interfolicular y algunos folículos linfoides residuales pueden estar presentes dentro del ganglio.
<b>Rico en Linfocitos</b>	5% de los casos de LH clásico  Más frecuente en hombres	La linfadenopatía periférica es común, la masa mediastinal es rara	Asociación intermedia	Este subtipo muestra a las células de RS dentro de un microambiente tumoral formado principalmente por linfocitos pequeños con ausencia variable de neutrófilos y eosinófilos. Este infiltrado celular puede tomar un patrón nodular, o de





<b>Depleción Linfocítica</b>	<1% de los casos de LH clásico	Los pacientes se presentan frecuentemente en estadios avanzados	Asociación fuerte, hasta 75% de los pacientes son VEB positivos	manera menos común, un patrón difuso. Se caracteriza por una obliteración de la arquitectura del ganglio linfático con un predominio relativo de las células neoplásicas dentro de un microambiente tumoral fibrótico. Esta fibrosis difusa puede darle al tumor una apariencia sarcomatoide.
	Mayor prevalencia en pacientes VIH positivos	Este subtipo tiene una predilección por los ganglios retroperitoneales y por los órganos intraabdominales		
<b>Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular</b>	5% de los pacientes con LH	Más del 80% de los casos se presenta con enfermedad limitada, usualmente supradiaphragmática estadio IA o IIA, y menos frecuentemente IIIA, con mínima enfermedad bulky.	Asociación nula	La arquitectura característica del LHPLN son macro folículos, formados por una malla derivada de la expansión de las células dendríticas foliculares, circundando pequeños linfocitos residuales y células neoplásicas dispersas. Las células neoplásicas de este tipo de LH son llamadas células con predominio linfocítico (PL) también conocidas como células linfocíticas e histiocíticas (L&H) o “células en popcorn” por su núcleo multilobulado y plegado. Las células PL son característicamente más pequeñas que las células de RS, y en lugar de un nucleolo único prominente, presentan varios nucleolos pequeños basofílicos.
	Más común en hombres (2:1)	A comparación del LH clásico, en el que la transformación es extremadamente rara, el LHPLN se transforma a un Linfoma de Células B Grandes Difuso (LCBGD) en aproximadamente 5% de los casos.		
	Se presenta típicamente a mediana edad.			

Fuentes: King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. *Adv Anat Pathol.* 2014 Jan;21(1):12–25. (59)

Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet.* 2012; 380(9844):836-47.

Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(2):116-132. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2018; 93(5):704-715.

Smith LB. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: diagnostic pearls and pitfalls. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 Oct;134(10):1434–9.



**Tabla N° 23: Hallazgos inmunofenotípicos en el Linfoma de Hodgkin Clásico y en el Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular**

Marcador	Linfoma de Hodgkin Clásico	Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular
CD45	-	+
CD30	+	-
CD15	+ (75% - 85%)	-
CD20	-/+ <sup>a</sup>	+
Pax5	+ débil	+
CD79a	-	+
MUM1	+	-/+ <sup>b</sup>
OCT-2	-	+
BOB.1	-	+
Cadena J	-	+
BCL6	-	+
Fascina	+	-/+

<sup>a</sup> CD20 es expresado hasta en 40% de casos de LH clásico en algunas series. Típicamente la expresión es más débil que en las células B no neoplásicas, y se presenta únicamente en un grupo de células tumorales.  
<sup>b</sup> MUM1 es típicamente negativo en las células tumorales del

Fuente: King RL, Howard MT, Bagg A. Hodgkin lymphoma: pathology, pathogenesis, and a plethora of potential prognostic predictors. Adv Anat Pathol. 2014; 21(1):12-25.

### 7.3.5 Evaluación genética

Definir el perfil mutacional del Linfoma de Hodgkin clásico contribuye a identificar mecanismos patogénicos que permitan el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, una importante limitación para la detección de mutaciones somáticas en el LH clásico es la escasez de células de Reed-Sternberg en el tejido tumoral (donde representan menos del 1 al 2% del total celular) así como la heterogeneidad intratumoral (55). En este contexto, el uso de tecnologías de secuenciamiento de alta sensibilidad como el Next Generation Sequencing (NGS) o el empleo de plasma como fuente de ADN tumoral constituye un recurso que pueda proporcionar en forma rutinaria la genotipificación del LH clásico (56).

Las técnicas de NGS han permitido identificar mutaciones en genes que conforman las dos principales vías en la linfomagénesis del LH clásico: NF-κB y JAK/STAT.

Actualmente se viene estudiando el rol de la biopsia líquida como fuente de ADN libre circulante, el cual a su vez permitiría detectar, al igual que el ADN del tejido de la biopsia diagnóstica, el patrón de mutaciones adquiridas en el LH (56).



## 7.4 Clasificación del Linfoma de Hodgkin

### 7.4.1 Clasificación histológica

La Clasificación de la OMS del 2016 de Neoplasias Linfoides Maduras, Histiocíticas y Dendríticas consigna dos tipos histológicos de Linfoma de Hodgkin: Clásico y de Predominio Linfocítico Nodular. El Linfoma de Hodgkin Clásico se subdivide a su vez en 4 tipos (57):

- Linfoma de Hodgkin de Esclerosis Nodular
- Linfoma de Hodgkin de Celularidad Mixta
- Linfoma de Hodgkin Rico en Linfocitos
- Linfoma de Hodgkin con Depleción Linfocítica

Las diferencias epidemiológicas, clínicas y patológicas de los subtipos histológicos de LH se detallan en la tabla N° 22.

### 7.4.2 Estratificación de riesgo

#### - Enfermedad Temprana

La enfermedad temprana incluye a los estadios I y II. Se clasifica en favorable y desfavorable en base a los criterios de riesgo desfavorable de diversos grupos de investigación. La enfermedad temprana favorable comprende a los estadios I y II sin factores de riesgo desfavorable. La enfermedad temprana desfavorable, por el contrario, abarca a los estadios I y II pero con alguno de los factores de riesgo desfavorable.



**Tabla Nº 24: Factores de Riesgo Desfavorables para Estadíos I y II del LH Clásico**

Factor de Riesgo	NCCN (USA)	EORTC	GHSG (Alemania)	NCIC (Canadá)	GELA (Francia)	ECOG (USA)	NCRI (Reino Unido)
Edad		≥ 50		≥ 40	≥ 45		
Sexo					Masculino		
VSG y Síntomas B	≥ 50 o cualquier síntoma B	> 50 si A; > 30 si B	> 50 si A; > 30 si B	> 50 o cualquier síntoma B	Cualquier elevación de la VSG	Cualquier síntoma B	Cualquier síntoma B
Masa mediastinal	MMR > 0.33	MTR > 0.35	MMR > 0.33	MMR > 0.33 ó > 10 cm			
Número de regiones ganglionares	> 3	> 3	> 2	> 3			
Enfermedad Extranodal			Cualquiera		Cualquiera		
Enfermedad Bulky	≥ 10 cm					≥ 10 cm	≥ 10 cm
Histología				CM o DL			
Hemoglobina					≤ 105 gr/L		
Linfocitos					≤ 0.6 x 10 <sup>9</sup> / L		

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer. GELA = Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. GHSG = German Hodgkin Study Group. NCCN = National Comprehensive Cancer Network. NCIC = National Cancer Institute of Canada. NCRI = National Cancer Research Institute.

A = No síntomas sistémicos

B = Síntomas B: fiebre sin explicación > 38 oC, sudores nocturnos, pérdida de peso mayor al 10% del peso dentro de los 6 meses al diagnóstico

CM = Celularidad Mixta

DL = Depleción Linfocítica

MMR = Razón masa mediastinal (diámetro máximo de la masa/diámetro máximo intratorácico)

MTR = Razón masa mediastinal tórax (diámetro máximo de la masa mediastinal/diámetro intratorácico a nivel de T5-T6)

VSG = Velocidad de Sedimentación Globular



## - Enfermedad Avanzada

La enfermedad avanzada comprende los estadios III y IV. El Score Pronóstico Internacional (SPI) o Score de Hasenclever permite determinar la conducta terapéutica y predecir el pronóstico en este grupo de pacientes. El Score Pronóstico Internacional comprende un grupo de factores pronósticos adversos presentes al momento del diagnóstico. Cada factor presente representa 1 punto.

**Tabla N° 25: Score Pronóstico Internacional (SPI) para enfermedad avanzada (Score de Hasenclever)**

Albúmina < 4 g/dL
Hemoglobina < 10.5 g/dL
Varón
Edad ≥ 45 años
Estadio IV
Leucocitosis (cifra de glóbulos blancos en un mínimo de 15,000/mm <sup>3</sup> )
Linfocitopenia (conteo de linfocitos en menos del 8% del total de leucocitos, y/o cifra de linfocitos menor a 600/mm <sup>3</sup> )
Fuente: Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. NEJM 1998; 339(21):1506-14.

## 7.5 Estadificación del Linfoma de Hodgkin

**Tabla N° 26: Estadiaje del Linfoma Hodgkin**

Estadio	Descripción
I	Compromiso de una sola región ganglionar.
IE	Compromiso localizado de un único órgano o región extralinfática
II	Compromiso de dos o más regiones ganglionares al mismo lado del diafragma
IIIE	Compromiso de una región ganglionar con extensión extralinfática contigua, con o sin compromiso de otras regiones ganglionares al mismo lado del diafragma.
III	Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma
IIIE	Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañado del compromiso localizado de un órgano o región extralinfática asociada



<b>III<sub>s</sub></b>	Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañado del compromiso del bazo
<b>III<sub>E+S</sub></b>	Compromiso de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma acompañado del compromiso localizado de un órgano o región extralinfática asociada y del bazo
<b>IV</b>	Compromiso diseminado de uno o más órganos extralinfáticos con o sin compromiso ganglionar asociado, o compromiso aislado de un órgano extralinfático con compromiso ganglionar a distancia (no regional)

A: No síntomas sistémicos presentes  
 B: fiebre sin explicación > 38 °C, sudores nocturnos, pérdida de peso mayor al 10% del peso dentro de los 6 meses al diagnóstico  
 En el Linfoma Hodgkin se emplea la categoría A o B junto con el estadio.  
 Adaptación de:  
 Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res 1971;31(11):1860-1.

**Tabla N° 27: Definición de Regiones Ganglionares**

Ubicación	Ann Arbor	EORTC	GHSG
<b>Cervical y Supraclavicular derecha</b>			
<b>Infraclavicular y Subpectoral derecha</b>			
<b>Axilar derecha</b>			
<b>Cervical y Supraclavicular izquierda</b>			
<b>Infraclavicular y Subpectoral izquierda</b>			
<b>Axilar izquierda</b>			
<b>Mediastinal</b>			
<b>Hiliar derecha</b>			
<b>Hiliar izquierda</b>			
<b>Total</b>	9	5	5

Fuente: Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018.



## 7.6 Manejo según nivel de complejidad y capacidad resolutive

### 7.6.1 Manejo multidisciplinario

#### A. Principios de tratamiento sistémico

Los pacientes con LH clásico pueden dividirse en los siguientes escenarios de manejo:

- LH clásico EC IA-IIA de riesgo favorable
- LH clásico EC I-II de riesgo desfavorable
- LH clásico EC III-IV

El grupo de expertos estuvo de acuerdo en coger los criterios considerados por el grupo de estudio de Linfoma de Hodgkin Alemán (GHSG) e incluir como un factor de riesgo la presencia de masa bulky de cualquier localización, para definir el riesgo de los pacientes con LH con enfermedad temprana (58).

**Tabla N° 28: Factores de riesgo a considerar para valoración de riesgo en pacientes con Linfoma de Hodgkin con enfermedad temprana.**

<b>Factores de riesgo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 2 sitios ganglionares de enfermedad.</li> <li>- Extensión extraganglionar.</li> <li>- Masa mediastinal que mida <math>\geq \frac{1}{3}</math> diámetro torácico máximo.</li> <li>- VSG <math>\geq 50</math> mm/h (&lt;30 mm/h si hay síntomas B).</li> <li>- Masa bulky (<math>\geq 10</math> cm) de cualquier localización.</li> </ul>
Se considera riesgo favorable: Ningún factor de riesgo. VSG: velocidad de sedimentación globular.	

En objetivo del tratamiento es controlar la enfermedad y minimizar las complicaciones tardías, por lo que ha habido un cambio gradual en los regímenes de tratamiento, incluyendo una disminución considerable en las dosis y volúmenes de radiación; así como, el uso de quimioterapia multiagente en combinación con radioterapia (permitiendo la administración de pocos ciclos de y drogas menos tóxicas), especialmente en aquellos pacientes que tienen alto riesgo de efectos tardíos de la RT (mujeres jóvenes y riesgo de cáncer de mama).

#### - Principios de tratamiento en LH clásico EC I y II.

La RT sola fue considerada como el estándar de tratamiento en pacientes con LH clásico temprano por muchas décadas (59). Sin embargo, su efecto tóxico a largo plazo asociado con las altas dosis de radiación vertidos en campos amplios de tratamiento, incrementan el riesgo de enfermedad cardíaca, disfunción pulmonar y neoplasias secundarias (60). Con la incorporación de los regímenes de quimioterapia utilizados en el manejo de la enfermedad avanzada, en el tratamiento de la enfermedad temprana, la modalidad de tratamiento combinado (QT/RT) reemplazó a la RT sola como tratamiento de elección en pacientes con LH clásico con enfermedad temprana.

#### - Principios de tratamiento en LH clásico EC III y IV.

El tratamiento se basa principalmente en quimioterapia, la modalidad de tratamiento combinado con RT solo es recomendado en pacientes con enfermedad Bulky y es utilizado



en pobres respondedores a quimioterapia. Los diferentes esquemas de tratamiento se proponen en el listado de recomendaciones.

- **Reevaluación interina de la enfermedad.**

Luego de 2 ciclos de QT estándar el paciente debe contar con reevaluación de enfermedad con PET/CT para continuar tratamiento según el resultado de PET, considerando un PET negativo aquellos con Deauville 1-2 y PET positivo, los de Deauville 3-5.

Los pacientes con PET positivo al final del tratamiento planificado deberían contar con biopsia, en la medida de lo posible, de ser positiva deben ser manejados como enfermedad refractaria.

- **Principios de tratamiento sistémico en pacientes adultos > 60 años.**

Los regímenes de tratamiento para este grupo de pacientes deben contar con reducción de dosis, menor toxicidad y mortalidad (61–64).

Debido a la toxicidad pulmonar secundaria de la Bleomicina, esta debe ser utilizada con precaución, ya que no es bien tolerada en pacientes ancianos, reportándose discontinuación de tratamiento hasta en 36% de pacientes adultos > 60 años debido a toxicidad pulmonar (65). Por ello, se proponen esquemas de tratamiento sin Bleomicina o con menor exposición al mismo.

- **Principios de tratamiento sistémico en pacientes con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario.**

Para el manejo de la enfermedad recurrente o refractaria debe entenderse 2 escenarios:

- Enfermedad primariamente refractaria: los pacientes con enfermedad primariamente refractaria, definida como progresión o no respuesta durante el tratamiento de inducción o durante los 90 días de completado el tratamiento (20). Un tratamiento de segunda línea seguido de TPH autólogo puede producir remisiones durables en aproximadamente la mitad de los pacientes.
- Enfermedad recurrente: los pacientes con LH recurrente después de tratamiento previo con quimioterapia son generalmente tratados con QT convencional combinado con RT o altas dosis de QT y TPH autólogo con o sin RT. La elección del tratamiento es generalmente basado en sus características pronósticas.

La confirmación histológica con biopsia está recomendado antes de iniciar el tratamiento de rescate. El tratamiento comúnmente está basado en quimioterapia convencional o altas dosis de quimioterapia asociado o no a RT.

Para lograr un control prolongado de la enfermedad luego de la QT de rescate, debe apoyarse de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH autólogo). Por otro lado, cuando los pacientes no logran respuesta y se agotan los esquemas de tratamiento estándar, los pacientes deben manejarse con tratamiento paliativo.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo.**

Las dosis altas de QT y el TPH autólogo es generalmente recomendado en pacientes con:





- LH recurrente o refractario, especialmente en aquellos con recurrencia temprana (< 12 meses después del tratamiento) o falla a la terapia de inducción, segundas recurrencia después de un tratamiento convencional a la primera recurrencia o recaída diseminada inclusive a > 12 meses.
- **Mantenimiento posterior a TPH autólogo.**

Los pacientes con LH recurrente o refractario de alto riesgo se pueden beneficiar de tratamiento de mantenimiento post-TPH con Brentuximab (66). La guía del NCCN propone que los pacientes con 2 o más de los siguientes factores de riesgo son considerados de alto riesgo, por lo que se benefician de mantenimiento con Brentuximab: duración de la remisión < 1 año, compromiso extranodal, PET positivo al momento del TPH, síntomas B y/o > 1 terapia de rescate (67). Sin embargo, el valor de este abordaje en pacientes que han recibido previamente Brentuximab Vedotin es desconocido.

- **Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico.**

El TPH alogénico con acondicionamiento mieloablativo ha sido asociado con bajas tasas de recurrencia en pacientes con enfermedad recurrente o refractaria; sin embargo, la tasa de mortalidad relacionada a trasplante puede ser mayor al 50%, y aunque un condicionamiento de intensidad reducida muestra menores tasas de mortalidad; aún se considera un abordaje ofertable solo en pacientes muy seleccionados (68,69).

- **Inmunoterapia**

Se recomienda el uso de Checkpoint inhibitors (CPI) en los pacientes con LH recurrente o refractario en las condiciones (67):

- Los CPI son recomendados en pacientes con LH clásico recurrente o en progresión después de TPH autólogo con o sin exposición a Brentuximab vedotin.
- Los CPI son también un opción en pacientes con LH clásico recurrente o refractario que no son candidatos a TPH autólogo por comorbilidades o falla a segunda línea de QT.
- Posterior al TPH alogénico, los pacientes pueden recibir o Nivolumab o Pembrolizumab. Existen datos limitados respecto al uso de CPI posterior a TPH alogénico; el uso de CPI debe ser utilizado con precaución antes de TPH alogénico debido al incremento de riesgo de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y otras complicaciones inmunológicas.

## **B. Principios del tratamiento con radioterapia**

A continuación se citan algunas consideraciones para el tratamiento con RT en el LH según la NCCN v3.2018:

Las tecnologías avanzadas de RT como RT de intensidad modulada (IMRT)/ terapia en arco volumétrico (VMAT), RT guiada por imágenes o terapia de protones ofrecen ventajas clínicas significativas en lugares específicos con compromiso de organos importante, tales como el corazón, pulmones, riñones, médula espinal, esofago, arteria carotídea, médula ósea, mamas, estómago, tejidos blandos/ músculos, glándulas salivales; así mismo disminuyen el riesgo de daño agudo y tardío de órganos normales; consiguiéndose el objetivo más importante en lo referente a control local del tumor.



En el manejo del linfoma de Hodgkin mediastinal, está recomendado el uso de la tomografía 4D para la simulación y la adopción de estrategias para hacer frente al movimiento respiratorio y minimizar la dosis administrada a órganos de riesgo, especialmente con técnicas de respiración profunda y RT guiada por imágenes durante la administración del tratamiento.

### **Dosis de RT al sitio involucrado (ISRT)**

Modalidad de tratamiento combinado:

- Enfermedad no bulky (EC I y II) FAVORABLE : 20-30 Gy ISRT (si es tratado con ABVD); 1.8-2.0 Gy por fracción. Se debe considerar la dosis de 20 Gy posterior a 2 cursos de ABVD como suficiente si el paciente tiene enfermedad en EC I-IIA con una VSG < 50, no lesiones extraganglionares y solo uno o dos regiones ganglionares comprometidos. .
- Enfermedad no bulky (EC IB-IIB) DESFAVORABLE : 30 Gy ISRT; 1.8-2.0 Gy por fracción.
- Sitios de enfermedad bulky (todos los estadios): 30-36 Gy ISRT ; 1.8-2.0 Gy por fracción.
- Sitios de respuesta parcial a quimioterapia: 36-45 Gy ISRT.

ISRT monoterapia (infrecuente, excepto por LHPLN):

- Regiones comprometidas: 30-36 Gy (la dosis de 30 Gy es principalmente usada en LHPLN); 1.8-2.0 Gy por fracción
- Regiones no comprometidas: 25-30 Gy; 1.5-2.0 Gy por fracción. La administración de ISRT para LHPLN incluye la extensión a ganglios no comprometidos inicialmente relevantes.
- RT paliativa: 4-30 Gy.

### **Volúmenes de RT**

El ISRT está recomendado como campo apropiado de tratamiento en LH:

- El planeamiento del ISRT requiere simulación basada en tomografía computarizada.
- La incorporación de imágenes modernas como PET-CT y RMN a menudo refuerza la determinación del volumen de tratamiento.

Los sitios objetivos de la ISRT involucran los lugares donde se ubican los ganglios comprometidos.

El volumen del tumor pre-QT o pre-biopsia provee la base para la determinación del volumen clínico objetivo.

Para los LHPLN, a menudo tratados con solo RT, el tratamiento debe ser extendido a los sitios con PET positivo o con presencia de adenopatías comprometidas

Los posibles movimiento del objetivo secundarias a la respiración, determinados con la tomografía 4D o fluoroscopia deben influenciar en el volumen final a considerar.

El plan de tratamiento puede ser diseñado usando técnicas convencionales, 3-D conformacional o IMRT, evitando la exposición al tejido normal.

El tratamiento de la enfermedad extranodal debe ser individualizado:

- Extensión a la pared torácica debe realizarse un esfuerzo para incluir las regiones comprometidas iniciales de la pared torácica para definir las dosis.
- Las áreas con extensión dentro del pulmón, mediastino o la región hiliar pueden ser tratadas con bajas dosis de RT (15 Gy), a menos que el volumen relativo sea pequeño.
- La efusión pleural o pericárdica no están incluidos en el volumen total tumor. El compromiso pericárdico nodular puede ser incluido considerando la tolerancia cardíaca.



- La presencia de enfermedad ósea vertebral es indicativa de que toda la vértebra debe ser generalmente tratada.

## 7.6.2 Tratamiento

### A. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico.

#### i. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC IA, IIA de riesgo favorable.

1. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II CALGB 50604 fue diseñado para determinar si los pacientes con Linfoma Hodgkin de estadio temprano con PET/CT interino negativo (Deauville 1-3) pueden ser tratados con un corto curso de ABVD sin radioterapia asociada. El estudio enroló, entre Mayo del 2010 y Febrero del 2013, 149 pacientes de 18 a 58 años con LH de estadios I ó II de riesgo favorable (40% según GSHG y 59% según EORTC) o desfavorable sin enfermedad bulky (60% según GSHG y 41% según EORTC). Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de ABVD luego de lo cual fueron sometidos a un PET/CT interino de control. Los pacientes que tuvieron PET/CT negativo (135/149, 91%) recibieron 2 ciclos adicionales de ABVD, mientras que los pacientes que tuvieron PET/CT positivo (14/149, 9%) recibieron 2 ciclos de BEACOPP escalado y radioterapia en el campo comprometido. El objetivo primario del estudio fue determinar la SLP a los 3 años para el grupo con PET/CT interino negativo. Luego de una media de seguimiento de 3.8 años, la SLP a los 3 años para todos los pacientes fue de 89%. Sin embargo, el análisis según el resultado del PET/CT interino mostró una SLP a los 3 años de 91% para los pacientes con PET/CT negativo y de 66% para los pacientes con PET/CT positivo. Asimismo, la tasa de respuestas completas fue de 97% y 85% para los pacientes con PET/CT interino negativo y positivo, respectivamente. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en SLP entre los subgrupos de riesgo (GSHG ó EORTC). El análisis de eventos adversos reveló que el grupo que recibió 4 ciclos de ABVD (PET/CT negativo) tuvo como toxicidad hematológica grado 3 ó 4 más frecuente a la neutropenia (70%), mientras que las toxicidades no hematológicas grado 3 ó 4 más comunes fueron náuseas y vómitos (6%). Los autores concluyeron que 4 ciclos de ABVD proporcionan remisiones duraderas en la mayoría de pacientes con LH de estadio temprano sin enfermedad bulky y con PET/CT interino negativo (78).

2. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, **se recomienda** ABVD por 1 ciclo adicional seguido de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CENETEC) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo por objetivo evaluar si la RT puede ser omitida sin perjudicar la SLP en pacientes con PET negativo luego de 2 ciclos de QT (ABVD) o del tratamiento combinado estándar (QT+RT) en pacientes con Linfoma Hodgkin EC I y II previamente no tratados entre los 15 a 70 años. Este análisis incluyó 1950 pacientes de riesgo favorable (no evidencia de cualquiera de los siguientes factores de riesgo: edad  $\geq$  50 años, masa mediastinal grande con un tamaño de al menos un tercio del diámetro máximo del tórax, enfermedad extranodal, compromiso de 3 o más áreas nodales, VSG  $>$ 50 y  $>$ 30 con síntomas B) y desfavorable (al menos un factor citado previamente). Los pacientes del grupo de riesgo favorable fueron randomizados en el brazo control a recibir 2 ciclos de ABVD y evaluación con PET seguido de 1 ciclo de ABVD y RT a 30 Gy (+6 Gy), mientras que los pacientes del brazo de estudio recibieron 2 ciclos de ABVD luego del cual, aquellos con PET negativo recibieron 2 ciclos adicionales de ABVD y aquellos con PET positivo recibieron 2 ciclos de BEACOPPesc y RT a 30 Gy (+6 Gy). En el subgrupo de pacientes con PET negativo y riesgo favorable (n=465), después de



una mediana de seguimiento de 5 años, se reportaron un total de 33 eventos para la SLP, 2 recayeron en el brazo de ABVD + RT versus 30 que recayeron y una muerte por causa no relacionada a LH en el brazo de sólo ABVD. La SLP a 5 años en la población con intención a tratar fueron 99% y 87.1% en el brazo de ABVD + RT y en el brazo de sólo ABVD, respectivamente, con HR 15.8 (IC 95% 3.8-66.1) favor de ABVD + RT. La no inferioridad de esta comparación no pudo ser demostrada, ya que el límite superior del intervalo de confianza al 95% fue estimado con un HR 66.07, el cual excedió al margen de no inferioridad preespecificado. En el brazo de ABVD y RT, ningún paciente presentó recaída exclusivamente en ganglios previamente comprometidos, un paciente presentó recaída en ganglios previamente no comprometidos y uno en ambos; mientras que en el brazo de solo ABVD, 22 pacientes experimentaron recaída exclusivamente en ganglios previamente involucrados, 5 en ganglios no previamente comprometidos y 3 en ambos. La tasa de sobrevida a 5 años fueron 100% vs 99.6% para ABVD + RT y sólo ABVD, respectivamente. Una de las conclusiones de este estudio fue que los pacientes con PET negativo, la no inferioridad de solo ABVD no pudo ser demostrada y la omisión de RT puede incrementar el riesgo de recaída en pacientes con LH de riesgo favorable (70). El estudio fase III RAPID evaluó pacientes con LH EC IA y IIA sin factores de riesgo desfavorables sin enfermedad bulky mediastinal de reciente diagnóstico, estos pacientes recibieron 3 cursos de ABVD y tuvieron evaluación de enfermedad con PET/CT. Los pacientes con PET/CT negativo fueron randomizados a recibir RT en el campo involucrado o no tratamiento adicional y por otro lado, lo pacientes con PET positivo recibieron 4 cursos de ABVD y RT. Este estudio tuvo por objetivo evaluar la no inferioridad de omitir RT, considerando una diferencia en la SLP a 3 años de 7% o más asumiendo una SLP de 95% en el grupo de radioterapia. Un total de 602 pacientes con una mediana de edad de 34 años, fueron reclutados y 571 tuvieron evaluación de enfermedad con PET/CT. cuatrocientos veintiséis pacientes tuvieron un PET negativo, de los cuales 420 fueron asignados al brazo de estudio (209 en el grupo de RT y 211 a no tratamiento adicional). Con una mediana de 60 meses de seguimiento, la SLP a 3 años fue 94.6% en el grupo de RT y 90.8% en el grupo que no recibió tratamiento adicional, con una diferencia de riesgo absoluto de -3.8% (IC 95%, -8.8-1.3). Los resultados de este estudio no mostró la no inferioridad de la estrategia de no administrar tratamiento adicional luego de 3 cursos de QT con respecto a la SLP a 3 años.

3. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, **se sugiere RT** como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 2, ACR) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III HD10 tuvo como objetivo evaluar la posibilidad de reducir la intensidad del tratamiento en Linfoma de Hodgkin de estadio temprano y riesgo favorable. El estudio randomizó 1370 pacientes en 4 grupos de tratamiento: 4 cursos de Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD) seguidos de radioterapia con 30 Gy (n=298), 4 cursos de ABVD seguidos de radioterapia con 20 Gy (n=298), 2 cursos de ABVD seguidos de radioterapia con 30 Gy (n=295), o 2 cursos de ABVD seguidos de radioterapia con 20 Gy (n=299). El objetivo primario fue la ausencia de falla al tratamiento. Los objetivos secundarios fueron sobrevida global (SG), sobrevida libre de progresión (SLP), respuesta completa y toxicidad del tratamiento. Con respecto a los resultados de la comparación de los dos esquemas de quimioterapia en el objetivo primario, la tasa de ausencia de falla al tratamiento a 5 años fue de 93% (IC al 95%, 90.5 a 94.8) para 4 cursos de ABVD y de 91.1% (IC 95%, 88.3 a 93.2) para 2 cursos. Sin embargo, al momento de comparar ambos tratamientos no se obtuvieron diferencias significativas, HR de 1.17 (IC al 95%, 0.82 a 1.67). De la misma forma, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ni en sobrevida global (HR de 1.02, IC 95%, 0.61 a 1.72) ni en sobrevida libre de progresión (HR de 1.22, IC al 95%, 0.85 a 1.77). En lo referente a los hallazgos de la evaluación los dos esquemas de radioterapia, se obtuvo una tasa de ausencia de falla al tratamiento a los 5 años de 93.4% (IC 95% 91.0 a 95.2) en el grupo de 30 Gy, y de 92.9% (IC 95% 90.4 a 94.8) en el grupo de 20 Gy. La comparación entre ambos esquemas no mostró diferencia significativa, HR de 1.00 (IC 95% 0.68 a 1.47). Asimismo no se obtuvieron diferencias significativas ni en sobrevida global, HR de 0.86 (IC 95%, 0.49 a 1.53) ni en sobrevida libre de



progresión, HR de 1.01 (IC 95%, 0.68 a 1.48). El análisis multivariado, que incluyó la edad, el compromiso infradiaphragmático y el tipo de tratamiento, no evidenció una interacción significativa entre el número de cursos de quimioterapia y la dosis de radioterapia. En lo concerniente al perfil de efectos adversos, el 51.7% de los pacientes que recibieron 4 cursos de ABVD presentaron como mínimo un evento de toxicidad severa (grado 3 o 4), mientras que en el grupo que recibió sólo 2 cursos, lo presentaron en 33.2%. Las toxicidades más frecuentes fueron: alopecia y toxicidad hematológica. De igual forma, casos de toxicidad severa fueron observados más frecuentemente en el grupo que recibió 30 Gy de radioterapia (8.7%) en comparación con los que recibieron 20 Gy (2.9%). En conclusión, en pacientes con Linfoma de Hodgkin estadio temprano de riesgo favorable, el tratamiento con dos cursos de ABVD seguidos de 20 Gy de radioterapia es tan efectivo y menos tóxico que cuatro cursos de ABVD seguidos de 30 Gy de radioterapia (66). El estudio fase III HD16 tuvo como objetivo evaluar la posibilidad de omitir la radioterapia de consolidación en pacientes con Linfoma de Hodgkin estadio temprano de riesgo favorable con PET/CT negativo luego de 2 cursos de ABVD. Asimismo se analizó el impacto del PET/CT en el pronóstico de los pacientes que recibieron la terapia standard de 2 cursos de ABVD más 20 Gy de radioterapia (tratamiento combinado). Se randomizaron 1150 pacientes en dos brazos: 2 cursos de ABVD seguidos de 20 Gy de radioterapia sin importar el resultado del PET/CT de reevaluación post quimioterapia y 2 cursos de ABVD seguidos de reevaluación con PET/CT y posterior radioterapia con 20 Gy de ser éste positivo. El objetivo primario fue SLP. El objetivo secundario fue Sobrevida Global (SG). El estudio fue diseñado para excluir una inferioridad del 10% o más en la SLP a los 5 años en la comparación entre el grupo que recibió quimioterapia sola y el grupo que recibió tratamiento combinado, ambos con PET/CT negativo. Un Deauville score de 1 ó 2 fue definido como negativo. De los 628 pacientes con PET/CT negativo que participaron en el análisis de no inferioridad, 328 recibieron 2 cursos de ABVD seguidos de 20 Gy de radioterapia y 300 sólo 2 cursos de ABVD. De este grupo, los resultados en SLP a los 5 años fueron 93.4% para el brazo de tratamiento combinado y 86.1% para el brazo de quimioterapia sola (diferencia de 7.3%, IC 95% 1.6% - 13.0%) con un HR de 1.78 (IC 95% 1.02 - 3.12) que incluía el margen de no inferioridad de 3.01. En lo concerniente a SG a los 5 años, en el grupo de tratamiento combinado la SG fue de 98.1%, mientras que en el de quimioterapia sola fue 98.4%. De los 693 pacientes asignados a recibir tratamiento combinado, 353 tuvieron PET/CT negativo y 340 positivo. La SLP a los 5 años fue de 93.2% para el grupo que tuvo PET/CT negativo y de 88.1% para el grupo que tuvo PET/CT positivo. Cuando se usó el score Deauville 4 como punto de corte para definir la positividad del PET, la diferencia de la SLP entre ambos grupos fue más pronunciada: 93.1% para el brazo de PET/CT negativo y 80.1% para el brazo de PET/CT positivo. En conclusión, en el Linfoma de Hodgkin de estadio temprano y riesgo favorable, la radioterapia no puede ser omitida con seguridad del tratamiento combinado standard a pesar de tener un PET/CT post quimioterapia negativo. Un PET/CT positivo luego de dos cursos de ABVD representa un factor de riesgo para SLP en pacientes tratados con la terapia combinada estándar, particularmente cuando un score Deauville de 4 se considera como punto de corte para positividad (71).

4. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), **se recomienda** ABVD por 2 ciclos adicionales y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo por objetivo confirmar si la evaluación de la respuesta temprana en LH con PET/CT permite mejorar la selección de pacientes que requieran una reducción o un aumento de la intensidad del tratamiento. El estudio reclutó, entre Noviembre del 2006 y Junio del 2011, 1950 pacientes con Linfoma de Hodgkin EC I y II, no tratados, entre 15 y 70 años. Se enrolaron pacientes tanto de riesgo favorable (no evidencia de cualquiera de los siguientes factores de riesgo: edad  $\geq$  50 años, masa mediastinal con un tamaño de al menos un tercio del diámetro máximo del tórax, compromiso de más de 3 áreas ganglionares, VSG  $\geq$  50 o VSG  $\geq$  30 con síntomas B) como desfavorable (al menos un factor citado previamente). Los pacientes del grupo de riesgo favorable recibieron 2 ciclos de ABVD luego de lo cual fueron sometidos a PET/CT interino control. Todos los pacientes con PET/CT positivo (n = 361) fueron randomizados a uno de dos brazos de tratamiento, el brazo estándar (n = 192) consistente en uno (riesgo favorable) o dos (riesgo desfavorable) ciclos adicionales de ABVD





seguidos de RT, y el brazo experimental (n = 169), consistente en dos ciclos de BEACOPP escalado seguidos de RT (tanto para los de riesgo favorable como desfavorable). Luego de una media de seguimiento de 4.5 años se obtuvieron los siguientes resultados en los pacientes con PET/CT positivo. La SLP a los 5 años fue de 77.4% para el grupo que recibió ABVD más RT y de 90.6% para el grupo que recibió BEACOPP escalado más RT (HR 0.42, IC 95% 0.23 - 0.74, p = 0.002). Por su parte, la SG a los 5 años fue de 89.3% y de 96.0% para el grupo de ABVD más RT y para el grupo de BEACOPP escalado más RT, respectivamente (HR 0.45, IC 95% 0.19 - 1.07, p = 0.062). Con respecto a los eventos adversos, en el grupo de PET positivo, los pacientes que recibieron BEACOPP escalado + RT presentaron mayor incidencia de toxicidad hematológica grado 3 ó 4 a comparación de los pacientes que recibieron ABVD + RT: neutropenia (53.5% vs 30.3%), anemia (4.9% vs 0.0%) y trombocitopenia (19.7% vs 0.0%). De igual forma, los episodios de neutropenia febril grado 3 ó 4 y las infecciones sin neutropenia fueron mayores en el grupo de BEACOPP escalado + RT: 23.9% versus 1.1% y 5.6% versus 1.1%, respectivamente. El estudio concluyó que en pacientes con LH de riesgo favorable y PET/CT positivo luego de 2 ciclos de ABVD, el dar 2 ciclos adicionales de ABVD más RT otorga una SG similar que el dar 2 ciclos de BEACOPP escalado más RT, pero con una SLP significativamente mayor para este último régimen. La incidencia de toxicidad fue mayor con el régimen de BEACOPP escalado más RT. Considerando los hallazgos en SG y en perfil de toxicidad, la NCCN recomienda 2 ciclos de ABVD seguidos de RT como una opción de tratamiento en este escenario (72).

5. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), **se recomienda** BEACOPPesc por 2 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo por objetivo evaluar si la RT puede ser omitida sin perjudicar la SLP en pacientes con PET negativo luego de 2 ciclos de ABVD comparado con la modalidad de tratamiento combinado estándar en pacientes con Linfoma Hodgkin EC I y II previamente no tratados entre los 15 a 70 años. Este análisis incluyó 1950 pacientes de pronóstico favorable (no evidencia de cualquiera de los siguientes factores de riesgo: edad  $\geq$  50 años, masa mediastinal grande con un tamaño de al menos un tercio del diámetro máximo del tórax, enfermedad extranodal, compromiso de 3 o más áreas nodales, VSG  $>$ 50 y  $>$ 30 con síntomas B) y desfavorable (al menos un factor citado previamente). Los pacientes del grupo de riesgo favorable fueron randomizados en el brazo control a recibir 2 ciclos de ABVD y evaluación con PET seguido de 1 ciclo de ABVD y RT a 30 Gy (+6 Gy), mientras que los pacientes del brazo de estudio recibieron 2 ciclos de ABVD luego del cual, aquellos con PET negativo recibieron 2 ciclos adicionales de ABVD y aquellos con PET positivo recibieron 2 ciclos de BEACOPPesc y RT a 30 Gy (+6 Gy). En general, los pacientes con PET positivo (n=361), luego de una mediana de seguimiento de 4.5 años, presentaron 57 eventos relacionados a la SLP. La SLP a 5 años en el grupo ITT fue 77.4% (IC95%, 70.4-82.9) y 90.6% (IC 95%, 84.7-94.3) en el grupo de ABVD+RT y BEACOPPesc + RT, respectivamente, con HR 0.42 (IC 95%, 0.23-0.74, p=0.002) a favor de BEACOPPesc + RT. En el grupo de ABVD + RT, 23 pacientes experimentaron recaída exclusivamente en ganglios comprometidos previamente, 8 en ganglios no comprometidos previamente y 5 en ambos; mientras que en el grupo de BEACOPPesc + RT, 7 pacientes experimentaron recaída exclusivamente en ganglios comprometidos previamente, 4 en ganglios previamente no comprometidos y 2 en ambos. La SG a 5 años fueron 89.3% versus 96% para el grupo de ABVD + RT y BEACOPPesc + RT, respectivamente, con HR 0.45 (IC 95%, 0.19-1.07; p=0.062). Respecto a la toxicidad, en el grupo de pacientes con PET positivo, los pacientes con BEACOPPesc + RT presentaron mayor porcentaje de toxicidad grado 3-4 de tipo hematológica comparado con el grupo de ABVD + RT: neutropenia (53.5% vs 30.3%), anemia (4.9% vs 0.0%) y trombocitopenia (19.7% vs 0.0%). Los episodios de neutropenia febril grado 3 - 4 se presentaron en el 23.9% versus 1.1% de los pacientes, mientras que las infecciones sin neutropenia se presentaron en 5.6% vs 1.1%, respectivamente. Cuatro meses después de finalizado la quimioterapia, un paciente murió de neumonía en el brazo de BEACOPPesc. En general, se reportaron 42 segundas neoplasias (72). Este estudio concluye que en pacientes con LH temprano de riesgo favorable con PET positivo luego de 2 ciclos de ABVD, BEACOPPesc muestra una mejorar la SLP, respecto a ABVD.



## ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable.

6. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo como objetivo secundario evaluar si el tratamiento intensificado con BEACOPP escalado luego de 2 cursos de ABVD podría mejorar los resultados en los pacientes con PET/CT de reevaluación temprana (PET/CT interino) positivo. En el estudio participaron 1950 pacientes entre 15 y 70 años con Linfoma de Hodgkin clásico, con enfermedad supradiagnóstica estadios I y II. Se reclutaron pacientes con enfermedad temprana favorable y desfavorable según los criterios del EORTC: edad  $\geq 50$  años,  $> 3$  áreas ganglionares comprometidas, razón mediastino - tórax  $\geq 0.35$ , VSG  $\geq 50$  sin síntomas B, VSG  $\geq 30$  con síntomas B. Los pacientes fueron randomizados 1:1 en dos brazos: tratamiento combinado (brazo estándar) o tratamiento adaptado al resultado del PET/CT interino (brazo experimental). Todos los pacientes recibieron inicialmente 2 cursos de ABVD, luego de lo cual se les realizó un PET/CT control (PET/CT interino). En el brazo standard, los pacientes con PET/CT control negativo recibieron uno (pacientes con riesgo favorable) o dos (pacientes con riesgo desfavorable) cursos adicionales de ABVD seguidos de radioterapia. En el brazo experimental, los pacientes con PET/CT control negativo recibieron 2 (riesgo favorable) o 4 (riesgo desfavorable) cursos adicionales de ABVD, más no radioterapia. El objetivo primario fue sobrevida libre de progresión (SLP). Con respecto a los resultados, en el brazo con riesgo favorable y PET/CT interino negativo, la SLP a los 5 años fue de 99.0% en el grupo que recibió ABVD más radioterapia y de 87.1% en el grupo que sólo recibió ABVD, con un HR de 15.8 (IC 95%, 3.8 a 66.1) a favor del tratamiento combinado. En el brazo con riesgo desfavorable y PET/CT interino negativo, la SLP a los 5 años fue de 92.1% y de 89.6% en los grupos que recibieron ABVD más radioterapia y ABVD sólo, respectivamente, con un HR de 1.45 (IC 95%, 0.8 a 2.5) a favor del grupo que recibió ABVD más radioterapia. De otro lado, en los pacientes con PET/CT interino positivo, tanto de riesgo favorable como desfavorable, la SLP a los 5 años fue de 77.4% para el grupo que recibió ABVD más radioterapia, y de 90.6% para el grupo que recibió BEACOPP escalado seguido de radioterapia, con un HR de 0.42 (IC 95%, 0.23 a 0.74) a favor de este último grupo. Asimismo, las tasas de SG a los 5 años fueron de 89.3% y 96.0% para los grupos que recibieron ABVD más radioterapia y BEACOPP escalado más radioterapia, respectivamente, con un HR de 0.45 (IC 95%, 0.19 a 1.07,  $p = 0.062$ ) (72). Finalmente, este estudio muestra que la reevaluación interina con PET/CT puede tener un rol pronóstico en el manejo de los pacientes con LH al poder dirigir el manejo subsecuente.

7. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 1-2 luego 2 ciclos de ABVD, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Score delphi 8, ACR) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo por objetivo evaluar si la RT puede ser omitida sin perjudicar la SLP en pacientes con PET negativo luego de 2 ciclos de ABVD comparado con la modalidad de tratamiento combinado estándar (ABVD + RT) en pacientes con Linfoma Hodgkin EC I y II previamente no tratados entre los 15 a 70 años. Este análisis incluyó 1950 pacientes de pronóstico favorable y desfavorable (con al menos con uno de los siguientes factores de riesgo: masa mediastinal bulky ( $\geq$  un tercio del diámetro transversal máximo), compromiso extraganglionar, VSG  $\geq 50$  y  $\geq 30$  si síntomas B o  $\geq 3$  ganglios involucrados). Los pacientes de riesgo desfavorable luego de 2 cursos de ABVD y toma de PET recibieron como tratamiento estándar 2 ciclos adicionales de ABVD seguido de RT; mientras que, el grupo experimental, de contar con PET negativo recibió 4 cursos de ABVD y aquellos con PET positivo



recibieron 2 cursos de BEACOPP dosis escalada seguido de RT. En general, los resultados fueron reportados, según los resultados del PET; en el grupo de pacientes con PET negativo y con riesgo desfavorable (n=594) después de una mediana de seguimiento de 5.1 años, la SLP a 5 años fueron de 92.1% (IC 95%, 88-94.8) en el grupo de ABVD + RT y 89.6% (IC 95%, 85.5-92.6) en el grupo de sólo ABVD, respectivamente (HR 1.45, IC 95% 0.8-2.5) a favor de ABVD y RT. La no inferioridad no pudo ser demostrada; ya que, el punto de corte superior del intervalo excedió (2.5) el margen de no inferioridad preespecificado (2.1). La SG a 5 años fue 96.7% y 98.3% para ABVD + RT y solo ABVD, respectivamente. Respecto a la toxicidad, no se reportaron toxicidades inesperadas en el grupo de PET negativo en cada brazo de estudio (70). Por lo que, una opción de tratamiento considerado estándar al momento y no inferior a mas cursos de ABVD es el brindar 2 ciclos de ABVD y RT en pacientes con PET positivo luego de 2 cursos de ABVD.

8. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), **se sugiere** ABVD por 4 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Si bien es cierto la presente evidencia no realiza evaluación interina con PET, si sustenta el modelo de administrar 6 cursos de ABVD, en pacientes con LH EC I y II con enfermedad local extensa o enfermedad bulky. El estudio fase III North American Intergroup E 2496 comparó el esquema ABVD con el esquema Stanford (mecloretamina, Doxorubicina, Vincristina, Bleomicina, Vinblastina, Etopósido y Prednisona) en 264 pacientes con LH EC I o II con enfermedad bulky, estos pacientes fueron randomizados a recibir 6-8 ciclos de ABVD cada 28 días (n=135) o el esquema Stanford V 1 vez por semana por 12 semanas (n=129). Después de 2 o 3 semanas de completada la quimioterapia los pacientes recibieron RT modificada al campo comprometido a dosis de 36 Gy (IFRT) al mediastino, hilio y regiones supraclaviculares. Los pacientes que recibieron el esquema Stanford V recibieron IFRT adicionalmente a los sitios  $\geq 5$  cm al diagnóstico. La tasa de respuesta global fue 83% en el grupo ABVD y 88% en el grupo de Stanford V. Después de una mediana de seguimiento de 6.5 años, el estudio encontró una diferencia de  $> 21\%$  en la SLF y  $> 16\%$  en la SG a 5 años entre ABVD y Stanford (SLF a 5 años: 85% vs 79%; HR 0.68, IC 95% 0.37-1.25; p=0.22 y SG a 5 años: 96% vs 92%; HR 0.49, IC 95% 0.16-1.47, p=0.19). Los relapsos locales se presentaron en  $<10\%$  de los pacientes en cada brazo. Con respecto a la toxicidad, la neutropenia grado 3-4 fue similar en ambos brazos; con el esquema Stanford V se presentaron más episodios de linfopenia grado 3 (83% vs 46%, p<0.001) y neuropatía sensorial grado 3-4 (6% [grado 3] y 1% [grado 4] vs 1% [grado 3]); el riesgo de segundas neoplasias a 5 años fue similar en ambos grupos (p=0.16) y no se observaron toxicidades grado 5. La conclusión de este estudio fue que para los pacientes con LH EC I y II con enfermedad bulky mediastinal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, respecto a la eficacia entre los 2 regímenes de tratamiento, aunque el poder estadístico fue limitado (73).

9. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), **se recomienda** BEACOPPesc por 2 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III EORTC/LYSA/FIL H10 tuvo como uno de sus objetivos evaluar si el tratamiento con BEACOPP escalado luego de 2 cursos de ABVD podría mejorar los resultados en los pacientes con LH clásico de estadio temprano (I y II) y riesgo desfavorable con PET/CT interino positivo. El estudio reclutó 1950 pacientes entre 15 y 70 años con Linfoma de Hodgkin clásico y con enfermedad supradiaphragmática estadios I y II de riesgo favorable y desfavorable según los criterios del EORTC (edad  $\geq 50$  años,  $> 3$  áreas ganglionares comprometidas, razón mediastino - tórax  $\geq 0.35$ , VSG  $\geq 50$  sin síntomas B, VSG  $\geq 30$  con síntomas B), los cuales recibieron inicialmente 2 cursos de ABVD y posteriormente fueron randomizados en





dos brazos: tratamiento combinado (brazo standard) o tratamiento adaptado al resultado del PET/CT interino (brazo experimental). Los pacientes de riesgo desfavorable con PET/CT interino positivo luego de 2 ciclos de ABVD recibieron 2 ciclos adicionales de ABVD (n = 192) o 2 ciclos de BEACOPP escalado (n = 169), ambos esquemas seguidos de radioterapia. Los resultados mostraron que en los pacientes con PET/CT interino positivo, tanto de riesgo favorable como desfavorable, la SLP a los 5 años fue de 77.4% para el grupo que recibió ABVD más radioterapia, y de 90.6% para el grupo que recibió BEACOPP escalado seguido de radioterapia, con un HR de 0.42 (IC 95%, 0.23 a 0.74) a favor de este último grupo. Asimismo, las tasas de SG a 5 años fueron de 89.3% y 96.0% para los grupos que recibieron ABVD más radioterapia y BEACOPP escalado más radioterapia, respectivamente, con un HR de 0.45 (IC 95%, 0.19 a 1.07, p = 0.062). Con respecto a los eventos adversos en el grupo con PET/CT interino positivo se observó una mayor incidencia de muertes (18) y progresión/recurrencia (11) en el brazo de ABVD más RT que en el brazo de BEACOPP escalado más RT, 7 y 3 respectivamente; sin embargo, la toxicidad hematológica grado 3 o 4 fue más frecuente en este último grupo. El estudio concluyó que en el caso de tener un PET/CT positivo luego de 2 ciclos de ABVD, la intensificación con dos ciclos de BEACOPP escalado más radioterapia, debe ser considerada la mejor opción terapéutica (72).

### iii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV.

10. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos y reevaluar enfermedad con PET/CT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III UK RATHL del grupo Inglés tuvo como objetivo evaluar el uso del PET/CT interino como una medida de la respuesta temprana a la quimioterapia que permita guiar el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. Se definió enfermedad avanzada aquella que comprende los estadios del IIB al IV, y al estadio IIA con factores adversos: enfermedad bulky o como mínimo 3 regiones ganglionares comprometidas. En el estudio participaron 1119 pacientes, los cuales tuvieron un PET/CT de estadiaje basal, recibieron 2 cursos de ABVD y posteriormente tuvieron un PET/CT interino de reevaluación. Los pacientes que tuvieron PET/CT negativo (n = 937) fueron randomizados en 2 grupos: 470 pacientes fueron asignados a recibir 4 cursos de ABVD y 465 a recibir 4 cursos de AVD. Por su parte, los pacientes que tuvieron PET/CT positivo (n = 182) fueron asignados a recibir BEACOPP-14 (n = 94) o BEACOPP escalado (n = 78). El end point primario fue la SLP a los 3 años. Con respecto a los resultados del brazo con PET/CT negativo, el grupo que recibió ABVD tuvo una SLP a los 3 años de 85.7%, mientras que en el grupo que recibió AVD la SLP fue de 84.4%, con una diferencia de 1.6% estadísticamente no significativa (IC 95%, -3.2 a 5.3). Los resultados en SG a los 3 años (ABVD 97.2% y AVD 97.6%) tampoco mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos. En conclusión, el control de la enfermedad en el LH avanzado, con una terapia adaptada al PET/CT interino, muestra buenos resultados en SLP y SG (74).

11. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, **se recomienda** AVD por 4 ciclos seguido de observación como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Recomendación, GPC Alberta) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III UK RATHL del grupo Inglés tuvo como objetivo evaluar el uso del PET-CT interino como una medida de la respuesta temprana a la quimioterapia que permita guiar el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. Se definió enfermedad avanzada aquella que comprende los estadios del IIB al IV, y al estadio IIA con factores adversos: enfermedad bulky o como mínimo 3 regiones ganglionares comprometidas. En el estudio participaron 1119 pacientes, los cuales tuvieron un PET/CT de estadiaje basal, recibieron 2 cursos de ABVD y posteriormente tuvieron un PET/CT interino de reevaluación. Los pacientes que tuvieron PET/CT negativo (n = 937) fueron randomizados en 2 grupos: 470 pacientes fueron asignados a recibir 4 cursos de ABVD y 465 a recibir 4 cursos de AVD. Por su parte, los pacientes que tuvieron PET/CT positivo (n = 182) fueron asignados a recibir BEACOPP-14 (n = 94) o



BEACOPP escalado (n = 78). El objetivo primario fue la SLP a los 3 años. Con respecto a los resultados del brazo con PET/CT negativo, el grupo que recibió ABVD tuvo una SLP a los 3 años de 85.7%, mientras que en el grupo que recibió AVD la SLP fue de 84.4%, con una diferencia de 1.6% estadísticamente no significativa (IC 95%, -3.2 a 5.3). Los resultados en SG a los 3 años (ABVD 97.2% y AVD 97.6%) tampoco mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos. En conclusión, en pacientes con LH avanzado con PET interino negativo luego de 2 cursos de ABVD, pueden completar tratamiento con 4 cursos adicionales de AVD sin bleomicina con similar eficacia y menor toxicidad que ABVD (74).

12. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, **se recomienda** AVD por 4 ciclos seguido de RT en enfermedad bulky inicial o sitios seleccionados con PET(+) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2a, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III UK RATHL tuvo como objetivo evaluar el uso del PET/CT interino como una medida de la respuesta temprana a la quimioterapia que permita guiar el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. En el estudio participaron 1119 pacientes, entre 18 y 79 años, con ECOG  $\leq$  3, con LH de estadio IIB al IV, y de estadio IIA con factores adversos (enfermedad bulky o como mínimo 3 regiones ganglionares comprometidas). Los pacientes tuvieron un PET/CT de estadiaje basal, posteriormente recibieron 2 cursos de ABVD y luego fueron sometidos a un PET/CT interino de reevaluación. Los pacientes con PET/CT negativo (n = 937) fueron randomizados en 2 grupos: 470 pacientes fueron asignados a recibir 4 cursos de ABVD y 465 a recibir 4 cursos de AVD. Se administró radioterapia de consolidación a 12 (2.6%) pacientes en el grupo de ABVD y a 20 (4.3%) pacientes en el grupo de AVD. Por su parte, los pacientes que tuvieron PET/CT positivo (n = 182) fueron asignados a recibir BEACOPP-14 (n = 94) o BEACOPP escalado (n = 78). El objetivo primario fue la SLP a los 3 años entre los grupos randomizados. Con respecto a los resultados del brazo con PET/CT negativo, el grupo que recibió ABVD tuvo una SLP a los 3 años de 85.7%, mientras que en el grupo que recibió AVD la SLP fue de 84.4%, con una diferencia de 1.6% estadísticamente no significativa (IC 95%, -3.2 a 5.3). Los resultados en SG a los 3 años (ABVD 97.2% y AVD 97.6%) tampoco mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos. Los autores concluyeron que el manejo del LH avanzado con una terapia adaptada al PET/CT interino muestra buenos resultados en SLP y SG (74). Aunque, la RT de consolidación fue administrada en pacientes con PET positivo en el análisis interino o de final del tratamiento, fue principalmente el criterio del investigador la consideración del mismo.

13. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD, **se recomienda** BEACOPPesc por 2 ciclos y evaluación con PET como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III UK RATHL tuvo como objetivo evaluar el uso del PET/CT interino como una medida de la respuesta temprana a la quimioterapia que permita guiar el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. En el estudio participaron 1119 pacientes, entre 18 y 79 años, con ECOG  $\leq$  3, con LH de estadio IIB al IV, y de estadio IIA con factores adversos (enfermedad bulky o como mínimo 3 regiones ganglionares comprometidas). Los pacientes tuvieron un PET/CT de estadiaje basal, posteriormente recibieron 2 cursos de ABVD y luego fueron sometidos a un PET/CT interino de reevaluación. Los pacientes con PET/CT positivo recibieron 2 ciclos de BEACOPP y aquellos con PET negativo fueron randomizados a ABVD o AVD. Ciento setenta y dos pacientes recibieron BEACOPP, el 74% de ellos tuvieron un 3° PET negativo, siendo la SLP a 3 años 67.5% y la SG 87.8% (74). La tasa de SLP fue similar al de los pacientes con PET negativo. Por lo que, se puede concluir que el escalamiento del tratamiento con BEACOPP puede ser eficaz para este grupo de pacientes, pudiendo optimizar su pronóstico.



14. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con IPS $\geq$ 4 o contraindicación a Bleomicina y sin neuropatía, **se recomienda** Brentuximab-AVD por 6 ciclos como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I-II, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ECHELON-1 evaluó pacientes con LH clásico EC III-IV previamente no tratados que fueron asignados a recibir Brentuximab vedotin, Doxorubicina, Vinblastina y Dacarbazina (A + AVD) (n=664) o Doxorubicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD) (n=670). El objetivo primario fue la SLP (tiempo a la progresión, muerte o respuesta no completa y el uso de terapia subsecuente) evaluado por un comité independiente y el objetivo secundario fue la SG. Luego de una mediana de seguimiento de 24.6 meses, la SLP a 2 años en el grupo de A + AVD y en el grupo de ABVD fueron 82.1% y 77.2%, respectivamente; dando una diferencia de 4.9% (HR 0.77; IC 95%, 0.60-0.98; p=0.04). Se presentaron 28 muertes en el grupo de A + AVD y 39 en el grupo de ABVD (HR 0.73; IC 95%, 0.45-1.18, p=0.20). Todos los objetivos relacionados a la eficacia presentaron una tendencia a favor de la combinación A + AVD. Respecto a la toxicidad, la neutropenia se presentó en el 58% de los pacientes del grupo de A + AVD y en el 45% de los pacientes que recibieron ABVD, la tasa de neutropenia febril fue menor entre los 83 pacientes que recibieron profilaxis con FEC que en los que no (11% vs 21%); el 67% de los pacientes del grupo de A + AVD y el 43% de los pacientes del grupo de AVD presentaron neuropatía periférica. La toxicidad pulmonar fue menor al 1% en los pacientes que recibieron A + AVD y 3% en los que recibieron ABVD. Entre los fallecimientos que se presentaron durante el tratamiento, 7 de 9 que ocurrieron en el grupo de A + AVD se asociaron a neutropenia y 11 de 13 en el grupo de ABVD fueron asociados a toxicidad pulmonar. La conclusión de este estudio fue que la combinación de A + AVD fue superior a ABVD en pacientes con LH avanzado (75). La FDA aprobó el uso de Adcetris (Brentuximab vedotin) para el tratamiento de pacientes adultos con LH clásico avanzado EC III o IV en combinación con quimioterapia.

15. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 3-4 luego de 6 ciclos de Brentuximab-AVD, **se recomienda** RT a los sitios con PET (+) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III ECHELON-1 (explicada en la recomendación anterior) consideró la administración RT en el grupo de pacientes con progresión modificada (respuesta no completa y el uso de terapia subsecuente) luego de la primera de tratamiento basado en A + AVD o en ABVD, principalmente en los pacientes con Deauville 4-5 (75). El estudio prospectivo randomizado UKLG LY09 analizó los resultados de la radioterapia de consolidación administrada después de la quimioterapia de primera línea en pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. En el estudio participaron 807 pacientes, reclutados entre Abril de 1997 y Setiembre del 2001, con LH estadíos III o IV, los cuales fueron aleatorizados a dos brazos de tratamiento: 406 pacientes recibieron 6 ciclos de ABVD (n = 406) y 401 recibieron 6 ciclos de uno de dos regímenes multidroga (ChIVPP/PABIOE, Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazona y Prednisona alternado con Doxorubicina, Bleomicina, Vincristina, Etopósido y Prednisolona; ChIVPP/EVA, Clorambucilo, Vinblastina, Procarbazona y Prednisona/Etopósido, Vincristina y Doxorubicina). Luego de la quimioterapia los pacientes que presentaron enfermedad residual o que tenían enfermedad bulky al diagnóstico recibieron una dosis mínima de 30 Gy de radioterapia al campo comprometido. Los pacientes asignados a recibir radioterapia de consolidación (n = 300, 43%) presentaron las siguientes características: la mayoría presentó enfermedad bulky al diagnóstico (190, 63%), la mayor parte presentó respuesta parcial a la quimioterapia de primera línea (150, 50%). El análisis de la sobrevida mostró que la SLP desde el final de la quimioterapia fue superior para el grupo de pacientes que recibió RT, con un HR de 0.43 (IC 95%, 0.30 a 0.60). Asimismo, la SLE a los 5 años fue de 86% para los pacientes que recibieron RT y de 71% para los pacientes que no la recibieron. Se observó también un beneficio estadísticamente significativo en SG para el grupo que recibió RT, con un HR de 0.47 (IC 95%, 0.29 a 0.77). La sobrevida a los 5 años fue de 93% y 87% para los pacientes tratados con RT y para los que no recibieron RT, respectivamente. El estudio concluyó que los pacientes tratados con radioterapia de consolidación presentan aparentemente mejores resultados (76).



#### iv. Primera línea de tratamiento en pacientes mayores de 60 años con Linfoma de Hodgkin clásico.

16. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años EC I y II de riesgo favorable, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos seguido o no de AVD por 2 ciclos y RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de Böll B. et al., que comparó los resultados de los estudios HD10 y HD13, investigó el impacto de la Bleomicina del régimen ABVD en pacientes  $\geq 60$  años con LH de estadio temprano y riesgo favorable. En el estudio participaron 287 pacientes que fueron randomizados a recibir uno de los siguientes tratamientos: 2 ciclos de ABVD ( $n = 137$ ), 2 ciclos de AVD ( $n = 82$ ) y 4 ciclos de ABVD ( $n = 68$ ). Todos los esquemas fueron seguidos de radioterapia. Los resultados en relación a eficacia muestran que las tasas de remisión, de progresión y de recurrencia son excelentes en todos los grupos de tratamiento. Las tasas de remisión completa oscilan entre 96% y 99% en los grupos que recibieron 2 ciclos de quimioterapia, hallazgo similar al de estudios previos. En contraste, la tasa de remisión completa fue sólo de 88% en el grupo que recibió 4 ciclos de ABVD. En lo que respecta a toxicidad, la frecuencia de eventos adversos grado 3 o 4 fue similar entre el grupo que recibió 2 ciclos de AVD (40%) y el grupo que recibió 2 ciclos de ABVD (39%). Sin embargo, en los pacientes que recibieron 4 ciclos de ABVD la toxicidad grado 3 y 4 fue mucho mayor, específicamente en lo que corresponde a leucopenia y tasas de infección. La toxicidad pulmonar inducida por Bleomicina fue reportada en 7 pacientes que recibieron los 4 ciclos de ABVD y en 2 pacientes que recibieron 2 ciclos de ABVD. La suspensión del tratamiento por toxicidad limitante fue reportada en 2% (2/82), 4% (5/137) y en 18% (12/68) de los pacientes que recibieron 2 ciclos de AVD, 2 ciclos de ABVD y 4 ciclos de ABVD, respectivamente. Los hallazgos del estudio no apoyan el uso de Bleomicina con ABVD por más de 2 ciclos en pacientes con LH mayores de edad. En dicho grupo de pacientes y con un LH de estadio temprano y riesgo favorable, la modalidad de tratamiento combinado debe ser la de elección antes que la quimioterapia sola por 3 o 4 cursos. Por su parte, en los pacientes de estadio temprano con riesgo desfavorable y en los de estadio avanzado que requieran más de 2 ciclos de tratamiento con ABVD, la Bleomicina debe ser omitida en los ciclos subsecuentes. El estudio concluyó que en 219 pacientes adultos mayores con LH de estadio temprano y riesgo favorable tratados con 2 ciclos de ABVD o 2 ciclos de AVD, seguidos de radioterapia en ambos casos, no se detectó un efecto significativo de la Bleomicina en la incidencia y severidad de los eventos adversos. En contraste, en los 68 pacientes que recibieron 4 ciclos de ABVD se presentaron mayores casos de toxicidad grado 3 o 4, y una mayor tasa de toxicidad pulmonar inducida por Bleomicina (77).

17. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años EC I y II de riesgo desfavorable, III y IV, **se recomienda** ABVD por 2 ciclos seguido de AVD por 4 ciclos (si PET es negativo luego de los 2 ciclos de ABVD) una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III RATHL tuvo como objetivo evaluar el PET/CT interino como herramienta para medir la respuesta temprana a la quimioterapia, y con ello guiar el tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin avanzado. En el estudio participaron 1119 pacientes (reclutados entre Agosto del 2008 y Diciembre del 2012), con edades entre 18 y 79 años, ECOG  $\leq 3$ , con LH estadios IIB a IV, o IIA con factores de riesgo desfavorable (enfermedad bulky o  $\geq 3$  regiones comprometidas). Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de ABVD luego de lo cual se les realizó un PET/CT interino control. Los que tuvieron PET/CT negativo ( $n = 954$ ) fueron randomizados a recibir 4 ciclos adicionales de ABVD o 4 ciclos de AVD. Los que tuvieron PET/CT positivo ( $n = 174$ ) fueron aleatorizados a recibir uno de dos esquemas de tratamiento: 4 ciclos de BEACOPP-14 o 3 ciclos de BEACOPP escalado, luego de lo cual fueron sometidos a un nuevo PET/CT control. Los que tuvieron resultado negativo completaron el tratamiento con 2 ciclos de BEACOPP-14 o 1 ciclo de BEACOPP escalado, según lo recibido previamente. Los pacientes que tuvieron resultado positivo recibieron terapia de rescate. Con respecto a los resultados de los pacientes, la SLP a los 3 años fue similar entre el brazo de ABVD (85.45%) y el brazo de AVD





(84.48%). Asimismo, tampoco se obtuvo una diferencia significativa entre ambos brazos en lo que respecta a SG a los 3 años (97.0% para ABVD y 97.5% para AVD). Los autores concluyeron que la omisión de la Bleomicina en el esquema ABVD luego de un PET/CT interino negativo resulta en una menor incidencia de toxicidad pulmonar sin pérdida de la eficacia (74). Por ello, este esquema de tratamiento (2 ciclos de ABVD seguido de 4 ciclos de AVD) resulta ser una alternativa eficaz y segura de tratamiento en pacientes con LH > 60 años de riesgo desfavorable, especialmente en pacientes con PET interino negativo.

## B. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.

18. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA y IIA (enfermedad no bulky), **se sugiere** exéresis de la lesión y observación como una opción de manejo. (**Categoría 2A, NCCN (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Débil a favor)**)

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo basado en un registro clínico francés de 1973-2003, tuvo por objetivo determinar la tasa de transformación histológica a linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) y los resultados a largo plazo, el estudio incluyó 164 pacientes luego de la revisión histológica. La mediana de seguimiento fue de 9.5 años, la mediana de la edad fue 30 años (rango, 6-69 años), 80% de pacientes fueron varones, 83% tuvieron Ann Arbor I/II, 65% presentaron enfermedad supradiafragmática, 27% recibieron RT, 9% recibieron QT, 29% recibieron tratamiento combinado y el 35% fue observado. Ciento seis pacientes alcanzaron remisión completa y 66 pacientes desarrollaron recurrencia de enfermedad a una mediana de tiempo de 3.3 años (rango, 0.4-18 años después del diagnóstico). La mayoría de recurrencias fueron LHPLN, pero 19 pacientes progresaron a LCBGD a una mediana de 4.7 años (rango, 0.4-18 años). La tasa de transformación histológica acumulada a 10 años fue 12% y se asoció a mal pronóstico. La tasa de SG a 10 años fue 91%, 14 pacientes fallecieron (7 por progresión de enfermedad, 3 por neoplasias secundarias y 4 murieron por otras causas). La transformación histológica fue diagnosticado a una mediana de tiempo de 4.7 años. Diecinueve pacientes que presentaron transformación histológica fueron tratados con intención curativa: 9 pacientes recibieron altas dosis de terapia con subsecuente trasplante de progenitores hematopoyéticos autólogo (TPH autólogo) y 10 pacientes recibieron diferentes regimenes de quimioterapia. La tasa de SG después de la transformación histológica no difirió entre los pacientes que fueron sometidos TPH autólogo y los otros pacientes. La conclusión de este estudio fue que el LHPLN es una entidad separada que tiene una presentación clínica favorable a pesar de la tasa de recurrencias; siendo la observación, una de las opciones válidas de manejo en un grupo de pacientes. Los hallazgos actuales enfatizan la importancia de la biopsia al tiempo de la recurrencia para descartar la transformación histológica (78). Otro estudio de tipo prospectivo, no randomizado durante el periodo de 1988 a 1998 tuvo por objetivo comparar el tratamiento estándar con QT y/o RT vs no tratamiento posterior a la adenomectomía en pacientes con LHPLN. Veintisiete pacientes ingresaron al estudio, 24 pacientes fueron varones y la mediana de la edad fue 10 años (rango, 4-16 años). Presentaron EC I (n=22), EC II (n=2) y EC III (n=3), de los cuales 13 pacientes no recibieron tratamiento adicional después de la adenomectomía (EC I, n=11; EC III, n=2). Catorce pacientes recibieron tratamiento combinado, uno RT al sitio comprometido y 3 solo quimioterapia). Veintitrés de los 27 pacientes alcanzaron respuesta completa; luego de una mediana de seguimiento de 70 meses, la SG al momento del reporte fue 100% y la SLE fue 69% ± 10% (adenomectomía, 42% ± 16%, QT 90% ± 8.6%; p<0.04). Sin embargo, la SLE no fue diferente entre grupos en los pacientes con respuesta completa luego de la adenomectomía (n=12). Los pacientes con masa residual después de la cirugía inicial presentaron peor SLE cuando no recibieron tratamiento complementario (p<0.05). La conclusión fue que a pesar de ser un estudio con una cantidad limitada de pacientes, mostró que la no administración de tratamiento adicional es una opción de tratamiento válido en pacientes con LHPLN en respuesta completa después de la adenomectomía inicial y el tratamiento complementario disminuye la cantidad de recaídas pero no tiene impacto en la sobrevida (79).

19. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA y IIA (enfermedad no bulky), **se recomienda** RT (especialmente en EC IA o EC IIA con



enfermedad contigua) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Nivel de evidencia 1b, BCSH/BSH) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 7, ACR) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de Chen R. C. et al. analizó los resultados a largo plazo de 113 pacientes, entre 3 y 77 años, con LHPLN de estadio temprano tratados entre 1970 y 2005. Un total de 93 pacientes recibieron radioterapia sola, 13 recibieron RT con quimioterapia y 7 pacientes recibieron quimioterapia sola. Los regímenes de quimioterapia empleados en los 13 pacientes que recibieron terapia combinada incluyeron: ABVD (n = 5); Mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (n = 3); Vinblastina, Doxorubicina, Metotrexato y prednisona (n = 5). Los pacientes que recibieron quimioterapia sola tuvieron uno de los siguientes esquemas: ABVD (n = 2); Mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (n = 2); Clorambucilo y Vinblastina (n = 1); o Mecloretamina, vincristina, doxorubicina y bleomicina (n = 2). Entre los pacientes que recibieron RT, 25 recibieron RT a campo limitado, 35 recibieron RT a campo regional y 46 recibieron RT a campo extendido. En lo que respecta a los resultados de supervivencia. La SLP difirió según el tipo de tratamiento recibido. Los pacientes tratados con quimioterapia sola tuvieron una SLP a los 10 años de 14% mientras que los tratados con RT tuvieron una SLP de 64%, 85% y 81%, para RT a campo limitado, a campo regional y a campo extendido, respectivamente. De otro lado, dentro del grupo que recibió RT sola, la SLP a los 10 años según el estadio fue de 89% para el estadio I y de 72% para el estadio II, mientras que la SG fue de 96% y 100% para los estadios I y II, respectivamente. La SLP fue similar entre los distintos tipos de radioterapia (a campo limitado, a campo regional y a campo extendido). La SG a los 10 años, asimismo, no presentó diferencias significativas según el tipo de tratamiento recibido. De los 26 pacientes que desarrollaron recurrencia luego del primer tratamiento, 20 habían recibido RT y 6 habían sido tratados con quimioterapia sola. Sin embargo, el tiempo a la recurrencia no fue correspondiente con dichos hallazgos, ya que los pacientes que recibieron quimioterapia sola presentaron la recurrencia en forma temprana (4 dentro de los 2 años de iniciado el primer tratamiento), mientras que los que recibieron RT experimentaron la recurrencia en forma tardía. Durante el estudio fallecieron 13 pacientes: 3 por el LH, 6 por una segunda neoplasia no linfoproliferativa, 2 por enfermedad cardíaca y 2 por otras causas. De los 6 pacientes fallecidos por una segunda neoplasia, 5 desarrollaron el tumor dentro de los campos de radiación previa. En conclusión, la radioterapia sola permite un sustancial control de la enfermedad y altas tasas de supervivencia en pacientes con LHPLN de estadio temprano. Asimismo, el estudio apoya el uso de la RT sola de campo limitado en su tratamiento (80). Otro estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar los resultados de las diferentes modalidades de tratamiento con LHPLN EC IA basado en la base de datos del grupo de estudio de LH Alemán durante 1988-2009. Se incluyeron los resultados a largo plazo de 256 pacientes con LHPLN EC IA, los cuales recibieron tratamiento combinado (n=72), RT a campo extendido (n=49), RT al sitio comprometido (n=108) o 4 dosis semanales de Rituximab (n=27). La mediana de edad de los pacientes con LHPLN al diagnóstico fue 39 años (rango, 16-75 años. El 76% de los pacientes fueron varones. La mediana de seguimiento de todo el grupo fue 91 meses. La SLP y SG a 8 años fueron 88.5% y 98.6% en los pacientes que recibieron QT, 84.3% y 95.7% en los pacientes que recibieron RT a campo extendido y 91.9% y 99% en aquellos que recibieron RT al sitio comprometido, respectivamente. La SLP y SG a 4 años fueron 81% y 100%, respectivamente. El diagnóstico de una segunda neoplasia durante el seguimiento se realizó en 17 (6.6%) de 256 pacientes. Se reportaron un total de 12 muertes. Sin embargo, solo uno falleció de LHPLN (81).

20. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA bulky, IB, IIA (enfermedad bulky o no contigua) y IIB, **se recomienda** R-ABVD por 3 o 4 meses seguido de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó 500 pacientes con LH (clásico y LHPLN) EC I o IIA tratados durante 1991 y 1996 con 1 o 3 cursos de quimioterapia basado en antraciclinas (ABVD o Epirrubicina 30 mg/m<sup>2</sup>, Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup>, Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> y Metotrexato 30 mg/m<sup>2</sup> más metilprednisolona 120 mg/m<sup>2</sup> EV días 1 y 15 de ciclos de 28 días combinado con RT, 42 pacientes fueron reclasificados como LHPLN, ninguno de los cuales presentaron compromiso



mediastinal (CM). La tasa de mortalidad a 5 años fueron similarmente bajos en LPLN (2.4%) y LH sin CM (0.7%). La tasa de SG fueron también similares (86% y 82%) y tan alta como 100% y 95% en pacientes tratados antes de los 40 años. Este estudio demostró que el LHPLN y los LH sin CM comparten características similares y excelente pronóstico a largo plazo después de tratamiento con quimioterapia basada en antraciclinas y RT (82). Un estudio retrospectivo que incluyó 6 pacientes con diagnóstico reciente de LHPLN durante los años 2008 y 2013. La mediana de edad fue 41 años. Un paciente tuvo EC I, 3 EC II y 2 EC III, ninguno presentó síntomas B. El tratamiento de inducción consistió en 2-6 cursos de Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y ABVD en el día 1 y 16 de ciclos de 28 días, seguido de RT al sitio comprometido según decisión de médico tratante. La TRG fue 100% con 5 RC Y 1 RP, el paciente con respuesta parcial recibió RT de consolidación, alcanzando RC. Todos los pacientes completaron el tratamiento, no se presentaron toxicidad hematológica grado 3-4 y no se observaron complicaciones infecciosas. La toxicidad no hematológica fue leve y principalmente consistió en náusea/vómito menor igual a grado 2. Luego de una mediana de seguimiento de 36 meses todos los pacientes estuvieron vivos, 1/6 presentó recurrencia de enfermedad y fue exitosamente tratado con Rituximab y Bendamustina, alcanzando segunda RC. La SLP y la SG a 6 años fueron 75% y 100%, respectivamente (83).

21. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IA bulky, IB, IIA (enfermedad bulky o no contigua) y IIB, **se sugiere** R-CHOP por 3 o 4 meses seguido de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de Fanale M. A. et al. analizó los resultados de pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular (LHPLN) tratados con R-CHOP versus otros regímenes en el MD Anderson Cancer Center de 1995 al 2010. El estudio incluyó 63 pacientes con LHPLN, 39 en estadio I/II y 24 en estadio III/IV. Siete pacientes tenían enfermedad extranodal y ocho tenían compromiso esplénico. La edad media al diagnóstico fue 40 años, la relación hombre/mujer fue 2.5. Las terapias para los estadios I y II incluyeron: excisión quirúrgica sola, radioterapia, Rituximab solo, Rituximab con radioterapia, ABVD con radioterapia, R-ABVD, COPP (Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazona, Prednisona) con radioterapia, R-CHOP solo, R-CHOP con radioterapia. Las terapias para los estadios III y IV incluyeron: radioterapia, NOVP (mitoxantrona, vincristina, vinblastina, prednisona) con radioterapia, ABVD, R-ABVD, R-CHOP solo y R-CHOP con radioterapia. Un total de 15 pacientes recibieron R-CHOP solo (4 de los estadios I/II y 11 de los estadios III/IV), mientras que 5 recibieron R-CHOP asociado a RT (4 de los estadios I/II y 1 de los estadios III/IV). Con respecto a las tasas de respuesta, los pacientes tratados con R-CHOP solo lograron una tasa de respuesta objetiva de 100% con 90% de remisiones completas. Ningún paciente presentó recurrencia o transformación en el tiempo medio de seguimiento (42 meses). Con las otras terapias la tasa de recurrencia fue de 19% luego de un tiempo medio de remisión de 38 meses. En lo referente a las tasas de supervivencia. La SLP a los 5 años en el grupo que recibió R-CHOP fue de 95% y en el de las otras terapias fue de 71%. La SG a los 5 años en el grupo de R-CHOP fue de 95%, mientras en las otras terapias fue de 91%. El estudio concluyó que el R-CHOP es un régimen efectivo para el tratamiento de los pacientes con LHPLN (84).

22. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC III y IV, **se recomienda** R-ABVD seguido o no de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de Xing K. H. et al. evaluó los resultados de comparar pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular avanzado con un grupo control emparejado 1:2 constituido por pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico. Ambos grupos fueron equivalentes para las características clínicas emparejadas. En el estudio participaron 42 pacientes con LHPLN (diagnosticados entre 1970 y 2011), entre 12 y 75 años, con estadios II (5%), III (90%) y IV (5%). Los tratamientos recibidos fueron: un régimen equivalente a ABVD o ABVD-like (n = 36; 86%), MOPP ± RT (n = 4; 9.5%), y RT sola (5%). Asimismo, participaron 84 pacientes con LH clásico, entre 12 y 78 años, con estadios II (5%), III (90%), IV (5%), los cuales fueron tratados con: un régimen equivalente a ABVD (88%), MOPP ± RT (n = 6; 7%), RT sola (n =



4; 5%). La media de seguimiento para el grupo con LHPLN y con LH clásico fue de 11.3 años y 10.7 años, respectivamente. La libertad de falla al tratamiento (LFT) a los 10 años fue similar entre los pacientes con LHPLN y con LH clásico, 75% versus 73%, respectivamente ( $p = 0.610$ ). El tiempo a la progresión a los 10 años fue, sin embargo, significativamente inferior en el grupo de pacientes con LHPLN a comparación del grupo con LH clásico, 63% vs 73%, respectivamente ( $p = 0.040$ ). La SG a los 10 años fue similar entre los pacientes con LHPLN y los pacientes con LH clásico, 83.5% versus 81%, respectivamente ( $p = 0.826$ ). En el grupo de pacientes con LH clásico la principal causa de mortalidad fue el propio linfoma, mientras que en el grupo de pacientes con LHPLN el desarrollo de un Linfoma no Hodgkin agresivo secundario fue la causa de mortalidad más común (85). El estudio retrospectivo de Cencini E. et al. evaluó el régimen de Rituximab más ABVD como primera línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. El estudio incluyó a 6 pacientes (tratados entre el 2008 y el 2013), entre 19 y 68 años, con ECOG de 0 a 1, con LHPLN de estadíos I ( $n = 1$ ; 16.6%), II ( $n = 3$ ; 50%), y III ( $n = 2$ ; 33.3%). Todos los pacientes recibieron 2 a 6 ciclos de Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en el día 1, y ABVD los días 2 y 16 de un ciclo de 28 días. Los pacientes que presentaron respuesta parcial recibieron radioterapia de consolidación. En términos de eficacia, el esquema R-ABVD mostró una TRO de 100% con 5 RC y 1 RP. No se presentó toxicidad hematológica grado 3 ó 4. La toxicidad no hematológica fue leve y consistió básicamente en náuseas/vómitos de grado  $\leq 2$ . Luego de una media de seguimiento de 36 meses, todos los pacientes estaban vivos. La SLP y la SG a los 6 años fue de 75% y 100%, respectivamente (83).

23. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC III y IV, **se sugiere** R-CHOP seguido o no de RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia V, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo determinar si R-CHOP puede disminuir las tasas de recaída y transformación en 59 pacientes con reciente diagnóstico de LHPLN diagnosticados entre 1995-2015. La mediana de edad al diagnóstico fue 41 años, el 75% fueron varones, el 24% tuvo EC III y el 14 % EC IV. Veintisiete pacientes fueron tratados con R-CHOP presentando una TRG de 100% (RC 89%). La mediana de seguimiento fue 6.7 años, y la SLP a 5 y 10 años para los pacientes tratados con R-CHOP fueron 88.5% (IC 95%, 68.4% - 96.1%) y 59.3 (IC 95%, 25.3% - 89.1%), respectivamente. Excluyendo a los pacientes con transformación histológica al diagnóstico, la tasa de transformación histológica acumulada a 5 años fue 2%. Ningun pacientes tratado con R-CHOP experimentó transformación. La presencia de un score de alto riesgo según el grupo de estudio alemán representó un factor de mal pronóstico para la SG ( $p=0.036$ ); mientras que, el sexo masculino, el compromiso esplénico fueron factores de mal pronóstico para la SLP ( $p=0.006$  y  $0.002$ , respectivamente) pero no SG. Los datos de este estudio sustentan el rol de R-CHOP en pacientes con LHPLN (86).

24. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IIIA y IVA con comorbilidades, **se sugiere** Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó Rituximab como una opción terapéutica en pacientes con linfoma de hodgkin a predominio linfocítico nodular nuevos o previamente tratados, los cuales recibieron Rituximab (R) 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas. Después de una enmienda en el protocolo el tratamiento consistió en Rituximab de inducción, descrito previamente, y Rituximab de mantenimiento (RM), el cual fue administrado una vez cada 6 semanas por 2 años de tratamiento. El objetivo primario fue la SLP y el secundario la tasa de respuesta completa. Un total de 39 pacientes fueron enrolados (R,  $n=23$ ; R + MR,  $n=16$ ). Posterior al tratamiento de inducción, la TRG fue 100% (respuesta completa, 67%, respuesta parcial 33%). A una de mediana de seguimiento de 9.8 años para R y 5 años para R+MR, la mediana de SLP fueron 3 y 5.6 años ( $p=0.26$ ), respectivamente; la mediana de SG no fue alcanzada. La SLP y SG a 5 años en pacientes tratados con R versus R+MR fueron 39.1% (IC 95%, 23.5-65.1) y 95.7% (IC 95%, 87.7-100) versus 58.9% (IC 95%, 38-91.2) y 85.7% (IC 95%, 69.2-100), respectivamente. Nueve de 23 pacientes experimentaron recurrencia y tuvieron evidencia de transformación a linfoma B agresivo;





6 de estos pacientes presentaron compromiso infradiaphragmático al entrar al estudio. La conclusión de este estudio fue que R es un agente activo en LHPLN; aunque las tasas de respuesta no fueron durables en la mayoría de los pacientes, una minoría significativa experimentaron remisiones > 5 años. Así también, la potencial transformación a un linfoma B agresivo subraya la importancia de la re biopsia y seguimiento a largo plazo (87).

### C. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico recurrente o refractario.

#### i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico candidatos a TPH autólogo.

25. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se recomienda** DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado A, GCS) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio alemán fase II de Josting A. et al. tuvo como objetivo determinar la eficacia y toxicidad del esquema DHAP (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina) en pacientes con LH recurrente o refractario. El estudio reclutó 102 pacientes, entre 18 y 64 años, y con un ECOG ≤ 2. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al tipo de recurrencia: 42% con recurrencia tardía (remisión completa con duración ≥ 12 meses), 29% con recurrencia temprana (remisión completa con duración ≥ 3 meses pero ≤ 12 meses), 16% con enfermedad progresiva y 13% con múltiples recurrencias. Los estadios a la recurrencia fueron: I (12%), II (26%), III (25%) y IV (37%). Los regímenes de primera línea empleados con más frecuencia fueron: COPP/ABVD (50%), BEACOPP standard (24%), ABVD (13%), BEACOPP escalado (8%) y BEACOPP-14 (1%). El subtipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular (78%) seguido del de celularidad mixta (17%). Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de DHAP como terapia de rescate con el fin de reducir el volumen tumoral antes de la quimioterapia a altas dosis previa al TPH autólogo. El esquema consistió en Dexametasona 40 mg día 1 al 4, Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Citarabina 2 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas en el día 2. Se administró factor estimulante de colonias (FEC) a dosis de 5 µg/kg del día 4 al 13. Con respecto a los resultados de eficacia, la tasa de respuesta objetiva (TRO) para todos los pacientes luego de 2 ciclos de DHAP fue de 88% (21% con remisión completa y 67% con remisión parcial). Los resultados en respuesta según el tipo de recurrencia fueron, para recurrencia tardía: TRO 91%, RC 26%, RP 65%; para recurrencia temprana: TRO 93%, RC 17%, RP 76%; para múltiples recurrencias: TRO 92%, RC 23%, RP 69%. Usando el test de chi cuadrado para independencia se obtuvo que tanto el status de la enfermedad (recurrente vs progresiva) como el estadio a la recurrencia constituyen factores predictivos de respuesta al DHAP. Con respecto al perfil de seguridad del régimen, la toxicidad principal (grado 3 y 4) del DHAP fue la mielosupresión, principalmente leucopenia y trombocitopenia. De un total de 201 cursos administrados, la leucopenia grado 3 se presentó en el 25% y la leucopenia grado 4 en el 43%, mientras que la trombocitopenia grado 3 y grado 4 se presentó en el 21% y en el 48%, respectivamente. Otras toxicidades frecuentes fueron: náuseas/vómitos y anemia. El estudio concluyó que el régimen de 2 ciclos de DHAP complementado con FEC es un tratamiento efectivo y bien tolerado previo a la quimioterapia de altas dosis en pacientes con LH recurrente o refractario (88).

26. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se recomienda** ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, CENETEC) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de Moskowitz A. J. consistente en un programa de tratamiento para pacientes con LH recurrente o refractario mostró los resultados de un protocolo de 2 pasos consistente en quimioterapia de segunda línea con el esquema ICE (1° paso) seguido de radioterapia (sólo para pacientes con enfermedad ganglionar ≥ 5 cm o que presenten enfermedad



residual luego de la quimioterapia de segunda línea) y posteriormente de quimioterapia a altas dosis (2° paso) previo al TPH autólogo. El estudio enroló 65 pacientes entre 12 y 59 años con LH recurrente (n = 43, 13 pacientes con duración de la RC menos de 1 año y 30 con duración de la RC más de 1 año) o primariamente refractario (n = 22). Los regímenes de tratamiento previos más frecuentes fueron: ABVD (32), MOPP/ABVD (11), MOPP/ABV (3). Los pacientes recibieron 2 ciclos de ICE, régimen compuesto de: Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 3, Carboplatino 5 AUC en el día 2 e Ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> junto con Mesna en equidosis el día 2. Cada ciclo fue seguido de FEC 5 µg/kg del día 5 al 12. Con respecto a los resultados en respuesta del régimen ICE, 63 de los 65 pacientes recibieron ambos ciclos de ICE, 2 pacientes presentaron progresión de enfermedad luego del primer ciclo. La tasa de respuesta objetiva fue de 88%, 57 de 65 pacientes presentaron respuesta (RC, 17; RP, 38; RM, 2). La sobrevida libre de evento (SLE), en un tiempo medio de seguimiento de 43 meses, fue de 58% en el grupo de intención a tratar. La SLE en los pacientes que fueron sometidos a trasplante fue de 68%. La habilidad de movilizar células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica es un requisito fundamental para un régimen de quimioterapia citorreductora pre TPH autólogo. El promedio de células CD34+ por kilogramo recolectadas luego de los dos ciclos de ICE con FEC fue  $7.03 \times 10^6$  células CD34+/kg. Este resultado es superior al alcanzado con otros esquemas de rescate como DHAP o dexametasona-BEAM, en donde el número promedio de células CD34+ por kilogramo colectadas fue de  $3.6 \times 10^6$  y de  $1.6 \times 10^6$ , respectivamente. De otro lado, los pacientes que fueron sometidos a TPH autólogo y lograron previamente RC con el ICE presentaron mejores resultados después del trasplante que los pacientes que lograron respuestas menores a la remisión completa (89).

27. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se recomienda** ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo analizó 82 pacientes con LH recurrente o refractario que recibieron Etopósido, Esteroides, Citarabina y Cisplatino (ESHAP) como esquema de rescate seguido de TPH autólogo. Cincuenta por ciento de los pacientes fueron refractarios y 23% habían presentado una recurrencia temprana. La TRG fue 67% (RC 50%), El 91% (75/82) de los pacientes fueron trasplantados. Con una mediana de seguimiento de  $87 \pm 53$  meses, la mediana de SLP y tiempo a la progresión tumoral para toda la población fueron 52 y 56 meses, respectivamente, y la SG a 5 años fue 72.6%. El alcanzar una RC después de ESHAP fue asociado con una mayor SLP (78% vs 16%,  $p < 0.01$ ) y un tiempo a la progresión (80% vs 19%, respectivamente,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, no se encontraron diferencias en la SG en pacientes que alcanzaron RC y RP después de ESHAP. Respecto a la toxicidad, esta fue baja y  $< 10\%$  de los pacientes desarrollaron neutropenia febril sin muertes relacionadas a toxicidad. La movilización fue posible en el 94% de los pacientes. La conclusión de este estudio fue que ESHAP es una opción de tratamientos segura y eficiente en pacientes con LH recurrente o refractario candidatos a TPH, ya que este combina altas de respuesta y de movilización con bajo perfil de toxicidad (90).

28. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se sugiere** Gemcitabina, Bendamustina y Vinorelbina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Santoro A. et al. evaluó la combinación de Bendamustina, Gemcitabina y Vinorelbina (BeGEV) como terapia de inducción antes del TPH autólogo en pacientes con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario. El estudio incluyó, entre Setiembre del 2011 y Marzo del 2014, 59 pacientes, entre 18 y 68 años, con ECOG  $\leq 2$ , con LH recurrente (definido como la reaparición de la enfermedad luego de una respuesta completa de 3 meses de duración o más) o refractario (definido como LH en progresión dentro de los 3 meses de tratamiento con quimioterapia basada en doxorubicina). Los esquemas administrados como primera línea de tratamiento fueron ABVD (95%) y BEACOPP (5%). Sólo un 15% recibió radioterapia previa. El régimen BeGEV consistió en Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 4, Vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup> día 2 y 3, cada 21 días. Se administró además



Prednisolona 100 mg día 1 al 4 y soporte hematológico con FEC. Los pacientes recibieron un total de 4 ciclos de BeGEV seguidos de terapia mieloablativa (de haber alcanzado RC o RP luego de los 4 ciclos) con los esquemas BEAM (Carmustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán) o FEAM (Fotemustina, Etopósido, Citarabina y Melfalán) y posterior TPH autólogo. Con respecto a la respuesta obtenida, 43 (73%) pacientes lograron RC y 6 (10%) lograron RP, dando como resultado una tasa de respuesta objetiva de 83%. De otro lado, 1 (2%) paciente presentó enfermedad estable y 8 experimentaron progresión. Un análisis univariado reveló que el único factor asociado con la probabilidad de obtener RC fue el status de la enfermedad al momento del ingreso al estudio. Es así que, la RC fue alcanzada en 84% de los pacientes con enfermedad recurrente ( $n = 32$ ) y en 59% de los pacientes con enfermedad refractaria ( $n = 27$ ). El análisis de sobrevida, con un tiempo promedio de seguimiento de 29.1 meses, determinó una SLP y SG a los 2 años de 62.2% y 77.6%, respectivamente. La evaluación de la toxicidad del BeGEV evidenció que los efectos adversos grado 3 o 4 más frecuentes fueron: Neutropenia (14%), Trombocitopenia (14%), Neutropenia Febril (12%), Infección (7%) y Náuseas (7%). En conclusión, el estudio demostró que el BeGEV es un régimen de rescate efectivo capaz de inducir RC en una alta proporción de pacientes con LH recurrente o refractario (91).

29. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se sugiere** GVD (Gemcitabina, Vinorelbina y Doxorubicina liposomal) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Recomendación, CENETEC) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo tuvo por objetivo evaluar la eficacia y toxicidad del régimen GVD: Gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> EV día 1, Vinorelbina 15 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 y Doxorubicina liposomal 25 mg/m<sup>2</sup> EV día 1 repetido cada 14 días en pacientes con LH y LNH recurrente o refractario. Los pacientes con RC o RP procedían a TPH autólogo de consolidación. Desde mayo del 2006 a agosto del 2008, 35 pacientes (25 LNH y 10 con LH) fueron enrolados y recibieron 129 ciclos de quimioterapia. Veinte pacientes (57.1%) habían sido tratados con al menos 3 regímenes de quimioterapia antes de ser enrolados al estudio, 15 (42.9%) habían sido tratados con al menos 2 regímenes de quimioterapia previo. La TRG fue 48.6% y RC 31.4%. La TRG fue mayor en los pacientes con LH que en los pacientes con LNH (80% vs 36%,  $p=0.023$ ). La TRG en los pacientes con recurrencia fue mayor a los pacientes refractarios (73.3% vs 30%,  $p=0.023$ ). Dieciséis pacientes (9 LNH y 7 LH) fueron tratados con altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo. Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la mediana de SLP fue 5 meses y la mediana de SG fue 38 meses. La SLP y SG a 4 años fue 28.1% y 58.2%, respectivamente. El nivel elevado de LDH y el TPH autólogo fueron factores pronósticos. El tiempo de sobrevida fue significativamente mayor en los pacientes tratados con TPH autólogo que los que no (mediana de SG: no alcanzada vs 21 meses,  $p=0.005$ ). La toxicidad más importante fue la mielosupresión, la incidencia de neutropenia y trombocitopenia grado 3 y 4 fue 34.3% y 5.7%, respectivamente. La movilización de progenitores hematopoyéticos fue exitoso en 16 pacientes. No se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento. La conclusión del estudio fue que GVD es un esquema de rescate bien tolerado ambos en pacientes con LH y con LNH agresivo. GVD seguido de TPH autólogo brinda una supervivencia a largo plazo incluso en pacientes que previamente recibieron un tratamiento intenso (92).

30. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se sugiere** IGEV (Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó 91 pacientes con LH recurrente o refractario tratados en forma prospectiva con Ifosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup> días 1-4, Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> días 1-4, Vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> día 1 y prednisolona 100 mg días 1-4 como esquema de rescate. Cuarenta y cinco pacientes (53.8%) alcanzaron RC y 25 (27.5%) una RP, dando una TRG de 81.3%. En el análisis multivariado la respuesta a la última quimioterapia ( $p<0.0001$ ) y el compromiso de  $\geq 3$  sitios ( $p<0.049$ ) fueron los factores pronósticos más importantes de respuesta. Se alcanzó una adecuada colecta de CD34 en 78 de 79 (98.7%) de los pacientes movilizados. No



se reportaron muertes relacionados a tratamiento. Trece (4.2%) y 27 (8.6%) de 313 ciclos evaluados tuvieron demorado o dosis reducida, respectivamente, principalmente por neutropenia y trombocitopenia. Ningún tipo de toxicidad hematológica grado 4 fue observada, excepto por un episodio de mucositis. La conclusión de este estudio fue que altas tasas de respuesta, en particular la remisiones completas, bajo perfil de toxicidad y la alta tasa de movilización de IGEV sugieren fuertemente su beneficio como esquema de rescate en pacientes LH recurrente o refractario (93).

31. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea, **se recomienda** dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CENETEC) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio randomizado de Schmitz N. et al. comparó el esquema de altas dosis de quimioterapia seguido de TPH autólogo con un régimen de quimioterapia intenso convencional no asociado a trasplante en pacientes con Linfoma de Hodgkin recurrente quimiosensible. En el estudio participaron 161 pacientes (reclutados entre Febrero de 1993 y Setiembre de 1997), entre 16 y 60 años y con un índice Karnofsky > 70%. El 35% (n = 51) de los pacientes tenía una primera recurrencia temprana (después de una respuesta completa mayor a 3 meses pero menor a 12), el 44% una primera recurrencia tardía (después de una respuesta completa mayor a 12 meses) y el 21% múltiples recurrencias (2 o más). Todos los pacientes recibieron 2 cursos de Dexa-BEAM, consistente en Dexametasona 8 mg cada 8 horas del día 1 al 10, Carmustina 60 mg/m<sup>2</sup> el día 2, Etopósido 250 mg/m<sup>2</sup> del día 4 al 7, Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día 4 al 7, y Melfalán 20 mg/m<sup>2</sup> el día 3. Sólo los pacientes que alcanzaron respuesta completa o parcial luego de los 2 cursos de Dexa-BEAM continuaron en el estudio (pacientes con enfermedad quimiosensible). Dichos pacientes fueron randomizados a recibir 2 cursos adicionales de Dexa-BEAM (n = 56) o BEAM (régimen de quimioterapia de altas dosis) asociado a TPH autólogo posterior (n = 61). El régimen BEAM consistió en Carmustina 300 mg/m<sup>2</sup> el día -7, Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día -7 al día -4, Citarabina 200 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas del día -7 al día -4, y Melfalán 140 mg/m<sup>2</sup> el día -3. El objetivo primario del estudio fue la libertad de falla al tratamiento (LFT) en los pacientes con enfermedad quimiosensible. Luego de los 2 cursos de Dexa-BEAM, 39 (27%) pacientes obtuvieron respuesta completa y 78 (54%) respuesta parcial. El 19% (n = 27) de los pacientes no continuó en el estudio debido principalmente a la ausencia de respuesta objetiva (no alcanzaron respuesta completa ni parcial). En los pacientes con primera recurrencia temprana (RTe) y tardía (RTa), la libertad de falla al tratamiento (LFT) a los 3 años fue significativamente mejor para los pacientes tratados con BEAM y trasplante (41%, RTe; 75%, RTa) que para los tratados sólo con quimioterapia (12%, RTe; 44%, RTa). Sin embargo, en el grupo con múltiples recurrencias la LFT fue mejor para los tratados con Dexa-BEAM, aunque sin una diferencia significativa con respecto al grupo de BEAM y trasplante (44% versus 34%, p = 0.365). El análisis de sobrevida no evidenció diferencias significativas en SG a los 3 años entre los tratados con BEAM y trasplante y los tratados con Dexa-BEAM en todos los subgrupos: con primera recurrencia temprana, 43% versus 40% (p = 0.623); con primera recurrencia tardía, 93% versus 75% (p = 0.088); y con múltiples recurrencias, 70% versus 83% (p = 0.421). La comparación estratificada por el tipo de recurrencia confirmó una diferencia significativa a favor del tratamiento con BEAM asociado a TPH autólogo para LFT (p = 0.010) más no para SG (p = 0.405). En los pacientes con enfermedad quimiosensible el perfil de toxicidad fue similar entre el grupo que recibió Dexa-BEAM (n = 49) y el grupo que recibió BEAM asociado a trasplante (n = 51), siendo las toxicidades más frecuentes: infecciones (49% versus 47%), mucositis oral (24% versus 37%), gastrointestinal (20% versus 14%), y del tracto respiratorio (12% versus 4%). De otro lado, con respecto a las muertes en los pacientes con enfermedad quimiosensible, la principal causa de muerte en ambos grupos de tratamiento fue el propio LH (14 en el brazo de Dexa-BEAM y 11 en el de BEAM asociado a trasplante) seguido de la toxicidad temprana al tratamiento (6 en el brazo de Dexa-BEAM y 1 en el de BEAM asociado a trasplante). Los autores concluyeron que el régimen de quimioterapia de altas dosis BEAM asociado a TPH autólogo mejora las tasas de LFT en pacientes con primera recurrencia quimiosensible de Linfoma de Hodgkin (94).





32. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea, **se recomienda** RT pre o post-TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Respecto a la RT de consolidación peri trasplante de progenitores hematopoyéticos existe evidencia de esta modalidad de tratamiento previo o posterior a la altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo. Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar la relación entre la RT y la tasa de mortalidad en pacientes con LH recurrente o refractario que recibieron altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo. Entre 1986-1992, 59 pacientes previamente tratados fueron sometidos a altas dosis de quimioterapia con Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup>, Melfalan 160 mg/m<sup>2</sup> y TPH autólogo. La RT fue incorporada como tratamiento de rescate con la intención de lograr RC previo al TPH autólogo. La RT fue administrada antes de TPH en 33 pacientes y en 4 después del TPH. La tasa de mortalidad relacionada al tratamiento fue definida como cualquier muerte que ocurriera dentro de los 100 días del TPH autólogo. Las autopsias fueron indicadas en todos los pacientes con muertes relacionadas a tratamiento. Luego de una mediana de seguimiento de 4.6 años (rango 1.2-7.4 años). La SG a 5 años fue 41% ± 14%. Se observaron 37 muertes, 10 de ellos fueron relacionados a tratamiento. Entre los 24 pacientes que recibieron RT a nivel torácico antes de TPH autólogo, se reportaron 8 muertes relacionados a tratamiento, 3 de los cuales fueron atribuibles neumonitis por RT. Las 5 muertes restantes fueron por falla respiratoria secundario a una sepsis complicada como problema principal. El intervalo entre la RT al TPH autólogo fue corta para 8 pacientes falleciendo de muerte relacionada al tratamiento (mediana 37, rango 0-103 días) comparado con los otros 16 supervivientes (mediana 105 días, rango 0-263 días) (p=0.026). Entre los 9 pacientes con TPH autólogo dentro de los 50 días de la RT torácica, 6 tuvieron muerte relacionado al tratamiento. En contraste, entre los 35 pacientes sin RT torácica, solo se presentaron 2 muertes relacionadas al tratamiento. Los 4 pacientes tratados con RT en mato post TPH autólogo no presentaron problemas pulmonares serios. El uso de RT torácica antes de las altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo fue asociado con alta de mortalidad post TPH, esto fue más evidente en los pacientes que recibieron RT torácico dentro de los 50 días previo al TPH autólogo o cuando el área a irradiar incluyó el largo del volumen pulmonar. La conclusión de este estudio fue que el uso de RT debería ser post TPH autólogo, ya que esto disminuye la tasa de mortalidad relacionada a tratamiento comparado con la administración pre RT (95). Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar el rol de la adición de RT de consolidación después de la administración de altas dosis de quimioterapia seguido de TPH autólogo en pacientes con LH recurrente o refractario. Se incluyeron 80 pacientes, los cuales tuvieron una mediana de seguimiento de 25 meses, la SG a 2 años y la SLP a 2 años para la cohorte entera fue 96% y 52%, respectivamente. La RT de consolidación mejoró de forma significativa la SLP a 2 años (67% vs 42%, p<0.01) sin afectación significativa de la SG (100% vs 93%, p=0.15). En el análisis de subgrupo, RT de consolidación mostró ser más beneficiosa en la SLP en los pacientes con enfermedad bulky (62% vs 39%, p=0.02), síntomas B (48% vs 28%, p=0.05), enfermedad primariamente refractaria (47% vs 32%, p=0.02) y aquellos con respuesta parcial pretrasplante (47% vs 32%, p=0.02). La mejora observada en la SLP a 2 años con la RT de consolidación permaneció significativa en el análisis multivariado (HR 4.64, IC 95% 1.98-10.88). Se observó una toxicidad mínima con la administración de RT. La conclusión de este estudio fue que la RT de consolidación después de altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo demostró impactar en la SLP a 2 años, pero no en la SG. La RT fue bien tolerada con toxicidad mínima. Nuestro estudio soporta el rol de la RT de consolidación en pacientes con LH tratados con altas dosis de quimioterapia y TPH autólogo (96).

33. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con ≥ 2 factores de riesgo (recurrencia <12 meses de la primera línea, compromiso extranodal en la recaída, PET (+) al momento del TPH, síntomas B, >1 línea de tratamiento de rescate) sometidos a TPH autólogo, **se recomienda** Brentuximab por un año como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II, ESMO) (Fuerte a favor)**



**Resumen de la evidencia:** El estudio fase III AETHERA tuvo por objetivo evaluar si Brentuximab vedotin mejora la SLP cuando es administrado como tratamiento de consolidación temprana luego del TPH autólogo en pacientes con LH clásico recurrente refractario de alto riesgo (fueron elegidos aquellos con al menos uno de los siguientes factores: LH primariamente refractario, LH recurrente < 12 meses del tratamiento inicial o compromiso extranodal previo al inicio de la quimioterapia de rescate). Este estudio incluyó pacientes de 78 sitios de Norteamérica y Europa. Trescientos veintinueve pacientes fueron randomizados durante abril del 2010 y setiembre del 2012 a recibir 16 ciclos de Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg o placebo EV cada 3 semanas administrado 30-45 días después del TPH. La randomización fue estratificado según la mejor respuesta clínica después de completado la quimioterapia de rescate (RC, RP o RE) y LH primariamente refractario versus enfermedad recurrente < 12 meses después de completado el tratamiento de primera línea versus  $\geq$  12 meses de recurrencia después de completado el tratamiento. El objetivo primario fue la SLP evaluado por un comité revisor independiente. La SLP fue a favor del grupo que recibió Brentuximab vedotin comparado con el grupo placebo (HR 0.57, IC 95% 0.40-081,  $p=0.0013$ ). La mediana de SLP por el comité revisor fue 42.9 meses en los pacientes con Brentuximab vedotin y 24.1 meses para los pacientes en el grupo placebo. Además, se observó un beneficio consistente de la consolidación con Brentuximab vedotin en los pacientes con tiempo de recaída de la terapia de primera línea < 12 meses, aquellos con > 2 líneas de tratamiento de rescate, con síntomas B luego de la terapia de primera línea y aquellos con compromiso extranodal. Los eventos adversos más frecuentes con Brentuximab vedotin fueron la neuropatía periférica (56% vs 16%) y neutropenia (35% vs 12%). Los autores concluyeron que la consolidación temprana con Brentuximab vedotin después del TPH autólogo mejoró la SLP en pacientes con LH con factores de riesgo (97).

**ii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años o no candidatos a TPH autólogo.**

34. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 confirmado mediante biopsia, **se recomienda** Bendamustina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Moskowitz A. J. et al. evaluó la eficacia de Bendamustina en el Linfoma de Hodgkin recurrente y refractario. El estudio enroló 36 pacientes (entre Julio 2008 y Diciembre 2010), entre 21 y 75 años, no candidatos a TPH autólogo o que hayan presentado falla al mismo. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los pacientes presentaron una media de terapias previas de 4. De los pacientes sometidos a trasplante, el 75% presentó recurrencia luego de un TPH autólogo y el 17% luego de un TPH alogénico (4 pacientes recibieron ambos tipos de trasplante, autólogo y alogénico). El tratamiento administrado consistió en Bendamustina a dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días. Los resultados en eficacia mostraron una TRO de 53%, que incluía 12 RC (33%) y 7 RP (19%). La duración media de la respuesta fue de 5 meses. La historia de TPH autólogo, TPH alogénico o de enfermedad refractaria no tuvieron impacto en la probabilidad de respuesta a Bendamustina. Con respecto a los resultados en sobrevida, la SLP media fue de 5.2 meses. En lo concerniente a toxicidad, los efectos adversos no hematológicos grado 3 o 4 más frecuentes fueron neumonía (11%) y Neutropenia Febril (6%), mientras que la trombocitopenia (20%) fue la principal toxicidad hematológica de grado 3 o 4. El estudio concluyó con la confirmación de la eficacia de Bendamustina en pacientes con LH pretratados con varias líneas terapéuticas (98).

35. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico > 60 años recurrente o refractario, **se sugiere** RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Grado A, GCS) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio de Landgren O. et al. evaluó los resultados a largo plazo del seguimiento de pacientes mayores con Linfoma de Hodgkin de estadio temprano inicialmente tratados con radioterapia sola. El estudio incluyó 308 pacientes (diagnosticados entre 1972 y 1999), 22% de los cuales era  $\geq$  60 años. Los resultados en respuesta mostraron que un 88% (272) de los



pacientes obtuvieron respuesta completa luego de una primera línea de radioterapia sola, con una leve diferencia significativa ( $p = 0.05$ ) entre los pacientes  $\geq 60$  años ( $n = 54$ , 82%) y  $< 60$  años ( $n = 218$ , 90%). Las tasas de recurrencia para los pacientes  $\geq 60$  años y  $< 60$  al diagnóstico fueron prácticamente iguales (42%). El tiempo promedio a la recurrencia fue de 21 meses (rango de 3 a 165 meses), siendo la mayoría de las recurrencias (92%) dentro de los primeros 5 años. Las tasas de segunda remisión completa difirieron significativamente entre ambos grupos, 43% para los pacientes  $\geq 60$  años y 85% para los menores de 60. Para los pacientes  $\geq 60$  años al diagnóstico, el tiempo de latencia media entre la culminación de la primera línea de radioterapia y el descubrimiento de un segundo cáncer fue de 3 años. No existió asociación topográfica entre los campos que recibieron radioterapia y el área comprometida por el segundo tumor. Para los pacientes  $\geq 60$  años al diagnóstico, el tiempo de latencia media entre la culminación de la primera línea de radioterapia y el descubrimiento de un segundo cáncer fue de 3 años. No existió asociación topográfica entre los campos que recibieron radioterapia y el área comprometida por el segundo tumor. El estudio concluyó que los pacientes  $\geq 60$  años poseen una alta tasa de respuestas completas luego del tratamiento con radioterapia sola. Asimismo, dicho grupo de pacientes no presenta evidencia de un incremento del riesgo de recurrencia relacionado a la edad. (99).

36. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con enfermedad localizada o enfermedad bulky no candidatos a TPH y Deauville 1-2 luego de terapia de rescate, **se recomienda** RT como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó los resultados de los pacientes con LH recurrente sólo a nivel ganglionar (la enfermedad fue re-estadaje cuidadosamente, excluyéndose las recurrencias extraganglionares) después de la exposición a 1° línea ( $n=22$ ) o 2° línea ( $n=6$ ) que recibieron RT al campo comprometido con o sin quimioterapia. Se evaluaron 28 pacientes, la mitad de ellos que se encontraban en su primera recaída recibieron QT y RT (secuencial) y la otra mitad de pacientes, 8 de cuales se encontraban en su 1° recaída y 6 en su segunda recaída, recibieron sólo RT al sitio comprometido. El tratamiento administrado consistió en RT de altas dosis sobre el campo comprometido con o sin QT adicional con intención curativa entre 1971 y 1987 en el Join Center for Radiation Therapy. Las técnicas de RT utilizada fueron similares a las recomendadas para enfermedad temprana. El tiempo libre de recurrencia y la SLR a 7 años para los pacientes tratados con QT y RT fueron 93% y 85%, respectivamente, comparado con 36% y 36% para los pacientes retratados sólo con RT. Se evidenció una diferencia significativa en el tiempo libre de recurrencia ( $p=0.002$ ) y SLR ( $p=0.03$ ) a favor de la administración de QT y RT. La conclusión de este estudio fue que la RT posterior a QT de segunda línea puede brindar altos porcentajes de remisiones durables en pacientes que presentan recaídas primarias en regiones ganglionares comparado con sólo QT; estas remisiones duraderas se vieron inclusive en pacientes que tienen solo un corto periodo de RC después de la QT de primera línea (100). Aunque este estudio no realizó la reevaluación de la enfermedad con PET/CT, los expertos opinaron que los resultados mostrados pueden validar esta alternativa de tratamiento en pacientes con indicación de RT, como por ejemplo los pacientes con enfermedad localizada o con enfermedad Bulky sin exposición previa a RT en el campo a tratar.

#### **D. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario**

37. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular con recurrencia aislada, **se recomienda** Radioterapia como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo reportó los resultados de los tratamientos recibidos por una cohorte de niños con LHPLN recurrente o con pobre respuesta. Fueron evaluados un total de 37 pacientes, 22 de los cuales presentaron recurrencia y 15 tuvieron pobre respuesta. De los 22 pacientes con recurrencia, 11 habían recaído luego de la biopsia excisional





primaria, 10 después de la QT y 1 luego de la QT y RT al sitio comprometido. La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad localizada al momento de la recaída. La mediana de tiempo a la recaída fue 8 meses luego de la QT y 11 meses después de la biopsia excisional. Siete de 15 pacientes LHPLN con pobre respuesta presentaron una variante histológica. Tres pacientes con respuesta inicial pobre no recibieron tratamiento adicional y no tuvieron progresión de enfermedad. La transformación a un LCBGD solo ocurrió en 1 paciente. Treinta y cuatro pacientes fueron tratados exitosamente QT o RT. Las recurrencias múltiples fueron infrecuentes y tratables. La conclusión de este estudio fue que los pacientes con LHPLN recurrente o con pobre respuesta pueden ser rescatados exitosamente con tratamiento sistémico adicional o RT (101).

38. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, **se recomienda** DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Josting A. et al. tuvo como objetivo evaluar la eficacia y toxicidad del esquema DHAP (Dexametasona, Cisplatino, Citarabina) en pacientes con LH recurrente o refractario. El estudio reclutó 102 pacientes, entre 18 y 64 años, y con ECOG  $\leq$  2. Un 4% (n = 4) de los pacientes tenía el subtipo histológico de Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al tipo de recurrencia: 42% con recurrencia tardía (remisión completa con duración  $\geq$  12 meses), 29% con recurrencia temprana (remisión completa con duración  $\geq$  3 meses pero  $\leq$  12 meses), 16% con enfermedad primariamente refractaria y 13% con múltiples recurrencias. Los regímenes de primera línea empleados fueron: COPP/ABVD (50%), BEACOPP standard (24%), ABVD (13%), BEACOPP escalado (8%), BEACOPP-14 (1%). El 60% recibió previamente radioterapia. Todos los pacientes recibieron 2 ciclos de DHAP como terapia de rescate antes de la quimioterapia de altas dosis y TPH autólogo. El esquema consistió en Dexametasona 40 mg día 1 al 4, Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1 y Citarabina 2 g/m<sup>2</sup> cada 12 horas en el día 2. Con respecto a la eficacia, la tasa de respuesta objetiva (TRO) para todos los pacientes luego de 2 ciclos de DHAP fue de 88% (21% con RC y 67% con RP). Los resultados en respuesta según el tipo de recurrencia fueron, para recurrencia tardía: TRO 91%, RC 26%, RP 65%; para recurrencia temprana: TRO 93%, RC 17%, RP 76%; para múltiples recurrencias: TRO 92%, RC 23%, RP 69%. Usando el test de chi cuadrado para independencia se obtuvo que tanto el status de la enfermedad (recurrente versus progresiva) como el estadio a la recurrencia constituyen factores predictivos de respuesta al DHAP. Luego de una media de 18 meses de seguimiento, la libertad de falla al tratamiento (LFT) fue de: 64% para el grupo de recurrencia temprana, 68% para el de recurrencia tardía, 30% para el de enfermedad primariamente refractaria y 55% para el de múltiples recurrencias. En lo concerniente al perfil de seguridad del régimen, la toxicidad principal (grado 3 y 4) del DHAP fue la mielosupresión, principalmente leucopenia y trombocitopenia. De un total de 201 cursos administrados, la leucopenia grado 3 se presentó en el 25% y la leucopenia grado 4 en el 43%, mientras que la trombocitopenia grado 3 y grado 4 se presentó en el 21% y en el 48%, respectivamente. Otras toxicidades frecuentes fueron: náuseas/vómitos y anemia. El estudio concluyó que el régimen de 2 ciclos de DHAP complementado con FEC es un tratamiento efectivo y bien tolerado previo a la quimioterapia de altas dosis en pacientes con LH recurrente o refractario (88).

39. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, **se recomienda** ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo evaluó 82 pacientes con LH recurrente refractario a quienes se les administró tratamiento de rescate con ESHAP seguido de TPH autólogo. Los pacientes ingresados con histología de predominio linfocítico nodular fueron el 4.9% de la población estudiada. El 86.6% de la población estudiada había recibido ABVD como primera línea de tratamiento. El 50% de los pacientes fueron refractarios y el 23% presentaron una



recurrencia temprana. La TRG fue 67% (50% de RC). La movilización fue posible en el 94% de los pacientes y 75 de 82 (90%) fueron trasplantados. Con una mediana de seguimiento de  $87 \pm 53$  meses, la mediana de SLP y el tiempo a la progresión tumoral para toda la población fueron 52 y 56 meses, respectivamente. La SG a 5 años fue 72.6%. La obtención de RC luego de ESHAP se asoció con mayor SLP a 5 años (78 vs 16%, respectivamente,  $p < 0.01$ ) y tiempo a la progresión a la progresión (80 vs 19%, respectivamente,  $p < 0.01$ ). Sin embargo, no se observó diferencia en la SG entre aquellos que presentaron RP y RC luego de la quimioterapia con ESHAP. Respecto a la toxicidad, esta fue baja y  $< 10\%$  desarrollaron fiebre neutropénica sin evidencia de muertes por toxicidad. La conclusión de los autores fue que ESHAP es seguro y eficiente en pacientes con LH recurrente o refractario candidatos a TPH autólogo, ya que presenta altas tasas de respuesta y un gran potencial movilizados con un buen perfil de seguridad (90).

40. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, **se recomienda** ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio prospectivo de Moskowitz A. J. consistente en un programa de tratamiento para pacientes con LH recurrente o refractario mostró los resultados de un protocolo de 2 pasos consistente en quimioterapia de segunda línea con el esquema ICE (1er paso) seguido de radioterapia (sólo para pacientes con enfermedad ganglionar  $\geq 5$  cm o que presenten enfermedad residual luego de la quimioterapia de segunda línea) y posteriormente de quimioterapia a altas dosis (2do paso) previo al TPH autólogo. El estudio enroló 65 pacientes, entre 12 y 59 años, con LH recurrente ( $n = 43$ , 13 pacientes con duración de la RC menos de 1 año y 30 con duración de la RC más de 1 año) o primariamente refractario ( $n = 22$ ). Dos de los pacientes tenían el subtipo de Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. Los pacientes recibieron 2 ciclos de ICE, régimen compuesto de: Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 3, Carboplatino 5 AUC en el día 2 e Ifosfamida 5 g/m<sup>2</sup> junto con Mesna en equidosis el día 2. Cada ciclo se recibió con un intervalo de 2 semanas. Los pacientes elegidos para el tratamiento con quimioterapia a altas dosis y TPH autólogo posterior fueron los que alcanzaron respuesta completa, respuesta parcial o respuesta menor (definida como una reducción  $\geq 25\%$  del tamaño tumoral) al tratamiento con ICE. Con respecto a los resultados en eficacia del régimen ICE, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 88%, 57 de los 65 pacientes presentaron respuesta completa ( $n = 17$ ), parcial ( $n = 38$ ) o menor ( $n = 2$ ). Luego de una media de seguimiento de 43 meses, la sobrevida libre de evento (SLE) fue de 82% para el grupo que obtuvo respuesta completa al ICE, y de 59% para los que obtuvieron respuesta parcial o respuesta menor. Los pacientes que fueron sometidos a TPH autólogo y que previamente alcanzaron RC con ICE tuvieron mejores resultados luego del trasplante que los pacientes cuya respuesta al ICE fue menor de RC. La habilidad de movilizar células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica es un requisito fundamental para un régimen de quimioterapia citorreductora pre TPH autólogo. El promedio de células CD34+ por kilogramo recolectadas luego de los dos ciclos de ICE con FEC fue  $7.03 \times 10^6$  células CD34+/kg. Este resultado es superior al alcanzado con otros esquemas de rescate como DHAP o dexametasona-BEAM, en donde el número promedio de células CD34+ por kilogramo colectadas fue de  $3.6 \times 10^6$  y de  $1.6 \times 10^6$ , respectivamente. En lo concerniente a eventos adversos, no ocurrieron muertes relacionadas a la toxicidad del esquema ICE (89).

41. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario, **se sugiere** IGEV (Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia II-III, ESMO) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio prospectivo evaluó 91 pacientes con LH recurrente o refractario tratados previamente con quimioterapia asociado o no a RT durante 1997-2005. Se les administró Ifosfamida 2000 mg/m<sup>2</sup> días 1-4, Gemcitabina 800 mg/m<sup>2</sup> días 1-4, Vinorelbina 20 mg/m<sup>2</sup> día 1 y prednisona 100 mg días 1-4 por 4 ciclos. El subtipo histológico más frecuente fue el de esclerosis nodular en el 74,7% de los pacientes y las otras histologías fueron representadas en



el porcentaje sobrante. La mayoría de los pacientes (76.9%) habían recibido sólo 1 régimen previo, con un rango de 1-4. Cuarenta y nueve pacientes (53.8%) alcanzaron RC y 25 (27.5%) una RP dando una TRG de 81.3%. En el análisis multivariado se evidenció que la respuesta a la última QT ( $p < 0.0001$ ) y el compromiso de  $\geq 3$  áreas ganglionares ( $p < 0.049$ ) fueron los factores pronósticos más importantes. Una adecuada colecta de CD34 fue lograda en 78 de 79 (98.7%) pacientes movilizados. En general, 64 de los 74 pacientes con RC o RP después de IGEV procedieron a TPH autólogo. La SLP a 3 años y la SG a 3 años fueron 52.98% y 70%, respectivamente. No se evidenció ninguna muerte relacionada a tratamiento. Trece (4.2%) y 27 (8.6%) de 313 ciclos evaluados presentaron demora o reducción de dosis, respectivamente; principalmente por neutropenia y trombocitopenia. Ninguna toxicidad grado 4 fue observada, excepto por un episodio de mucositis. La conclusión de este estudio fue que la alta tasa de respuesta, en particular las tasa de RC, el bajo perfil de toxicidad y la alta tasa de movilización con el esquema IGEV lo convierten en un tratamiento recomendado en pacientes con LH recurrente o refractario (93). Aunque la evidencia mostrada no ha detallado cuántos pacientes con LHPLN ingresaron en la evaluación del estudio, la GPC NCCN considera este esquema una opción de manejo para este grupo de pacientes.

42. En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario con comorbilidades, **se sugiere** Rituximab como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Advani R. H. et al. evaluó el uso de Rituximab en pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente y previamente no tratado. El estudio enroló 39 pacientes (entre Marzo de 1999 y Setiembre del 2006), de los cuales 18 presentaban un LHPLN recurrente y tenían edades comprendidas entre los 18 y 71 años. Dicho grupo de pacientes fueron divididos en dos brazos de tratamiento. Un brazo ( $n = 11$ ) recibió terapia de inducción (R) con Rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana por 4 semanas consecutivas. El otro grupo ( $n = 7$ ) recibió la inducción de Rituximab asociada a mantenimiento (R + RM) consistente en Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 semanas cada 6 meses durante 2 años. El objetivo primario del estudio fue la SLP. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes tratados sólo con R y con R + RM, fue de 9.8 años y de 4.2 años, respectivamente. Al término de la inducción, la tasa de respuesta objetiva fue de 100% en ambos grupos: el brazo de R + RM alcanzó 100% de respuestas completas mientras que el brazo de R obtuvo 64% de respuestas completas y 36% de respuestas parciales. La SLP media fue de 3.4 años para el grupo tratado con R y de 6.35 años para el grupo tratado con R + RM. La SG media no fue obtenida. La SLP a los 5 años fue de 36.4% y de 71.4% para los grupos de R y de R + RM, respectivamente. Asimismo, la SG a los 5 años fue de 90.9% y de 71.4% para los grupos de R y de R + RM, respectivamente. Se evidenció progresión de enfermedad en 10 pacientes, 7 de los cuales fueron tratados con R y 3 con R + RM. El tiempo promedio a la progresión fue de 3.25 años. La tasa de eventos adversos relacionados al tratamiento fue mínima en todos los grupos. No se presentaron toxicidades grado 3 ni grado 4. El estudio concluyó que el Rituximab es un agente activo tanto en el LHPLN no tratado como en el LHPLN recurrente. El Rituximab en monoterapia no es curativo para el LHPLN por lo que su uso debe considerarse principalmente en el manejo de la enfermedad recurrente. El mantenimiento con Rituximab pareciera prolongar el tiempo de respuesta, sin embargo el pequeño número de pacientes del estudio no permitió realizar conclusiones definitivas (87).

#### **E. Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario.**

43. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario no candidatos a TPH autólogo o con falla a TPH autólogo, **se recomienda** Brentuximab monoterapia como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II de un solo brazo multicéntrico tuvo por objetivo evaluar las tasas de respuesta y sobrevida del uso de Brentuximab vedotin 1.8 mg/kg EV cada 3



ss hasta por 16 ciclos en pacientes con LH recurrente o refractario posterior a TPH autólogo. Se incluyeron 102 pacientes (53 % mujeres, 47% varones) con una mediana de edad de 31 años (rango, 15-77). Los pacientes enrolados eran pesadamente tratados (mediana de tratamientos sistémicos recibidos: 3.5, rango 1-13) y todos habían recibido al menos 1 TPH autólogo. La mediana de tiempo a la recaída del TPH fue 6.7 meses (rango, 0-131). La TRG para el investigador obtenido con brentuximab Vedotin fue 72% (RC 33%, PR 38%), el cual fue similar a lo reportado por el revisor independiente. La mediana de tiempo a la primera respuesta objetiva fue 5.7 ss y la mediana de tiempo a la respuesta completa fue 12.2 ss, o aproximadamente después del 4 ciclos de tratamiento. Después de la discontinuación de Brentuximab, los pacientes pudieron haber recibido otras terapias adicionales a decisión del investigador, 8 pacientes recibieron TPH alogénico (6 en forma de consolidación en RC y 2 recibieron en PR). La mediana de seguimiento de los pacientes enrolados fue de al menos 3 años desde su primera dosis de Brentuximab vedotin. La mediana de duración de la respuesta en 73 pacientes que alcanzaron al menos PR fue 11.2 meses. La mediana de duración de la respuesta en 34 pacientes que alcanzaron RC no fue alcanzada (IC 95%, 20.5 meses-NA). Al momento del último seguimiento, un total de 18 pacientes o 25% de los pacientes con respuesta objetiva a BV, se encontraban aún en el estudio y en remisión sin iniciar una nueva terapia, estos pacientes habían sido seguidos por una mediana de 53.3 meses (rango, 29-56.2) de su primera dosis de BV. Dieciséis de 18 pacientes aún se encontraban en RC, 6 de estos procedieron a TPH alogénico. La mediana de SG y SLP fue 40.5 meses y 9.3 meses, respectivamente. Mejores resultados fueron observados en pacientes que alcanzaron RC, alcanzando una SG y SLP a 3 años de 73 % (IC 95%, 57%-88%) y 58 % (IC 95%, 41%-76%), respectivamente, en este grupo de pacientes las medianas no fueron alcanzadas. De los 34 pacientes que se encontraron en RC, 16 (47%) la mediana de SLP después de una mediana de 53.3 meses (rango, 29-56.2 meses) de observación; 12 pacientes permanecieron libre de progresión sin TPH alogénico de consolidación. Las características como la edad joven, el buen estado funcional y la baja carga tumoral fueron aquellas relacionadas con la RC y fueron factores pronósticos favorable para sobrevida. Estos resultados sugieren que una proporción significativa de pacientes que responden a BV pueden alcanzar un tiempo prolongado de control de la enfermedad (102).

44. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario confirmado mediante biopsia, **se sugiere** Brentuximab asociado a DHAP (Dexametasona, Cisplatino y altas dosis de citarabina) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I con escalamiento de dosis tuvo por objetivo evaluar la factibilidad y la dosis recomendada de BV-DHAP, administrado cada 21 días seguido de altas dosis de QT con TPH autólogo de rescate. BV fue administrado a dosis de 1.8 mg/kg el primer día de cada ciclos de DHAP, con escalamiento de dosis de Cisplatino y Citarabina. BV fue combinado con 75 % de la dosis de Cisplatino en el día 1 y 75% de la dosis de citarabina en el día 2 (nivel de dosis 1), 75% de Cisplatino y 100 % Citarabina (nivel 2) o dosis total de todos los agentes (nivel 3). La dosis total de Cisplatino fue definida como 100 mg/m<sup>2</sup> y de Citarabina 2g/m<sup>2</sup>/12h (2 dosis). La Dexametasona 40 mg fue administrado en los días 1-4. Para la movilización de CPH, se utilizó factor estimulante de colonias (FEC) 5ug/kg administrado 2 veces diario desde el día 10 de BV-DHAP en el ciclo 2 hasta la colecta de CPH. La dosis tóxica limitante fue definida como toxicidad no hematológica grado 3-4, incluyendo al neurotoxicidad con valores de laboratorio anormales grado ≥3, sólo cuando se requirió > 2 ss para la recuperación o no hubo retorno a grado 0/1; infecciones grado 4; todas las causas de muerte excepto las debidas a LH: la demora para el segundo o tercer ciclos de BV-DHAP por mas 10 dias debido a neutropenia a pesar del uso de FEC. Doce pacientes fueron incluidos con una mediana de edad 30.5 años (rango 21-56) con histología de LH clásico recurrente o refractario, recibieron 3 ciclos de BV-DHAP en 3 cohortes con escalamiento de dosis. Nueve pacientes fueron previamente tratados con ABVD y 3 con BEACOPP escalado, 2 pacientes fueron refractarios a primera línea de tratamiento y 10 se encontraron en su primera recaída. La mediana de tiempo del diagnóstico al 1° ciclos de de BV-DHAP fue 1.2 años (rango 0.7-11.2 años). Se observaron eventos adversos grado 3-4 en 7 pacientes, neutropenia grado 4 (n=2, nivel 1), neutropenia grado 3 y trombocitopenia grado 4 (n=1, nivel 3), evento tromboembólico grado 3 (n=1, nivel 1), elevación de la transaminasas grado 3 (n=1, nivel 3), leucocitosis grado 4 (n=1, nivel 3) e hipocaliemia (n=1, nivel 3). Cuatro pacientes presentaron





neuropatía sensorial grado 1-2, la cual fue totalmente resuelta en 2 pacientes, no se observaron neuropatías motoras. Un total de 10 eventos adversos serios fueron reportados en 4 pacientes, todos a dosis a nivel 3, 2 de estos fueron relacionados con BV y clasificados como limitante dosis (n=1, nivel 3). Después de los 3 ciclos de BV-DHAP, el PET mostró respuesta metabólica completa en 11 de 12 (92%). En un paciente con lesión mediastinal con captación persistente, la biopsia posterior al acondicionamiento con BEAM no mostró LH residual. La colecta de CPH fue exitosa en todos los pacientes después de 1 aféresis con una mediana de CPH de  $5.3 \times 10^6$  cel/kg (rango 3-25.9 CD34 cel/kg). Los 12 pacientes fueron sometidos a altas dosis de QT (BEAM) y TPH autólogo. Todos los pacientes permanecieron en RC después de una mediana de 2 años (rango, 1.8-3) (103).

45. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario confirmado mediante biopsia, **se sugiere** Brentuximab asociado a ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de Citarabina y Cisplatino) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II evaluó las tasas de respuesta de la combinación de BV y ESHAP como 2° línea de tratamiento en pacientes con LH recurrente o refractario previo a TPH autólogo. El objetivo primario fue la tasa de RC pre-TPH autólogo. Un estudio fase I fue llevado a cabo para establecer la dosis apropiada. El tratamiento consistió en BV 1.8 mg/kg día 1, Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> día 1-4, Solumedrol 250 mg días de 1-4, altas dosis de Citarabina 2 g/m<sup>2</sup> día 5 y Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> día 1-4. Sesenta y seis pacientes fueron incluidos en el estudio, la mediana de edad fue 36 años (18-66). Al momento de la inclusión 40 pacientes fueron considerados primariamente refractarios, 16 como recurrencias tempranas (RC < 1 año) y 10 recurrencias tardías. Al momento del reporte todos los pacientes habían completado el tratamiento de trasplante. Durante ese periodo, se presentaron 22 eventos adversos severos reportados en 15 pacientes: fiebre en 13 ocasiones (neutropénica en 7 y no neutropénica en 6), hipomagnesemia y alteraciones gastrointestinales (n=2) y neumotórax, lesiones dérmicas, reducción de la función ventricular izquierda y embolismo pulmonar (n=1). Se presentaron 2 muertes: sepsis abdominal no neutropénica y embolismo pulmonar. La toxicidad hematológica grado 3-4 se presentó en 22 casos: neutropenia (n=18), trombocitopenia (n=12) y anemia (n=5). Los eventos adversos no hematológicos grado 3-4 se presentaron en  $\geq 5\%$  de los casos, los cuales fueron fiebre no neutropénica (n=8) e hipomagnesemia (n=3). Todos los pacientes excepto 3 que fueron sometidos a movilización de CPH después del 1° (n=15), 2° (n=36) o 3° (n=12) ciclo de tratamiento usando FEC 5 ug/kg/12h por 5 días. Todos los pacientes colectaron  $>2 \times 10^6$ /kg CD 34 (mediana 5.75, rango 2.12-33.4). El número de colectas exitosas fue 1 en 47 pacientes, 2 en 13, 3 en 2 y 4 en 1. El trasplante fue realizado en 61 pacientes, con datos disponibles de 47: todos prendieron con una mediana de 9 y 10, para los neutrófilos y plaquetas, respectivamente. Ningún evento mayor fue registrado durante el periodo de trasplante, excepto por un paciente que falleció en el día +110 debido a neumonía. En general, la respuesta pre-TPH fue 96%, incluyendo 70% y 26% de RC y RP, respectivamente. De estos 47 pacientes, 37 (80%) estuvieron en RC metabólica después del TPH y 3 (7%) en RP; 6 pacientes fueron considerados no respondedores (13%) y salieron del estudio. Luego de una mediana de seguimiento de 11 meses, 7 pacientes habían progresado, dando una SLP proyectado a 1 años de 87%. Seis pacientes habían fallecido: 3 debido a progresión de enfermedad y 3 por una de las siguientes causas (embolismo pulmonar, sepsis abdominal y neumonía). Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la SG proyectada a 1 año fué 90%. Los autores concluyeron que BV asociado a ESHAP es altamente efectivo para inducir la remisión previo a TPH en pacientes con LH recurrente o refractario. Por otro lado la adición de BV a quimioterapia convencional no resulta ser altamente tóxico, ya sea pre o post-TPH y no dificulta la colecta de CPH (104).

46. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario confirmado mediante biopsia, **se sugiere** Brentuximab asociado a ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I/II tuvo por objetivo evaluar la combinación de BV e



ICE en seguridad y tasas de respuesta; además de explorar los factores del microambiente inflamatorio pronósticos en pacientes con LH clásico recurrente o refractario CD 30+. El tratamiento administrado fue BV en los días 1 y 8, Ifosfamida y Mesna 5 g/m<sup>2</sup> cada uno en el día 2, Carboplatino 5 AUC en el día 2 y Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> días 1-3. Se utilizó escalamiento de dosis de BV para determinar la máxima dosis tolerada asociada a ICE. La dosis inicial fue 1.2 mg/kg en los días 1 y 8 o dosis desescalada a 1.5 mg/kg en el día 1 y 8 o dosis desescalada a 1.2 mg/kg día 1, esto basado en la tasa de toxicidad dosis limitante. Una vez que la dosis máxima tolerada fue establecida, los pacientes subsiguientes recibieron esta dosis. Las CPH fueron colectadas luego del 2 ciclo a discreción del médico investigador. Se evaluaron en total 16 pacientes, la mediana de edad fue 32 años (rango, 23-60). Todos los pacientes recibieron tratamiento inicial con ABVD y 5 (31%) recibieron RT. Once (69%) no obtuvieron RC con la terapia inicial. La TRG de todos los pacientes enrolados fue 94% (n=14) con 88 % (n=14) y 69% (n=11) alcanzaron RC por el investigador y el revisor independiente, respectivamente. 15 (94%) fueron sometidos a TPH autólogo, todos ellos exitosos. Doce (75%) de los pacientes procedieron a TPH autólogo luego del tratamiento administrado. Luego de una mediana de seguimiento de 6.5 meses, se observaron 3 recurrencias (2 estuvieron en RC después de BV-ICE) y ninguna muerte. Respecto a la toxicidad, se observó neutropenia, linfopenia y anemia grado 3-4 en 2 (12%), trombocitopenia en 4 (25%). Seis (38%) experimentaron toxicidad no hematológica grado 3-4, no se presentaron toxicidades aisladas en más de 1 paciente. La neuropatía fue vista en 5 (31%): grado 1 en 4 y grado 3 en 1. Una toxicidad dosis limitante (sepsis) fue observada en 9 pacientes tratados con dosis escalada, definiendo como máxima dosis tolerada de BV con ICE 1.5 mg/kg días 1 y 8. La conclusión de este estudio fue que en pacientes con LH clásico recurrente o refractario pueden recibir en forma segura BV hasta 1.5 mg/kg en días 1 y 8 por ciclos de ICE. Aparte de la neuropatía leve, la adición de BV a ICE no muestra un cambio considerable en el perfil de toxicidad y ofrece altas tasas de respuesta (105).

47. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario confirmado mediante biopsia, **se sugiere** Brentuximab asociado a Bendamustina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase I/II multicéntrico de un sólo brazo tuvo por objetivo explorar la seguridad y la actividad clínica de la combinación de Brentuximab con Bendamustina en pacientes con LH recurrente refractario y linfoma de células T anaplásico de células grandes. Los pacientes elegibles tuvieron edad  $\geq 18$  años con histología confirmatoria de LH o linfoma de células T anaplásico con expresión de CD30, ECOG  $\leq 2$  y al menos una línea de tratamiento previa. En el estudio fase I fueron asignados a recibir dosis escalada 3+3 diseñado en 4 cohortes a recibir una dosis de 1.2 o 1.8 mg/kg de Brentuximab vedotin EV día 1 en ciclos de 21 días más una dosis de Bendamustina (70 mg/m<sup>2</sup>, 80 mg/m<sup>2</sup> o 90 mg/m<sup>2</sup>) en los días 1 y 2 de cada ciclo. En el fase 2, todos los pacientes fueron asignados a recibir Brentuximab vedotin más Bendamustina a la dosis recomendada del fase I. El objetivo primario fueron la dosis máxima tolerada y la dosis limitante por toxicidad en el estudio fase I y la proporción de pacientes que alcanzan respuesta global en el estudio fase II. Entre julio del 2012 y mayo del 2017, se enrolaron 65 pacientes, 98% de los cuales presentó LH, 28 pacientes participaron en el estudio fase I y 37 durante la fase II. En el estudio fase I, la máxima dosis tolerada de la combinación no fue alcanzada. La toxicidad dosis limitante fueron observados en 3 de 28 pacientes (11%), incluyendo neutropenia grado 4 a la dosis de Brentuximab 1.8 mg/kg y Bendamustina 80 mg/m<sup>2</sup> en 2 (7%) pacientes y rash difuso a la dosis de 1.2 mg/kg de Brentuximab en 1 (4%) paciente. La dosis recomendada en el fase II fue 1.8 mg/m<sup>2</sup> de Brentuximab y Bendamustina 90 mg/m<sup>2</sup>, las dosis estándar de las drogas dadas en monoterapia. En estudio fase II, la TRG fue alcanzada en 29 de 37 pacientes (78%). Los eventos adversos serios fueron la infección pulmonar grado 3 en 5 de 37 pacientes (14%), neutropenia grado 3-4 en 16 de 65 pacientes (25%). No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento. La conclusión de estudio fue que Brentuximab vedotin más Bendamustina presentan un perfil de toxicidad seguro y es un tratamiento de rescate activo en pacientes previamente tratados, pudiendo ser un esquema alternativo a la quimioterapia basada en platino previo al TPH autólogo (106).



48. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, **se recomienda** Bendamustina como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II de Moskowitz A. J. et al. evaluó la eficacia de Bendamustina en el Linfoma de Hodgkin recurrente y refractario. El estudio reclutó 36 pacientes (entre Julio 2008 y Diciembre 2010), entre 21 y 75 años, no candidatos o con falla al TPH autólogo. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Los pacientes presentaron una media de terapias previas de 4. De los pacientes sometidos a trasplante, el 75% presentó recurrencia luego de un TPH autólogo y el 17% luego de un TPH alogénico (4 pacientes recibieron ambos tipos de trasplante, autólogo y alogénico). De los 27 pacientes con historia de TPH autólogo, 5 presentaron recurrencia  $\leq$  3 meses luego del trasplante y 22 presentaron recurrencia  $>$  3 meses después del trasplante. El 50% de los pacientes mostraron enfermedad quimiosensible a su última línea de quimioterapia, mientras que el otro 50% mostraron resistencia. El tratamiento con Bendamustina consistió en una dosis de 120 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 2 cada 28 días. Luego de un seguimiento promedio de 19 meses, se obtuvo una TRO de 53%, que incluía 12 (33%) respuestas completas y 7 (19%) respuestas parciales. La duración media de la respuesta fue de 5 meses. La historia de TPH autólogo, TPH alogénico o de enfermedad refractaria no tuvieron impacto en la probabilidad de respuesta a Bendamustina. Con respecto a los resultados en sobrevida, la SLP media fue de 5.2 meses. En lo concerniente a toxicidad, los efectos adversos no hematológicos grado 3 o 4 más frecuentes fueron neumonía (11%) y Neutropenia Febril (6%), mientras que la trombocitopenia (20%) fue la principal toxicidad hematológica de grado 3 o 4. El estudio confirmó la eficacia de Bendamustina en pacientes con LH recurrente o refractario sometidos a varias líneas de tratamiento (98).

49. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, **se sugiere** Lenalidomida como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Débil a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio fase II multicéntrico tuvo por objetivo evaluar la eficacia de Lenalidomida 25 mg días 1-21 de ciclos de 28 días en pacientes con LH recurrente o refractario. Los pacientes recibieron lenalidomida hasta progresión de enfermedad o toxicidad limitante. En total treinta y ocho pacientes con LH clásico fueron enrolados con una mediana de 4 líneas previas de tratamiento (rango, 2-9), el 87% de los pacientes fueron sometidos a TPH autólogo previo y 55% de los pacientes no respondieron a su última línea de tratamiento. De 36 pacientes evaluables, 1 presentó RC, 6 RP y 5 EE por  $>$  6 meses resultando una TRG de 19% según la International Working Committee (IWC) y de 33% según TRG por citostático. La disminución de los niveles plasmáticos de las citoquinas CCL17 y CCL22 a las 2 semanas fueron asociados a respuesta. El tratamiento fue bien tolerado y la mayoría de los eventos adversos grado 3 y 4 fueron neutropenia (47%), anemia (29%) y trombocitopenia (18%). Cuatro pacientes discontinuaron Lenalidomida debido a rash, elevación de transaminasas/ bilirrubinas y citopenias. Este estudio provee evidencia de la actividad de Lenalidomida en pacientes con LH recurrente o refractario, y se requiere de estudios subsecuentes que evalúen la combinación de Lenalidomida con otros agentes activos (107).

50. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, **se recomienda** Nivolumab (en enfermedad recurrente o progresión después de TPH autólogo y Brentuximab o  $\geq$  3 líneas de tto que incluya TPH autólogo) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II CheckMate 205 evaluó el beneficio clínico y la seguridad del Nivolumab en monoterapia en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico que fallaron al TPH autólogo y al tratamiento con Brentuximab. En el estudio participaron 80 pacientes, reclutados entre Agosto 2014 y Febrero 2015, con una edad de 18 años o mayor y un ECOG de 0 ó 1. Todos los pacientes recibieron un promedio de 4 líneas de tratamiento previas. El 93% y el 7%





de los pacientes fueron sometidos previamente a uno, o a dos o más trasplantes autólogos, respectivamente. El 100% recibió Brentuximab luego del TPH autólogo, 8% recibió más de una línea de Brentuximab y el 54% no respondió al tratamiento con Brentuximab. Los pacientes recibieron Nivolumab a dosis de 3 mg/kg cada 2 semanas hasta la progresión, muerte o toxicidad inaceptable. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva (TRO). Luego de una media de seguimiento de 8.9 meses se obtuvo una TRO de 66.3%: 7 pacientes (9%) con respuesta completa y 46 (58%) con respuesta parcial. La duración promedio de la respuesta objetiva fue de 9.1 meses. Con respecto a los resultados de sobrevida, la SLP y la SG a los 6 meses fueron 76.9% y 98.7%, respectivamente. A los 12 meses se reportaron 24 eventos (23 progresiones y 1 muerte). La SLP media fue de 10 meses. Se presentaron eventos adversos relacionados al Nivolumab en 71 (89%) pacientes: en 51 (64%) de grado 1 ó 2, en 17 (21%) de grado 3 y en 3 (4%) de grado 4. Los más frecuentes fueron: fatiga (25%), reacción infusional (20%), rash (16%), artralgia (14%), pirexia (14%), náuseas (13%), diarrea (10%) y prurito (10%), los cuales fueron en su mayoría de grado 1 ó 2. Los eventos adversos de grado 3 ó 4 más frecuentes fueron incremento de la lipasa y neutropenia. Los eventos adversos de especial interés, independientemente de la causa, más frecuentemente reportados fueron: alteraciones en la piel (41%), alteraciones gastrointestinales (26%), hipersensibilidad (21%), eventos endocrinos (18%), eventos hepáticos (10%), eventos renales (5%) y eventos pulmonares (1%). Durante el estudio hubieron 3 muertes, ninguna de las cuales fue atribuida al Nivolumab. El estudio concluyó que el Nivolumab representa una estrategia terapéutica que confiere respuestas duraderas con un aceptable perfil de seguridad en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico que progresaron al TPH autólogo y al Brentuximab (108).

51. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, **se recomienda** Pembrolizumab (en enfermedad refractaria o en recurrencia después de 3 o más líneas previas de tratamiento) como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio retrospectivo de Armand P. et al. analizó la cohorte de pacientes con Linfoma de Hodgkin que fue parte del estudio multi-cohorte, fase Ib, KEYNOTE-013, el cual fue diseñado para evaluar la seguridad y la actividad antitumoral del Pembrolizumab en pacientes con neoplasias hematológicas. El estudio enroló 31 pacientes (entre Diciembre del 2013 y Setiembre del 2014), entre 20 y 67 años, con LH clásico recurrente o refractario. Todos los pacientes recibieron previamente tratamiento con Brentuximab, 22 (71%) pacientes fueron sometidos previamente a TPH autólogo y 8 (26%) fueron inelegibles para trasplante por presentar enfermedad quimiorresistente. La terapia en estudio consistió en Pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. El objetivo primario fue la tasa de respuesta completa. Luego de una media de seguimiento de 17.6 meses, el análisis de la respuesta evidenció una TRO de 65%, con 16% (n = 5) de respuestas completas y 48% (n = 15) de respuestas parciales. De otro lado, en el grupo de 22 pacientes que fue trasplantado se encontró una TRO de 73%, con un 14% y un 59% que presentaron respuestas completas y respuestas parciales, respectivamente. El análisis de sobrevida determinó una SLP y una SG a las 24 semanas de 69% y de 100%, respectivamente. Con respecto al perfil de toxicidad, se reportaron eventos adversos, de cualquier grado y etiología, en 97% (30/31) de los pacientes. Los eventos adversos relacionados al Pembrolizumab más frecuentes fueron: hipotiroidismo (16%), diarrea (16%), náuseas (13%) y pneumonitis (10%). Se presentaron los siguientes eventos adversos grado 3 relacionados al tratamiento en 5 pacientes: colitis, hipertransaminasemia (TGO y TGP), síndrome nefrótico, artritis, dolor de espalda y dolor axilar. No se presentaron eventos adversos grado 4 ni muertes relacionadas al tratamiento. El estudio concluyó que el tratamiento con Pembrolizumab induce respuestas favorables en pacientes con varias líneas de terapia previas, y se asocia con un perfil de seguridad favorable (109).

52. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario jóvenes candidatos a TPH con falla a TPH autólogo y con respuesta a terapia de rescate, **se recomienda** TPH alogénico como una opción de manejo. **(Nivel de evidencia III,**



**ESMO) (Grado 0, GCS) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH) (Recomendación, GPC Alberta) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** El estudio fase II HDR-ALLO evaluó el rol potencial del TPH alogénico en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico con falla al TPH autólogo. El estudio reclutó 92 pacientes, entre 13 y 54 años al diagnóstico, con ECOG de 0 a 2. Se incluyó pacientes con enfermedad primariamente refractaria luego de 2 líneas de quimioterapia (2%), pacientes con enfermedad recurrente luego de una primera línea de quimioterapia con un tiempo de remisión completa menor a 12 meses (4%), pacientes con múltiples recurrencias (8%) y pacientes con recurrencia luego de TPH autólogo (86%). El objetivo primario del estudio fue la tasa de mortalidad no relacionada a la recurrencia. Los pacientes recibieron 2 ciclos de terapia de rescate con DHAP (Dexametasona 40 mg día 1 al 4, Citarabina 2000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas el día 2 y Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> día 1), luego de lo cual los que presentaron RC, RP o enfermedad estable pasaron a recibir el régimen de acondicionamiento con Fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup> del día -8 al día -4) y Melfalán (140 mg/m<sup>2</sup> del día -3 al día -2). El 15% (n = 14) de los pacientes progresó durante el tratamiento de rescate por lo que fueron excluidos del estudio, y sólo el 85% (n = 78) fue sometido al acondicionamiento de intensidad reducida (AIR) con posterior TPH autólogo. El 67% de los pacientes trasplantados recibió el trasplante con enfermedad quimiosensible (respuesta completa o parcial a la quimioterapia de rescate), y el 33% con enfermedad quimiorresistente (enfermedad estable luego de la quimioterapia de rescate). El análisis de sobrevida evidenció en la población trasplantada una SLP al año y a los 4 años de 48% y 24%, respectivamente. Los pacientes trasplantados en remisión completa presentaron mejores resultados, con una SLP al año de 70% y a los 4 años de 50%. Por su parte, la SG en dicho grupo fue de 71% y de 43% al año y a los 4 años, respectivamente. El 51% de los pacientes experimentaron recurrencia en un promedio de 6 meses luego del TPH alogénico. La incidencia acumulativa de recurrencia fue de 37% al año y de 59% a los 4 años. El predictor más fuerte de recurrencia fue la enfermedad refractaria (HR 2.0, IC 95% 1.6 - 3.0, p = 0.01). El análisis de eventos adversos reveló que 10 pacientes fallecieron antes del día +100 de causas relacionadas al trasplante: 2 de pneumonitis intersticial, 4 de eventos infecciosos, 3 de falla multiorgánica y 1 de hemorragia pulmonar. La incidencia acumulada de casos de mortalidad no relacionada a la recurrencia fue de 8% a los 100 días, de 15% al año y de 17% a los 2 años. Con respecto a la incidencia de Enfermedad Injerto contra Huésped (EICH), el EICH agudo se desarrolló en 35 (48%) de 73 pacientes en riesgo, mientras que el EICH crónico se presentó en 32 (47%) de 68 pacientes en riesgo. Los autores concluyeron que el TPH alogénico puede producir una sobrevida libre de progresión de larga duración en pacientes con Linfoma de Hodgkin previamente tratados con varias líneas terapéuticas (69).

53. En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente candidatos a TPH con respuesta a tercera línea de tratamiento, **se recomienda** TPH autólogo como una opción de manejo. **(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Fuerte a favor)**

**Resumen de la evidencia:** Un estudio retrospectivo tuvo por objetivo evaluar la respuesta y los resultados de luego de una segunda línea de rescate (tercera línea de tratamiento) y TPH autólogo en pacientes que no alcanzan RC o RP luego de un esquema de rescate basado en platino en pacientes LH recurrente o refractario. Los pacientes luego de una primera línea de quimioterapia recibieron Gemcitabina, Dexametasona y Cisplatino (GDP) como tratamiento de rescate, aquellos que lograron RC y RP y aquellos con scan de gallium negativo y enfermedad estable con bulky < 5 cm recibieron altas dosis de QT y TPH autólogo. Los pacientes con progresión de enfermedad o enfermedad estable con scan de gallium positivo o masa bulky ≥ 5 cm recibieron una subsiguiente línea de rescate basado en mini-BEAM (Carmustina, Etopósido, Citarabina, Melfalan). Los pacientes que respondieron bajo los mismos criterios procedieron a TPH autólogo. En total 131 pacientes recibieron GDP, de estos 99 alcanzaron RP (TRG 76%). Ciento doce (85.5%) procedieron a TPH autólogo, mientras que 19 (14.5%) recibieron mini-BEAM. Entre estos 19 pacientes, 6 tuvieron al menos RP (TRG 32%) y 9 procedieron a TPH autólogo, los 10 restantes recibieron tratamiento paliativo. Siete de los nueve pacientes trasplantados después del esquema mini-BEAM presentaron recaída subsecuente. Los pacientes que recibieron una tercera línea de tratamiento con mini-BEAM presentaron pobres resultados con una SLP a 5 años de 11% y SG a 5 años 20%. Aunque el TPH autólogo es una alternativa en pacientes que requieren más de una



línea de rescate para el control de la enfermedad, tienen mal pronóstico y muestran pobres resultados y deben ser considerados para otras estrategias de tratamiento (110).

### 7.6.3 Esquemas de tratamiento sistémico

A continuación se detallan los esquemas de tratamiento para Linfoma de Hodgkin desarrollados en las recomendaciones.

**Tabla N° 29: Esquemas de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin, según el escenario.**

Escenario	Esquema Siglas	Rango de dosis	AUNA (GRADE)
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico</b>			
<b>EC IA y IIA de riesgo favorable</b>	<b>ABVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>BEACOPP* Escalado</b>	Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 8 Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, 2 y 3 Doxorrubicina 35 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 8 Procarbazona 100 mg/m <sup>2</sup> VO día 1 al 7 Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 - 14 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC I y II de riesgo desfavorable</b>	<b>ABVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazona 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>AVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazona 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>BEACOPP* Escalado</b>	Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 8 Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, 2 y 3 Doxorrubicina 35 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Ciclofosfamida 1200 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 8 Procarbazona 100 mg/m <sup>2</sup> VO día 1 al 7 Prednisona 40 mg/m <sup>2</sup> VO días 1 - 14 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>EC III y IV</b>	<b>ABVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazona 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>



	<b>AVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Brentuximab - AVD</b>	Brentuximab 1.2 mg/kg Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Pacientes &gt; 60 años EC I y II de riesgo favorable</b>	<b>ABVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>AVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Pacientes &gt; 60 años EC I y II de riesgo desfavorable</b>	<b>ABVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>AVD</b>	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 y 15 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
<b>B. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular</b>			
<b>EC IA bulky, IB, IIA bulky y IIB</b>	<b>R-ABVD</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>EC III y IV</b>	<b>R-ABVD</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Bleomicina 10 UI/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 y 16 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV día 0 Ciclofosfamida 750 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorubicina 50 mg/m <sup>2</sup> EV día 1	<b>Débil a favor</b>



		Vincristina 1.4 mg/m <sup>2</sup> (máx 2 mg) EV día 1 Prednisona 40 - 100 mg/m <sup>2</sup> días 1 - 5 Repetir el ciclo cada 21 días	
<b>EC IIIA y IVA con comorbilidades</b>	<b>Rituximab</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV semanal por 4 semanas consecutivas	<b>Débil a favor</b>
<b>C. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario</b>			
<b>Candidatos a TPH autólogo</b>	<b>DHAP*</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV cada 12 horas día 2 Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>ESHAP*</b>	Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 4 Metilprednisolona 250 mg/día EV días 1 - 4 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>BeGEV*</b>	Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 4 Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Bendamustina 90 mg/m <sup>2</sup> EV días 2 y 3 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>GVD</b>	Gemcitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> EV día 1, Vinorelbina 15 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Doxorrubicina liposomal 25 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>ICE*</b>	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Carboplatino 5 AUC (máx 800 mg) EV día 2 Ifosfamida 5000 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Mesna 5000 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>IGEV*</b>	Ifosfamida 2000 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Mesna 2600 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Prednisolona 100 mg días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>Sometidos a TPH autélogo</b>	<b>Brentuximab</b>	Brentuximab 1.8 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV cada 3 semanas por un año, administrado 30 - 45 días después del TPH	<b>Fuerte a favor</b>
<b>Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico &gt; 60 años o no candidatos a TPH autólogo</b>	<b>Bendamustina*</b>	Bendamustina 120 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 2 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>



<b>D. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario</b>			
	<b>DHAP*</b>	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV cada 12 horas día 2 Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>ESHAP*</b>	Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 4 Metilprednisolona 250 mg/día EV días 1 - 4 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>ICE*</b>	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 3 Carboplatino 5 AUC (máx 800 mg) EV día 2 Ifosfamida 5000 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Mesna 5000 mg/m <sup>2</sup> EV día 2 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>IGEV*</b>	Ifosfamida 2000 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Mesna 2600 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Gemcitabina 800 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Vinorelbina 20 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Prednisolona 100 mg días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
<b>Pacientes con comorbilidades</b>	<b>Rituximab</b>	Rituximab 375 mg/m <sup>2</sup> EV semanal por 4 semanas consecutivas	<b>Débil a favor</b>
<b>E. Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario.</b>			
	<b>Brentuximab</b>	Brentuximab 1.8 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Brentuximab - DHAP</b>	Brentuximab 1.8 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV cada 12 horas día 2 Dexametasona 40 mg/día días 1 - 4 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Brentuximab - ESHAP</b>	Brentuximab 1.8 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 - 4 Etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> EV día 1 - 4 Metilprednisolona 250 mg/día EV días 1 - 4 Citarabina 2000 mg/m <sup>2</sup> EV día 5 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Brentuximab - ICE</b>	Brentuximab 1.2 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 y 8 Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> día 1 - 3 Carboplatino 5 AUC (máx 800 mg) día 2 Ifosfamida 5000 mg/m <sup>2</sup> día 2	<b>Débil a favor</b>





		Mesna 5000 mg/m <sup>2</sup> día 2 Repetir el ciclo cada 14 días	
	<b>Brentuximab Bendamustina</b>	Brentuximab 1.2 ó 1.8 mg/kg (máx dosis 180 mg) EV día 1 Bendamustina 70 mg/m <sup>2</sup> días 1 y 2 Repetir el ciclo cada 21 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Bendamustina*</b>	Bendamustina 120 mg/m <sup>2</sup> EV días 1 y 2 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Lenalidomida</b>	Lenalidomida 25 mg VO días 1 - 21 Repetir el ciclo cada 28 días	<b>Débil a favor</b>
	<b>Nivolumab</b>	Nivolumab 3 mg/kg EV día 1 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
	<b>Pembrolizumab</b>	Pembrolizumab 10 mg/kg EV día 1 Repetir el ciclo cada 14 días	<b>Fuerte a favor</b>
<p>h: horas, min: minutos, EV: Endovenoso, EV IC: Endovenoso infusión continua, FEC: factor estimulante de colonias, VO: vía oral, SC: subcutáneo, *Esquemas que se asocian a FEC Nota: las dosis de las drogas propuestas en cada esquema de tratamiento, han sido tomadas de los estudios citados en la evidencia mostrada en el apartado 7.6.2.</p>			

#### 7.6.4 Eventos adversos o colaterales del tratamiento

**Tabla N° 30: Eventos adversos o colaterales del tratamiento sistémico según estudio pivotal y escenario clínico.**

Régimen	Grado de toxicidad	Eventos adversos	Estudio
<b>A. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico</b>			
<b>i. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico EC IA y IIA de riesgo favorable</b>			
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (35%), neutropenia (70%), trombocitopenia (1%), linfopenia (5%), anemia (15%)</li> <li>- Neutropenia febril: 5%</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (6%), constipación (1%)</li> <li>- Infecciones: 4%</li> <li>- Endocrino: Hiperglicemia (2%), hipoglicemia (1%)</li> <li>- Desórdenes cardiacos: 1%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 2%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía periférica (4%)</li> <li>- Desórdenes vasculares: evento tromboembólico (2%)</li> </ul>	CALGB 50604 (111)





		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor óseo: 0%</li> <li>- Mialgias: 1%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fatiga (2%)</li> </ul>	
BEACOPP escalado	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (54%), neutropenia (69%), trombocitopenia (8%), linfopenia (23%)</li> <li>- Neutropenia febril: 16%</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (0%), constipación (0%)</li> <li>- Infecciones: 8%</li> <li>- Endocrino: Hiperglicemia (0%), hipoglicemia (0%)</li> <li>- Desórdenes cardiacos: 0%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 8%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía periférica (0%)</li> <li>- Desórdenes vasculares: evento tromboembólico (0%)</li> <li>- Dolor óseo: 8%</li> <li>- Mialgias: 0%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fatiga (8%)</li> </ul>	CALGB 50604 (111)
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (14.9%), trombocitopenia (0%), anemia (0.2%)</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (15.2%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (8.7%), otros (1%)</li> <li>- Infecciones: 1.7%</li> <li>- Mucositis: 0.3%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 0.3%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 1.2%</li> <li>- Dolor: 2.4%</li> <li>- Neoplasias secundarias: 4.7%</li> </ul>	HD10 (58)
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (30.3%), trombocitopenia (0%), anemia (0%)</li> <li>- Neutropenia febril: 1.1%</li> <li>- Infecciones sin neutropenia: 1.1%</li> </ul>	EORTC/LYSA/F IL H10 (72)
BEACOPP escalado	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (53.5%), trombocitopenia (19.7%), anemia (4.9%)</li> <li>- Neutropenia febril: 23.9%</li> <li>- Infecciones sin neutropenia: 5.6%</li> </ul>	EORTC/LYSA/F IL H10 (72)
<b>ii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico EC I y II de riesgo desfavorable</b>			
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (30.3%), trombocitopenia (0%), anemia (0%)</li> <li>- Neutropenia febril: 1.1%</li> <li>- Infecciones sin neutropenia: 1.1%</li> </ul>	EORTC/LYSA/F IL H10 (72)
BEACOPP escalado	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (53.5%), trombocitopenia (19.7%), anemia (4.9%)</li> <li>- Neutropenia febril: 23.9%</li> <li>- Infecciones sin neutropenia: 5.6%</li> </ul>	EORTC/LYSA/F IL H10 (72)
<b>iii. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico EC III y IV</b>			



ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (59%), T trombocitopenia (1%)</li> <li>- Neutropenia febril: 5%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 3%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 5%</li> <li>- Evento cardíaco: 1%</li> <li>- Evento vascular (trombosis o embolia): 5%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (1%), fatiga (3%)</li> </ul>	UK RATHL (74)
AVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (59%), trombocitopenia (3%)</li> <li>- Neutropenia febril: 2%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 1%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 3%</li> <li>- Evento cardíaco: &lt; 0.5%</li> <li>- Evento vascular (trombosis o embolia): 3%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (2%), fatiga (1%)</li> </ul>	UK RATHL (74)
BEACOPP escalado	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (67%), trombocitopenia (42%)</li> <li>- Neutropenia febril: 26%</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: 5%</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 4%</li> <li>- Evento cardíaco: 0%</li> <li>- Evento vascular (trombosis o embolia): 3%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (12%), fatiga (4%)</li> </ul>	UK RATHL (74)
Brentuximab + AVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (54%)</li> <li>- Gastrointestinal: Vómitos (3%), diarrea (3%), dolor abdominal (3%), estomatitis (2%), constipación (2%)</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía periférica (4%)</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (3%), fatiga (3%)</li> </ul>	ECHELON-1 (75)
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (39%)</li> <li>- Gastrointestinal: Vómitos (1%), diarrea (&lt;1%), dolor abdominal (&lt;1%), estomatitis (&lt;1%), constipación (&lt;1%)</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía periférica (&lt;1%)</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (2%), fatiga (1%)</li> </ul>	ECHELON-1 (75)
<b>iv. Primera línea de tratamiento en pacientes mayores de 60 años con Linfoma de Hodgkin Clásico</b>			
ABVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (17%)</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (12%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (7%), otros (2%)</li> <li>- Infecciones (2%)</li> <li>- Eventos en el tracto respiratorio (1%)</li> <li>- Dolor (1%)</li> </ul>	GHSG HD13 (112)



AVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (11%)</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (11%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (6%), otros (1%)</li> <li>- Infecciones (1%)</li> <li>- Eventos en el tracto respiratorio (0%)</li> <li>- Dolor (2%)</li> </ul>	GHSG HD13 (112)
<b>B. Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular</b>			
R - ABVD	1 y 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (50%), anemia (16.6%), trombocitopenia (16.6%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (50%)</li> <li>- Infecciones (0%)</li> </ul>	E. Cencini et al. (83)
<b>C. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin Clásico recurrente o refractario.</b>			
<b>i. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico candidatos a TPH autólogo.</b>			
DHAP	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (68%), anemia (16.5%), trombocitopenia (69%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (26%)</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 0.5%</li> <li>- Ototoxicidad: 1%</li> <li>- Infecciones: 1%</li> </ul>	A. Josting et al. (88)
ESHAP	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (10%), anemia (18%), trombocitopenia (24%)</li> <li>- Neutropenia febril: 7%</li> <li>- Gastrointestinal: 3%</li> <li>- Hepático: 4%</li> <li>- Mucositis: 3%</li> </ul>	J. Labrador et al. (90)
BeGEV	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (14%), anemia (3%), trombocitopenia (14%)</li> <li>- Neutropenia febril: 12%</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (7%)</li> <li>- Hepático: incremento de TGO/TGP (3%)</li> <li>- Infecciones: 7%</li> </ul>	A. Santoro et al. (91)
Igev	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (28.4%), anemia (18.2%), trombocitopenia (20.1%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (3.2%)</li> <li>- Mucositis: 2.2%</li> <li>- Cistitis: 0.3%</li> </ul>	A. Santoro et al. (93)
GVD	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (34.3%), anemia (8.6%), trombocitopenia (5.7%)</li> <li>- Neutropenia febril: 5.7%</li> <li>- Dermatológico: Alopecia (11%)</li> <li>- Gastrointestinal: 0%</li> <li>- Hepático: 0%</li> <li>- Mucositis: 0%</li> </ul>	B. Bai (92)
<b>ii. Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin Clásico &gt; 60 años o no candidatos a TPH autólogo.</b>			



Bendamustina	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (8%), anemia (14%), trombocitopenia (20%)</li> <li>- Neutropenia febril: 6%</li> <li>- Infecciones: Neumonía (11%), otras infecciones respiratorias (3%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (3%)</li> <li>- Hematuria: 3%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (3%), fatiga (3%)</li> </ul>	AJ Moskowitz et al. (98)
<b>D. Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario</b>			
DHAP	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (68%), anemia (16.5%), trombocitopenia (69%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (26%)</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: 0.5%</li> <li>- Ototoxicidad: 1%</li> <li>- Infecciones: 1%</li> </ul>	A. Josting et al. (88)
ESHAP	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (10%), anemia (18%), trombocitopenia (24%)</li> <li>- Neutropenia febril: 7%</li> <li>- Gastrointestinal: 3%</li> <li>- Hepático: 4%</li> <li>- Mucositis: 3%</li> </ul>	J. Labrador et al. (90)
IGEV	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (28.4%), anemia (18.2%), trombocitopenia (20.1%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas ó vómitos (3.2%)</li> <li>- Mucositis: 2.2%</li> <li>- Cistitis: 0.3%</li> </ul>	A. Santoro et al. (93)
<b>E. Tratamientos subsecuentes en Linfoma de Hodgkin Clásico recurrente o refractario.</b>			
Brentuximab + ESHAP	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (50%), anemia (19%) trombocitopenia (47%)</li> <li>- Evento cardiovascular: hipotensión (3%)</li> <li>- Mucositis: 8%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fiebre (8%), astenia (3%)</li> </ul>	R. Garcia-Sanz (104)
Brentuximab + ICE	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (12%), linfopenia (12%), anemia (12%), trombocitopenia (25%)</li> <li>- Desórdenes del sistema nervioso: neuropatía (6.2%)</li> </ul>	R. Cassaday et al. (105)
Brentuximab + Bendamustina	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (35%)</li> <li>- Infecciones: Neumonía (14%)</li> </ul>	O. O'Connor et al. (106)
Lenalidomida	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Leucopenia (29%), neutropenia (47%), anemia (26%), linfopenia (24%), trombocitopenia (18%)</li> <li>- Neutropenia febril: 6%</li> <li>- Infecciones: Neumonía (11%), otras infecciones respiratorias (3%)</li> <li>- Gastrointestinal: Náuseas (3%)</li> <li>- Hematuria: 3%</li> </ul>	KEYNOTE-013 (107)



Nivolumab	3 y 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológico: Neutropenia (3%), linfopenia (&lt;1%), Anemia (&lt;1%)</li> <li>- Dermatológico: Rash (&lt;1%)</li> <li>- Gastrointestinal: Vómitos (&lt;1%), diarrea (&lt;1%), dolor abdominal (&lt;1%)</li> <li>- Hepático: incremento de TGP (3%), incremento de TGO (2%)</li> <li>- Infecciones: Neumonía (1%)</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: disnea (&lt;1%)</li> <li>- Reacción infusional: &lt; 1%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fatiga (&lt;1%)</li> <li>- Analítica: Incremento de lipasa (5%), incremento de amilasa (2%), incremento de fosfatasa alcalina (&lt;1%)</li> </ul>	CheckMate 205 (113)
Pembrolizumab	1 a 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dermatológico: Xerosis (6%)</li> <li>- Gastrointestinal: Vómitos (6%), diarrea (16%), náuseas (13%), constipación (6%)</li> <li>- Hepático: incremento de TGP (6%), incremento de TGO (6%)</li> <li>- Endocrino: Hipotiroidismo (16%), tiroiditis (6%), hipertrigliceridemia (6%)</li> <li>- Desórdenes del tracto respiratorio: disnea (6%), neumonitis (10%)</li> <li>- Reacción infusional: &lt; 1%</li> <li>- Síntomas constitucionales: fatiga (6%), astenia (6%), escalofríos (6%), hiporexia (6%)</li> </ul>	P. Armand (109)
<p>Nota: Algunos regímenes recomendados están ausentes en la presente lista debido a que sus eventos adversos fueron mínimos o no fueron consignados en el estudio que los evaluó.</p>			

### 7.6.5 Evaluación de la respuesta al tratamiento

La evaluación de la respuesta en el Linfoma de Hodgkin se realiza mediante los criterios del RECIL (Response Evaluation Criteria in Lymphoma) 2017 (114).

#### - Evaluación de la carga tumoral.

La lesión target o blanco debe ser aquella que tenga la mayor medida y que su medición se pueda hacer en forma repetida. Preferiblemente debe ser la más representativa de los sitios u órganos involucrados. En la mayoría de los casos, los ganglios linfáticos pueden ser considerados lesiones target, si su diámetro mayor es  $\geq 15$  mm (114).

#### - Categorías de respuesta (114):

##### A. Respuesta completa:

- Resolución completa de todas las lesiones target y de todos los ganglios con un eje longitudinal <10 mm.
- Disminución  $\geq 30\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target (respuesta parcial) y normalización del PET-FDG.
- Normalización de PET-FDG (Deauville 1-3)
- No compromiso de médula ósea.
- Ausencia de lesiones óseas.



- La reducción en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target  $\leq 30\%$  con normalización de PET-FDG no debe ser considerado respuesta completa a menos que se tenga una biopsia negativa.

**B. Respuesta parcial:**

- Disminución  $\geq 30\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target pero no respuesta completa.
- PET-FDG positivo (Deauville 4-5)
- Cualquier compromiso de médula ósea.
- Ausencia de lesiones nuevas.

**C. Respuesta menor:**

- Disminución  $\geq 10\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target pero no respuesta parcial
- Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
- Cualquier compromiso de médula ósea.
- Ausencia de lesiones nuevas.

**D. Enfermedad estable:**

- Disminución  $< 10\%$  o  $\leq 20\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target.
- Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
- Cualquier compromiso de médula ósea.
- Ausencia de lesiones nuevas.

**E. Progresión de enfermedad:**

- Incremento de  $> 20\%$  en la suma de los diámetros mayores de las lesiones target.
- Para ganglios pequeños  $< 15\text{mm}$  postratamiento, se considera un incremento mínimo absoluto de 5 mm y la longitud del diámetro debe exceder los 15 mm.
- Aparición de lesiones nuevas
- Cualquier nivel de captación en el PET-FDG
- Cualquier compromiso de médula ósea.
- Ausencia o aparición de lesiones nuevas.

**- Consideraciones especiales:**

- Progresión de enfermedad después de una respuesta inicial: Después de una respuesta inicial y en ausencia de lesiones nuevas, la progresión de enfermedad se define como el incremento de la longitud de diámetro  $> 20\%$  de su basal (114).
- Evaluación de la respuesta en pacientes que reciben agentes inmunomoduladores, incluyendo inmunoterapia: Debido a la pseudoprogresión relacionada a la terapia inmune, la progresión debe ser confirmada con 2 evaluaciones consecutivas separadas por al menos 4 semanas y debe incluirse las medidas de lesiones nuevas en la medición de la carga tumoral total (114).
- Aparición de Nuevas lesiones extranodales o extraganglionares: Para realizar la confirmación de progresión de enfermedad se requiere que la lesión nueva tenga un mínimo de 1 cm en su diámetro mayor. Lesiones nuevas más pequeñas pero sospechosas deben ser consideradas como equívocas; y si





luego son confirmadas mediante biopsia como linfoma, la fecha de documentación de la progresión de enfermedad debe ser la fecha que se designó a la lesión como equivocada (114).

- Enfermedad diseminada: El estado de las lesiones no target deben ser tomadas en cuenta antes de formular la respuesta final (114).

### 7.6.6 Signos de alarma

Los signos de alarma en el paciente con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin están relacionados a los eventos adversos grado 3 o mayor secundarios a la terapia (Ver acápite 7.6.4).

### 7.6.7 Criterios de Alta y Seguimiento

#### Generalidades:

- La Remisión Completa debe ser documentada preferiblemente con un PET/CT cuyo resultado sea negativo dentro de los 3 meses posteriores a la culminación del tratamiento.
- Es conveniente el seguimiento del paciente con un Oncólogo Médico, especialmente durante los 5 primeros años luego de finalizar el tratamiento, con el propósito de detectar recurrencia o complicaciones tardías como segundas neoplasias o enfermedad cardiovascular.
- Una recurrencia tardía o transformación a un Linfoma de Células B Grandes Difuso puede ocurrir en el escenario de un Linfoma de Hodgkin de Predominio Linfocítico Nodular.
- La frecuencia y el tipo de pruebas del seguimiento varían dependiendo del contexto clínico: edad, estadio de la enfermedad al diagnóstico, factores de riesgo, factores pronósticos, modalidad de tratamiento empleado, etc.

**Tabla N° 31: Seguimiento posterior a la culminación del tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin**

<b>A. Seguimiento posterior a la culminación del tratamiento hasta los 5 años</b>	
<b>Evaluaciones</b>	Cada 3 a 6 meses por los primeros 2 años, luego cada 6 a 12 meses hasta completar 3 años y luego anualmente.
<b>Estudios de Laboratorio</b>	Hemograma completo Velocidad de Sedimentación Globular Perfil Bioquímico TSH como mínimo una vez al año si se administró RT al cuello
<b>Estudios de Imágenes</b>	TEM con contraste de cuello, tórax, abdomen y pelvis a los 6, 12 y 24 meses luego de finalizar el tratamiento PET/CT sólo si en el último control presentó un Deauville 4-5, para confirmar la remisión completa. Las decisiones terapéuticas no se deben basar únicamente en el resultado del



	PET/CT, debe existir además una correlación clinicopatológica.
<b>Vacunas</b>	Vacuna anual contra la Influenza
<b>Consejería</b>	Reproducción Hábitos saludables Riesgo Cardiovascular Descarte de segundas neoplasias según sexo y edad
<b>B. Seguimiento posterior a la culminación del tratamiento después de los 5 años</b>	
<b>Evaluaciones</b>	1 vez al año
<b>Laboratorio</b>	Hemograma completo Perfil Bioquímico Perfil Lipídico Glicemia TSH como mínimo una vez al año si se ha administrado RT al cuello
<b>Sistema Cardiovascular</b>	Considerar prueba de stress y ecocardiograma cada 10 años luego de la finalización del tratamiento Considerar ecografía carotídea cada 10 años si se administró RT al cuello
<b>Vacunas</b>	Antineumocócica, Antimeningocócica y anti Haemophilus influenzae tipo b para pacientes que hayan recibido RT al bazo o para pacientes esplenectomizados Vacuna anual contra la Influenza
<b>Despistaje de Cáncer de Mama</b>	Pacientes mujeres con $\leq 40$ años al momento de la radioterapia al tórax o a la axila deben de tener una mamografía anual iniciando a los 8 años luego de culminada la radioterapia.  Se recomienda RM de ambas mamas adicionalmente a la mamografía en mujeres que recibieron radioterapia al tórax entre las edades de 10 y 30 años.
<b>Descarte de segundas neoplasias</b>	Según sexo, edad y factores de riesgo
Fuente: Hodgkin Lymphoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018.	

### 7.6.8 Pronóstico

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna, en términos generales, de buen pronóstico. Más del 80% de los pacientes con LH menores de 60 años son curables (20).



Más del 90% de los pacientes en estadios tempranos se consideran curables. La mayor parte de los pacientes (alrededor del 90%) serán sobrevivientes de larga data (115).

En lo concerniente a refractariedad y recurrencia, aproximadamente entre el 5 y 10% de los pacientes son refractarios al tratamiento inicial. Alrededor del 10 al 30% de los pacientes presentan recurrencia luego del tratamiento inicial. Las recurrencias tardías (> 5 años) ocurren en aproximadamente 3% de los pacientes. El lugar de recurrencia es por lo general la región inicialmente comprometida si es que no fue tratada con radioterapia (20).

**Tabla N° 32: Tiempo a la recurrencia luego de la primera línea de tratamiento**

Tiempo	Recurrencias (%)
En los primeros 1 - 2 años	50%
En los primeros 5 años	80% - 90%
≥ 10 años	raro

Fuente: Connors JM. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. Cancer J. 2009; 15(2):124-8.

#### - Factores Predictivos

La reducción del volumen tumoral detectada por tomografía y PET-CT permite predecir la SLP en pacientes adultos con LH de estadio avanzado luego de una respuesta parcial a la quimioterapia (116).

**Tabla N° 33: Sobrevida libre de progresión a los 4 años según la respuesta a la quimioterapia de primera línea**

Respuesta	SLP
PET-CT (-) y reducción del mayor diámetro tumoral > 40%	92.4%
PET-CT (-) y reducción del mayor diámetro tumoral ≤ 40%	89.4%
PET-CT (+) y reducción del mayor diámetro tumoral > 40%	92%
PET-CT (+) y reducción del mayor diámetro tumoral ≤ 40%	72.8%

Fuente: Kobe C. et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol 2014; 32(17):1776-81.

El Score Pronóstico Internacional (SPI) predice la SLP y la SG de los pacientes con Linfoma de Hodgkin de estadio avanzado.



**Tabla N° 34: Tasas de Sobrevida Libre de Progresión y Sobrevida Global a los 5 años acorde al puntaje individual o agrupado en el Score Pronóstico Internacional (SPI)**

Score	Sobrevida Libre de Progresión a los 5 años	Sobrevida Global a los 5 años
<b>Individual</b>		
0	84%	89
1	77%	90
2	67%	81
3	60%	78
4	51%	61
≥ 5	42%	56
<b>Agrupado</b>		
0 ó 1	79%	90%
≥ 2	60%	74%
De 0 a 2	0 74%	86%
≥ 3	55%	70%
De 0 a 3	70%	83%
≥ 4	47%	59%
Fuente: Hasenclever D, Diehl V, Armitage J, Assouline D, Björkholm M, Brusamolino E et al. A Prognostic Score for Advanced Hodgkin's disease. NEJM 1998; 339(21):1506-14.		

## 7.7 Complicaciones

Se abordará las complicaciones tardías más relevantes como toxicidad cardiaca, toxicidad pulmonar, infertilidad, hipotiroidismo y segundas neoplasias.

### Toxicidad cardiaca

La irradiación mediastinal y la quimioterapia basada en antraciclinas son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad cardiaca, el cual puede ser asintomática (117–119). La cardiotoxicidad inducida por RT es usualmente observada después de 5 a 10 años de completado el tratamiento. Sin embargo, los síntomas cardiovasculares pueden emerger a cualquier edad. Mediante el uso de la angiografía-tomografía coronaria se ha detectado anomalías han sido detectados en cerca del 15% de los pacientes dentro de los primeros 5 años después del tratamiento y su incidencia se incrementa significativamente después de los 10 años del tratamiento (120). En un análisis multivariado, la edad del paciente al momento del tratamiento, la hipercolesterolemia,



hipertensión y la dosis de RT a la arteria coronaria fueron identificados como factores pronósticos independientes.

Por estos datos se recomienda que los pacientes deben contar con evaluación cardiológica que incluya una prueba de estrés basal, un ecocardiograma y ecografía carotídea (para los pacientes tratados con RT al cuello) y luego a intervalos de 10 años después de completado el tratamiento (121).

### **Toxicidad pulmonar**

La toxicidad pulmonar inducida por Bleomicina está bien documentada en pacientes con LH tratados con esquemas de QT que contienen Bleomicina. La toxicidad pulmonar inducida por Bleomicina disminuye en forma significativa la SG a 5 años, especialmente en los mayores de 40 años (122).

Los factores de riesgo incluyen la edad avanzada, la dosis acumulada de bleomicina, la irradiación pulmonar y la historia previa de enfermedad pulmonar. Algunos reportes, sugieren que el uso de FEC incrementa la incidencia de toxicidad pulmonar. En ese sentido, el uso concomitante de FEC y QT basada en Bleomicina incrementa la incidencia de toxicidad pulmonar inducida por Bleomicina.

### **Infertilidad**

La poliquimioterapia (Ej. BEACOPP) puede causar infertilidad inmediata y permanente tanto mujeres como en varones (123,124). Mientras que ABVD raramente es asociada con infertilidad (125). Por otro lado, las mujeres que han recibido quimioterapia con agentes alquilantes pueden experimentar una menopausia prematura (126).

### **Hipotiroidismo**

La disfunción tiroidea, principalmente hipotiroidismo es reportado en cerca el 50% de los supervivientes que han recibido irradiación mediastinal alta y cervical (127). Por lo que, se requiere un examen clínico cuidadoso y evaluación de hormonas tiroideas deben ser realizadas al menos anualmente, especialmente en los que han recibido RT en el cuello.

### **Segundas Neoplasias**

El metanálisis de Franklin J. et al. evaluó tres comparaciones de tratamientos en primera línea para LH. En la comparación de radioterapia versus quimiorradioterapia el riesgo de segunda neoplasia fue menor con quimiorradioterapia que con radioterapia sola (OR = 0.78, IC 95% = 0.62 - 0.98,  $p = 0.03$ ). Este efecto fue más evidente en pacientes con estadio III ( $p = 0.02$ , OR = 0.45), no obstante en pacientes con estadios tempranos (I/II) no se obtuvo una diferencia significativa ( $p = 0.13$ , OR = 0.83). En la comparación de quimioterapia con quimio-radioterapia, el riesgo de segunda neoplasia fue ligeramente mayor con quimiorradioterapia que con quimioterapia sola (OR = 1.38, IC 95% = 1.00 - 1.89,  $p = 0.05$ ). Sin embargo, considerando únicamente estadios tempranos, no se observó diferencia significativa alguna ( $p = 0.73$ , OR = 1.17). Finalmente, en la comparación de radioterapia de campo comprometido versus radioterapia de campo extendido, no se obtuvo una diferencia significativa en el riesgo de segunda neoplasia ( $p = 0.28$ ) (128).

El estudio de Swerdlow A. J. evaluó una cohorte de 5,798 pacientes con LH tratados entre 1963 y 2001. El riesgo relativo de una segunda neoplasia es mucho mayor con esquemas de tratamiento combinado (RR = 3.9, IC 95% = 3.5 - 4.4) que con quimioterapia sola (RR = 2.0, IC 95% = 1.7 - 2.4). Asimismo, dicho riesgo fue mayor en los hombres que en las mujeres para ambos tipos de tratamiento. El pico del riesgo de segunda neoplasia es de 5 a



9 años después de la quimioterapia sola, sin embargo, luego del tratamiento combinado, dicho riesgo permanece elevado por más de 25 años (129).

**Tabla N° 35: Razón de incidencia estandarizada e incidencia acumulada en 30 años de segundas neoplasias malignas en pacientes con Linfoma de Hodgkin**

Segunda Neoplasia Maligna	Nro. de pacientes	Razón de Incidencia Estandarizada (IC 95%)	Incidencia Acumulada en 30 años (IC 95%)
Cualquier cáncer, excluyendo el SMD	884	4.6 (4.3 - 4.9)	32.5 (30.4 - 34.6)
Cualquier cáncer sólido	757	4.2 (3.9 - 4.5)	28.5 (26.4 - 30.5)
<b>Cabeza y Cuello</b>			
Labio, Cavidad Oral o Faringe	20	3.2 (2.0 - 4.9)	0.5 (0.3 - 0.9)
Tiroides	23	14.0 (8.9 - 21.0)	0.8 (0.5 - 1.2)
<b>Tracto Gastrointestinal</b>			
Esófago	38	9.5 (6.7 - 13.1)	1.5 (1.0 - 2.1)
Estómago	39	7.4 (5.3 - 10.1)	1.6 (1.1 - 2.3)
Colon	42	2.9 (2.1 - 3.9)	1.5 (1.0 - 2.1)
Recto o Unión Rectosigmoidea	25	2.6 (1.7 - 3.9)	1.0 (0.6 - 1.5)
Páncreas	23	5.7 (3.6 - 8.5)	1.0 (0.6 - 1.6)
<b>Tracto Respiratorio Bajo</b>			
Pulmones o Bronquios	176	6.4 (5.5 - 7.4)	6.4 (5.4 - 7.6)
Mesotelioma	17	15.1 (8.8 - 24.2)	0.6 (0.3 - 1.1)
<b>Piel</b>			
Melanoma	34	2.8 (1.9 - 3.9)	1.1 (0.7 - 1.5)
No Melanoma	26	3.4 (2.2 - 5.0)	0.7 (0.4 - 1.2)
Sarcoma de Partes Blandas	22	12.0 (7.5 - 18.2)	0.7 (0.4 - 1.1)
Mama femenina	183	4.7 (4.0 - 5.4)	16.6 (14.1 - 19.2)
<b>Órganos Genitales Femeninos</b>			
Cualquiera	34	2.8 (1.9 - 3.9)	2.9 (2.0 - 4.2)
Cuerpo Uterino	16	3.6 (2.1 - 5.8)	1.6 (0.9 - 2.6)





<b>Órganos Genitales Masculinos</b>			
Cualquiera	22	1.1 (0.7 - 1.7)	1.8 (1.1 - 2.8)
Próstata	18	1.0 (0.6 - 1.7)	1.4 (0.8 - 2.4)
<b>Tracto Urinario</b>			
Riñón	12	2.3 (1.2 - 4.1)	0.4 (0.2 - 0.8)
Vejiga	22	4.1 (2.6 - 6.2)	0.6 (0.3 - 1.1)
<b>Primario No Conocido</b>	29	4.9 (3.3 - 7.0)	1.3 (0.8 - 1.9)
<b>Sangre, Médula Ósea, o Sistema Linfático</b>	147	10.4 (8.8 - 12.2)	5.0 (4.1 - 6.0)
<b>Linfoma No Hodgkin</b>	104	13.4 (10.9 - 16.2)	3.7 (3.0 - 4.6)
<b>Leucemia</b>	41	9.5 (6.8 - 12.9)	1.3 (0.9 - 1.7)
SMD: Síndrome Mielodisplásico Fuente: Schaapveld M. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 2015; 373(26):2499-511.			

## 7.8 Criterios de referencia y contrareferencia

Oncosalud es una institución privada de alta especialización en Oncología tanto en el área médica como quirúrgica. Se encuentra en el tercer nivel de atención (III-E) dentro del Sistema de Salud. Realiza un importante y completo manejo del Cáncer a nivel de todas sus ramas: promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación. Cuenta con una importante capacidad resolutive sustentada en las siguientes unidades detalladas a continuación:

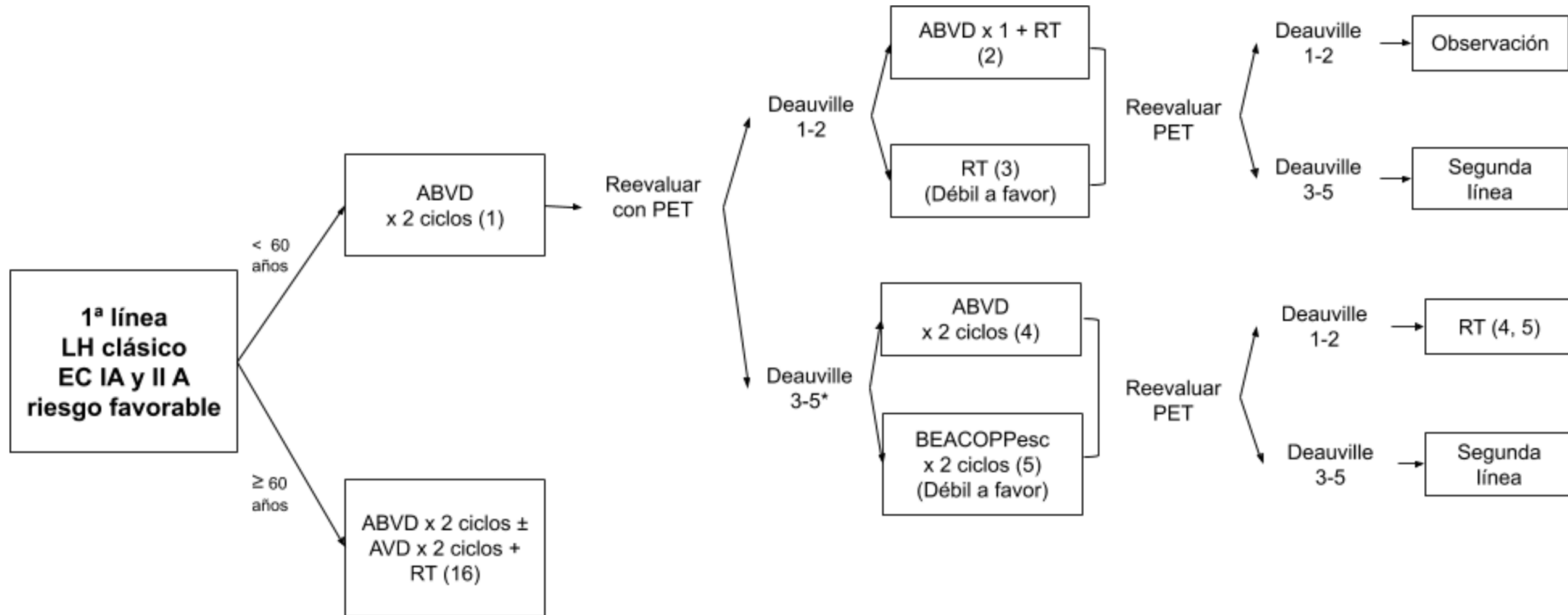
- Oncología Médica
- Oncología Quirúrgica
- Radioterapia
- Radiología
- Unidad de Cuidados Intensivos
- Anatomía Patológica
- Patología Clínica

Por los motivos señalados anteriormente, Oncosalud es uno de los principales centros de referencia de Cáncer a nivel del ámbito privado nacional. Los pacientes con sospecha o diagnóstico de Linfoma de Hodgkin son captados en las áreas de emergencia (algunas de las veces referidos de otras instituciones de salud) o consultorio externo. Los pacientes con sospecha de Linfoma de Hodgkin son evaluados mediante pruebas a nivel laboratorial, radiológico y anatomopatológico para la confirmación diagnóstica pertinente. Por su parte, los pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en otra institución son sometidos a reevaluación del caso con medidas que incluyan la revisión del resultado anatomopatológico previo, o si fuera el caso, la realización de una nueva biopsia.



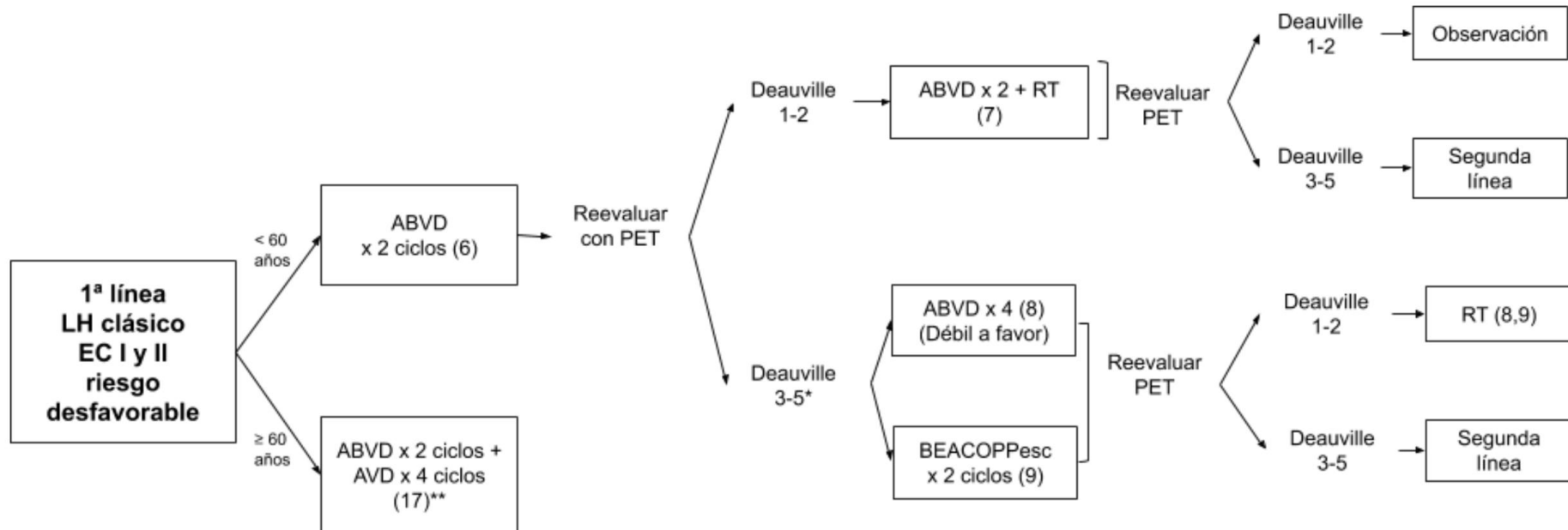
7.9 Algoritmos

Algoritmo N° 1: Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC IA, IIA de riesgo favorable.



En () se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves  
 RT: radioterapia, PET: tomografía por emisión de positrones.  
 Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 \*Deauville 5 sin evidencia de progresión, ni lesiones nuevas o con biopsia negativa.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A. i. Páginas 28-32, 37

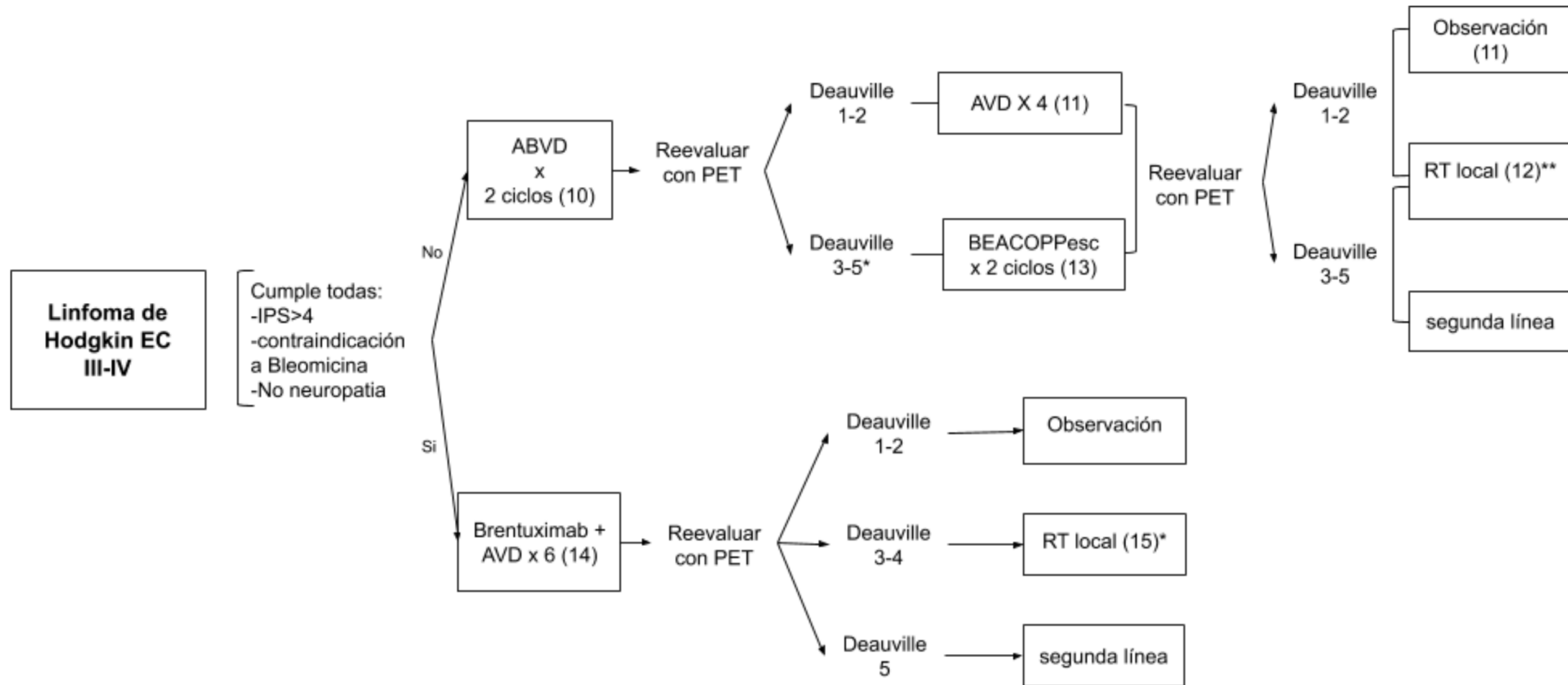
**Algoritmo N° 2: Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable.**



En ( ) se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves  
 RT: radioterapia, PET: tomografía por emisión de positrones.  
 Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 \*Deauville 5 sin evidencia de progresión, ni lesiones nuevas o con biopsia negativa.  
 \*\*Solo si PET es negativo luego de 2 ciclos de ABVD. Opción aplica también en estadios clínicos III y IV.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A. ii. Páginas 32 – 34, 37



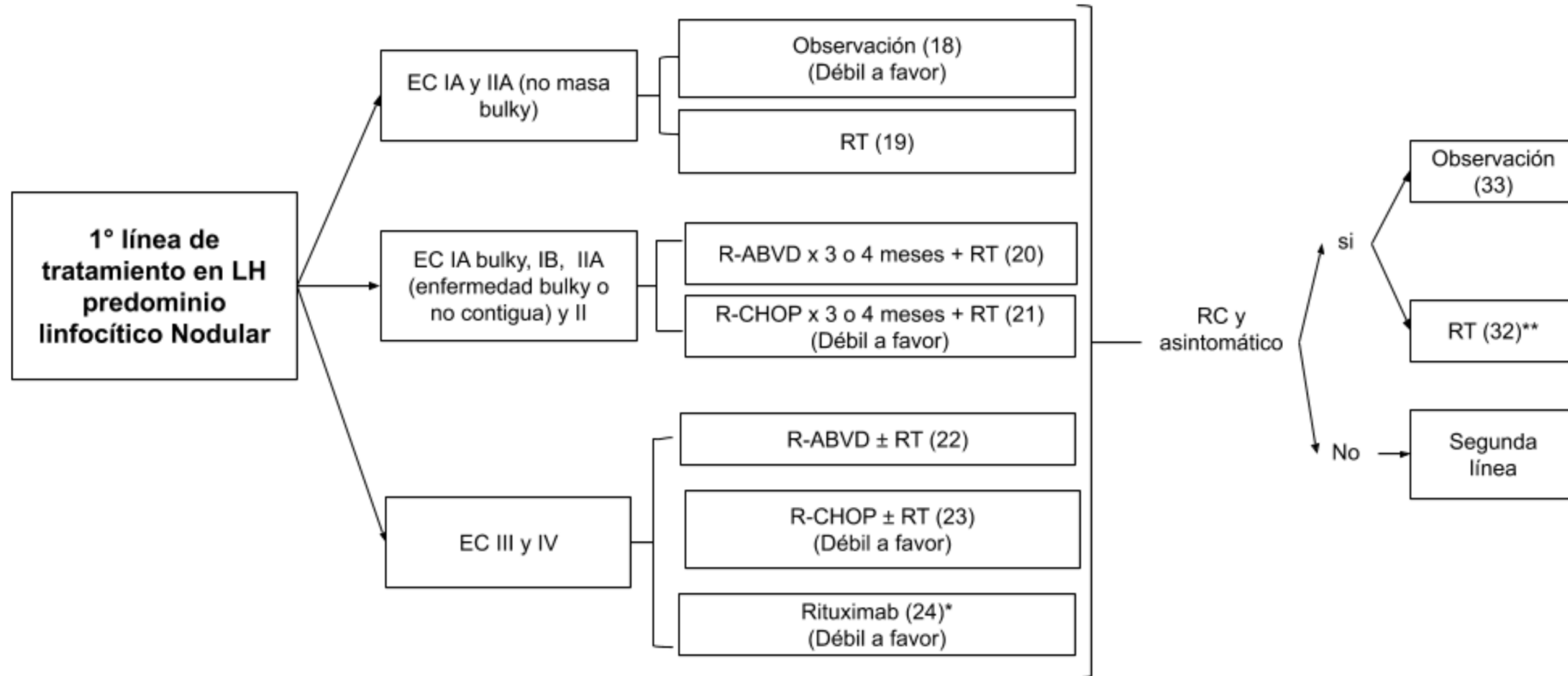
**Algoritmo N° 3: Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV.**



En ( ) se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves  
 RT: radioterapia, PET: tomografía por emisión de positrones.  
 Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 \*Deauville 5 sin evidencia de progresión, ni lesiones nuevas.  
 \*\*Enfermedad bulky inicial o sitios seleccionados con PET (+).  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección A. iii. Páginas 34-37



Algoritmo N° 4: Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular.



En () se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves

RT: Radioterapia, RC: respuesta completa.

Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.

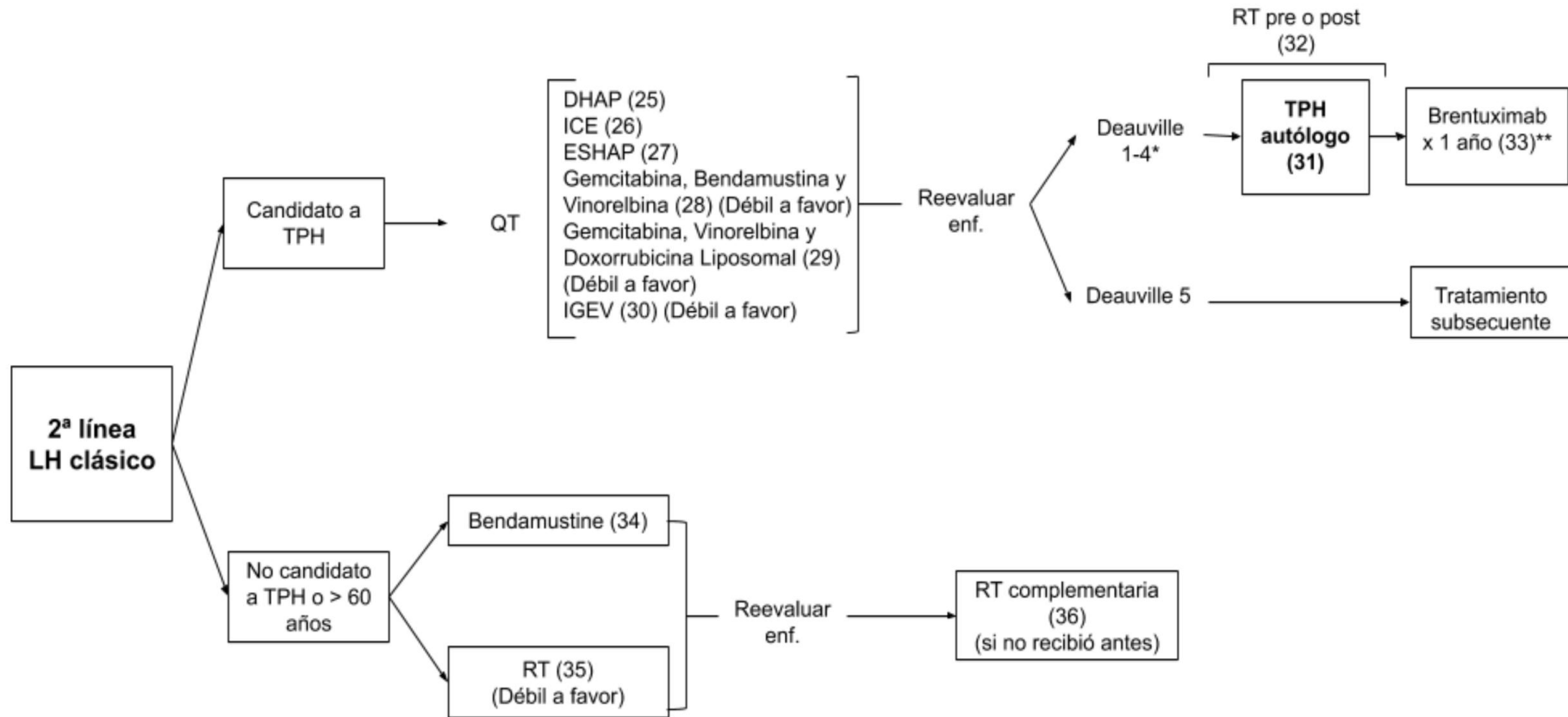
\*En pacientes con comorbilidades.

\*\*Si previamente no recibió RT.

Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección B. Páginas 38-41



**Algoritmo N° 5: Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario.**

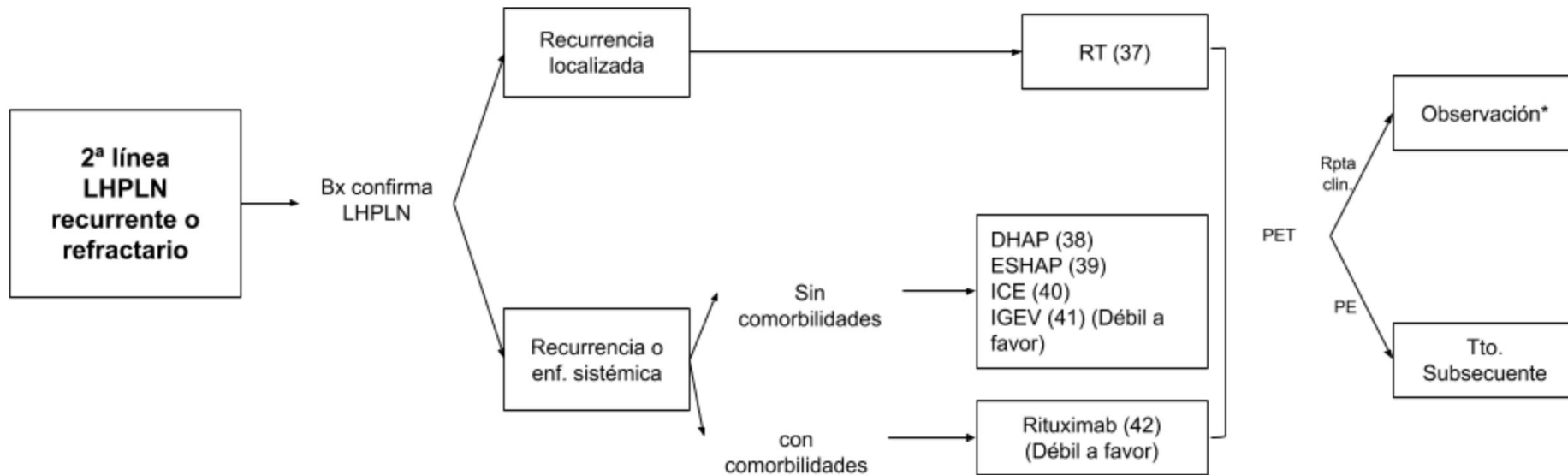


En () se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves  
 RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia, TPH: Trasplante de progenitores hematopoyéticos. Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 \*≥2 factores de riesgo: recurrencia < 12 meses, compromiso extranodal en la recaída, PET (+) al TPH, síntomas B, >1 línea de rescate.  
 \*\* De preferencia Deauville 1-2, puede considerarse terapia de rescate desde Deauville 3 al 5.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección C. i y ii. Páginas 42-48





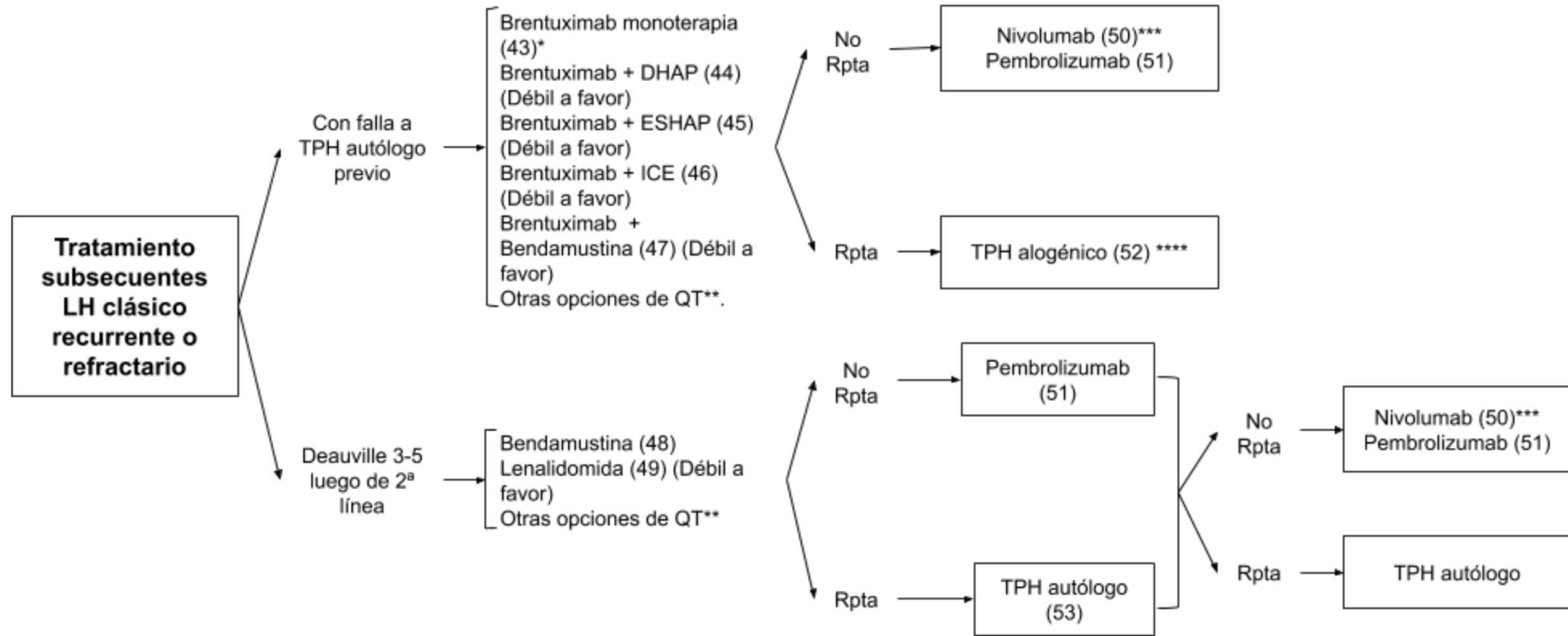
**Algoritmo N° 6: Segunda línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular recurrente o refractario.**



En ( ) se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves  
 RT: radioterapia, PE: progresión de enfermedad, Rpta clín: respuesta clínica  
 Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 Debe realizarse biopsia de la enfermedad recurrente o refractaria para descartar la transformación a linfoma agresivo.  
 \*solo si el paciente es asintomático.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección D. Páginas 48-51



**Algoritmo N° 7: Tratamiento subsecuentes en Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario.**

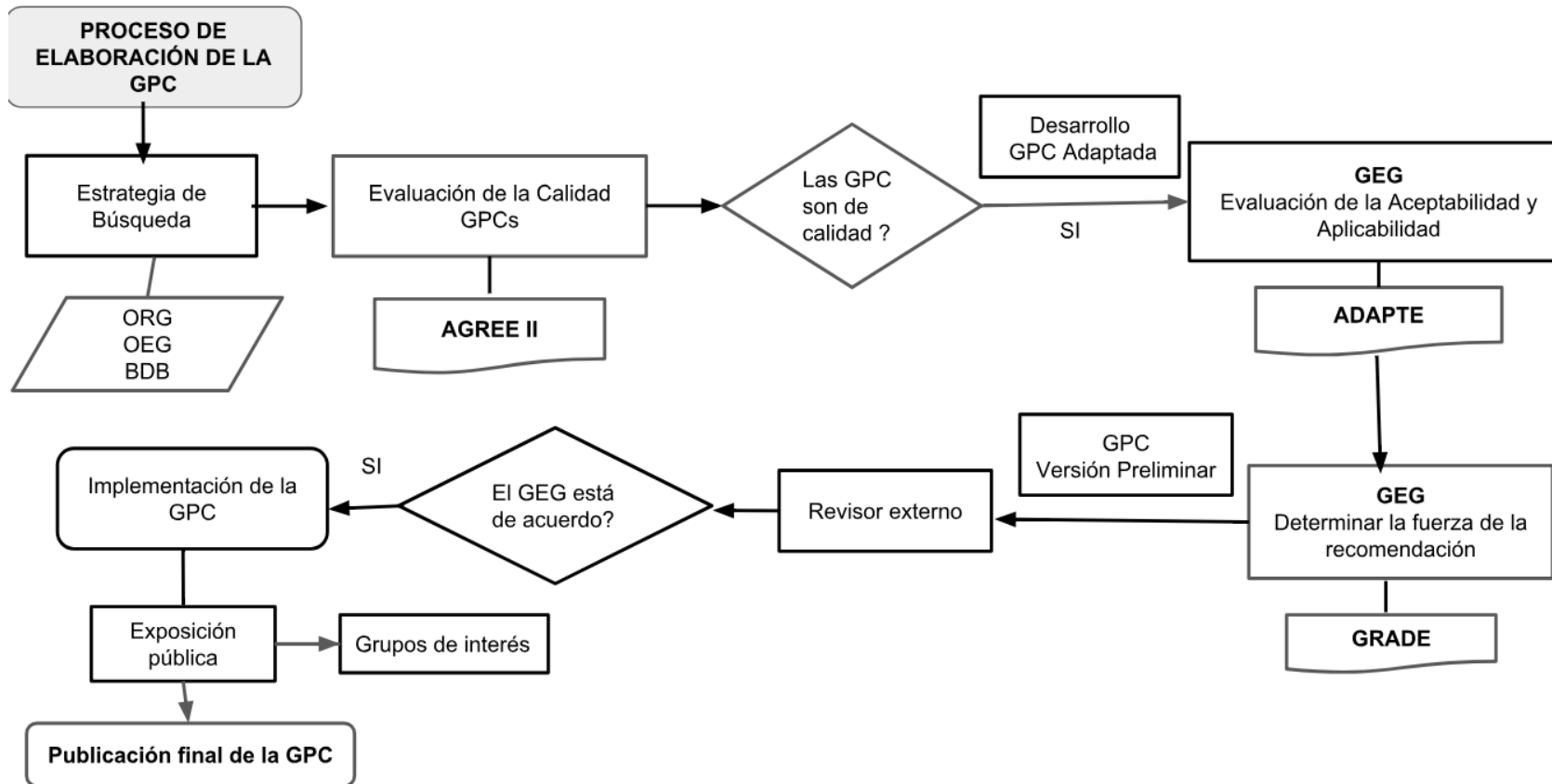


En () se encuentra el número de recomendación según la tabla de recomendaciones claves; Las opciones de manejo son fuerte a favor a menos que se indique lo contrario.  
 \*Brentuximab también se puede usar como terapia de rescate a la falla de TPH autólogo.  
 \*\*Opciones de QT listadas como terapia de rescate desde la segunda línea que no hayan sido utilizadas previamente.  
 \*\*\*Nivolumab sólo en pacientes con 3 o más líneas previas que incluya TPH autólogo.  
 \*\*\*\*TPH alogénico solo en pacientes jóvenes y en buen estado funcional con falla a TPH autólogo previo.  
 Nota: El uso de inmunoterapia debe ser utilizado con precaución previo a TPH alogénico, por el incremento de EICH.  
 Las recomendaciones se amplían en el apartado N° 7.6.2, sección E. Páginas 51-57



VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1: Proceso de elaboración de la GPC Oncosalud - Auna



GPC: Guía de Práctica Clínica, GEG: Grupo elaborador de la guía, ORG: Organismos recopiladores de Guía, OEG: Organismos elaboradores, BDB: Base de datos biomédica, AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation


**ANEXO N° 2: Guías identificadas en base de datos biomédicos y repositorios de guías de práctica clínica.**

Tipo de buscador	Fuente	Guías de Práctica Clínica
Bases de datos	Pubmed/Medline	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCCN. Hodgkin lymphoma. Versión 3.2018.</li> <li>• Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018</li> <li>• Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la lymphome de Hodgkin, le lymphome du manteau et autres hémopathies lymphoïdes rares: recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). 2017</li> <li>• International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017)</li> <li>• Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). 2016</li> <li>• ACR Appropriateness Criteria Follow-up of Hodgkin Lymphoma. 2014</li> <li>• Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. BHJ, 2014</li> <li>• Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). 2014</li> </ul>
	Tripdatabase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Set 2018</li> <li>• Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Junio 2018.</li> <li>• Clinical Appropriateness Guidelines: Radiation Oncology. Enero, 2018</li> <li>• Nivolumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Jul, 2017</li> <li>• Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Nov, 2015</li> </ul>



	<p>OID MEDLINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Allogeneic hematopoietic cell transplantation for Hodgkin's disease, mantle cell lymphoma and other rare entities: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. 2017</u></li> </ul>
	<p>ProQuest Central</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR appropriateness Criteria pediatric Hodgkin lymphoma. 2014</li> </ul>
	<p>BVS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin Lymphoma-Favorable Prognosis Stage I and II. 2016</li> <li>• ACR Appropriateness Criteria® Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II. 2016</li> <li>• ACR Appropriateness Criteria® Recurrent Hodgkin Lymphoma. 2017</li> <li>• Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la lymphome de Hodgkin, le lymphome du manteau et autres hémopathies lymphoïdes rares: recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). 2017</li> <li>• Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. 2017</li> <li>• [Guideline for childhood Hodgkin's lymphoma]. 2014</li> <li>• Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. 2014</li> <li>• Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. 2014</li> <li>• Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.</li> <li>• Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). 2014</li> <li>• Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. 2014</li> <li>• SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkins lymphoma. 2015.</li> </ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>Therapy of HIV-associated lymphoma-recommendations of the oncology working group of the German Study Group of Physicians in Private Practice Treating HIV-Infected Patients (DAGNÄ), in cooperation with the German AIDS Society (DAIG). 2014.</li> </ul>
<b>Repositorios de GPC</b>	The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brentuximab vedotin for treating CD30-positive Hodgkin lymphoma. Junio 2018.</li> <li>Pembrolizumab for treating relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. Set 2018</li> </ul>
	National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	<ul style="list-style-type: none"> <li>NCCN. Hodgkin lymphoma. Versión 3.2018.</li> </ul>
	European Society Medical Oncology (ESMO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018</li> </ul>
	Cancer Care ontario (CCO)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Management of early-stage Hodgkin Lymphoma.CCO 2016.</li> </ul>
	London Cancer Alliance (LCA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphoid Malignancies. Part 1: Hodgkin Lymphoma. LCA 2015.</li> </ul>
	Alberta Health Services	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lymphoma. Alberta Health 2018.</li> </ul>
	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud	<ul style="list-style-type: none"> <li><u><a href="#">Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin. Incluida 01/05/2013 Grupo de Trabajo de Linfoma de Hodgkin del Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO)</a></u></li> </ul>
	G-I-N	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's lymphoma in adult patients (AWMF-Association of scientific Medical Societies, DKG-German Cancer Society). 2018.</li> </ul>
	British society for Haematology 2018 <a href="https://b-s-h.org.uk/guidelines/">https://b-s-h.org.uk/guidelines/</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma 2014.</li> <li>Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. Nov, 2015</li> </ul>





		<ul style="list-style-type: none"> <li>Management of Primary Resistant and Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma Oct 2013.</li> </ul>
	<p>Ministerio de Salud de Colombia  <a href="http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx">http://gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/buscador_gpc.aspx</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. 2017</li> </ul>
	<p>CENETEC  <a href="http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/">http://cenetec-difusion.com/gpc-sns/</a></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnóstico y Tratamiento LINFOMAS DE HODGKIN en población de 16 años o más en ambos Sexos en el Segundo y Tercer Nivel de Atención</li> </ul>


**ANEXO N° 3: Criterios de preselección de las Guías de Práctica Clínica de Linfoma de Hodgkin.**

CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Población objetivo similar.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NO
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	NO	NA	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	NA
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NO	NA	NA	SI	NO	NO	NO	NA	SI	NA
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>
NA: No aplica o No menciona										
<ol style="list-style-type: none"> <li>Hodgkin lymphoma. NCCN. Versión 3.2018.</li> <li>Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018</li> <li>Lymphoma. Alberta Health Service 2018.</li> <li>Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. MINSALUD, Colombia 2017</li> <li>Recurrent Hodgkin Lymphoma. ACR Appropriateness Criteria® 2017</li> <li>Hodgkin Lymphoma-Favorable Prognosis Stage I and II. ACR Appropriateness Criteria® 2016</li> <li>Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II. ACR Appropriateness Criteria® 2016</li> <li>Management of early-stage Hodgkin Lymphoma. Cancer Care Ontario CCO 2016.</li> <li>Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos Sexos en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Centro Nacional de Evidencia Tecnológica en Salud CENETEC. 2016</li> </ol>										



10. Lymphoid Malignancies. Part 1: Hodgkin Lymphoma. London Cancer Alliance LCA 2015.  
 11. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ Nov, 2015  
 12. Clinical guidelines for the treatment of Hodgkin lymphoma. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2015.  
 13. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. 2014  
 14. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ, 2014  
 15. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ 2014  
 16. Diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's lymphoma in adult patients (AWMF-Association of scientific Medical Societies, DKG-German Cancer Society). 2018.  
 17. Appropriateness Criteria Follow-up of Hodgkin Lymphoma. ACR 2014

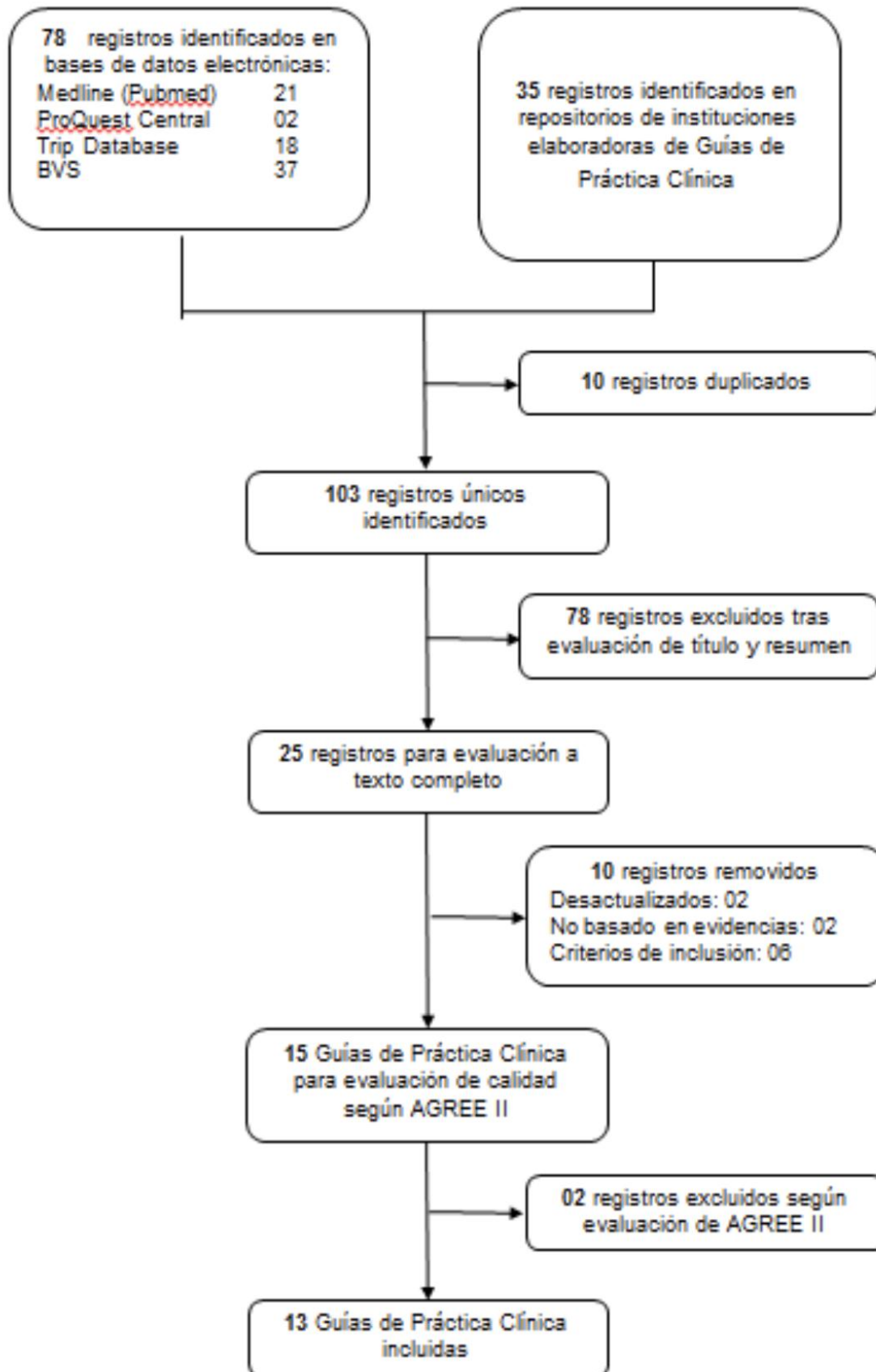
CRITERIOS DE PRESELECCIÓN	GUÍAS						
	11	12	13	14	15	16	17
Año de publicación no mayor a 5 años.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Coincidencia con el tópico de estudio.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Población objetivo similar.	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Aplica para evaluación mediante AGREE II</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
NA: No aplica o No menciona							



1. Hodgkin lymphoma. NCCN.Versión 3.2018.
2. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2018
3. Lymphoma. Alberta Health Service 2018.
4. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de Linfomas Hodgkin y No Hodgkin en población mayor de 18 años. MINSALUD, Colombia 2017
5. Recurrent Hodgkin Lymphoma.ACR Appropriateness Criteria® 2017
6. Hodgkin Lymphoma-Favorable Prognosis Stage I and II. ACR Appropriateness Criteria® 2016
7. Hodgkin Lymphoma-Unfavorable Clinical Stage I and II. ACR Appropriateness Criteria® 2016
8. Management of early-stage Hodgkin Lymphoma. Cancer Care Ontario CCO 2016.
9. Diagnóstico y Tratamiento LINFOMAS DE HODGKIN en población de 16 años o más en ambos Sexos en el Segundo y Tercer Nivel de Atención. Centro Nacional de Evidencia Tecnológica en Salud CENETEC. 2016
10. Lymphoid Malignancies. Part 1: Hodgkin Lymphoma. London Cancer Alliance LCA 2015.
11. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ Nov, 2015
12. Clinical guidelines for the treatment of Hodgkin lymphoma. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM 2015.
13. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. 2014
14. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ, 2014
15. Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ 2014
16. Diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin's lymphoma in adult patients (AWMF-Association of scientific Medical Societies, DKG-German Cancer Society). 2018.
17. Appropriateness Criteria Follow-up of Hodgkin Lymphoma.ACR. 2014



**ANEXO N° 4: Flujograma de selección de GPC de Linfoma de Hodgkin.**





## ANEXO N° 5: Recomendaciones observadas luego de aplicar el ADAPTE.

El ADAPTE es una herramienta que permite evaluar la aceptabilidad y aplicabilidad de una recomendación en el contexto local. Los expertos evaluaron las recomendaciones a través de 4 ítems; colocando sí, no o dudoso según su apreciación. Las recomendaciones consideradas como dudoso o no en los ítems del 1 al 3 y como sí en el ítem 4, se presentaron a discusión con el fin de lograr un consenso formal y decidir si se modifica, mantiene o elimina la recomendación.

N° R	Recomendación observada	N° ítem(s) observado(s)	Recomendación final
2.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville 1-3 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 2, ACR)</b>	1	<p><b>Se modificó la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO) (Score Delphi 2, ACR)</b></p> <p>Esta recomendación fue observada finalmente debido al valor de Deauville, los expertos consideran que un Deauville de 3 es dudoso para determinar la presencia de actividad de la enfermedad, por lo que consideran que el manejo que debe recibir un paciente con Deauville de 3 en el PET interino debe ser similar a lo manejado en pacientes con PET positivo (Deauville 3-5).</p> <p>La recomendación final de administrar RT luego de ciclos de ABVD, solo se puede considerar como opción de manejo cuando se tenga un PET negativo es decir con Deauville 1-2.</p>
3.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 1 ciclo adicional seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CENETEC)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 1-2 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 1 ciclo adicional seguido</p>



			<p>de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Recomendación, CENETEC)</b></p> <p>Los expertos apoyaron la presente recomendación a la luz de los resultados del estudio fase 3 EORTC/LYSA/FIL H10 que mostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP a los 5 años en el grupo que recibió 3 ciclos de ABVD seguidos de RT.</p> <p>Esta recomendación constituye una estrategia terapéutica usual en nuestro medio, con buenos índices de respuesta y sobrevida.</p> <p>Considerando la alta probabilidad de curación en este escenario clínico, los expertos prefieren intensificar el tratamiento con un ciclo más de ABVD seguido de RT a pesar que se cuente con un PET negativo (Deauville 1-2), en lugar de RT sola.</p>
4.	<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable (sin enfermedad bulky) con Deauville de 3-4 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1	<p><b>Se modifica recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos adicionales y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que todos los pacientes de riesgo favorable con Deauville 3-5, pero con biopsia negativa en aquellos con Deauville 5, una alternativa es administrar 2 cursos adicionales de ABVD y luego realizar reevaluación de enfermedad con PET y de ser negativo (Deauville 1-2), este grupo de pacientes de pronóstico favorable pueden recibir RT a los sitios comprometidos.</p> <p>Este manejo lo suelen hacer con buenos resultados en cuanto eficacia y seguridad esquema de tratamiento válido</p>





			en el estudio fase 3 RAPID (1); donde el brazo con PET positivo recibió tratamiento con un cuarto curso de ABVD seguido de RT. El 87.6% de los pacientes con PET positivo estuvieron sin evidencia de progresión.
5.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable (sin enfermedad bulky) con Deauville de 5 luego de 2 ciclos de ABVD y biopsia negativa de la lesión, <b>se recomienda</b> ABVD 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1 y 2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> BEACOPPesc por 2 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>En base a los resultados del estudio fase 3 EORTC/LYSA/FIL H10, los pacientes con PET positivo luego de 2 ciclos de ABVD, se evidencio que la administración de BEACOPP escalado fue mejor en la SLP, por lo que los expertos lo aceptan como alternativa de tratamiento en este grupo de pacientes de riesgo desfavorable y PET positivo; Sin embargo, al no haber sido superior en la SG, no eliminar la posibilidad de poder continuar con 4 ciclos de ABVD, siempre y cuando la tener un Deauville de 5 se cuenta con una biopsia negativa.</p>
8.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 1-2 luego 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> AVD por 4 ciclos adicionales como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 1-2 luego 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> AVD por 4 ciclos adicionales como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos apoyaron la presente recomendación a la luz de los resultados del estudio fase 3 EORTC/LYSA/FIL H10 que mostró que no existe diferencia significativa en SLP a los 3 años entre los grupos que recibieron ABVD o AVD luego de 2 ciclos de ABVD con PET/CT interino negativo.</p> <p>Los expertos sostienen, dada la similitud en eficacia entre</p>



			ambos tratamientos, optar por AVD debido a su mejor perfil de toxicidad a comparación del ABVD.
9.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-4 luego de 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> ABVD por 4 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b></p> <p>Los expertos mencionaron que en este grupo pacientes de riesgo desfavorable, que luego de 2 cursos de ABVD con Deauville 3-5 en el PET pero con biopsia negativa para Deauville 5, pueden recibir 4 ciclos adicionales de ABVD y luego de ello reevaluar enfermedad con PET; aunque en el estudio fase 3 E2496, que evaluó pacientes con LH clásico con enfermedad local extensa y mediastinal que recibieron en total 6-8 ciclos de ABVD cada 28 días o stanford, pero sin evaluación interina con PET, mostró que tasas de respuesta importantes con ambos abordajes, de 83% para los que recibieron ABVD (2).</p>
10.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 5 luego de 2 ciclos de ABVD con biopsia negativa de lesión, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2 y 3	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> BEACOPPesc por 2-4 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Basado en el estudio de EORTC, los pacientes con PET positivo luego de 2 cursos de ABVD deberían recibir tratamiento con BEACOPPesc, ya que mostró mejorar la tasas de SLP.</p>



12.	En pacientes $\leq$ 60 años con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV, <b>se recomienda</b> ABVD por 6 ciclos seguido o no de RT local como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CENETEC)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes <math>\leq</math> 60 años con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV, <b>se recomienda</b> ABVD por 6 ciclos (con PET de control interino) seguido o no de RT local como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CENETEC)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con el tratamiento sistémico planteado en la recomendación; sin embargo precisan que siempre se requiere de un PET interino para reevaluar la enfermedad y definir si se puede continuar con el mismo esquema de tratamiento.</p>
30.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IIIA y IVA con comorbilidades, <b>se recomienda</b> Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular EC IIIA y IVA con comorbilidades, <b>se recomienda</b> Rituximab como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b></p> <p>A pesar que la evidencia no es sólida, se considera una alternativa de tratamiento en pacientes que por diversas condiciones no pueden recibir tratamiento de quimioterapia.</p>
59.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario no candidatos a TPH y Deauville 1-3 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con enfermedad localizada o enfermedad bulky no candidatos a TPH y Deauville 1-2 luego de terapia de rescate, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia IV, ESMO)</b></p> <p>Los expertos modificaron esta recomendación, mencionando que el tratamiento RT luego de la respuesta completa a</p>



			<p>segunda línea de tratamiento o quimioterapia de rescate en pacientes no candidatos a TPH es una opción en el escenario recurrente o refractario solo con enfermedad localizada o con masa bulky de cualquier localización. Aunque la evidencia es limitada, es una opción que ofrece mayores tasas de control y SLR de enfermedad en pacientes que no son candidatos a TPH.</p> <p>Se modificó además el rango de Deauville para considerar un resultado de PET/CT negativo, grupo de expertos consideró tomar un rango de Deauville entre 1-2, esto basado en estudios realizados en el escenario de LH recurrente o refractario evaluados con PET durante el tratamiento de rescate (3).</p>
60.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario no candidatos a TPH y Deauville 4-5 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	1, 2	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario con enfermedad localizada o enfermedad bulky no candidatos a TPH y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, <b>se recomienda</b> RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo en la administración de RT posterior en pacientes con PET/CT positivo no candidatos a TPH autólogo; siempre y cuando se trate de una enfermedad localizada o masa bulky y que el pacientes no este apto para QT.</p>
71.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular con recurrencia aislada, <b>se recomienda</b> Radioterapia como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular con recurrencia localizada, <b>se recomienda</b> Radioterapia como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2b, BCSH/BSH)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo en que la radioterapia es una opción de manejo en pacientes LHPLN con recurrencia localizada, solo precisaron que debe tratarse de una</p>



			recurrencia con una biopsia que no muestre transformación histológica y que sólo sea una enfermedad localizada.
68.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y falla a TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Brentuximab como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta)</b>	1	<p><b>Se mantiene la recomendación.</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y falla a TPH autólogo, <b>se recomienda</b> Brentuximab como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO) (Grado B, GCS) (Recomendación, GPC Alberta)</b></p> <p>Los expertos estuvieron de acuerdo con mantener la recomendación esto sustentado en el estudio fase II de Younes A . et al. que muestra una alta tasa de respuesta objetiva (75%) a Brentuximab en monoterapia en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario, con falla a TPH autólogo, y sin exposición previa a Brentuximab.</p>
72.	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 4-5 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> MINE (Etopósido, Ifosfamida, Mesna y Mitoxantrona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	<p><b>Se modifica la recomendación</b></p> <p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 3-5 luego de terapia de rescate, <b>se recomienda</b> MINE (Etopósido, Ifosfamida, Mesna y Mitoxantrona) como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p> <p>Los expertos consideraron modificar el término de terapia de segunda línea por terapia de rescate. MINE puede ser considerado como una opción de tratamiento después de los regímenes estandarizados con mayor eficacia planteados como segunda línea.</p> <p>El régimen MINE representa una opción terapéutica de rescate para pacientes con inmunoterapia o terapia blanco asociada quimioterapia.</p>



Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.

Recomendaciones eliminadas	N° item(s) observado(s)	Recomendación final
En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 5 luego 2 ciclos de ABVD con biopsia negativa de lesión, <b>se recomienda</b> ABVD por 4 ciclos seguido o no de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Score delphi 4-6, ACR)</b>	1	El escenario de esta recomendación se encuentra se ha acoplado a la recomendación: En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville de 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD (con biopsia negativa para Deauville 5), <b>se recomienda</b> ABVD por 4 ciclos y realizar PET control, si es negativo continuar con RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO)</b>
En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC III y IV con Deauville 3-4 luego de 6 ciclos de Brentuximab-AVD, <b>se recomienda</b> observación como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1	Se decidió eliminar esta recomendación debido a que en el protocolo en estudio los pacientes con Deauville 3-4 fueron considerados positivos y por lo tanto requirieron de otra línea de tratamiento, solo se puede considerar observación, cuando se cuenta con otro PET de control dentro de los 3 meses de finalizado el tratamiento.
En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico con recurrencia tardía, <b>se recomienda</b> reinducción con el mismo esquema de quimioterapia utilizado en primera línea como una opción de manejo. <b>(Recomendación, CENETEC)</b>	1 y 3	No se encontró evidencia que sustente retratar con el mismo esquema utilizado principalmente en primera línea, es decir con ABVD, creemos principalmente por la toxicidad a Bleomicina. Los expertos no estuvieron de acuerdo con esta recomendación en forma unánime.
En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico >60 años EC I y II de riesgo desfavorable, se recomienda PVAG (Prednisona, Vinblastina, Doxorubicina y Gemcitabina) por 6 ciclos seguido o no RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b>	1, 2 y 3	El estudio fase 2 de Böll B. et al. mostró que en el escenario de la recomendación únicamente participaron 3 pacientes (3/59). El resto de pacientes que participaron en el estudio se hallaban en estadios avanzados. El esquema PVAG originó elevada toxicidad: el 75% de los pacientes presentó toxicidad aguda grado 3 ó 4.



<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario de alto riesgo candidatos a TPH, se recomienda dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo en tándem como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia III, ESMO)</b></p>	1	<p>El TPH autólogo en tándem representa una modalidad terapéutica no estandarizada en las guías de tratamiento por tener un nivel de evidencia insuficiente.</p>
<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC IA y IIA de riesgo favorable con Deauville de 4-5 luego de 2 ciclos de ABVD y biopsia negativa, se recomienda Radioterapia como manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	1, 2 Y 3	<p>Los expertos sostuvieron que todos los pacientes de riesgo favorable con Deauville 3-5 luego de 2 ciclos de ABVD, y con biopsia negativa en aquellos con Deauville 5, una alternativa es administrar 2 cursos adicionales de ABVD y luego realizar reevaluación de enfermedad con PET/CT y de ser negativo (Deauville 1-2), este grupo de pacientes podría beneficiarse de RT en los lugares comprometidos.</p> <p>Dicho manejo se sustenta en el estudio fase 3 RAPID (1), en el cual los pacientes con LH clásico de estadio temprano, sin enfermedad bulky, y con PET/CT positivo luego de 3 ciclos de ABVD recibieron un curso adicional de ABVD seguido de RT, mostrando una SLP de 87.6% a los 62 meses de seguimiento.</p>
<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario y Deauville 4-5 luego de terapia de segunda de línea, se recomienda Everolimus como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN)</b></p>	2, 3	<p>Nivel de evidencia insuficiente, derivado de un único estudio fase II con 19 pacientes (4). Elevada tasa de toxicidad, evidenciada en el estudio fase II de Johnston P. et al. donde el 74% de los pacientes presentaron como mínimo algún tipo de toxicidad grado 3 o 4. Para el escenario descrito actualmente se cuenta con regímenes de mayor eficacia y menor toxicidad.</p>
<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario no sometidos a TPH autólogo y con respuesta a tercera línea de tratamiento, se recomienda TPH alogénico como una opción de manejo. (Categoría 3, NCCN)</p>	1, 2	<p>Nivel de evidencia insuficiente, Categoría 3 según la NCCN El TPH alogénico no constituye un tratamiento convencional en pacientes que no hayan sido expuestos previamente a un TPH autólogo.</p>
<p>En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente candidatos a TPH con relapso tardía a un primer TPH autólogo, se recomienda segundo TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH)</b></p>	1, 2	<p>Nivel de evidencia insuficiente, derivado de un estudio retrospectivo con 7 pacientes (5). La Guía Británica para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin clásico recurrente y refractario, donde se encuentra consignada la presente recomendación, no define recurrencia tardía de manera cuantitativa.</p>





Items: 1. El beneficio de la intervención es suficiente, comparado con otro manejo disponible, 2. La recomendación es compatible con la cultura y valores del medio donde serán usados, 3. La intervención/equipo está disponible en el contexto de uso y 4. Existen limitaciones, leyes políticas o alguna fuente dentro del sistema sanitario (cobertura) donde se usará la guía que impida implementación de la recomendación.

1. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598–607.
2. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Sue Robinson K, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial [Internet]. Vol. 33, *Journal of Clinical Oncology*. 2015. p. 1936–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.57.8138>
3. Spina M. Faculty of 1000 evaluation for PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study [Internet]. *F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature*. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.725357238.793504256>
4. Johnston PB, Inwards DJ, Colgan JP, Laplant BR, Kabat BF, Habermann TM, et al. A Phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2010 May;85(5):320–4.
5. Thomson KJ, Peggs KS, Blundell E, Goldstone AH, Linch DC. A second autologous transplant may be efficacious in selected patients with Hodgkin's lymphoma relapsing after a previous autograft. *Leuk Lymphoma*. 2007 May;48(5):881–4.



**ANEXO N° 6: Encuesta dirigida a los grupos de interés**

**Estimado (a) colega:**

AUNA está interesado en saber su opinión acerca de las *Guías de Práctica Clínica (GPCs)* en nuestras sedes, por lo que agradece responda brevemente estas preguntas generales y el comentario adicional:

¿Considera que las recomendaciones de la GPC son claras, prácticas y redactadas sin ambigüedades?

-----  
 -----

¿Qué probabilidades hay de que recomiende la guía a un colega?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Nada probable

Muy probable

Comentarios adicionales

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica.

-----

**ANEXO N° 7: Indicadores para evaluar la implementación de la guía o adherencia a las recomendaciones**
**INDICADOR N° 1**

Nombre del indicador	Tratamiento de primera línea en LH clásico EC I y II de riesgo desfavorable
Recomendación N° 7	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable y Deauville 1-2 luego 2 ciclos de ABVD, <b>se recomienda</b> ABVD por 2 ciclos adicionales seguido de RT como una opción de manejo. <b>(Categoría 2A, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Alto, GPC Colombia) (Nivel de evidencia 1a, BCSH/BSH) (Score delphi 8, ACR) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CCO)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable expuestos a 4 ciclos de ABVD y RT con PET interino (-)}}{\text{Número de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable}} \times 100$
Explicación del término	Se considera riesgo desfavorable, la presencia de al menos uno de los siguientes factores: <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 2 sitios ganglionares de enfermedad.</li> <li>• Extensión extraganglionar.</li> <li>• Masa mediastinal que mida <math>\geq \frac{1}{3}</math> diámetro torácico máximo.</li> <li>• VSG <math>\geq 50</math> mm/h (&lt;30 mm/h si hay síntomas B).</li> <li>• Masa bulky (<math>\geq 10</math> cm) de cualquier localización.</li> </ul>
Población	Pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II de riesgo desfavorable.
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica, esquema de tratamiento y ficha de radioterapia.
Comentario	Esta recomendación busca reforzar el uso del tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia en LH temprano de riesgo desfavorable. Tener en cuenta que la definición de riesgo desfavorable fue particularizada por los expertos que intervinieron en la discusión de la GPC.

**INDICADOR N° 2**

Nombre del indicador	TPH autólogo en LH recurrente o refractario
Recomendación N° 53	En pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea, <b>se recomienda</b> dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo como una opción de manejo. <b>(Categoría 1, NCCN) (Nivel de evidencia I, ESMO) (Nivel de evidencia 2c, BCSH/BSH) (Grado A, GCS) (Recomendación, GPC Alberta) (Recomendación, CENETEC)</b>
Fórmula	$\frac{\text{Número de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico recurrente o refractario que han recibido dosis altas de quimioterapia y TPH autólogo.}}{\text{Número de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II recurrente o refractario candidatos a TPH y Deauville 1-4 luego de terapia de segunda de línea.}} \times 100$
Explicación del término	TPH autólogo se refiere a la infusión de células progenitoras luego de la administración de QT de altas dosis. Deauville 1-4 se considera respuesta luego

	del tratamiento de rescate, incluye respuesta completa y parcial. Preferentemente, un paciente debe ser llevado a TPH autólogo en respuesta completa (Deauville 1-2).
Población	Pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico EC I y II recurrente o refractario candidatos a TPH
Fuentes de datos	Historia clínica electrónica, esquema de tratamiento y registro junta médica del grupo de trasplante de médula ósea.
Comentario	Las dosis altas de quimioterapia y el TPH autólogo forman parte del manejo estándar en pacientes con LH recurrente o refractario aptos o candidatos a este tipo de tratamiento y con respuesta a terapia de rescate.

**ANEXO N° 8: Panel de actualización de la GPC Linfoma Hodgkin.**

Miembros	Función
1. Dra. Cindy Alcarraz M.	Coordinador logístico
3. Dr. César Samanez F.	Colaborador experto - Oncología
5. Dr. Bernardo Vizcarra LDG.	Colaborador experto - Radioterapia

**ANEXO N° 9: Resultados de la encuesta a pacientes sobre las GPC**

<b>Pregunta N° 1:</b>	<b>¿Está de acuerdo con el uso de GPC para mejorar su atención?</b>
<b>SI</b>	<b>(16/21) 77%</b>
<b>NO</b>	<b>(1/21) 4%</b>
<b>NO SE</b>	<b>(4/21) 19%</b>

<b>Pregunta N° 2:</b>	<b>¿Cuáles de las siguientes alternativas es la más importante para mejorar su atención?</b>
Sustento científico para el tratamiento.	<b>(8/31) 26%</b>
Que tenga las mejores opciones de tratamiento.	<b>(13/31) 42%</b>
Los efectos adversos de los tratamientos.	<b>(3/31) 9%</b>
Que participen todos los especialistas involucrados en el manejo.	<b>(13/31) 23%</b>

<b>Pregunta N° 3:</b>	<b>¿Qué otros temas cree Ud. que debemos considerar en la GPC?</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Recomendaciones puntuales</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Información sobre medidas preventivas</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Recomendaciones sobre cuidado post operatorio</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Definir los tipos de coberturas</li> </ul>

**ANEXO N° 10: Formulario para la revisión externa dirigido al experto.**

 GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA LINFOMA DE HODGKIN  
 ONCOSALUD, AUNA

Nombre del revisor externo/a: \_\_\_\_\_ Astrid Pavlovsky\_\_\_\_\_

El revisor externo a través de este formulario evaluará:

**A. APLICABILIDAD Y RELEVANCIA**

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

**B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA**

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tiene respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

**C. ASPECTOS FORMALES**

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Estimado revisor coloque una (X) según su criterio de evaluación en las siguientes preguntas:

1. ¿Están descritos específicamente los objetivos globales de la guía?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

2. ¿Está descrita de forma clara la definición del problema de salud?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

3. ¿Están descritos de forma clara los criterios de manejo clínico en cada situación?

Totalmente X	Bastante	Poco	Nada
--------------	----------	------	------

4. ¿Las recomendaciones son específicas y están redactadas sin ambigüedades?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

5. ¿Hay una conexión explícita entre las principales recomendaciones y la evidencia científica que las apoya?

Totalmente	Bastante X	Poco	Nada
------------	------------	------	------

6. Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial

1	2	3	4	5	6	7 X	8	9	10
---	---	---	---	---	---	-----	---	---	----



**COMENTARIOS GENERALES SOBRE LA GUÍA:**

Para el uso clínico-diario de los hematólogos, resulta un poco extensa, demasiada información y difícil de destacar los puntos de mayor relevancia o pasos terapéuticos más aconsejables.

**COMENTARIOS POR ÁREAS:**

Haga las observaciones, sugerencias y comentarios específicos que crea oportunos para mejorar esta guía de práctica clínica en los capítulos que se mencionan. Si no está de acuerdo con alguna de las recomendaciones, por favor aporte los estudios que podrían modificarla.

## 1. Introducción

**Muy clara pero extensa.**

## 2. Alcance y objetivos

**Muy clara**

## 3. Metodología

**Correcta.**

## 4. Tema: Primera línea de tratamiento en Linfoma de Hodgkin.

**En pts con Estadios Localizados no se menciona la opción de omitir RT si PET negativo luego de ABVD x 2.**

**No se menciona las opciones de la rama experimental del RAPID ni del CALGB Alliance 50604.**

**Considero también mencionar opciones establecidas para aquellos pacientes sin posibilidad de PET.**

**Early favourable HL**

**2x ABVD + 20 Gy RT <sup>1,2</sup>**

**Early unfavourable HL**

**4x ABVD + 30 Gy RT <sup>2,3</sup>**

**2x ABVD + BEACOPP + 30 Gy RT <sup>4</sup>**

1. Engert A et al. *N Engl J Med* 2010;363:640–652; 2. Sasse S et al. *J Clin Oncol* 2017;35:1999–2007 3. Eich HT et al. *J Clin Oncol* 2010;28:4199–4206.

4. von Tresckow B et al. *J Clin Oncol* 2012;30:907–913

## 5. Tema: Segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario.

**En la mayoría de los países y apoyados por la bibliografía el uso de Brentuximab esta autorizado luego de DOS líneas de tratamiento y no en primera recaída o como 1er línea de salvataje.**

**El uso de BV asociado a qt ha demostrado ser seguro y eficaz pero aun no esta establecido su uso combinado en 1ra línea de salvataje fuera de un protocolo de investigación clínica.**

**En primera recaída quimioterapia por dos ciclos y consolidación con TACPSP sigue siendo de 1ra elección.**

## 6. Tema: Tratamiento posterior a la segunda línea en pacientes con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario.

**No queda claro que en pacientes con SD 4-5 post 1ra línea de salvataje estaría recomendado pasar a una 2da línea a fin de intentar logra una remisión completa metabólica antes de pasar a TACPSP.**

Quedo a su entera disposición para poder profundizar opiniones sobre recomendaciones en LHc.

ASTRID PAVLOVSKY

Fundaleu

Centro de Hematología Pavlovsky

Buenos Aires Argentina.

Escenario observado	Observación del revisor externo	Opinión de colaboradores expertos
<b>Primera línea de tratamiento en LH</b>	En pacientes con estadios localizados no se menciona la opción de omitir RT si PET negativo luego de 2 cursos de ABVD.	<p>La opción de omitir RT posterior a 2 ciclos de ABVD fue evaluada en el estudio HD16 fase III, presentado en ASH del 2018 <a href="#">(1)</a>.</p> <p>Este estudio tuvo por objetivo evaluar la omisión de RT en pacientes con LH clásico con enfermedad temprana de riesgo favorable con PET negativo (Deauville 1-2) luego de 2 ciclos de ABVD (estudio de no inferioridad).</p> <p>La conclusión del estudio fue que los pacientes con LH de riesgo favorable, la radioterapia no puede ser omitida en forma segura a pesar de un PET negativo; ya que, la SLP a 5 años fue significativamente menor en los pacientes tratados solo con quimioterapia y en la tasa de recurrencia a nivel del campo comprometido por el tumor.</p> <p>Los expertos consideraron no recomendar omitir la RT, ya que la evidencia no lo avala en forma segura.</p>
	No se menciona las opciones de tratamiento del estudio RAPID, ni del estudio CALGB Alliance 50604.	<p>El estudio RAPID fase III del año 2015 tuvo por objetivo evaluar la no inferioridad de no administrar RT posterior a 3 ciclos de ABVD en pacientes con LH temprano EC IA y IIA sin enfermedad bulky <a href="#">(2)</a>.</p> <p>Este estudio en el análisis por el protocolo encontró una diferencia significativa en la SLP a 3 años a favor de la administración de RT, pero no en el grupo con intención a tratar, por lo que los resultados pueden resultar no categóricos, ello asociado a que los límites de no inferioridad variaron en el tiempo.</p> <p>Los expertos consideraron que la adaptación de este esquema puede ser una buena alternativa siempre y cuando se realice la evaluación con PET luego de 2 ciclos de ABVD y de ser negativo (Deauville 1-2), se administra un ciclo adicional de ABVD seguido de RT. Este tipo de manejo se encuentra en la recomendación N° 2.</p> <p>El estudio CALGB Alliance 50604 fase II <a href="#">(3)</a>, tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la administración de 2 ciclos adicionales de ABVD en pacientes con LH EC I y II con enfermedad no bulky tratados con 2 ciclos de ABVD con PET interino negativo, no se administró RT posterior a QT. Este estudio considero un punto de corte para la SLP a 3 años de &gt; 85%.</p>

		<p>Se encontró una SLP a 3 años de 91% en este grupo de pacientes, por lo que conclusión del estudio fue que, en pacientes con PET negativo luego de 2 ciclos de ABVD presentan una SLP adecuada.</p> <p>Sin embargo, los expertos no consideraron colocar esta alternativa de manejo debido a que hasta la fecha en pacientes con enfermedad temprana la modalidad de tratamiento combinado con quimioterapia y RT, es una forma eficaz de tratamiento sustentado en estudios fase III.</p>
	<p>Considero también mencionar opciones establecidas para aquellos pacientes sin posibilidad de PET.</p>	<p>En Oncosalud-Auna se cuenta PET-CT y en vista que la evidencia avala tomar una decisión de manejo en base los resultados de PET-CT, los expertos consideraron realizar las recomendaciones de manejo en base a evidencia que utiliza el PET-CT para la propuesta de alternativas de manejo. Por lo que, no se consideró las alternativas de tratamiento propuestas por el estudio HD10, ya que no utilizó el PET-CT (4).</p>
<p><b>Segunda línea de tratamiento en LH recurrente o refractario.</b></p>	<p>En la mayoría de países y apoyados por la bibliografía el uso de Brentuximab está autorizado luego de 2 líneas de tratamiento y no en la primera recaída o como primera línea de rescate.</p>	<p>Los expertos estuvieron de acuerdo en proponer el uso de Brentuximab después de 2 líneas de tratamiento en pacientes no candidatos a TPH o en recaída post-TPH autólogo (criterios de aprobación por FDA).</p>
	<p>El uso de Brentuximab asociado a quimioterapia ha mostrado ser seguro y eficaz, pero aun no esta establecido su uso como primera línea de rescate fuera de protocolo de investigación clínica.</p>	<p>El uso de Brentuximab asociado a QT son alternativas de tratamiento consideradas categoría 2A por la GPC NCCN, si bien es cierto los estudios que avalan estas combinación son fase I, II o I/II, pueden resultar alternativas de tratamiento subsecuentes a una segunda línea con la intención de llevar al paciente a TPH.</p>
<p><b>Tratamientos subsecuentes en LH recurrente o refractario</b></p>	<p>No queda claro que en pacientes con SD 4-5 posterior a la primera línea de rescate estaría recomendado pasar a una segunda línea a fin de intentar lograr una remisión completa metabólica antes de pasar a TPH autólogo.</p>	<p>En los flujogramas de esquematiza el manejo según respuesta al tratamiento administrado. En pacientes con PET positivo luego de tratamiento de primera línea se coloca alternativa de una segunda línea, en forma similar en pacientes con respuesta al tratamiento la posibilidad de administrar RT u observación.</p>

- Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Eich H, Baues C, Greil R, et al. PET-Guided Treatment of Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase 3 Trial HD16 By the German Hodgkin Study Group. Blood. 2018 Nov 21;132(Suppl 1):925–925.

2. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2015 Apr 23;372(17):1598–607.
3. Straus DJ, Jung S-H, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. Blood. 2018 Sep 6;132(10):1013–21.
4. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010 Aug 12;363(7):640–52.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Website [Internet]. [cited 2017 Aug 24]. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
2. PLAN DE ELABORACIÓN DE GPC - Google Drive [Internet]. [cited 2018 Nov 22]. Available from: <https://drive.google.com/drive/folders/1GNy441axFAXmHndkQil7CBbwGSIHhNmb>
3. Trust AR. Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II. 2009.
4. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Colombia. Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE, Colombia}. 2017;
5. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence [Internet]. Vol. 64, Journal of Clinical Epidemiology. 2011. p. 401–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>
6. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep 26;26(suppl 5):v116–25.
7. Buske C, Hutchings M, Ladetto M, Goede V, Mey U, Soubeyran P, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for the clinical management of the elderly patient with malignant lymphoma. Ann Oncol. 2017;29(3):544–62.
8. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, de Nully Brown P, Ferreri AJM, Pfreundschuh M, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of “ultra-high-risk” patients. Ann Oncol. 2018;29(8):1687–700.
9. Alberta Health Service. Lymphoma. CLINICAL PRACTICE GUIDELINE LYHE-002 Version 11. Alberta Health Service [Internet]. 2018; Available from: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>
10. Association of Scientific Medical Societies (AWMF), DKG-GSC (German Cancer Society). Diagnosis, treatment and follow-up of Hodgkin’s lymphoma in adult patients. German Cancer Society. 2018;
11. Website [Internet]. [cited 2019 Apr 30]. Available from: Follmann M, Barlag H, Klinkhammer-Schalke M, et al.: Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren. Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie. [www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Methodik/QIEP\\_OL\\_2017.pdf](http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Methodik/QIEP_OL_2017.pdf) (last accessed 11 April 2018).
12. British Society for Haematology. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. British Society for Haematology, BHJ, Nov, 2016. 2016;

13. Atkins D, The GRADE Working Group, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I: Critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group [Internet]. Vol. 4, BMC Health Services Research. 2004. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-4-38>
14. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). Diagnóstico y Tratamiento Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más en ambos sexos en el segundo y tercer nivel de atención. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). 2016.;
15. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. Revista chilena de infectología. 2014;31(6):705–18.
16. Ontario government's. Program in Evidence-Based Care [Internet]. Cancer Care Ontario. 2012 [cited 2018 Nov 23]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/sites/ccocancercare/files/assets/CCOPEBCHandbook.pdf>
17. B Cell Lymphomas [Internet]. NCCN. 2018 [cited 2018 Dec 10]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
18. Shekelle P, Eccles MP, Grimshaw JM, Woolf SH. When should clinical guidelines be updated? BMJ. 2001 Jul 21;323(7305):155–7.
19. Liu Y, Sattarzadeh A, Diepstra A, Visser L, van den Berg A. The microenvironment in classical Hodgkin lymphoma: an actively shaped and essential tumor component. Semin Cancer Biol. 2014 Feb;24:15–22.
20. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2018 May;93(5):704–15.
21. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer. 2009 Jan;9(1):15–27.
22. Mathas S, Janz M, Hummel F, Hummel M, Wollert-Wulf B, Lusatis S, et al. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in Hodgkin lymphoma. Nat Immunol. 2006 Feb;7(2):207–15.
23. Renné C, Martin-Subero JI, Eickernjäger M, Hansmann M-L, Küppers R, Siebert R, et al. Aberrant expression of ID2, a suppressor of B-cell-specific gene expression, in Hodgkin's lymphoma. Am J Pathol. 2006 Aug;169(2):655–64.
24. Cobaleda C, Schebesta A, Delogu A, Busslinger M. Pax5: the guardian of B cell identity and function. Nat Immunol. 2007 May;8(5):463–70.
25. Jundt F, Acikgöz O, Kwon S-H, Schwarzer R, Anagnostopoulos I, Wiesner B, et al. Aberrant expression of Notch1 interferes with the B-lymphoid phenotype of neoplastic B cells in classical Hodgkin lymphoma. Leukemia. 2008 Aug;22(8):1587–94.
26. Beltramino M, Calmet R, Gatica M. Virus Epstein Barr y su relación con el desarrollo de enfermedades linfoproliferativas. Hematología. 2005;9(2):39–54.
27. Flavell JR, Baumforth KRN, Wood VHJ, Davies GL, Wei W, Reynolds GM, et al. Down-regulation of the TGF-beta target gene, PTPRK, by the Epstein-Barr virus-encoded



- EBNA1 contributes to the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):292–301.
28. Fries KL, Miller WE, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 blocks p53-mediated apoptosis through the induction of the A20 gene. *J Virol*. 1996 Dec;70(12):8653–9.
  29. Vrzalikova K, Sunmonu T, Reynolds G, Murray P. Contribution of Epstein–Barr Virus Latent Proteins to the Pathogenesis of Classical Hodgkin Lymphoma. *Pathogens*. 2018 Jun 27;7(3):59.
  30. Diepstra A, van Imhoff GW, Karim-Kos HE, van den Berg A, te Meerman GJ, Niens M, et al. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 20;25(21):3101–8.
  31. Muenst S, Hoeller S, Dirnhofer S, Tzankov A. Increased programmed death-1+ tumor-infiltrating lymphocytes in classical Hodgkin lymphoma substantiate reduced overall survival. *Hum Pathol*. 2009 Dec;40(12):1715–22.
  32. Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010 Oct 28;116(17):3268–77.
  33. Gandhi MK, Moll G, Smith C, Dua U, Lambley E, Ramuz O, et al. Galectin-1 mediated suppression of Epstein-Barr virus specific T-cell immunity in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007 Aug 15;110(4):1326–9.
  34. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann M-L, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:151–74.
  35. Brune V, Tiacci E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJM, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med*. 2008 Sep 29;205(10):2251–68.
  36. Bröckelmann PJ, Eichenauer DA, Jakob T, Follmann M, Engert A, Skoetz N. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 6;115(31-32):535–40.
  37. Rueda Domínguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Gumá I Padró J, Quero Blanco C, Gómez Codina J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2015 Dec;17(12):1005–13.
  38. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018 Nov 1;4(11):1553–68.
  39. Pahwa P, Karunanayake CP, Spinelli JJ, Dosman JA, McDuffie HH. Ethnicity and incidence of Hodgkin lymphoma in Canadian population. *BMC Cancer*. 2009 May 11;9:141.
  40. Cozen W, Hamilton AS, Zhao P, Salam MT, Deapen DM, Nathwani BN, et al. A protective role for early oral exposures in the etiology of young adult Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2009 Nov 5;114(19):4014–20.

41. Karunanayake CP, Singh GV, Spinelli JJ, McLaughlin JR, Dosman JA, McDuffie HH, et al. Occupational exposures and Hodgkin Lymphoma: Canadian case-control study. *J Occup Environ Med.* 2009 Dec;51(12):1447–54.
42. McDuffie HH, Pahwa P, Karunanayake CP, Spinelli JJ, Dosman JA. Clustering of cancer among families of cases with Hodgkin Lymphoma (HL), Multiple Myeloma (MM), Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL), Soft Tissue Sarcoma (STS) and control subjects. *BMC Cancer.* 2009 Feb 27;9:70.
43. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, et al. Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Aug;13(8):1361–70.
44. Larsson SC, Wolk A. Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer.* 2011 Nov;47(16):2422–30.
45. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang J-S, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med.* 2003 Oct 2;349(14):1324–32.
46. Maggioncalda A, Malik N, Shenoy P, Smith M, Sinha R, Flowers CR. Clinical, molecular, and environmental risk factors for hodgkin lymphoma. *Adv Hematol.* 2011;2011:736261.
47. Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, Alexander FE, Krajewski AS, Kelsey A, et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol.* 1991 Oct;44(10):844–8.
48. Carbone A, Gloghini A. Epstein Barr Virus-Associated Hodgkin Lymphoma. *Cancers* [Internet]. 2018 May 25;10(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers10060163>
49. Martis N, Mounier N. Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection: a review. *Curr Hematol Malig Rep.* 2012 Sep;7(3):228–34.
50. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Jul;34(4):352–63.
51. Kushekhar K, van den Berg A, Nolte I, Hepkema B, Visser L, Diepstra A. Genetic associations in classical hodgkin lymphoma: a systematic review and insights into susceptibility mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Dec;23(12):2737–47.
52. van der Walt JD. Lymphomas in the bone marrow. *Diagn Histopathol.* 2010 Mar 1;16(3):125–42.
53. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
54. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin*

Oncol. 2014 Sep 20;32(27):3048–58.

55. Mata E, Díaz-López A, Martín-Moreno AM, Sánchez-Beato M, Varela I, Mestre MJ, et al. Analysis of the mutational landscape of classic Hodgkin lymphoma identifies disease heterogeneity and potential therapeutic targets. *Oncotarget*. 2017 Dec 19;8(67):111386–95.
56. Bessi L, Vially P-J, Bohers E, Ruminy P, Maingonnat C, Bertrand P, et al. Somatic mutations of cell-free circulating DNA detected by targeted next-generation sequencing and digital droplet PCR in classical Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2018 Aug 2;1–5.
57. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2375–90.
58. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 12;363(7):640–52.
59. Dühmke E, Franklin J, Pfreundschuh M, Sehlen S, Willich N, Rühl U, et al. Low-dose radiation is sufficient for the noninvolved extended-field treatment in favorable early-stage Hodgkin's disease: long-term results of a randomized trial of radiotherapy alone. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 1;19(11):2905–14.
60. Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Ståhl E. A systematic overview of radiation therapy effects in Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*. 2003;42(5-6):589–604.
61. Ballova V, Rüffer J-U, Haverkamp H, Pfistner B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin Study Group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol*. 2005 Jan;16(1):124–31.
62. Böll B, Görgen H, Fuchs M, Plütschow A, Eich HT, Bargetzi MJ, et al. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 20;31(12):1522–9.
63. Evens AM, Hong F, Gordon LI, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, et al. The efficacy and tolerability of adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine and Stanford V in older Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis from the North American intergroup trial E2496. *Br J Haematol*. 2013 Apr 29;161(1):76–86.
64. Halbsguth TV, Nogová L, Mueller H, Sieniawski M, Eichenauer DA, Schober T, et al. Phase 2 study of BACOPP (bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone) in older patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2010 Sep 23;116(12):2026–32.
65. Stamatoullas A, Brice P, Bouabdallah R, Mareschal S, Camus V, Rahal I, et al. Outcome of patients older than 60 years with classical Hodgkin lymphoma treated with front line ABVD chemotherapy: frequent pulmonary events suggest limiting the use of bleomycin in the elderly. *Br J Haematol*. 2015 Jul;170(2):179–84.
66. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 May

9;385(9980):1853–62.

67. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Armand P, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Mar;16(3):245–54.
68. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, Urbano-Ispizua A, Ribera JM, Canales M, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed hodgkin lymphoma: results of a spanish prospective cooperative protocol. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Feb;12(2):172–83.
69. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310–7.
70. André MPE, Girinsky T, Federico M. Early positron emission tomography response–adapted treatment in stage I and II Hodgkin lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 .... *Journal of Clinical [Internet]*. 2017; Available from: [http://www.angelaserra.com/pdf\\_publicazioni/110.pdf](http://www.angelaserra.com/pdf_publicazioni/110.pdf)
71. Böll B. Faculty of 1000 evaluation for PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.732029166.793552695>
72. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial [Internet]. Vol. 35, *Journal of Clinical Oncology*. 2017. p. 1786–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.68.6394>
73. Advani RH, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Robinson KS, Gascoyne RD, et al. Randomized Phase III Trial Comparing ABVD Plus Radiotherapy With the Stanford V Regimen in Patients With Stages I or II Locally Extensive, Bulky Mediastinal Hodgkin Lymphoma: A Subset Analysis of the North American Intergroup E2496 Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jun 10;33(17):1936–42.
74. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2419–29.
75. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018 Jan 25;378(4):331–44.
76. Johnson PWM, Sydes MR, Hancock BW, Cullen M, Radford JA, Stenning SP. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol*. 2010 Jul 10;28(20):3352–9.
77. Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German

- Hodgkin Study Group (GHSB) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016 May 5;127(18):2189–92.
78. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3):631–9.
  79. Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, Leblanc T, Perel Y, Bertrand Y, et al. Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma in Children: Therapeutic Abstinence After Initial Lymph Node Resection—A Study of the French Society of Pediatric Oncology [Internet]. Vol. 21, *Journal of Clinical Oncology*. 2003. p. 2948–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2003.01.079>
  80. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 1;28(1):136–41.
  81. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2857–62.
  82. Feugier P. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation [Internet]. Vol. 104, *Blood*. 2004. p. 2675–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-02-0567>
  83. Cencini E, Fabbri A, Bocchia M. Rituximab plus ABVD in newly diagnosed nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [Internet]. Vol. 176, *British Journal of Haematology*. 2017. p. 831–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.14001>
  84. Fanale MA, Lai C-M, McLaughlin P, Romaguera J, Fayad L, Hagemester F, et al. Outcomes of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Lymphoma (NLPHL) Patients Treated with R-CHOP. *Blood*. 2010 Nov 19;116(21):2812–2812.
  85. Xing KH, Connors JM, Lai A, Al-Mansour M, Sehn LH, Villa D, et al. Advanced-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma compared with classical Hodgkin lymphoma: a matched pair outcome analysis. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3567–73.
  86. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai C-M, Oki Y, et al. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017 Jul 27;130(4):472–7.
  87. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):912–8.
  88. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002 Oct 1;13(10):1628–35.
  89. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed



- and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001 Feb 1;97(3):616–23.
90. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, Caballero MD, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Oct;93(10):1745–53.
  91. Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in Combination With Gemcitabine and Vinorelbine Is an Effective Regimen As Induction Chemotherapy Before Autologous Stem-Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma: Final Results of a Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2016 Sep 20;34(27):3293–9.
  92. Bai B, Huang H-Q, Cai Q-Q, Wang X-X, Cai Q-C, Lin Z-X, et al. Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol*. 2013 Mar;30(1):350.
  93. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35–41.
  94. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Jun 15;359(9323):2065–71.
  95. Tsang RW, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Crump M, Keating A. Thoracic radiation therapy before autologous bone marrow transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. PMH Lymphoma Group, and the Toronto Autologous BMT Group. *Eur J Cancer*. 1999 Jan;35(1):73–8.
  96. Wilke C, Cao Q, Dusenbery KE, Bachanova V, Lazaryan A, Lee CK, et al. Role of Consolidative Radiation Therapy After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1;99(1):94–102.
  97. Bociek G. Faculty of 1000 evaluation for Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. 2015. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.725403083.793507191>
  98. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales M-A, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):456–60.
  99. Landgren O, Axdorph U, Fears TR, Porwit-MacDonald A, Wedelin C, Björkholm M. A population-based cohort study on early-stage Hodgkin lymphoma treated with radiotherapy alone: with special reference to older patients. *Ann Oncol*. 2006 Aug;17(8):1290–5.
  100. Uematsu M, Tarbell NJ, Silver B, Coleman CN, Rosenthal DS, Shulman LN, et al. Wide-field radiation therapy with or without chemotherapy for patients with Hodgkin disease in relapse after initial combination chemotherapy. *Cancer*. 1993 Jul 1;72(1):207–12.

101. Shankar AG, Kirkwood AA, Depani S, Bianchi E, Hayward J, Ramsay AD, et al. Relapsed or poorly responsive nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents - a report from the United Kingdom's Children's Cancer and Leukaemia Study Group [Internet]. Vol. 173, *British Journal of Haematology*. 2016. p. 421–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.13979>
102. Gopal AK, Chen R, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1236–43.
103. Hagenbeek A, Mooij H, Zijlstra J, Lugtenburg P, van Imhoff G, Nijland M, et al. Phase I dose-escalation study of brentuximab-vedotin combined with dexamethasone, high-dose cytarabine and cisplatin, as salvage treatment in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma: The HOVON/LLPC Transplant BRaVE study [Internet]. Vol. 104, *Haematologica*. 2019. p. e151–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2018.196899>
104. Garcia-Sanz R, Sureda A, de la Cruz F, Canales M, Gonzalez AP, Pinana JL, et al. Brentuximab vedotin and ESHAP is highly effective as second-line therapy for Hodgkin lymphoma patients (long-term results of a trial by the Spanish GELTAMO Group) [Internet]. *Annals of Oncology*. 2019. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdz009>
105. Cassaday RD, Fromm J, Cowan AJ, Libby EN, Philip M, Behnia S, et al. Safety and Activity of Brentuximab Vedotin (BV) Plus Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (ICE) for Relapsed/Refractory (Rel/Ref) Classical Hodgkin Lymphoma (cHL): Initial Results of a Phase I/II Trial. *Blood*. 2016 Dec 2;128(22):1834–1834.
106. O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, Amengual JE, Deng C, Kalac M, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an international, multicentre, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):257–66.
107. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF, Blum KA, et al. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5119–25.
108. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1283–94.
109. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, Michot J-M, Zinzani PL, Kuruvilla J, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 1;34(31):3733–9.
110. Villa D, Seshadri T, Puig N, Massey C, Tsang R, Keating A, et al. Second-line salvage chemotherapy for transplant-eligible patients with Hodgkin's lymphoma resistant to platinum-containing first-line salvage chemotherapy. *Haematologica*. 2012 May 1;97(5):751–7.
111. Straus DJ, Jung S-H, Pitcher B, Kostakoglu L, Grecula JC, Hsi ED, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. 2018 Sep 6;132(10):1013–21.
112. Behringer K, Goergen H, Hitz F, Zijlstra JM, Greil R, Markova J, et al. Omission of



- dacarbazine or bleomycin, or both, from the ABVD regimen in treatment of early-stage favourable Hodgkin's lymphoma (GHSB HD13): an open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015 Apr;385(9976):1418–27.
113. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A, Zinzani PL, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *J Clin Oncol*. 2018 May 10;36(14):1428–39.
  114. Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma (RECIL 2017). *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1436–47.
  115. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018 Mar;68(2):116–32.
  116. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich H-T, Franke M, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014 Jun 10;32(17):1776–81.
  117. Heidenreich PA, Hancock SL, Lee BK, Mariscal CS, Schnittger I. Asymptomatic cardiac disease following mediastinal irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Aug 20;42(4):743–9.
  118. Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, Tarbell NJ, Treves ST, Diller L, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 1;22(15):3139–48.
  119. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MHA, de Boer JP, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007 Mar 1;109(5):1878–86.
  120. Girinsky T, M'Kacher R, Lessard N, Koscielny S, Elfassy E, Raoux F, et al. Prospective coronary heart disease screening in asymptomatic Hodgkin lymphoma patients using coronary computed tomography angiography: results and risk factor analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014 May 1;89(1):59–66.
  121. Ng A, Constine LS, Advani R, Das P, Flowers C, Friedberg J, et al. ACR Appropriateness Criteria: follow-up of Hodgkin's lymphoma. *Curr Probl Cancer*. 2010 May;34(3):211–27.
  122. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7614–20.
  123. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7555–64.
  124. van der Kaaij MAE, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JMM, Simons AHM, Carde P, et al. Gonadal function in males after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma treated in four subsequent trials by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer: EORTC Lymphoma Group and the Groupe d'Etude des

Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2007 Jul 1;25(19):2825–32.

125. Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, Dewitt B, Buckley C-A, Ahmed S, et al. Fertility among female hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol*. 2007 Mar;25(1):11–5.
126. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature ovarian failure and fertility in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):291–9.
127. Mauch P, Ng A, Aleman B, Carde P, Constine L, Diehl V, et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. *Eur J Haematol Suppl*. 2005 Jul;(66):68–76.
128. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo A-P, Aviles A, et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Ann Oncol*. 2006 Dec;17(12):1749–60.
129. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, Cunningham D, Hancock BW, Horwich A, et al. Second cancer risk after chemotherapy for Hodgkin's lymphoma: a collaborative British cohort study. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 1;29(31):4096–104.