

Guía de Práctica Clínica de GELTAMO para el
**TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
LINFOMA DE HODGKIN**



Esta Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin ha sido realizada por GELTAMO (Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea) y cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia.



Secretaría Científica de GELTAMO
c/ Aravaca Nº 12 1ºB
28040 Madrid
sc@geltamo.com
Tel. (34) 91 319 57 80 - Fax (34) 91 391 33 83

© de la edición: Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO)
© de la información: los autores

Diseño, Composición y Maquetación:
Treelogy Medical Marketing S.L. (2019)

Impreso en España / Printed in Spain
ISBN: 978-84-09-11251-7
Depósito Legal: M-16986-2019

COORDINACIÓN:

Dra. Carmen Martínez Muñoz

Hematólogo Consultor Senior, Profesor Asociado (UB). Hospital Clínic, Barcelona

AUTORES:

Dra. Carmen Martínez Muñoz

Hematólogo Consultor Senior, Profesor Asociado (UB). Hospital Clínic, Barcelona

Dra. Mara Andrés Moreno

Médico Adjunto en Oncología Pediátrica, Doctora en Medicina. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Dra. Montserrat Cortés Romera

Médico Especialista en Medicina Nuclear, Doctora en Medicina y Cirugía. Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

Dra. Eva Domingo Domènech

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona

Dr. Ramón García Sanz

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina, Profesor Asociado en Hematología. Hospital Clínic Universitario de Salamanca

Dr. Isidro Jarque Ramos

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctor en Medicina. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

Dr. José M. Moraleda Jiménez

Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Clínic Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Dra. M. Elena Rámila Herrero

Médico Especialista en Hematología, Asociado Clínico Hematología y Hemoterapia, Unidad Docente Parc Taulí (UAB). Consorci Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell

Dra. Araceli Rubio Martínez

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctora en Medicina. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

Dr. Antonio Rueda Domínguez

Médico Especialista en Oncología Médica. Hospital Regional Universitario y Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

Dra. Blanca Sánchez González

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Doctora en Medicina, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina (UAB). Hospital del Mar, Barcelona

Dra. Anna Sureda Balari

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Servicio de Hematología Clínica, Doctora en Medicina. Institut Català d'Oncologia, Hospital Duran i Reynals, Barcelona

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxipia

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia, Profesor Asociado (UPV/EHU). Hospital Universitario Donostia

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC), actualización de la publicada en 2013, ha sido elaborada gracias a la colaboración y trabajo en equipo de un grupo de hematólogos españoles con experiencia en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con linfoma de Hodgkin (LH). Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura científica acerca de estos aspectos con el propósito de formular unas recomendaciones que faciliten el manejo práctico y uniforme de los pacientes con LH.

REVISORES EXTERNOS

El contenido y la metodología de esta GPC están revisados y avalados por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el Grupo Español de Linfomas y Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GELTAMO).



DIFUSIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

Al igual que la primera edición de esta GPC (Mayo de 2013), la GPC-2019 revisada será incluida en las Guías terapéuticas del GELTAMO (www.geltamo.es) y en las Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (www.guiasalud.es). Cualquier modificación posterior quedará reflejada en el formato electrónico consultable en las mencionadas páginas web.



COLABORACIONES

Esta GPC ha contado para su realización con el soporte de Takeda Farmacéutica, Bristol-Myers Squibb y MSD*.



*Las empresas colaboradoras han contribuido desinteresadamente con esta guía facilitando fondos para su realización, sin participación alguna en ningún momento en el diseño, análisis de datos, conclusiones o redacción de la misma.

ABREVIATURAS:

ABVD:	Doxorrubicina - bleomicina - vinblastina - dacarbacina	EBVM:	Epírrubicina - bleomicina - vinblastina - metotrexato	IPS:	<i>International prognostic score</i>	RM:	Resonancia magnética
AIR:	Acondicionamiento de intensidad reducida	EBMT:	Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)	IS-RT:	<i>Involved site radiotherapy</i>	RP:	Respuesta parcial
AloTPH:	Trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos	ECOG:	Índice de valoración del estado general del paciente según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>	LMA:	Leucemia mieloide aguda	RT:	Radioterapia
ASHAP:	Doxorrubicina - metilprednisolona - citosina arabinósido - cisplatino	EICR:	Enfermedad de injerto contra receptor	LDH:	Lactato deshidrogenasa	SG:	Supervivencia global
AVD:	Doxorrubicina - vinblastina - dacarbazina	EOC:	Estimulación ovárica controlada	LH:	Linfoma de Hodgkin	SIGN:	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
BEACOPP:	Bleomicina - etopósido - doxorrubicina - ciclofosfamida - vincristina - procarbazona y prednisona	EORTC:	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)	LH-PLN:	Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular	SLE:	Supervivencia libre de enfermedad
BEAM:	Carmustina - etopósido - citarabina - melfalán	EP:	Enfermedad progresiva	LNH:	Linfoma no-Hodgkin	SLP:	Supervivencia libre de progresión
BNLI:	Grupo Británico de Estudio del Linfoma (<i>British National Lymphoma Investigation</i>)	ESHAP:	Etopósido - metilprednisolona - citarabina - cisplatino	LutH:	Hormona luteinizante	SLFT:	Supervivencia libre de fracaso terapéutico
Bulky:	Masa voluminosa	EVE:	Epírrubicina - vinblastina - etopósido	LYSA:	<i>Lymphoma Study Association</i>	SMD:	Síndrome mielodisplásico
BV:	Brentuximab vedotina	FIL:	<i>Italian Lymphoma Foundation</i>	MINE:	Mesna - ifosfamida - mitoxantrona - etopósido	SNS:	Sistema Nacional de Salud
CALGB:	<i>Cancer and Leukemia Group B</i>	FSH:	Hormona foliculo-estimulante	Mini-BEAM:	Carmustina - etopósido - citarabina - melfalán	Stanford V:	Doxorrubicina - vinblastina - mecloretamina - vincristina - bleomicina - etopósido - prednisona
ChIVPP/PABIOE:	Clorambucilo - vinblastina - procarbazona y prednisona / prednisona - doxorrubicina - bleomicina - vincristina y etopósido	GELA:	Grupo de Estudio de Linfomas en Adultos	MOPP:	Mecloretamina - vincristina - procarbazona - prednisona	SWOG:	<i>South West Oncology Group</i>
ChIVPP/EVA:	Clorambucilo - vinblastina - procarbazona y prednisona / etopósido - vincristina y doxorrubicina	GELTAMO:	Grupo Español de Linfomas/ Trasplante Autólogo de Médula Ósea	MOPP/ABVD:	Mecloretamina - vincristina - procarbazona - prednisona / doxorrubicina - bleomicina - vincristina - dexametasona	T4L:	Tiroxina libre
COPP/ABVD:	Ciclofosfamida - vincristina - procarbazona - prednisona alternando con doxorrubicina - bleomicina - vinblastina - dacarbazina	GHSG:	Grupo Alemán para el estudio del Linfoma de Hodgkin (<i>German Hodgkin Study Group</i>)	MOPP/ABV:	Mecloretamina - vincristina - procarbazona - prednisona / doxorrubicina - bleomicina - vincristina	TAPH:	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
COPPEBVCAD:	Ciclofosfamida - vincristina - procarbazona - prednisona alternando con epírrubicina - bleomicina - vinblastina - citosina arabinósido - dacarbazina	GnRH:	Hormona liberadora de gonadotropina	MOPPEBVCAD:	Mecloretamina - vincristina - procarbazona - prednisona - epírrubicina - bleomicina - vinblastina - lomustina - doxorrubicina - vindesina	TAC:	Tomografía axial computarizada
Dexa-BEAM:	Dexametasona - carmustina - etopósido - citarabina - melfalán	GPC:	Guía de práctica clínica	MRT:	Mortalidad relacionada con el trasplante	TRG:	Tasa de respuesta global
DHAP:	Dexametasona - cisplatino - citarabina	HR:	<i>Hazard ratio</i>	NCIC:	Instituto Nacional del Cáncer de Canadá	TSH:	Hormona estimulante del tiroides
		HLA:	Antígeno leucocitario humano	NCCN:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>	VABEM:	Vindesina - doxorrubicina - carmustina - etopósido - metilprednisolona
		ICE:	Ifosfamida - carboplatino - etopósido	PET:	Tomografía por emisión de positrones	VEPEMB:	Vinblastina - ciclofosfamida - prednisona - procarbazona - etopósido - mitoxantrona - bleomicina
		IF-RT:	Radioterapia de campo afecto (<i>Involved-field radiation therapy</i>)	PVACE-BOP:	Prednisolona - vinblastina - doxorrubicina - clorambucilo - etopósido - bleomicina - vincristina - procarbazona	VSG:	Velocidad de sedimentación globular
		IGEV:	Ifosfamida - gemcitabina - vinorelbina - prednisolona	QT:	Quimioterapia		
		ILROG:	<i>International Lymphoma Radiation Oncology group</i>	R-CHOP:	Rituximab - ciclofosfamida - doxorrubicina - vincristina - prednisona		
				RC:	Respuesta completa		
				RG:	Respuesta global		

ÍNDICE GENERAL

1 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS Y METODOLOGÍA	8
2 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS LOCALIZADOS	12
<i>Dr. Blanca Sánchez González y Dra. Carmen Martínez Muñoz</i>	
2.1. Clasificación pronóstica para la elección del tratamiento.....	12
2.2. Estadios localizados con pronóstico favorable: opciones terapéuticas.....	13
2.3. Estadios localizados con pronóstico desfavorable: opciones terapéuticas.....	15
3 TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS AVANZADOS	20
<i>Dr. Ramón García Sanz y Dra. Anna Sureda Balari</i>	
3.1. Definición de estadio avanzado y clasificación pronóstica.....	20
3.2. Opciones terapéuticas.....	20
3.2.1. ABVD y BEACOPP.....	20
3.2.2. Papel de la PET <i>interim</i> (PETi) en la toma de decisiones terapéuticas.....	22
3.2.3. Introducción de los nuevos fármacos en el tratamiento de primera línea.....	25
3.2.4. Otros esquemas: ChIVPP/PABIOE, ChIVPP/EVA y STANFORD V.....	25
3.2.5. Radioterapia complementaria.....	27
3.3. Tratamiento de consolidación post-quimioterapia.....	28
4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD	32
<i>Dr. Eva Domingo Domènech y Dr. José M. Moraleda Jiménez</i>	
4.1. Factores pronósticos.....	32
4.2. Opciones terapéuticas: tratamiento de rescate.....	33
4.1.1. Quimioterapia de rescate antes del TAPH.....	33
4.1.2. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH).....	35
4.1.3. Radioterapia en el tratamiento de rescate.....	37
4.3. Progresión tras el TAPH.....	37
5. TRATAMIENTO DEL LH CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR	47
<i>Dr. Ramón García Sanz y Dra. Araceli Rubio Martínez</i>	
5.1. Caracterización y clasificación.....	47
5.2. Opciones terapéuticas del LH-PLN.....	47
5.2.1. Estadio I-II sin factores de riesgo.....	47
5.2.2. Estadios I-II con factores de riesgo y estadios III-IV.....	49
5.3. Tratamiento de las recaídas.....	49
6. SITUACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, EDAD AVANZADA Y VIH POSITIVO ... 53	53
<i>Dr. Antonio Rueda Domínguez y Dra. Carmen Martínez Muñoz</i>	
6.1. LH en pacientes embarazadas.....	53
6.2. LH en pacientes con edad avanzada.....	55
6.3. LH en pacientes VIH positivos.....	58
7. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO	62
<i>Dr. M. Elena Rámila Herrero, Dra. Montserrat Cortés Romera y Dra. Carmen Martínez Muñoz</i>	
7.1. Evaluación de la respuesta.....	62
7.2. Seguimiento durante los cinco primeros años tras el tratamiento.....	63
8. COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	66
<i>Dr. Isidro Jarque Ramos</i>	
8.1. Complicaciones y seguimiento a largo plazo.....	68
8.2. Esterilidad y alteraciones de la función sexual endocrina.....	68
8.3. Problemas cardiovasculares y lesiones miocárdicas.....	69
8.4. Disfunción pulmonar y fibrosis pulmonar.....	70
8.5. Inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones.....	71
8.6. Neoplasias secundarias.....	71
8.7. Fatiga crónica.....	73
9. HIPOGONADISMO Y FERTILIDAD	77
<i>Dr. Izaskun Zeberio Etxetxipia y Dra. Mara Andrés Moreno</i>	
9.1. Gonadotoxicidad de los tratamientos.....	78
9.1.1. Radioterapia.....	78
9.1.2. Quimioterapia.....	78
9.2. Evaluación de la capacidad reproductiva.....	81
9.2.1. Función ovárica.....	81
9.2.2. Función testicular.....	81
9.3. Métodos de preservación de la fertilidad.....	82
9.3.1. Varones.....	82
9.3.2. Mujeres.....	83
10. RESUMEN DE RECOMENDACIONES	90
Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN.....	100

1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS, METODOLOGÍA

1.1. Justificación y objetivos

El linfoma de Hodgkin (LH) es un linfoma de células B caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células neoplásicas (células Reed-Sternberg y sus variantes). Supone el 10% de todos los linfomas y su incidencia cruda en la Unión Europea se estima en 2,2 y una mortalidad de 0,7 individuos/100.000 habitantes y año¹. En nuestro medio presenta una distribución bimodal con un pico en jóvenes adultos (alrededor de los 20 años) y otro en edad más avanzada (alrededor de los 65 años).

Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan la curación. Sin embargo, existen aún aspectos controvertidos acerca de cuál es la mejor estrategia de tratamiento que aúna la máxima eficacia curativa con la menor toxicidad derivada de la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) que reciben estos pacientes. Por otro lado, aunque se han publicado multitud de artículos en este ámbito en los últimos años, la interpretación de los mismos y las recomendaciones derivadas de ellos pueden variar significativamente entre países.

En este contexto, y dando preferencia a estudios aleatorizados y metaanálisis, se ha elaborado la presente GPC que contiene las recomendaciones terapéuticas para los pacientes con LH basadas en la mejor evidencia científica disponible. En aquellas recomendaciones de carácter más controvertido, se ha obtenido el consenso de clínicos expertos acerca de las actitudes clínico-terapéuticas destinadas a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Esta guía presenta la evidencia científica actual y hace recomendaciones derivadas del consenso sobre el manejo clínico-terapéutico de estos pacientes en nuestro país, tanto en un ámbito asistencial - lo más próximo a la realidad - como en otro, que se podría calificar de ideal, entendiendo como tal aquél que llevaría a cabo el profesional si pudiera disponer de todos los recursos humanos, económicos y organizativos para realizar estas actividades.

1.2. Metodología

Tras identificar las fuentes con el nivel de calidad deseada, se procedió a clasificar el Nivel de evidencia y los Grados de recomendación mediante el sistema SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*) revisado (clasificación que se detalla en el Anexo I)^{2,3}.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline (Pubmed, 1966-2018) y de *The Cochrane Library*, utilizando términos MESH siempre que fue posible. Los siguientes términos de búsqueda fueron considerados:

```
((("hodgkindisease"[MeSHTerms]OR("hodgkin"[AllFields]AND"disease"[AllFields])
OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All
Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields]) NOT ("lymphoma, nonhodgkin"[MeSH
Terms] OR ("lymphoma"[All Fields] AND "non-hodgkin"[All Fields]) OR "non-
hodgkin lymphoma"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND "hodgkin"[All Fields]
AND "lymphoma"[All Fields]) OR "non hodgkin lymphoma"[All Fields])) AND
("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Randomized Controlled
Trial"[Publication Type])) AND ("Hodgkin Disease"[Mesh] AND ("Hodgkin Disease/
complications"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/diagnosis"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/
drug therapy"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/epidemiology"[Mesh] OR "Hodgkin
Disease/etiology"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/immunology"[Mesh] OR "Hodgkin
Disease/mortality"[Mesh] OR "Hodgkin Disease/pathology"[Mesh] OR "Hodgkin
Disease/therapy"[Mesh])) AND (("1900/01/01"[PDAT] : "2012/04/31"[PDAT])) AND
"humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR
Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND (English[lang] OR
French[lang] OR German[lang] OR Spanish[lang]))).
```

Las búsquedas se limitaron con los siguientes términos: estudios en humanos, ensayos clínicos (*clinical trials*), metaanálisis, guías de práctica clínica, estudios aleatorizados controlados (*randomized controlled trials*), ensayos clínicos fase II (*clinical trials phase II*), ensayos clínicos fase III (*clinical trials phase III*), ensayos clínicos fase IV (*clinical trials phase IV*) y ensayos controlados del NIH (NIH, *controlled clinical trials*).

Tras la búsqueda bibliográfica, se realizó una primera criba de los artículos no relevantes. Este proceso se llevó a cabo entre dos revisores. Los listados de referencias seleccionadas para cada capítulo fueron analizados por un equipo científico con la finalidad de determinar si había algún artículo relevante que no hubiese sido incluido en los resultados de las búsquedas. De este modo, los miembros del Comité Científico añadieron algunas referencias adicionales para elaborar la lista definitiva.

CALIDAD DE LOS ESTUDIOS OBTENIDOS

Una vez seleccionados los artículos se procedió a la completa lectura de estos, para evitar tomar decisiones sobre su relevancia basadas en informaciones incompletas contenidas en sus títulos o resúmenes. Las publicaciones fueron evaluadas utilizando plantillas de lectura crítica validadas por el *Scottish Intercollegiate Guidelines*

Network (SIGN) y el Sistema Nacional de Salud Español (SNS) para la valoración de la calidad de trabajos científicos.

NIVEL DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

Cada capítulo fue asignado a dos o más miembros del Comité Científico encargados de la revisión exhaustiva de la bibliografía correspondiente. Los aspectos considerados controvertidos o con menor evidencia científica fueron consensuados por el Comité Científico. Finalmente, el conjunto de recomendaciones ha sido aprobado por la totalidad de miembros de dicho Comité.

En esta Guía se han usado los niveles de evidencia científica y grados de recomendación definidos por la SIGN.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, *et al.* Hodgkin Lymphoma, Version 2.2012 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2012 May 1, 10(5):589-97.
2. SIGN 50: A guideline developer's Handbook (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised edition January 2008).
3. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/01.

2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS LOCALIZADOS

Dra. Blanca Sánchez González y Dra. Carmen Martínez Muñoz

2.1. Clasificación pronóstica para la elección del tratamiento

Los pacientes con LH en estadios localizados pueden clasificarse en dos grupos, favorable y desfavorable, en función de la presencia o no de factores pronósticos adversos. Los diferentes grupos cooperativos utilizan definiciones propias para cada uno de estos subgrupos pronósticos (Tabla 1). Esta clasificación determinará el tipo de tratamiento a llevar a cabo.

Tabla 1. Definición de estadios localizados de pronóstico favorable y desfavorable según los diferentes grupos cooperativos

	EORTC	GHSg	NCIC/ECOG	NCCN2017
Factores de riesgo (*)	- Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico - Edad ≥50 años - VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B	a) Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico b) Enfermedad extraganglionar c) VSG ≥50 sin síntomas B o ≥30 con síntomas B d) ≥3 áreas ganglionares	- Histología diferente a PL/EN - Edad ≥40 años - VSG ≥50 - ≥4 áreas ganglionares	- Masa mediastínica >1/3 del diámetro torácico o cualquier masa >10 cm de diámetro - VSG ≥50 o cualquier síntoma B - >3 áreas ganglionares - >1 afectación extraganglionar
Favorable	Estadios I-II supradiagmáticos sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo	Estadios I-II sin factores de riesgo
Desfavorable	Estadios I-II supradiagmáticos con ≥1 factor de riesgo	Estadios I o IIA con ≥1 factor de riesgo Estadio IIB con c) o d) pero sin a) y b)	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo	Estadios I-II con ≥1 factor de riesgo (diferenciando entre enfermedad voluminosa y otros factores de riesgo)

(*) Unidades de VSG EN mm/1^h

2.2. Estadios localizados con pronóstico favorable: opciones terapéuticas

En este grupo de pacientes varios estudios han demostrado que la terapia combinada

QT + RT es más eficaz que la RT sola¹². Sin embargo, los resultados de estudios recientes en los que el tratamiento es guiado a partir de los resultados de la PET *interim* están modificando este estándar.

El estudio HD10 del Grupo Alemán para el estudio del Linfoma de Hodgkin (*German Hodgkin Study Group, GHSg*) demostró que no existen diferencias significativas en términos de tasa de respuesta global (TRG), supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) entre cuatro grupos de pacientes con LH en estadio localizado con pronóstico favorable que recibieron de forma aleatoria 2 o 4 ciclos de ABVD y 30 o 20 Gy de RT sobre campo afecto (IF-RT)³. Este grupo cooperativo concluye que 2 ciclos de ABVD + 20 Gy IF-RT se considera el estándar de tratamiento. **Nivel de evidencia 1+**.

Las actuales guías del *International Lymphoma Radiation Oncology Group* (ILROG) recomiendan radioterapia sobre lugar afecto (involved site RT, IS-RT) para los estadios localizados⁴. Aunque no se ha comparado en un estudio prospectivo aleatorizado la IS-RT con la IF-RT, existe evidencia suficiente para considerar que estos campos de radiación más pequeños aportan excelente control de la enfermedad⁴.

Varios estudios han explorado la posibilidad de eliminar la RT en los pacientes en estadios localizados con PET negativa tras 2-3 ciclos de ABVD⁵⁻⁹. En el estudio británico RAPID, los pacientes con LH en estadios IA o IIA sin masa mediastínica voluminosa recibieron 3 ciclos de ABVD seguidos de una PET⁷. Los pacientes con PET negativa (puntuación Deauville de 1-2) fueron aleatorizados a recibir IF-RT de campo afecto vs. no RT; aquellos con una PET positiva (Deauville 3-5) recibieron un 4º ciclo de ABVD más RT. A un total de 571 pacientes se les realizó la PET *interim*, siendo en el 74,6% negativa. La SLP a los 3 años fue del 94,6% en el grupo de RT vs. 90,8% en el grupo que no recibió más tratamiento, con una diferencia en el riesgo absoluto de -3,8 puntos porcentuales. Aunque el margen de no inferioridad se excedió en el estudio, los resultados sugieren que la RT puede omitirse en pacientes con PET negativa tras ABVD x 3, ya que ambos grupos de pacientes, con y sin RT, tienen muy buen pronóstico. **Nivel de evidencia 1++**.

En el ensayo clínico aleatorizado intergrupos EORTC/LYSA/FIL H10 se incluyeron pacientes con LH en estadios I-II clasificados de acuerdo con los criterios Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) en favorables (H10F) y desfavorables (H10U)⁸. El tratamiento se adaptó de acuerdo con los resultados de una PET tras 2 ciclos de ABVD. Para la evaluación del PET se utilizaron los criterios publicados en 2007 por el *International Harmonization Project in Lymphoma*⁹. En el grupo H10F, la rama de tratamiento estándar consistió en un ciclo adicional de ABVD (3 en total) seguido de irradiación nodal en territorios

afectos (30 Gy + 6 Gy) independientemente del resultado de la PET. En la rama experimental (n=465), los pacientes con PET2 negativa (Deauville 1-3) recibieron 2 ciclos adicionales de ABVD sin RT (diseño de no inferioridad), mientras que aquellos con PET2 positiva fueron tratados con 2 ciclos de BEACOPP_{escalado} + RT (diseño de superioridad). La SLP a 5 años fue del 99% en la rama estándar vs. 87,1% en la rama experimental, sin poder demostrarse la no inferioridad. Hubo un número superior de casos de recaída en la rama experimental (30 vs. 3), produciéndose esta en la mayoría de los casos en los territorios ganglionares previamente afectados. La SG a los 5 años fue del 100% vs. 99,6%, respectivamente. Los pacientes con PET positiva tras 2 ciclos de ABVD fueron un total de 361, incluyendo los grupos H10F y H10U. La SLP fue significativamente superior para los tratados con BEACOPP_{escalado} + RT en comparación con el tratamiento estándar consistente en ABVD + RT (90,6% vs. 77,4%, respectivamente). **Nivel de evidencia 1++.**

Recientemente el *US Intergroup (Cancer and Leukemia Group B [CALGB], Southwest Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group)* ha llevado a cabo un estudio fase II (CALGB 50604) para pacientes con LH en estadios I-II sin masa voluminosa¹⁰. Los pacientes incluidos en el análisis (n=149) recibieron 2 ciclos de ABVD seguido de una PET *interim*; aquellos con una puntuación Deauville 1-3 completaban el tratamiento con 2 ciclos más de ABVD sin RT y los que tenían una PET positiva recibían BEACOPP_{escalado} más 30 Gy de IF-RT. El 91% de los pacientes obtuvieron un PET *interim* negativo. La SLP a los 3 años del grupo PET negativa fue del 91% y del grupo PET positiva del 66%. **Nivel de evidencia 1+.**

Estas estrategias de tratamiento basadas en PET *interim* están también recogidas y adaptadas en las Guías de la *National Comprehensive Cancer Network (NCCN Guidelines Version 3.2018)*¹¹.

Estos estudios demuestran la utilidad de la PET *interim* como biomarcador en los pacientes con LH en estadios localizados. Sus resultados nos proveen de evidencia que avala la retirada de la RT en los pacientes con respuesta metabólica temprana y sugieren que la intensificación del tratamiento en aquellos con PET positiva es eficaz. La omisión de la RT no afecta la SG, aunque hay un pequeño aumento de la recaída. Es importante resaltar que en estos tres estudios la proporción de pacientes que fallecen por el LH es inferior al 3%, enfatizando la importancia de tener una visión global de los datos y no solo del control de la enfermedad. Es necesario un mayor seguimiento para saber si esta estrategia adaptada a la respuesta-PET da lugar a menos neoplasias secundarias, menos enfermedad cardiovascular y mejor supervivencia en comparación con las estrategias que incluyen la RT.

En los estadios localizados con pronóstico favorable se recomienda el tratamiento con 2 ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy de IF-RT. **Grado de recomendación A.**

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET tras 2 ciclos de ABVD:

- Si PET *interim* negativa (puntuación de Deauville 1-2), los pacientes pueden ser tratados con un total de 3-4 ciclos de ABVD sin RT (asumiendo una pérdida de eficacia relativamente pequeña).
- Si PET *interim* es positiva (Deauville 3-5) las opciones recomendadas incluyen un total de 4 ciclos de ABVD + 30 Gy IF-RT (estudio RAPID) o completar tratamiento con BEACOPP_{escalado} x 2 + IF-RT 30 Gy (estudios EORTC/LYSA/FIL H10 y CALGB 50604). **Grado de recomendación A.**

Si la PET *interim* es positiva con Deauville 5, la recomendación de los elaboradores de esta guía es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria. **Buena práctica clínica.**

2.3. Estadios localizados con pronóstico desfavorable: opciones terapéuticas

El tratamiento combinado QT + RT ha demostrado tasas de SG superiores a esquemas de RT solamente^{12,13}. Dos estudios han demostrado mejores resultados en términos de SG y supervivencia libre de enfermedad (SLE) de ABVD + RT frente a otros esquemas de QT (epirrubicina, vinblastina y etopósido o epirrubicina, bleomicina, vinblastina y metotrexato, más RT)^{14,15}.

Los resultados del estudio H8U de EORTC/GELA, en el que 996 pacientes fueron asignados a tres grupos de tratamiento (6 vs. 4 ciclos de MOPP/ABV + IF-RT vs. RT nodal subtotal) permitieron establecer el número de ciclos de QT en 4 como el estándar¹⁶. Por otro lado, el uso de regímenes más intensivos no parece mejorar los resultados. Así, el estudio HD11 del GHSG no mostró diferencias en eficacia entre 4 ciclos de ABVD + 30 Gy RT frente a 4 ciclos de BEACOPP_{estándar} + RT, pero sí mayor toxicidad con BEACOPP¹⁷. **Nivel de evidencia 1+.**

Un metaanálisis analizó los datos de 2.868 pacientes procedentes de los estudios HD9 y HD14 del GHSG y HD2000 y GSM-HD del grupo italiano, donde se comparó ABVD vs. BEACOPP en pacientes con LH en estadios iniciales de pronóstico desfavorable y estadios avanzados. En este análisis no hubo diferencias significativas

en términos de SG entre ambos esquemas, HR=0,80 (IC 95% 0,59 a 1,09), aunque sí existe un beneficio en SLP, HR=0,53 (IC 95% 0,44 a 0,64), con el esquema BEACOPP. Desafortunadamente, la toxicidad hematológica fue significativamente mayor con este esquema, así como la frecuencia de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA). No hubo diferencias en segundas neoplasias, mortalidad relacionada con el tratamiento o infertilidad entre los dos grupos¹⁸. **Nivel de evidencia 1++.**

En un intento de mejorar los resultados de ABVD, el GHSG llevó a cabo el estudio HD14 aleatorizado que comparaba 4 ciclos de ABVD con 2 ciclos de ABVD seguidos de 2 ciclos de BEACOPP^{escalado}. Ambas ramas recibían también RT complementaria. Los resultados de este estudio con 1.528 pacientes muestran que ABVD-BEACOPP se asocia a una mejor supervivencia libre de fracaso terapéutico (SLFT) y SLP con una ventaja del 7% y 6% a los 5 años respecto al estándar ABVD, respectivamente¹⁹. **Nivel de evidencia 1+.**

El uso de la PET también podría ser de utilidad para guiar la decisión terapéutica en este grupo de pacientes. En el ensayo clínico aleatorizado intergrupos EORTC/LYSA/FIL H10 mencionado en el apartado anterior se incluyeron también pacientes con LH en estadios I-II con factores pronósticos desfavorables (H10U) (n=1.196)⁹. El tratamiento se adaptó de acuerdo con los resultados de una PET tras 2 ciclos de ABVD. La rama de tratamiento estándar consistió en 2 ciclos adicionales de ABVD seguidos de irradiación nodal en territorios afectos (30 Gy + 6 Gy) independientemente del resultado de la PET. En la rama experimental (n=595), los pacientes con PET2 negativa recibieron 4 ciclos adicionales de ABVD sin RT, mientras que aquellos con PET2 positiva fueron tratados con 2 ciclos de BEACOPP^{escalado} + RT. En los pacientes con PET2 negativa, el análisis estadístico no pudo concluir la no inferioridad de la rama experimental, con una SLP del 92,1% para los tratados con ABVD + RT vs. 89,6% para los que no reciben RT. Los autores concluyen que esta diferencia no es clínicamente relevante y que la omisión de la RT podría ser defendible en pacientes concretos. Tal como hemos comentado previamente, los pacientes con PET2 positiva de los grupos H10F y H10U se evaluaron conjuntamente, observándose un beneficio de la intensificación del tratamiento con BEACOPP^{escalado} + IF-RT en comparación con el tratamiento estándar ABVD + RT (PFS 90,6% vs. 77,4%, respectivamente). **Nivel de evidencia 1++.**

Recientemente, Johnson y cols.²⁰ han publicado los resultados de un estudio internacional de tratamiento guiado por PET en pacientes con LH en estadios avanzados. En este estudio se incluyeron, además de los estadios III-IV, pacientes con LH en estadio IIA con enfermedad voluminosa o con >3 áreas ganglionares afectas. Estos pacientes habrían sido considerados estadios localizados con

pronóstico desfavorable por otros grupos. Los pacientes recibieron 2 ciclos de ABVD seguidos de una PET *interim*. Aquellos con PET2 negativa (Deauville 1-3) fueron aleatorizados a tratamiento con 4 ciclos de ABVD vs. 4 ciclos de AVD. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ABVD y AVD (SLP a 3 años 85,7% vs. 84,4%, respectivamente), pero sí menor incidencia de toxicidad pulmonar en el grupo AVD. En el estudio multivariado ni el estadio del LH ni la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa influyeron en estos resultados. Los pacientes con PET2 positiva (Deauville 4-5) recibieron BEACOPP-14 ó BEACOPP^{escalado} y la SLP de este grupo fue del 67,5% a 3 años.

Estas estrategias de tratamiento basadas en PET *interim* están también recogidas y adaptadas en las Guías de la NCCN, versión 3.2018⁸.

En los estadios localizados con pronóstico desfavorable se recomienda el tratamiento combinado de ABVD durante 4 ciclos seguido de IF-RT (30 Gy). **Grado de recomendación A.**

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET:

(a) Atendiendo a los resultados del estudio EORTC/LYSA/FIL H10U, se recomiendan 2 ciclos de ABVD seguidos de PET:

- Si PET negativa, completar tratamiento con 2 ciclos de ABVD más 30 Gy IF-RT o completar con 4 ciclos de ABVD (sin RT).
- Si PET positiva, completar tratamiento con 2 ciclos de BEACOPP^{escalado} más 30 Gy IF-RT.

(b) Atendiendo a los resultados del estudio de Johnson y cols., los pacientes con PET negativa tras 2 ciclos de ABVD pueden completar tratamiento con 4 ciclos de AVD sin RT. **Grado de recomendación A.**

Si la PET *interim* es positiva con Deauville 5, la recomendación es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria. **Buena práctica clínica.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, *et al.* Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483-9.
2. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol*. 2004;22(14):2835-41.
3. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, *et al.* Reduced Treatment Intensity in Patients with Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(7):640-52.
4. Specht L, Yahalom J, Illidge T, Berthelsen AK, Constine LS, Eich HT, *et al.* ILROG. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014; 89(4):854-62.
5. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, *et al.* Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(2):CD007110.
6. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN, *et al.* ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin's lymphoma. *The New England journal of medicine*. 2012;366(5):399-408.
7. 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;372(17):1598-607.
8. 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. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1786-94.
9. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.*; International Harmonization Project on Lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
10. Straus DJ, Jung SH, 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;132(10):1013-1021.
11. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, *et al.* Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(3):245-54.
12. Press OW, LeBlanc M, Lichter AS, Grogan TM, Unger JM, Wasserman TH, *et al.* Phase III randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus doxorubicin, vinblastine, and subtotal lymphoid irradiation for stage IA to IIA Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2001;19(22):4238-44.
13. Anselmo AP, Cavalieri E, Osti FM, Cantonetti M, De Sanctis V, Alfo M, *et al.* Intermediate stage Hodgkin's disease: preliminary results on 210 patients treated with four ABVD chemotherapy cycles plus extended versus involved field radiotherapy. *Anticancer research*. 2004;24(6):4045-50.
14. le Maignan C, Desablens B, Delwail V, Dib M, Berthou C, Vigier M, *et al.* Three cycles of adriamycin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) or epirubicin, bleomycin, vinblastine, and methotrexate (EBVM) plus extended field radiation therapy in early and intermediate Hodgkin disease: 10-year results of a randomized trial. *Blood*. 2004;103(1):58-66.
15. Pavone V, Ricardi U, Luminari S, Gobbi P, Federico M, Baldini L, *et al.* ABVD plus radiotherapy versus EVE plus radiotherapy in unfavorable stage IA and IIA Hodgkin's lymphoma: results from an Intergruppo Italiano Linfomi randomized study. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008;19(4):763-8.
16. Ferme C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, *et al.* Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 8; 357(19):1916-27.
17. Eich HT, Diehl V, Gorgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, *et al.* Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4199-206.
18. Bauer K, Skoetz N, Monsef I, Engert A, Brillant C. Comparison of chemotherapy including escalated BEACOPP versus chemotherapy including ABVD for patients with early unfavourable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(8):CD007941.
19. von Tresckow B, Plutschow A, Fuchs M, Klimm B, Markova J, Lohri A, *et al.* Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Journal of Clinical Oncology : Oficial Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
20. 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; 374(25):2419-29.

3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS AVANZADOS

Dr. Ramón García Sanz y Dra. Anna Sureda Balari

3.1. Definición de estadio avanzado y clasificación pronóstica

Actualmente, existen diferentes definiciones de “estadio avanzado” de la enfermedad dependiendo del grupo cooperativo (Tabla 1).

Tabla 1. Definición de estadio avanzado según los distintos grupos cooperativos

	EORTC/GELA	GHS	NCIC/ECOG
Estadios avanzados	Estadios clínicos III-IV	- Estadios clínicos IIB con masa mediastínica voluminosa o con enfermedad extranodal - Estadios clínicos III-IV	- Estadios clínicos I-II con enfermedad voluminosa - Estadios clínicos III-IV

La clasificación pronóstica más utilizada es la del *International Prognostic Score* (IPS) descrita por Hasenclever y Diehl en pacientes de <65 años¹. Los factores de riesgo según este IPS son: género masculino, edad > 45 años, estadio IV, hemoglobina <105 g/L, leucocitosis (>15 x 10⁹/L), linfopenia (<0,6 x 10⁹/L, 8% del recuento leucocitario total, o ambas) y albúmina <40 g/L. La SG y la SLP disminuyen progresivamente conforme aumenta el número de factores. Sin embargo, el IPS no permite identificar de entrada un grupo de especial mal pronóstico susceptible de tratamiento individualizado. De hecho, en la era de ABVD la distancia entre las curvas de SG y SLP para cada subgrupo de riesgo se ha estrechado considerablemente, siendo más difícil justificar modificaciones del tratamiento en función de este score².

3.2. Opciones terapéuticas

3.2.1. ABVD y BEACOPP

Numerosos estudios a lo largo de varias décadas han ido perfilando la estrategia terapéutica para los estadios avanzados de LH. Los esquemas de QT MOPP, MOPP/ABVD y MOPP/ABV, entre otros, fueron comparados con ABVD en ensayos clínicos aleatorizados con seguimientos superiores a los diez años, y quedó establecido que ABVD tenía un mejor perfil de toxicidad con una tasa de respuesta completa (RC) y una SLP semejante al resto de esquemas³⁻⁹. Por todo ello, ABVD es considerado en la actualidad el tratamiento estándar del LH en estadios avanzados en Norteamérica y en muchos países europeos con una SLP de alrededor del 70% y de SG del 82-90%.

Nivel de evidencia 1+.

Con la finalidad de aumentar la tasa de curación, se han ideado varias alternativas

terapéuticas de las que cabe destacar la combinación BEACOPP desarrollada por el GHS. En el estudio GHS HD9 1.195 pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con 8 ciclos de COPP/ABVD, 8 ciclos de BEACOPP_{estándar} u 8 ciclos de BEACOPP_{escalado} más RT sobre áreas voluminosas y masas residuales^{8,10}. La SLFT a los 10 años fue del 82% en el grupo de BEACOPP_{escalado} significativamente superior al resto de grupos. En el estudio de largo seguimiento el beneficio sobre la SG de BEACOPP_{escalado} fue estadísticamente significativo solo en el grupo con IPS intermedio (2-3), mientras que no hubo diferencias en aquellos de bajo riesgo (0-1) o alto riesgo (>4)¹⁰. Tampoco hubo diferencias en SLFT ni en SG en los pacientes mayores de 60 años. BEACOPP_{escalado} se asoció a mayor toxicidad hematológica, más infecciones, neoplasias secundarias e infertilidad^{11,12}. **Nivel de evidencia 1+.**

Según los resultados del HD9 y del HD15, existiría evidencia de que BEACOPP_{escalado} mejora la SG frente al esquema alternante COPP/ABVD y que 6 ciclos tienen igual eficacia que 8 en pacientes con edad inferior o igual a 60 años. Sin embargo, en estos estudios no se realizó una comparación directa con ABVD, que es un esquema menos tóxico que COPP/ABVD y puede ser incluso más efectivo. Al comparar BEACOPP_{escalado} con ABVD en 4 ensayos clínicos prospectivos¹³⁻¹⁶, la SLP mejora pero la SG se mantiene muy similar, con la excepción de un beneficio marginal en pacientes en estadio III-IV y con bajo IPS¹⁶. **Nivel de evidencia 1+.** Más aún, Viviani y cols.¹⁴ no fueron capaces de demostrar un beneficio de BEACOPP_{escalado} frente a ABVD en términos de supervivencia libre de segunda progresión, es decir, teniendo en cuenta el tratamiento de rescate con un ulterior trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), con SLP del 88% y 82% a los 7 años (p=0,012). Estos 4 estudios prospectivos tenían un poder estadístico limitado para detectar pequeñas diferencias en términos de SG debido al tamaño muestral y también a la utilización de un diseño 4+4 o 4+2, incluyendo 4 ciclos de BEACOPP_{escalado} y 4 (o 2) ciclos de BEACOPP_{estándar}.

Los resultados discordantes de todos estos estudios llevaron al GHS a realizar un metaanálisis¹⁷ que tenía como objetivo la comparación de BEACOPP_{escalado} con ABVD en términos de SG. Los autores concluyeron que BEACOPP y sus variantes consiguen una SG superior a ABVD. El beneficio absoluto estimado de 6 ciclos de BEACOPP_{escalado} frente a ABVD en términos de SG a los 5 años fue del 10%. **Nivel de evidencia 1+.**

A pesar de todo ello, siguen existiendo algunos aspectos no resueltos en este tema. Tratar a todos los pacientes con BEACOPP_{escalado} supone sobretratar a un 70% de los pacientes que podrían estar curados con ABVD, mientras que el 10-15% de los pacientes no se curarán con la administración de BEACOPP_{escalado} x 6 ciclos. La toxicidad gonadal es muy elevada en ambos géneros y de difícil manejo

con BEACOPP_{escalado}; lo mismo sucede con el cuadro de fatiga crónica, que presenta un porcentaje no despreciable de pacientes, y hay mucha toxicidad hematológica que requiere una monitorización estricta, reducciones de dosis y mayor necesidad de recursos hospitalarios. Finalmente, es importante destacar que BEACOPP_{escalado} está contraindicado en pacientes con edad superior a 60 años por la elevada morbimortalidad que conlleva.

El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6 ciclos de ABVD. Grado de recomendación A.

Seis ciclos de BEACOPP_{escalado} es una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con Índice de Pronóstico Internacional (IPI) >2. Grado de recomendación A.

3.2.2. Papel de la PET *interim* (PETi) en la toma de decisiones terapéuticas

Dos estudios retrospectivos publicados en 2006 y 2007 sugirieron que la valoración temprana con PET tras 2 ciclos de ABVD (PETi) era capaz de discriminar pacientes destinados a fracasar con el tratamiento de primera línea de aquellos que conseguirían una RC duradera^{18,19}. En pacientes con LH en estadio II con factores pronósticos adversos y estadios III-IV, la SLP a los 5 años fue del 95% si tenían un PETi negativo frente al 13% si eran PETi positivos¹⁹. La capacidad pronóstica de la PETi fue superior a la del IPS¹⁹. Posteriormente, tras la estandarización de la PET y la adopción de la escala de Deauville que discrimina entre 5 puntuaciones, se ha demostrado que la diferencia existente entre aquellos pacientes PETi negativa y positiva no era tan elevada como la descrita inicialmente. Sin embargo, la disponibilidad cada vez mayor de la PET ha hecho que en el momento actual se pueda plantear la estratificación de la QT de primera línea y también de la necesidad de RT en función de la obtención de una RC metabólica tras 2 ciclos de tratamiento y al finalizar el mismo.

El escalar o desescalar el tratamiento de primera línea según los resultados del PETi está siendo analizado tanto en estrategias que utilizan ABVD inicialmente como en las que utiliza BEACOPP_{escalado}.

En el estudio RATHL²⁰, los pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio avanzado (IIB con enfermedad voluminosa mediastínica, III y IV) recibieron dos ciclos de ABVD como tratamiento inicial. Aquellos pacientes en RC metabólica (Deauville 1 a 3) tras 2 ciclos de tratamiento fueron aleatorizados a recibir otros 4 ciclos más de ABVD convencional o sin bleomicina. Los pacientes con un PETi positivo fueron escalados a recibir tratamiento con BEACOPP. La RT no se recomendaba en aquellos pacientes con un PETi negativo. Se incluyeron un total de 1.214 pacientes en el ensayo. Con una mediana de seguimiento de 41 meses, la SLP y SG a los 3 años fueron del 85,7% y

97,2% en el grupo ABVD frente a 84,4% y 97,6% en el grupo AVD, respectivamente, indicando que la omisión de bleomicina no disminuía las posibilidades curativas del tratamiento, pero sí la toxicidad (hematológica y pulmonar). Se administró BEACOPP (escalado o BEACOPP-14) a 172 pacientes que tuvieron un PETi positivo siendo la SLP a los 3 años del 67,5% y la SG del 87,8%. **Nivel de evidencia 1+.**

La posibilidad de desescalar tratamiento ha sido también analizada cuando el tratamiento inicial es el BEACOPP_{escalado}. En el estudio AHL2011 del grupo LYSA²¹, pacientes con LH en estadio avanzado (estadios IIB con otros factores de mal pronóstico y estadios III-IV) con edad de 16 a 60 años recibieron BEACOPP_{escalado} x 2 ciclos. En la rama estándar, todos los pacientes recibieron un total de 6 ciclos de BEACOPP_{escalado}. En la rama experimental, solo los pacientes PETi positivos continuaron con BEACOPP_{escalado} mientras que los PETi negativos (Deauville 1-3) fueron desescalados a 4 ciclos adicionales de ABVD. No hubo diferencias significativas en la SLP de los 2 años entre la rama de tratamiento estándar con un PETi negativo que continuaron con BEACOPP_{escalado} y la rama experimental BEACOPP_{escalado} x 2 más ABVD x 4. La SLP a los 2 años de los pacientes con un PETi positivo que recibieron 6 ciclos de BEACOPP_{escalado} fue del 73-75%. **Nivel de evidencia 1+.**

En el estudio HD15 del GHSG, los pacientes con LH en estadio avanzado fueron aleatorizados a recibir 8 ciclos de BEACOPP_{escalado}, 6 ciclos de BEACOPP_{escalado} u 8 ciclos de BEACOPP-14²². Los pacientes con una masa persistente después de la QT de >2,5 cm según tomografía axial computarizada (TAC) y PET positiva recibían 30 Gy de RT al finalizar el tratamiento. Tanto la SLFT como la SG a los 5 años favorecieron la utilización de 6 ciclos de BEACOPP_{escalado}. La toxicidad de 8 ciclos fue significativamente superior. Además, con esta estrategia guiada por PET se redujo hasta un 11% el número de pacientes que necesitaron RT complementaria. **Nivel de evidencia 1+.**

En el estudio HD18 del mismo grupo los pacientes con un PETi negativo tras 2 ciclos de BEACOPP_{escalado} fueron aleatorizados a recibir el tratamiento estándar, 6 ciclos más de BEACOPP_{escalado} (o 4 tras los resultados de HD15) frente a solo 4 (o 2) ciclos más del mismo esquema, demostrando que la reducción de 2 ciclos de QT en pacientes rápidamente respondedores no empeoraba ni la SLP ni la SG²³. Los pacientes con un PETi positivo tras 2 ciclos de BEACOPP_{escalado} fueron a su vez aleatorizados a continuar con el tratamiento estándar (8 ciclos de BEACOPP_{escalado} en total) o una rama experimental intensificada (8 ciclos de BEACOPP_{escalado} en total, los 6 últimos con la adición de rituximab). En este subgrupo de peor pronóstico, la adición de rituximab a la QT no modificó los resultados términos de SLP y SG a largo plazo. **Nivel de evidencia 1+.**

En el estudio 0607 del *Gruppo Italiano Terapie Innovative Nei Linfomi/Fondazione Italiana Limfomi* (GITIL/FIL) los pacientes recibían ABVD de primera línea, y si el PETi era positivo tras 2 ciclos, el tratamiento se escalaba a 4 ciclos de BEACOPP^{escalado} y 4 ciclos de BEACOPP^{basal} con una aleatorización que permitía añadir rituximab o no. La SLP a los 4 años para aquellos pacientes que pudieron ser evaluados fue del 62%²⁴.

Nivel de evidencia 1+.

Finalmente, en el estudio 0816 del *Southwest Oncology Group* (SWOG), 49 de 60 pacientes con un PETi positivo fueron escalados a recibir 6 ciclos de BEACOPP^{escalado} siendo la SLP a los 4 años fue del 64%²⁵. **Nivel de evidencia 1+.** En el estudio HD0801 el FIL evaluó otra estrategia de intensificación en pacientes con PETi positiva después de 2 ciclos de ABVD²⁶. Los pacientes con una puntuación Deauville ≥ 3 recibieron tratamiento de rescate con IGEV seguido de un TAPH único o en tándem (dos TAPH o un TAPH y un trasplante alogénico [aloTPH] con tratamiento de acondicionamiento de intensidad reducida en función de la existencia o no de donante) dependiendo de los resultados del PET realizado después de la QT de rescate. La SLP a los 2 años en intención de tratamiento fue del 76%. **Nivel de evidencia 1+.**

ABVD 6 ciclos y BEACOPP^{escalado} 6 ciclos son tratamientos adecuados para los pacientes con LH en estadio avanzado, pudiendo realizarse cambios en los mismos en función de la respuesta metabólica *interim* (PETi).

a) Para los pacientes tratados con ABVD:

- Si PETi negativa (puntuación Deauville 1,2,3) tras 2 ciclos de ABVD, desescalar a AVD x 4.
- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4,5) tras 2 ciclos de ABVD, escalar a BEACOPP^{escalado} x 3 ciclos. Si la PET después de estos 3 ciclos es negativa, recibirán 1 ciclo más del mismo esquema. Si la PET después es positiva, serán tratados con esquemas de segunda línea. **Grado de recomendación A.**

b) Para los pacientes tratados con BEACOPP^{escalado}:

- Si PETi negativa (puntuación Deauville 1,2,3) tras 2 ciclos, administrar solo 2 ciclos más de BEACOPP^{escalado}.
- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4,5), administrar 6 ciclos más de BEACOPP^{escalado} o pasar a estrategias de 2ª línea. **Grado de recomendación A.**

BEACOPP no está recomendado en pacientes de 60 años o más.

3.2.3. Introducción de los nuevos fármacos en el tratamiento de primera línea

Brentuximab vedotina (BV) (anticuerpo monoclonal anti-CD30 conjugado con monometil auristatina E) ha sido evaluado en combinación con AVD en un estudio de escalada de dosis fase I en donde se determinó que la dosis máxima tolerada de BV fue de 1,2 mg/kg EV cada 2 semanas²⁷. Un estudio previo mostró toxicidad pulmonar inaceptable si BV se utilizaba en un esquema con bleomicina (BV-ABVD). En el estudio BV-AVD, 24 de 25 pacientes consiguieron una RC metabólica después de 2 ciclos de la combinación. A los 3 años, la SLP estimada fue del 96% y la SG del 100%²⁸. Este estudio ha constituido la base del estudio prospectivo aleatorizado ECHOLON-1 que aleatorizó pacientes con LH de nuevo diagnóstico estadios III-IV a recibir 6 ciclos de ABVD frente a 6 ciclos de BV-AVD. La rama experimental mostró ser superior en términos de SLP modificada a los 2 años frente a la rama estándar (diferencia del 5%), con similar SG. BV-AVD fue más hematotóxica y neurotóxica, pero menos neumotóxica²⁹. Un análisis preespecificado de subgrupos en el ensayo muestra que los pacientes con estadio IV se benefician en mayor grado que los estadios III (*Hazard Ratio* 0,71). **Nivel de evidencia 1+.**

Utilizando como base el esquema BEACOPP^{escalado}, el GHSG ha desarrollado una combinación en la que se introduce BV, se omite bleomicina y vincristina, se reduce el número de días de administración de corticoides y se sustituye la procarbazona por la dacarbazona. Estas modificaciones dan lugar al esquema BreCADD, un esquema del que se espera que mantenga la misma eficacia que BEACOPP^{escalado} pero con menor toxicidad³⁰. **Nivel de evidencia 1+.**

En el momento de la edición de la presente guía terapéutica, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha aprobado recientemente el uso de BV en combinación con AVD en el tratamiento de primera línea de pacientes con LH en estadio IV.

BV en combinación con AVD está aprobado por la EMA en pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio IV. **Grado de recomendación A.**

3.2.4. Otros esquemas: ChIVPP/PABIOE, ChIVPP/EVA y Stanford V

El grupo británico, en el ensayo UK LY09, evaluó el esquema ABVD frente a otros dos esquemas: ChIVPP/PABIOE y ChIVPP/EVA³¹. Estos esquemas multifármacos fueron diseñados para obtener una mayor eficacia frente a ABVD con menor toxicidad que la presentada por BEACOPP, disminuyendo la probabilidad de provocar toxicidad cardíaca y pulmonar y segundas neoplasias hematológicas. Sin embargo, tras un seguimiento medio de 52 meses, no se observaron diferencias significativas entre los tres brazos en términos de eficacia (SLE y SG). **Nivel de evidencia 1+.**

Stanford V combinado con RT fue diseñado como un tratamiento corto de 12 semanas

con la finalidad de disminuir toxicidad preservando la eficacia. En comparación con ABVD, las dosis cumulativas de doxorubicina y de bleomicina son inferiores (150 mg/m² vs. 300 mg/m² y 30 unidades/m² vs. 120 unidades/m², respectivamente), por lo que cabría esperar menos toxicidad cardiaca y pulmonar. En este esquema terapéutico, se incluye RT a una dosis de 36 Gy sobre zonas de tumor >5 cm y/o enfermedad esplénica macroscópica al diagnóstico. Varios estudios aleatorizados han comparado Stanford V con ABVD. En el estudio británico publicado por Hoskin *et al.*, con 520 pacientes, no se observaron diferencias en la tasa de respuestas (91% vs. 92%, respectivamente), SLFT (76% vs. 74%), ni en SG (90% vs. 92%)³². Hay que destacar que el 73% de los pacientes en el grupo Stanford V recibieron RT frente al 53% del grupo ABVD. La toxicidad hematológica fue similar en ambos, mientras que hubo menos eventos pulmonares y algo más de toxicidad neurológica en el grupo Stanford V. **Nivel de evidencia 1+.**

El *Gruppo Italiano Studio Linfomi* ha comunicado una SLP inferior con una versión modificada de Stanford V comparado con ABVD, sin diferencias en SG³⁷. En este estudio, los pacientes tratados con Stanford V recibían RT solo si tenían enfermedad voluminosa al diagnóstico y/o respuesta parcial (RP) al tratamiento. Los datos de este estudio, recientemente actualizados con una mediana de seguimiento de 86 meses, confirman que Stanford V no ofrece ninguna ventaja frente a ABVD ni al esquema MEC³³. **Nivel de evidencia 1+.**

Los resultados del estudio aleatorizado del *North American Intergroup* (ECOG, CLGB, SOG y NCIC) con el mayor número de pacientes hasta la fecha³⁴ (n= 854) no mostraron diferencias entre ABVD (más RT si masa mediastínica voluminosa) y Stanford V en la respuesta, con una tasa de remisión completa del 73% y 69%, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 6,4 años, no hubo tampoco diferencias en cuanto a SLP (74% vs. 71%), SG (88% para ambos grupos) o toxicidad. Sin embargo, en los pacientes con un IPI ≥ 3 la SLFT fue significativamente inferior con Stanford V vs. ABVD (58% vs. 75%, respectivamente), sin diferencias en SG. **Nivel de evidencia 1+.**

Todos estos estudios nos permiten concluir que Stanford V no es superior a ABVD y que la eliminación de la RT de este esquema puede comprometer su eficacia. El impacto real de este régimen sobre la toxicidad cardiaca y pulmonar requiere un seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en los estudios referenciados.

Stanford V puede ser una alternativa terapéutica a ABVD o BEACOPP en pacientes con LH en estadio avanzado que presenten riesgo de toxicidad cardiaca y/o pulmonar. **Grado de recomendación B.**

3.2.5. Radioterapia complementaria

El beneficio adicional de la RT sobre los esquemas actuales de QT capaz de curar a un elevado número de pacientes es motivo de debate. De hecho, la mayoría de los datos disponibles de largo seguimiento sugieren que la RT ayuda a mejorar las tasas de control del linfoma pero sin mejorar la SG tras los 10 años debido a un exceso de mortalidad atribuible a las complicaciones tóxicas, fundamentalmente cardiacas y segundas neoplasias³⁵. Por otro lado, es importante tener en cuenta que en estos estudios se usaron esquemas de QT antiguos tales como MOPP y dosis y campos de RT muy extensos que no se aplican en la actualidad.

El ensayo aleatorizado EORTC 20884 mostró que la RT de consolidación no mejoraba los resultados en pacientes en RC tras 6-8 ciclos de MOPP-ABV³⁶. En el estudio del grupo GELA, la RT no fue superior a 2 ciclos adicionales de QT³⁷. En el estudio británico publicado por Johnson y cols. los pacientes con LH avanzado fueron tratados con ABVD vs. otros dos esquemas de QT³⁸ más RT complementaria en aquellos con masa voluminosa o sin RC tras la QT. Los pacientes que recibieron RT tuvieron una SLP y SG a los 5 años superiores a aquellos pacientes no irradiados. Por lo tanto, estos estudios nos permiten afirmar que la RT complementaria no parece ser necesaria en aquellos pacientes que alcanzan RC tras ABVD o esquemas equivalentes. **Nivel de evidencia 1+.**

Por otro lado, el uso cada vez más extendido de la PET en la evaluación de la respuesta a la QT y en la propia definición de la RC cambiará muy probablemente la indicación de la RT en estos pacientes. En este sentido, los resultados del estudio HD15 del GHSG muestran que la RT se puede omitir en los pacientes con masa residual PET-negativa tras BEACOPP^{escalado} con un 96% de pacientes libres de enfermedad tras una mediana de seguimiento de 18 meses²². Los pacientes con masa residual PET-positiva recibieron 30 Gy, con una SLP a los 3 años del 86%, inferior a la de aquellos que alcanzaron RC pero mejor que la observada en otras series en las que las decisiones terapéuticas no están basadas en la PET. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la RT es beneficiosa en aquellos pacientes con masa voluminosa inicial o con masa residual PET negativa y que han sido tratados con esquemas menos agresivos que BEACOPP^{39,40}. En este sentido, en un análisis retrospectivo de la *British Columbia Cancer Agency* (BCCA) se mostraron los resultados en un grupo de 163 pacientes que presentaban masa residual >2 cm tras ABVD⁴¹. Solo aquellos con PET positiva recibieron RT complementaria. Los pacientes con PET negativa tuvieron una SLP a los 3 años del 89%, mientras que fue del 55% para aquellos con PET positiva a pesar de la RT. Estos resultados apoyan la omisión de la RT en los pacientes con PET negativa tras 6 ciclos de ABVD. **Nivel de evidencia 1-.**

Los pacientes con LH en estadio avanzado sin masa voluminosa al diagnóstico que alcanzan RC con PET negativa tras ABVD o BEACOPP no precisan RT complementaria. **Grado de recomendación A.**

En los casos de masa voluminosa al diagnóstico o de enfermedad residual >2,5 cm PET positiva la RT puede considerarse como una opción terapéutica adicional. **Grado de recomendación B.**

3.3. Tratamiento de consolidación post-quimioterapia

La eficacia del TAPH ha sido evaluada en dos estudios aleatorizados en pacientes con LH en estadios avanzados. En primer lugar, en el ensayo HD3 se incluyeron 126 pacientes distribuidos aleatoriamente en dos ramas de tratamiento que comparaban 3 ciclos de un esquema híbrido de QT seguido de TAPH frente a 5 ciclos de QT híbrida. Ambos grupos tuvieron una tasa de fallo terapéutico similar y no hubo diferencias significativas en SG⁴². En el segundo estudio, 163 pacientes en RC o RP recibieron intensificación precoz con TAPH vs. 4 ciclos adicionales de QT convencional. Tras una mediana de seguimiento de 11 años, no hubo diferencias entre grupos en SG, SLFT y SLP^{43,44}. El estudio H97-HR del *French Acute Leukaemia and Blood Diseases West-East Group* (GOELAMS), aunque no analizaba explícitamente la eficacia del trasplante en los 158 pacientes de alto riesgo incluidos, obtuvo resultados similares cuando comparó 3 ciclos de un esquema de tratamiento intensivo no mieloablativo precoz (VABEM) con dosis bajas de RT frente a 4 ciclos ABVD seguidos de TAPH⁴⁵.

Con todo ello cabe concluir que los pacientes con LH en estadios avanzados que alcanzan RC tras el tratamiento de primera línea no se benefician de una intensificación con altas dosis de QT y TAPH. **Nivel de evidencia 1+.**

En el LH en estadio avanzado en RC tras QT no está indicado el tratamiento de consolidación con altas dosis de QT seguido de TAPH. **Grado de recomendación A.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on Advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.
2. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, *et al.* International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3383-8.
3. Federico M, Luminari S, Iannitto E, *et al.* ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *Clin Oncol* 2009; 27: 805-11.
4. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, *et al.* Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987; 5: 27-37.
5. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med* 1986; 104: 739-46.
6. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, *et al.* Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
7. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, *et al.* ABVD Versus Modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in Intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: Final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9198-207.
8. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, *et al.* Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.
9. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, *et al.* Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003 Feb 15; 21: 607-14.
10. Engert A, Diehl V, Franklin J, *et al.* Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma: 10 Years of follow up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4548-54.
11. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, *et al.* Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 71-6.
12. Behringer K, Breuer K, Reineke T, *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; 23: 7555-64.
13. Merli F, Luminari S, Gobbi PG, *et al.* Long-term results of the HD2000 trial comparing ABVD versus BEACOPP versus COPP-EBV-CAD in untreated patients with advanced Hodgkin lymphoma: study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1175-81.
14. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, *et al.* ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma. When high-dose salvage is planned. *N Engl J Med* 2011; 365: 203-12.
15. Carde P, Karrasch M, Fortpied C, *et al.* Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPP escalated plus four cycles of BEACOPP baseline in stage III to IV international prognostic score \geq 3 high-risk Hodgkin's lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2028-36.
16. Mounier N, Brice P, Bologna S, *et al.* ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq 4 baseline): final results in stage III-IV low-risk Hodgkin's lymphoma (IPS 0-2) of the LYSA H34 randomized trial. *Ann Oncol* 2014; 25: 1622-8.
17. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, *et al.* Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943-52.

18. Hutchings M, Loft A, Hansen M, *et al.* FDG PET after 2 cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression free survival in Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52-9.
19. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, *et al.* Early interim 2 (18F)FDG PET is prognostically superior to IPS scale in advanced stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3746-52.
20. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, *et al.* Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419-29.
21. Casasnovas O, Brice P, Bouabdallah R, *et al.* Randomized phase III study comparing an early PET driven treatment de-escalation to a not PET-monitored strategy in patients with advanced stages Hodgkin lymphoma: interim analysis of the AHL2011 Lysa study. *Blood* 2015; 126: 577.
22. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, *et al.* Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791-9.
23. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, *et al.* 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. *Lancet* 2018; 390: 2790-802.
24. Gallamini A, Rossi A, Patti C, *et al.* Interim PET-adapted chemotherapy in advanced Hodgkin lymphoma (HL). Results of the second interim analysis of the Italian GITIL/FIL HD0607 trial. *Hematol Oncol* 2015;33s:163.
25. Press OW, Li H, Schöder H, *et al.* US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III to IV Hodgkin lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2020-7.
26. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia D, *et al.* Interim PET response-adapted therapy in advanced Hodgkin's lymphoma: final results of the phase II part of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) HD0802 study. *Hematol Oncol* 2015; 33 (s1): 164 (abstr 119).
27. Younes A, Connors JM, Park SI, *et al.* Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase I, open-label, dose-escalation study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1348-56.
28. Connors JM, Ansell SM, Fanale M, Park SI, Younes A. Five-year follow-up of brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for advanced-stage classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017; 130: 1375-7.
29. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, *et al.* Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378:331-44.
30. Eichenauer DA, Plütschow A, Kreissl S, *et al.* Incorporation of brentuximab vedotin into first-line treatment of advanced classical Hodgkin's lymphoma: final analysis of a phase 2 randomised trial by the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1680-7.
31. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, *et al.* Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: Results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519). *J Clin Oncol* 2005; 23: 9208-18.
32. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, *et al.* Randomized comparison of the Stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5390-6.
33. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, *et al.* Long-term follow-up analysis of HD9601 trial comparing ABVD versus Stanford V versus MOPP/EBV/CAD in patients with newly diagnosed advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a study from the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4227-33.
34. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, *et al.* Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced-stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *J Clin Oncol* 2013; 31: 684-91.
35. Ng AK, Abramson JS, Digumarthy SR, Reingold JS, Stone JR. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 24-2010. A 56-year-old woman with a history of Hodgkin's lymphoma and sudden onset of dyspnea and shock. *N Engl J Med* 2010; 363: 664-75.
36. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, *et al.* Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-406.
37. Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, *et al.* Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006 Jun 15;107(12):4636-42.
38. Johnson PW, 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; 28: 3352-9.
39. Picardi M, De Renzo A, Pane F, *et al.* Randomized comparison of consolidation radiation versus observation in bulky Hodgkin's lymphoma with post-chemotherapy negative positron emission tomography scans. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1721-7.
40. Yahalom J. Omitting radiotherapy after attaining FDG PET-negative status following chemotherapy alone for Hodgkin lymphoma: a randomized study caveat. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1667-9.
41. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011; 118: 4585-90.
42. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, *et al.* A population-based study of intensive multi-agent chemotherapy with or without autotransplant for the highest risk Hodgkin's disease patients identified by the Scotland and Newcastle Lymphoma Group (SNLG) prognostic index. A Scotland and Newcastle Lymphoma Group study (SNLG HD III). *Eur J Cancer* 2002; 38: 795-806.
43. Federico M, Bellei M, Brice P, *et al.* High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2320-5.
44. Carella AM, Bellei M, Brice P, High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematol* 2009; 94: 146-8.
45. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, *et al.* Early versus late intensification for patients with high-risk Hodgkin lymphoma-3 cycles of intensive chemotherapy plus low-dose lymph node radiation therapy versus 4 cycles of combined doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus myeloablative chemotherapy with autologous stem cell transplantation: five-year results of a randomized trial on behalf of the GOELAMS Group. *Cancer* 2008; 113: 3323-30.

4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD

Dra. Eva Domingo Domènech y Dr. José M. Moraleda Jiménez

4.1. Factores pronósticos

Entre un 20-40% de los pacientes con LH no responden al tratamiento inicial (refractariedad o resistencia) o bien recaen tras el mismo (recaída). Esta falta de respuesta es inferior al 10% en los pacientes con estadios localizados¹, llegando al 20-25% de los pacientes con estadios avanzados tratados con ABVD², frente al 10% cuando se utilizan esquemas más intensivos como BEACOPP^{escalado}³.

El pronóstico de estos enfermos es malo y las posibilidades de curación con QT de rescate convencional están en torno al 20%⁴⁻⁶. La introducción de esquemas de QT más eficaces y el uso de TAPH en el tratamiento de rescate han mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes que actualmente puede superar el 50%⁷.

Varios estudios coinciden en que la recaída del LH durante el primer año tras finalizar la QT de primera línea es el principal factor adverso en estos pacientes⁸⁻¹¹. **Nivel de evidencia 2+**. Otros factores pronósticos predictivos de la SLE son la presencia de enfermedad extraganglionar, el estadio avanzado en la recaída, la anemia, la enfermedad voluminosa, la edad avanzada, el mal estado general, la presencia de síntomas B y el número de ciclos de QT previos¹². **Nivel de evidencia 2-**.

La respuesta metabólica al tratamiento de rescate evaluada mediante PET se ha revelado como un factor pronóstico independiente para predecir los resultados del TAPH^{13,14}. Los pacientes con PET negativa antes del TAPH alcanzan SLP superiores al 70% a los 3-5 años¹³. En cambio, los pacientes con una PET positiva obtienen peores resultados, con SLP 25-50% a 3-5 años, incluso cuando el TAPH se realiza solo en los pacientes que alcanzan RP por criterios convencionales de TC¹⁴. En un reciente metaanálisis sobre un total de 745 pacientes, la SG osciló entre 17-77% en los casos con PET positiva frente a un 78-100% con PET negativa¹⁵. Atendiendo al valor pronóstico de la respuesta metabólica pretrasplante, muchos autores abogan por dirigir el tratamiento de rescate a la obtención de dicha respuesta. **Nivel de evidencia 1-**.

Se recomienda realizar evaluación de la respuesta a la QT de rescate mediante PET dado su valor pronóstico.

Se recomienda una segunda línea de rescate en aquellos pacientes con PET positiva persistente, con el objetivo de obtener una respuesta completa metabólica pre-TAPH. **Grado de recomendación B.**

4.2. Opciones terapéuticas: tratamiento de rescate

El primer paso ante la sospecha de resistencia o recaída del LH es la confirmación histológica. Existe consenso en la necesidad de realizar una nueva biopsia, siempre que esto sea factible, así como de un estudio completo de extensión antes de empezar el tratamiento de segunda línea.

Antes de iniciar el tratamiento de rescate, se recomienda nueva biopsia y estadificar la enfermedad. **Buena práctica clínica.**

En el momento actual el tratamiento de elección para los pacientes con LH que fallan a tratamiento de primera línea y que presentan una adecuada función orgánica con estado general conservado, es la QT de rescate seguida de TAPH en aquellos pacientes con enfermedad quimiosensible. Esto se basa en dos estudios prospectivos aleatorizados que demostraron una SLE y SLP significativamente superiores en pacientes tratados con TAPH con respecto a los tratados sólo con QT convencional^{16,17}. **Nivel de evidencia 1+**.

4.2.1. Quimioterapia de rescate antes del TAPH

El esquema de QT de rescate ideal sería aquel que proporcione una máxima reducción tumoral, con escasa toxicidad y elevada capacidad de movilización¹⁸. Diferentes esquemas de QT de rescate pre-TAPH han sido analizados en series retrospectivas o estudios fase II, pero no existen ensayos aleatorizados que demuestren claramente la superioridad de un esquema en particular¹⁹. **Nivel de evidencia 2+**.

Como primera línea de tratamiento de rescate son frecuentemente utilizadas combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada, como el platino y la citarabina, en esquemas como DHAP²⁰, ASHAP²¹, o ESHAP²², o los basados en ifosfamida, como el ICE²³ o el MINE²⁴, demostrando que son eficaces (tasas de respuestas hasta del 88%) y buenos movilizadores. La gemcitabina, bien como agente único o en combinación con ifosfamida, vinorelbina (IGEY) o platino (GEMOX), ha demostrado ser eficaz y segura en estudios fase II²⁵⁻²⁸. **Nivel de evidencia 2+**.

Las combinaciones de QT convencional intensiva, como el DexaBEAM, y el Mini-BEAM también proporcionan un índice de respuestas del 80% pero con alta toxicidad y una pobre capacidad de movilización al contener fármacos que dañan la célula madre como el melfalán y la carmustina, por lo que han caído en desuso^{29,30}. **Nivel de evidencia 2+**.

El BV está actualmente autorizado para tratamiento de LH refractario o en recaída tras al menos dos tratamientos de QT previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia

no constituyen una opción terapéutica y en el LH en recaída tras TAPH. En el estudio fase II que dio lugar a su aprobación se incluyeron 102 pacientes con LH clásico en recaída tras TAPH y se alcanzaron un 75% de respuestas, 34% RC, con una mediana de SLP de 5,6 meses. El efecto adverso más común fue la neuropatía periférica sensitiva³¹. Tras una mediana de seguimiento de 3 años, la mediana de SLP y SG fue de 9,3 y 40 meses respectivamente³². **Nivel de evidencia 1+**. Estudios posteriores en los que BV se ha usado en pacientes con LH refractario o en recaída y no candidatos a TAPH han dado resultados similares. **Nivel de evidencia 2+**.

Dada su alta eficacia y aceptable toxicidad, BV ha sido administrado junto con QT ya sea secuencialmente o en combinación, con el objetivo de aumentar las respuestas PET negativas antes del TAPH³³⁻³⁶. El uso de BV en asociación con QT no está aún autorizado por las autoridades reguladoras. Dos estudios fase II han explorado el uso secuencial de BV seguido de QT. Los pacientes recibieron entre 2 y 6 ciclos de BV como tratamiento de rescate de primera línea seguido de QT solo en aquellos casos en los que no se obtuvo RC PET negativa. Un 27% y un 35%, respectivamente en cada estudio, de los pacientes alcanzaron RC con BV en monoterapia, cifra que se incrementó hasta el 64% y 76% tras la QT³³⁻³⁴. Los pacientes con PET negativa pre-trasplante presentaron una SLP a los 3 años >75%. **Nivel de evidencia 2-**. Los datos de BV en combinación con QT también proceden de estudios fase I-II. La combinación de BV con bendamustina ha mostrado una alta eficacia con una tasa de RC PET negativa del 76% y una SLP del 75%³⁵. En el ensayo clínico fase I-II de GELTAMO en el que se combina BV con ESHAP y en el que se incluyeron 66 pacientes, la TRG fue del 95% y la RC del 71%³⁶. Ambos estudios han reportado una adecuada movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. El uso de BV en combinación con QT en el tratamiento de rescate del LH no se encuentra aún aprobada por las autoridades reguladoras. **Nivel de evidencia 2-**.

Otros fármacos que se utilizan en monoterapia o en combinación y habitualmente como segunda línea de rescate o posteriores son bendamustina, lenalidomida y everolimus³⁷⁻³⁹. En un estudio fase II, bendamustina mostró una tasa de respuesta global del 53%, con 33% de RC, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses³⁷. Las tasas de respuesta para lenalidomida y everolimus en series cortas de pacientes son del 19 y 47%, respectivamente^{38,39}. Ninguno de estos fármacos está aprobado en la actualidad para el tratamiento del LH. **Nivel de evidencia 2+**.

Se recomienda el uso de esquemas de QT de rescate poco tóxicos que permitan la máxima reducción del tumor y faciliten la movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. **Grado de recomendación A.**

No existe un esquema estándar como QT de rescate, aunque las combinaciones

con platino y citarabina y los esquemas con gemcitabina presentan buenos resultados. **Grado de recomendación C.**

El uso de BV en monoterapia está indicado en el tratamiento de LH refractario o en recaída tras al menos dos tratamientos de QT previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica y en el LH en recaída tras TAPH. **Grado de recomendación B.**

4.2.2. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH)

Aunque no existe ningún ensayo clínico prospectivo aleatorizado que haya demostrado beneficio en la SG, el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con LH que fallan al tratamiento de primera línea y que presentan una adecuada función orgánica y estado general conservado, es la QT de rescate seguida de TAPH en aquellos pacientes con enfermedad quimiosensible. Ello se fundamenta en dos estudios prospectivos aleatorizados que demostraron un beneficio significativo en términos de tiempo libre de fallo de tratamiento para los pacientes tratados con TAPH, con respecto a los tratados solo con QT convencional^{40,41}. **Nivel de evidencia 1+**. Por otro lado, los avances realizados en la terapia de soporte en TAPH han sido determinantes en el descenso de la tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento, siendo actualmente inferior al 5%.

Numerosos estudios retrospectivos con gran número de pacientes han reportado resultados favorables con el TAPH aunque suelen mezclar pacientes en recaída y refractarios. En general, la SLP varía entre el 50-60% y la SG entre 50-80% para los pacientes con LH trasplantados en recaída^{6,8-10,13,14}. Los pacientes con LH primariamente resistente también parecen beneficiarse del TAPH, aunque en menor medida, con tasas de SLP del 40-45% y SG del 30-70%⁴²⁻⁴⁶. **Nivel de evidencia 2++**. Un reciente metaanálisis sobre el papel del TAPH en pacientes con LH refractarios o en recaída tras la primera línea de tratamiento concluyó que el TAPH mejora la SLP en comparación con la QT. También indicó una tendencia positiva en relación a la SG aunque son necesarios más estudios para detectar un efecto significativo⁴⁷. **Nivel de evidencia 1-**.

Todo ello ha contribuido a que el TAPH sea recomendado en todas las guías internacionales como la terapia de rescate de elección en los pacientes con LH que fracasan al tratamiento de primera línea⁴⁸⁻⁵⁰.

Tal y como se ha comentado previamente, el principal factor pronóstico postrasplante es el estatus de remisión del LH previo al procedimiento. Se han sugerido diversas estrategias para mejorar los resultados del TAPH incluyendo el tratamiento adaptado a la PET, intensificación del acondicionamiento, RT antes o después del TAPH, doble

TAPH y tratamiento de consolidación tras el TAPH.

No existen estudios prospectivos aleatorizados que comparen los diferentes esquemas de altas dosis de QT o acondicionamiento previo al TAPH. La irradiación corporal total se desaconseja por su mayor toxicidad e incidencia de neoplasias secundarias⁴⁴. El esquema de acondicionamiento BEAM es el más utilizado^{51,52}. Alternativas a BEAM son ciclofosfamida, carmustina, etopósido -CBV-⁵³ o los esquemas basados en busulfán, ciclofosfamida y etopósido⁵⁴, todos ellos con SLP en torno al 50%. **Nivel de evidencia 2-**.

La adición de QT secuencial intensiva antes del acondicionamiento no tiene un beneficio claro. En un estudio multicéntrico realizado en 284 pacientes con LH en primera recaída quimiosensible, los pacientes se aleatorizaron a recibir acondicionamiento con BEAM y TAPH o dosis altas secuenciales de ciclofosfamida, metotrexato y etopósido antes del BEAM y TAPH. La SLP a tres años fue similar en los dos grupos, pero los pacientes tratados con el esquema intensificado presentaron más toxicidad y violaciones del protocolo.⁵⁵ **Nivel de evidencia 1+**.

El trasplante autólogo doble o en tándem se ha sugerido como una alternativa eficaz para los pacientes con LH de muy alto riesgo: refractarios primarios, en recaída precoz o con estadio avanzado. Varios estudios han demostrado que este procedimiento es factible y que mejora la SG⁵⁶⁻⁵⁸. En un estudio prospectivo del GELA con un diseño de tratamiento adaptado al riesgo, se compararon los resultados de 150 pacientes en primera recaída de alto riesgo que recibieron un doble trasplante frente a 95 pacientes de riesgo intermedio que recibieron un solo TAPH. Las tasas de supervivencia libre de fallo y la SG a los 5 años fueron del 46% y 57% respectivamente en los pacientes de alto riesgo con doble trasplante, frente al 73% y 85% de los pacientes de riesgo intermedio con un solo trasplante. El doble trasplante, aunque con una toxicidad no desdeñable, proporcionó una SG del 46% a 5 años en los pacientes quimiorresistentes, superior al 30% reportado previamente en este subgrupo de tan alto riesgo⁵⁹. **Nivel de evidencia 2-**.

BV ha sido utilizado como consolidación post-TAPH en aquellos pacientes con alto riesgo de recaída (quimiorrefractarios primarios, recaída <1 año fin tratamiento de 1ª línea y/o afectación extranodal)⁶⁰. El ensayo clínico fase III AETHERA incluyó 329 pacientes que recibieron BV (16 ciclos) vs. placebo post-TAPH. Se observó una mejoría significativa de la SLP para el grupo de BV (mediana de 42,9 meses para BV y de 24,1 meses para el grupo placebo), con una SLP estimada a 2 años en revisión independiente de 63% y 51% para BV y placebo, respectivamente. Se identificaron 5 factores predictivos de SLP en este estudio: duración de la remisión inicial <1 año, respuesta inferior a RC con la última terapia de rescate, afectación extranodal en el

momento de la recaída, presencia de síntomas B en la recaída y la necesidad de más de una línea de tratamiento para alcanzar quimiosensibilidad^{61,62}. **Nivel de evidencia 1+**.

El TAPH es el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o refractariedad quimiosensible tras primera línea de tratamiento. **Grado de recomendación A.**

El esquema de acondicionamiento para el TAPH recomendado es el BEAM. **Grado de recomendación B.**

La QT secuencial intensiva no se recomienda como esquema de acondicionamiento. **Grado de recomendación B.**

BV está aprobado como consolidación post-TAPH en pacientes quimiorrefractarios o de muy alto riesgo de recaída (2 o más factores pronósticos adversos según ensayo AETHERA). **Grado de recomendación B.**

4.2.3. Radioterapia en el tratamiento de rescate

La RT puede tener algún papel en pacientes muy seleccionados con recaída localizada que presenten comorbilidad que contraindiquen la QT de rescate y TAPH. En un análisis retrospectivo del GHSG de 100 pacientes con LH en recaída localizada sin factores pronósticos adversos tratados solo con RT, un 77% alcanzaron una RC, con una SLP y SG a los 5 años del 28% y del 51% respectivamente⁶³. **Nivel de evidencia 2+**.

La RT es utilizada también como tratamiento complementario a la QT de rescate pre-TAPH o post-TAPH en pacientes con enfermedad residual localizada⁷.

La IF-RT puede emplearse en pacientes con recaída localizada y/o con comorbilidad que impidan el tratamiento de rescate con QT y TAPH. **Grado de recomendación C.**

La IF-RT puede emplearse como tratamiento complementario de la QT de rescate pre-TAPH o post-TAPH en pacientes con enfermedad residual localizada. **Buena práctica clínica.**

4.3. PROGRESIÓN TRAS EL TAPH

Los pacientes que progresan tras un TAPH tienen muy mal pronóstico con una mediana de supervivencia inferior a los dos años⁶⁴. En un estudio de registro del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica (EBMT) con 511 pacientes en recaída post-TAPH, los factores predictivos para la SG fueron la recaída

precoz, estadio IV, enfermedad voluminosa, mal estado general y edad <50 años. La SG a 5 años fue del 12% para los pacientes con >1 factor frente al 37% y 62% en los pacientes con uno o ninguno¹².

Las opciones terapéuticas actuales incluyen BV, nivolumab, pembrolizumab, aloTPH, QT, RT, fármacos experimentales y tratamiento paliativo.

BV está indicado en el tratamiento del LH en recaída o refractario tras TAPH, siendo la mediana de SLP y SG fue de 9,3 y 40 meses, respectivamente. En el seguimiento a 5 años del ensayo pivotal un 9% de los pacientes continuaba en RC sin haber requerido tratamiento adicional^{161,62}. **Nivel de evidencia 2+**.

Los inhibidores del PD-1, nivolumab y pembrolizumab, han demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con LH recaído/refractario tras TAPH y BV en ensayos clínicos fase I y II⁶⁵⁻⁶⁹. La TRG de nivolumab fue de 72%, con 27% de RC y un perfil aceptable de toxicidad en el que destacan los efectos adversos inmunomediados (endocrinopatías, neumonitis, colitis y hepatitis)⁶⁶⁻⁶⁸. Los resultados de eficacia y seguridad de pembrolizumab en el mismo contexto son similares, con una TRG del 69% y 22% de RC^{68,69}. Actualmente, nivolumab está aprobado en nuestro país para el tratamiento del LH en recaída o refractario tras TAPH y BV. Pembrolizumab a su vez ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de LH recaído tras 2 líneas de tratamiento (con o sin TAPH) y BV. **Nivel de evidencia 2+**.

El efecto real de estos fármacos sobre la SLP de los pacientes es aún desconocido y requiere de mayor seguimiento. Es por ello que muchos autores consideran el uso de BV o de inhibidores de PD-1 como un tratamiento puente al aloTPH, sobre todo en pacientes jóvenes.

BV es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH. Grado de recomendación B.

Nivolumab es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH y tras BV. Grado de recomendación B.

La capacidad curativa del aloTPH en el LH deriva no únicamente de la citorreducción causada por la QT, sino también del potencial efecto injerto antilinfoma mediado por el sistema inmune del donante⁷⁰⁻⁷³. Los resultados iniciales del aloTPH con acondicionamiento mieloablativo en pacientes con LH refractarios o en recaída fueron desalentadores, debido a unas tasas de mortalidad relacionada con el trasplante (MRT) superiores al 50%^{73,74}. **Nivel de evidencia 2+**.

La introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR) ha permitido disminuir significativamente las tasas de MRT manteniendo el efecto injerto contra linfoma, y haciendo accesible el aloTPH a pacientes con TAPH previo, con comorbilidad o con edad avanzada^{72,75-77}. En el estudio del registro EBMT con 285 receptores de aloTPH con AIR la MRT, la SG y SLP fueron del 21%, 43% y 25%, respectivamente. Los pacientes con LH quimiorrefractario en el momento del trasplante presentaron peor SG, SLP y mayor mortalidad. La edad >45 años y el mal estado general fueron también factores pronósticos adversos. El desarrollo de enfermedad de injerto contra receptor (EICR) crónica se asoció a una menor recaída⁷⁸. **Nivel de evidencia 2+**.

No existe ningún estudio que compare directamente el aloTPH con otras estrategias terapéuticas. En un estudio retrospectivo con 185 pacientes que progresaron tras un TAPH se compararon los resultados de los pacientes con donante HLA idéntico con aquellos sin donante disponible. La SLP y la SG a los 2 años fueron significativamente mejores en el grupo con donante (39% vs. 14% y 66% vs. 42% respectivamente)⁷⁹. Este estudio sugiere por lo tanto, un beneficio del aloTPH en comparación con otros tratamientos. **Nivel de evidencia 2-**. En una serie de 76 pacientes con LH en recaída de muy alto riesgo la estrategia consistió en realizar un aloTPH incluyendo alemtuzumab para depleción in vivo de linfocitos T e infusión de linfocitos del donante en caso de quimera mixta o recaída. La SG y la SLP a 4 años fue del 64% y del 59% respectivamente⁸⁰.

Los resultados del mayor estudio prospectivo fase II publicado hasta la fecha que incluye 78 pacientes con una mediana de seguimiento de 4 años muestra una mortalidad del 15% al año. La recaída fue la principal causa de fracaso del tratamiento. La SLP fue del 48% a un año y 24% a los 4 años. El desarrollo de EICR crónica se asoció con menor tasa de recaídas y mejor SLP. Los pacientes trasplantados en RC tuvieron mejor pronóstico. En este estudio, la SG fue del 43% a los 4 años⁸¹. **Nivel de evidencia 2-**.

Finalmente, un metaanálisis analizó los resultados del aloTPH en 1.850 pacientes⁸². Las estimaciones de la SLP a 3 años fueron del 31% y de SG del 50%. En el análisis de regresión se observó una disminución del 5-10% de la MRT y de las recaídas, así como una mejoría del 15-20% en la SLE y SG en los estudios posteriores al año 2.000 con respecto a los previos. La obtención de RC antes del trasplante se asoció con una SLE y una SG significativamente mejor. **Nivel de evidencia 2-**.

La accesibilidad al aloTPH ha aumentado significativamente con la introducción del trasplante haploidéntico basado en el uso de altas dosis de ciclofosfamida postrasplante como profilaxis de la EICR. Recientemente se han publicado los

resultados de un estudio retrospectivo comparando los resultados del aloTPH de donante haploidéntico (n=98) vs. hermano HLA compatible (n=338) vs. donante no emparentado (n=273). La incidencia acumulada de MRT fue de 17%, 13% y 21%, respectivamente. La SG y SLP a dos años fue de 67% y 43% para el haploidéntico, 71% y 38% para el hermano HLA compatible, y 62% y 45% para el donante no emparentado, sin diferencias significativas. También se observó una tendencia a menor riesgo de EICR crónica en el haploidentico⁸³. **Nivel de evidencia 2-**.

BV también ha sido utilizado como terapia de rescate en pacientes que progresan tras aloTPH. En un estudio retrospectivo en 16 pacientes con LH en recaída post-alloTPH la TRG fue del 69% y de RC del 31%, con una toxicidad aceptable. La SLP y la SG a dos años fueron del 20% y 61% respectivamente⁸⁴.

La experiencia con el uso de inhibidores de PD-1 post-alloTPH es aún limitada. Dos estudios retrospectivos que incluyen un total de 20 y 31 pacientes han mostrado su eficacia, con una elevada TRG (95% y 77%, respectivamente) y una SLP al año en torno al 58%^{85,86}. En ambos estudios se advierte sobre el riesgo de reactivación de EICR (entre un 30% y un 55%). El uso de inhibidores de PD-1 previo al aloTPH estaría asociado a una incidencia mayor de EICR hiperagudo y de síndrome febril sensible al tratamiento con esteroides^{67,87}.

El aloTPH con acondicionamiento de intensidad reducida es una opción terapéutica aceptable para pacientes jóvenes en recaída tras el TAPH y que respondan al tratamiento de rescate. La inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos es altamente recomendable. **Grado de recomendación C.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Radford J, Illidge T, Barrington S. PET-Directed therapy for Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(4): 392.
2. Press OW, Li H, Schöder H *et al.* US intergroup trial of response-adapted therapy for stage III and IV Hodgkin lymphoma using early interim Fluorodeoxyglucose-Positron emission tomography imaging: Southwest Oncology Group S0816. *J Clin Oncol.* 2016;34(17): 2020-7.
3. Engert A. ABVD or BEACOPP for Advanced Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016; 34(11): 1167-69.
4. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Devizzi L, Balzarotti M, Soncini F, *et al.* Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *Journal of Clinical Oncology.* 1997 February 1, 1997;15(2):528-34.
5. Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, *et al.* Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *Journal of Clinical Oncology.* 1992 February 1, 1992;10(2):210-8.
6. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, *et al.* New Prognostic Score Based on Treatment Outcome of Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma Registered in the Database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2002 January 1, 2002;20(1):221-30.
7. Perales MA, Ceberio I, Armand P *et al.* American Society for Blood and Marrow Transplantation. Role of cytotoxic therapy with hematopoietic cell transplantation in the treatment of Hodgkin lymphoma: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):971-83.
8. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, Divine M, Andre M, Aoudjane M, *et al.* Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant.* 1997 Jul;20(1):21-6.
9. 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 February 1, 2001;97(3):616-23.
10. Sureda A, Constans M, Iriondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, *et al.* Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2005 Apr;16(4):625-33.
11. Hahn T, McCarthy PL, Carreras J, *et al.* Simplified validated prognostic model for progression-free survival after autologous transplantation for Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1740-4.
12. Martinez C, Canals C, Sarina B, *et al.* Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol* 2013; 24: 2430-34
13. Jabbour E, Hosing C, Ayers G, Nunez R, Anderlini P, Pro B, *et al.* Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2007 Jun 15;109(12):2481-9.
14. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, Maragulia JC, Vanak JM, Zelenetz AD, *et al.* Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2010 December 2, 2010;116(23):4934-7.
15. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016;95(5):695-706.

16. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, *et al.* Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
17. 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. *The Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
18. Brusamolino E, Carella AM. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*. 2007 January 1, 2007;92(1):6-10.
19. Byrne B, Gockerman J. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2007;12(2):156-67.
20. 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. *Annals of Oncology*. 2002 October 1, 2002;13(10):1628-35.
21. Rodriguez J, Rodriguez MA, Fayad L, McLaughlin P, Swan F, Sarris A, *et al.* ASHAP: A Regimen for Cytoreduction of Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease. *Blood*. 1999 June 1, 1999;93(11):3632-6.
22. Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, *et al.* ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Annals of Oncology*. 1999 May 1, 1999;10(5):593-5.
23. Moskowitz CH, Bertino JR, Glassman JR. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1999 Dec;17(12):3776-85.
24. Rodriguez MA, Cabanillas FC, Hagemester FB, McLaughlin P, Romaguera JE, Swan F, *et al.* A phase II trial of mesna/ifosfamide, mitoxantrone and etoposide for refractory lymphomas. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1995 Jul;6(6):609-11.
25. 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 January 1, 2007;92(1):35-41.
26. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, *et al.* Gemcitabine in the Treatment of Refractory Hodgkin's Disease: Results of a Multicenter Phase II Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 July 1, 2000;18(13):2615-9.
27. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Cioppa PD, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (RGIFOX), a new effective cytoreductive/mobilizing salvage regimen for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a pilot study. *Annals of Oncology*. 2006 May 2006;17(suppl 4):iv18-iv24.
28. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, *et al.* Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Annals of Oncology*. 2007 June 1, 2007;18(6):1071-9.
29. Josting A, Kätay I, Rueffer U, *et al.* Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol*. 1998 Mar;9(3):289-95.
30. Martin A, Fernandez-Jimenez MC, Caballero MD, Canales MA, Perez-Simon JA, Garcia de Bustos J, *et al.* Long-term follow-up in patients treated with Mini-BEAM as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's disease. *British journal of haematology*. 2001;113(1):161-71.
31. Younes A, Gopal AK, Smith SE, *et al.* Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2183-9.
32. Chen R, Gopal AK, Smith SE, *et al.* Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2016 Sep 22;128(12):1562-6.
33. Moskowitz AJ, Schöder H, Yahalom J, *et al.* 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, singlecentre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):284-92.
34. Chen R, Palmer JM, Martin P, *et al.* Results of a Multicenter Phase II Trial of Brentuximab Vedotin as Second-Line Therapy before Autologous Transplantation in Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2136-40.
35. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, Caimi P, Agura E. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018 Jul 5;132(1):40-8.
36. Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez AP, *et al.* Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Is a Highly Effective Combination for Inducing Remission in Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Prior to Autologous Stem Cell Transplant: A Trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood*. 2016;128:1109.
37. Moskowitz AJ, Hamlin PA Jr, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):456-60.
38. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K, Siegel MJ, Cashen AF. A phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Nov 10;118(19):5119-25.
39. Johnston PB, Pinter-Brown LC, Warsi G, White K, Ramchandren R. Phase 2 study of everolimus for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Exp Hematol Oncol*. 2018 May 11;7:12.
40. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, *et al.* Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993 Apr 24;341(8852):1051-4.
41. 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. *The Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
42. Andre M, Henry-Amar M, Pico J-L, Brice P, Blaise D, Kuentz M, *et al.* Comparison of High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation With Conventional Therapy for Hodgkin's Disease Induction Failure: A Case-Control Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 January 1, 1999;17(1):222.
43. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, *et al.* High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2003;97(11):2748-59.
44. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, *et al.* Autologous Stem-Cell Transplantation for Hodgkin's Disease: Results and Prognostic Factors in 494 Patients From the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 March 1, 2001;19(5):1395-404.
45. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Volpe AD, *et al.* High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation for Adult Patients With Hodgkin's Disease Who Do Not Enter Remission After Induction Chemotherapy: Results in 175 Patients Reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 October 1, 1999;17(10):3101-9.
46. Lazarus BHM, Rowlings PA, Zhang M-J, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, *et al.* Autotransplants for Hodgkin's Disease in Patients Never Achieving Remission: A Report From the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *Journal of Clinical Oncology*. 1999 February 1, 1999;17(2):534.
47. Rancea M, von Tresckow B, Monsef I, Engert A, Skoetz N. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: a systematic review with meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014 Oct;92(1):1-10.

48. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-5.
49. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, *et al*. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009 April 1, 2009;94(4):550-65.
50. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Mar;16(3):245-54.
51. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, *et al*. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood*. 1993 Mar 1;81(5):1137-45.
52. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, Garcia-Sanz R, Vazquez L, *et al*. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplantation*. 1997 Sep;20(6):451-8.
53. Benekli M, Smiley SL, Younis T, Czuczman MS, Hernandez-Ilizaliturri F, Bambach B, *et al*. Intensive conditioning regimen of etoposide (VP-16), cyclophosphamide and carmustine (VCB) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2008 Apr;41(7):613-9.
54. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, *et al*. Long-term Outcome of Hodgkin Disease Patients Following High-Dose Busulfan, Etoposide, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12(12):1343-9.
55. Josting A, Muller H, Borchmann P, Baars JW, Metzner B, Dohner H, *et al*. Dose Intensity of Chemotherapy in Patients With Relapsed Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 December 1, 2010;28(34):5074-80.
56. Fung HC, Stiff P, Schriber J, Toor A, Smith E, Rodriguez T, *et al*. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007 May;13(5):594-600.
57. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, Sarina B, Siracusano L, Nozza A, *et al*. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed Hodgkin's lymphoma: a monocenter prospective study. *Am J Hematol*. 2007 Feb;82(2):122-7.
58. Brice P, Divine M, Simon D, Coiffier B, Leblond V, Simon M, *et al*. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/GELA Study Group. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 1999 Dec;10(12):1485-8.
59. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, Divine M, Salles G, Bouabdallah R, *et al*. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 December 20, 2008;26(36):5980-7.
60. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell S, Rosenblatt JD, Savage KJ, *et al*. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30:2183-9.
61. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J. 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.
62. Moskowitz CH, Walewski J, Nademanee A, Masszi T, Agura E. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood*. 2018 Dec 20;132(25):2639-42.
63. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann J-P, Eich HT, Sieber M, *et al*. Salvage Radiotherapy in Patients With Relapsed and Refractory Hodgkin's Lymphoma: A Retrospective Analysis From the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 March 1, 2005;23(7):1522-9.
64. Moskowitz AJ, Perales MA, Kewalramani T, Yahalom J, Castro-Malaspina H, Zhang Z, *et al*. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2009 Jul;146(2):158-63.
65. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, *et al*. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-9.
66. Younes A, Santoro A, Shipp M *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.
67. Armand P, Engert A, Younes A, Fanale M, Santoro A. 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.
68. Armand P, Shipp MA, Ribrag V, *et al*. PD-1 Blockade with Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Safety, Efficacy, and Biomarker Assessment. *Blood*. 2015;126:584.
69. Chen R, Zinzani PL, Fanale MA. Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2125-32.
70. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1991 Feb 1;77(3):649-53.
71. Akpek Grn, Ambinder RF, Piantadosi S, Abrams RA, Brodsky RA, Vogelsang GB, *et al*. Long-Term Results of Blood and Marrow Transplantation for Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 December 1, 2001;19(23):4314-21.
72. Corradini P, Sarina B, Farina L. Allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2011 Feb;152(3):261-72.
73. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, Armitage JO, Gale RP, Champlin RE, *et al*. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1996 Feb;14(2):572-8.
74. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, Ernst P, Goldstone AH. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. Journal of Clinical Oncology*. 1996 April 1, 1996;14(4):1291-6.
75. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, *et al*. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *The Lancet*. 2005;365(9475):1934-41.
76. 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.
77. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, Witte Td, Dini G, *et al*. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone marrow transplantation*. 2009;45(2):219-34.
78. Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, *et al*. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb;94(2):230-8.

79. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM, *et al.* Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010 May 6, 2010;115(18):3671-7.
80. Peggs KS, Kayani I, Edwards N, Kottaridis P, Goldstone AH, Linch DC, *et al.* Donor lymphocyte infusions modulate relapse risk in mixed chimeras and induce durable salvage in relapsed patients after T-Cell Depleted Allogeneic Transplantation for Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 March 10, 2011;29(8):971-8.
81. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning (RIC-allo) in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (HL): final analysis of the HDR-Allo Protocol; a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas / Transplante de Medula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party (LWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310-7.
82. Rashidi A, Ebadi M, Cashen AF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2016 Apr;51(4):521-8.
83. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3425-32.
84. Carlo-Stella C, Ricci F, Dalto S, Mazza R, Malagola M. Brentuximab vedotin in patients with Hodgkin lymphoma and a failed allogeneic stem cell transplantation: results from a named patient program at four Italian centers. *Oncologist*. 2015 Mar;20(3):323-8.
85. Herbaux C, Gauthier J, Brice P, *et al.* Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;129(18):2471-8.
86. Haverkos BM, Abbott D, Hamadani M, Armand P, Flowers ME. PD-1 blockade for relapsed lymphoma post-allogeneic hematopoietic cell transplant: high response rate but frequent GVHD. *Blood*. 2017 Jul 13;130(2):221-8.
87. Merryman RW, Kim HT, Zinzani PL, Carlo-Stella C, Ansell SM. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017 Mar 9;129(10):1380-8.

5. TRATAMIENTO DEL LH CON PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR

Dr. Ramón García Sanz y Dra. Araceli Rubio Martínez

5.1. Caracterización y clasificación

El LH con predominio linfocítico nodular (LH-PLN) es un subtipo histológico con características patológicas y clínicas diferentes al LH clásico y supone el 5% de todos los casos^{1,2}. El predominio masculino es superior en este tipo de linfomas (~75%) y la edad media es menor entre los varones respecto a las mujeres (40 vs. 50 años)³⁻⁵. Los pacientes suelen presentar estadios localizados con adenopatías periféricas y son poco frecuentes la presencia de síntomas B, masa voluminosa o afectación extraganglionar. Desde el punto de vista histopatológico se caracteriza por la infiltración por células tumorales que expresan CD20 y no expresan CD15 y CD30. En ocasiones puede haber dificultades diagnósticas ya que puede asemejarse al linfoma B rico en células T. Es importante realizar un diagnóstico certero, ya que se calcula que la mitad de los casos pueden haber sido diagnosticados erróneamente. El pronóstico de este tipo de linfoma es en general favorable, debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, existe un alto riesgo de transformación a linfoma no Hodgkin (LNH) agresivo^{6,7}.

5.2. Opciones terapéuticas del LH-PLN

El LH-PLN es una entidad infrecuente, por lo que no existen hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados y pocos estudios prospectivos que ayuden a establecer recomendaciones terapéuticas. Las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) 2018 y NCCN 2018 establecen recomendaciones basadas principalmente en estudios retrospectivos y una minoría prospectivos^{8,9}.

Aunque la EMA no ha aprobado el uso de rituximab en el tratamiento del LH-PLN, creemos conveniente no excluir este fármaco del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del LH-PLN, especialmente si tenemos en cuenta los últimos resultados publicados^{3,10-13}. Actualmente no existe tratamiento estándar por ausencia de ensayos clínicos.

5.2.1. Estadio I-II sin factores de riesgo

La resección completa del tumor en pacientes con enfermedad localizada (IA sin factores de mal pronóstico) puede ser una adecuada opción terapéutica. En población pediátrica el uso de tratamiento adicional a la cirugía no ha demostrado mejoría de la SG, ya que los pacientes que recaen pueden ser rescatados satisfactoriamente¹⁴. La situación es más controvertida en el caso de los adultos; mientras que en el estudio

de Biasoli *et al.* no se observaron diferencias entre añadir a la exéresis tratamiento o no, en un estudio posterior del mismo grupo con 164 pacientes (83% de ellos en estadios localizados) el tratamiento adicional con RT o con terapia combinada QT+RT mejoró la SLP¹⁵. Los resultados de este estudio también muestran una elevada tasa de RC con rituximab en monoterapia, sin embargo la SLP fue significativamente inferior a la inmuno-QT o la terapia combinada QT-RT¹⁴. Las recientes guías ESMO 2018 y NCCN 2018 proponen RT en monoterapia para los estadios IA sin factores de mal pronóstico y manejo similar al LH clásico en el resto de estadios¹⁶.

De acuerdo por lo tanto con dichos estudios, en la actualidad el tratamiento con IF-RT afecto 30 Gy es considerado el tratamiento estándar. La SG a los 10 años es del 85-100% con una tasa de fallo de tratamiento entre el 20 y el 35%. **Nivel de evidencia 2++.**

El uso de tratamiento combinado QT + RT es aún materia de debate. En un estudio retrospectivo publicado por Savage *et al.* utilizando la base de datos de la BCCA el grupo de pacientes que recibieron terapia combinada o QT (ABVD + RT, n=52, y ABVD solo, n=14) tuvieron mejor SLP que los tratados solo con RT (n=32)¹⁷. Otros estudios de registro no han conseguido demostrar un beneficio del tratamiento combinado^{18,19}, si bien, son estudios que incluyen un número relativamente pequeño de pacientes, usando esquemas de QT heterogéneos y diversos criterios de selección para indicar la QT.

Si bien el empleo de rituximab está muy extendido en la práctica clínica, la información publicada sobre su uso en monoterapia es muy limitada y por lo tanto no recomendable fuera de ensayos clínicos. En el estudio fase II de Eichenauer *et al.* del GHSG, 28 pacientes con LH-PLN en estadio IA fueron tratados con rituximab²⁰. Todos ellos respondieron al tratamiento (86% RC) con una SG del 100% tras una mediana de seguimiento de 43 meses. La SLP fue del 81% a los 36 meses. Sin embargo, el mismo grupo desaconseja este tratamiento en una revisión de 2015, ya que la tasa de recaída fue superior a la QT o al tratamiento combinado²¹. Hay otro estudio fase II del grupo de Stanford que incluyó 39 pacientes, pero tanto la serie como las opciones terapéuticas fueron tan heterogéneas que la única conclusión fue que aunque las respuestas eran frecuentes, no eran duraderas en la mayoría de los pacientes, si bien una minoría significativa experimentó remisiones de 5 años¹⁰. **Nivel de evidencia 2+.**

En el LH-PLN en estadio localizado sin factores de riesgo se recomienda tratamiento con RT 30 Gy. **Grado de recomendación C.**

5.2.2. Estadios I-II con factores de riesgo y estadios III-IV

En los pacientes con LH-PLN en estadios localizados con factores de riesgo o en estadios avanzados se recomienda realizar tratamiento con QT + RT como en el LH clásico^{8,9}. **Nivel de evidencia 2++.**

La adición de rituximab a la QT es muy prometedora, pero todavía no hay datos suficientes para recomendarlo. El trabajo de Stanford evaluó el empleo de rituximab en monoterapia en diversos estadios y líneas terapéuticas¹⁰. Aunque el 100% de los pacientes responde, las recaídas son constantes, por lo que los resultados no avalaron su capacidad curativa pero sí su exploración en combinaciones. Recientemente se han publicado los datos de un estudio fase II con R-CHOP en 27 pacientes de nuevo diagnóstico¹². Nuevamente, la respuesta fue del 100% (89% completas), con una SLP a los 5 y 10 años del 89% y 59%, respectivamente. Estos resultados solo pueden ser calificados como excelentes, aunque el número de casos y el seguimiento (6,7 años) son aún pequeños. A estos datos podemos añadir los de R-ABVD que, pese a que son series pequeñas evaluadas de forma retrospectiva, tienen unos datos tan buenos o incluso mejores que los del R-CHOP^{4,11,13}. **Nivel de evidencia 2+.**

En el LH-PLN en estadio localizado con factores de riesgo o en estadios avanzados se recomienda el mismo tratamiento del LH clásico. **Grado de recomendación C.**

No existe consenso en cuanto al uso de rituximab, considerándose una opción de tratamiento en estos pacientes preferiblemente en combinación con QT. **Buena práctica clínica.**

La combinación R-CHOP se considera una opción de tratamiento adecuada. **Grado de recomendación C.**

5.3. Tratamiento de las recaídas

En los pacientes que recaen es altamente recomendable realizar una nueva biopsia ganglionar para descartar transformación histológica. El tratamiento depende de múltiples factores tales como la edad, el tratamiento inicial, la duración de la respuesta, el estado general del paciente, el estadio de la enfermedad y la presencia o no de comorbilidad.

Si el paciente fue tratado solo con escisión tumoral y la recaída es localizada en la misma ubicación puede ser apropiado administrar únicamente RT. Si el paciente fue tratado únicamente con RT, se recomienda QT o QT+RT.

La experiencia publicada con QT de rescate y TAPH es muy escasa y con resultados

controvertidos, pero la más empleada en la rutina clínica^{8,9,22}. Rituximab en monoterapia o en combinación es una opción terapéutica en estos pacientes^{8,9}.

En un análisis del GHSG, 99 pacientes con LH-PLN en situación de recaída o refractariedad al tratamiento de primera línea fueron analizados²³. Los tratamientos de rescate consistieron en rituximab o RT en 37%, QT + rituximab + RT en 27% y altas dosis de QT seguido de TAPH en 31%. La SLP y SG a 5 años fueron del 74% y 97%, 68% y 78%, y 85% y 90%, respectivamente para cada grupo de tratamiento. Los pacientes que no recibieron ningún tratamiento (4%) tuvieron mala evolución con SLP <30% a los 6 meses. Estos datos nos indican que los distintos tipos de tratamiento ofrecen similares resultados y que el tratamiento a administrar puede ir determinado por el recibido previamente en cada paciente en particular²³.

En el LH-PLN en recaída se recomienda siempre que sea posible realizar biopsia de confirmación. Grado de recomendación 2++.

Las opciones de tratamiento incluyen:

- QT convencional, RT o su combinación
- QT de rescate y TAPH
- Anti-CD20 con o sin QT

Grado de recomendación 2-.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and Outcomes of Patients With Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma Versus Those With Classical Hodgkin Lymphoma: A Population-Based Analysis. *International J Radiat Oncol, Biol, Phys* 2015;92:76-83.
2. Savage KJ, Mottok A, Fanale M. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Semin Hematol* 2016;53:190-202.
3. Molin D, Linderoth J, Wahlin BE. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in Sweden between 2000 and 2014: an analysis of the Swedish Lymphoma Registry. *Br J Haematol* 2017;177(3):449-56.
4. Shivarov V, Ivanova M. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in USA between 2000 and 2014: an updated analysis based on the SEER data. *Br J Haematol*. 2018 Sep;182(5):727-30.
5. Strobbe L, Valke LL, Diets IJ, van den Brand M, Aben K, Raemaekers JM, *et al*. A 20-year population-based study on the epidemiology, clinical features, treatment, and outcome of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Ann Hematol*. 2016; 95(3):417-23.
6. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):793-9
7. Szychot E, Shankar A, Haider A, Ramsay A. Variant histology nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a route to transformation? *Br J Haematol*. 2018;181(3):403-6.
8. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, *et al*. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(3):245-54.
9. Eichenauer DA, Aleman BMP, Andre M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, *et al*. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (Supplement 4): iv19-iv29.
10. Advani RH, Horning SJ, Hoppe RT, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, Bartlett NL. Mature results of a phase II study of rituximab therapy for nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014; 32(9):912-8.
11. Della Pepa R, Picardi M, Giordano C, Zacheo I, Pugliese N, Cerchione C, *et al*. Rituximab in a risk-adapted treatment strategy gives excellent therapeutic results in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2018;182(5):715-8.
12. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2017;130(4):472-7.
13. Garcia S, Harel S, Amorim S, Bouabdallah R, Thieblemont C, Brice P. Rituximab-ABV(D) for patients with Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma ineligible for radiation therapy. *Br J Haematol*. 2016;175(4):735-7.
14. Mauz-Körholz C, Lange T, Hasenclever D, Burkhardt B, Feller AC, Dörffel W, *et al*. Pediatric Nodular Lymphocyte-predominant Hodgkin Lymphoma: Treatment Recommendations of the GPOH-HD Study Group. *Klin Padiatr*. 2015;227:314-21.
15. 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;116:631-9.
16. Lazarovici J, Dartigues P, Brice P, Obéric L, Gaillard I, Hunault-Berger M, *et al*. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: a Lymphoma Study Association retrospective study. *Haematologica*. 2015;100:1579-86.
17. Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood*. 2011;118:4585-90.

18. Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, Chronowski GM, Ha CS, Younes A, *et al.* European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1731-8.
19. Nogova L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Muller-Hermelink HK, Wingbermuhle K, *et al.* Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Annals of Oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2005 Oct;16(10):1683-7.
20. Eichenauer DA, Fuchs M, Plütschow A, Klimm B, Halbsguth T, Böll B, *et al.* Phase 2 study of rituximab in newly diagnosed stage IA nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2011 Oct 20;118(16):4363-5.
21. Eichenauer DA, Engert A. What Is the Role of Rituximab in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma? *Acta Haematol*. 2015;134(3):185-6.
22. 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;359: 2065-71.
23. Eichenauer DA, Plütschow A, Schröder L, Fuchs M, Böll B, von Tresckow B, *et al.* Relapsed and refractory nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: an analysis from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2018;132:1519-25.

6. SITUACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, EDAD AVANZADA Y VIH POSITIVO

Dr. Antonio Rueda Domínguez y Dra. Carmen Martínez Muñoz

En algunas situaciones tales como el embarazo, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o la edad avanzada, el paciente con LH requiere un manejo diagnóstico y terapéutico específico que puede diferir en algunos aspectos del descrito en los capítulos previos.

6.1. LH en pacientes embarazadas

El LH se diagnostica durante el embarazo en 1/1.000 a 1/3.000 mujeres embarazadas¹. Alrededor del 70% de los casos corresponden a estadios I-IIA asintomáticos o mínimamente sintomáticos. El subtipo histológico más frecuente es la esclerosis nodular y cabe destacar que el comportamiento clínico y el pronóstico son similares al del LH en la mujer no embarazada^{2,3}. Tras el diagnóstico la paciente debe ser cuidadosamente evaluada por un equipo multidisciplinar que incluya hematóncólogo, obstetra con experiencia en manejo de embarazos de alto riesgo y neonatólogo. En la tabla 1 se recogen los procedimientos a realizar en el momento del diagnóstico. El principio que debe guiar el proceso de estadificación del LH es la restricción de la utilización de las pruebas radiológicas al mínimo necesario^{4,5}. Se recomienda evitar la realización de TC o PET/TC, especialmente durante los primeros meses de la gestación. La realización de una radiografía de tórax, ecografía abdominopélvica y, en su caso una resonancia magnética (RM) sin gadolinio aportarán información suficiente para planificar el tratamiento⁵. Las exploraciones deben realizarse, en la medida de lo posible, de manera ambulatoria y con anestesia local. Si fuera preciso utilizar anestesia general para la biopsia ganglionar se recomienda realizar la biopsia de médula ósea en el mismo procedimiento quirúrgico. **Buena práctica clínica.**

Tabla 1. Procedimientos al diagnóstico de LH en la paciente embarazada

Procedimiento	Comentarios
Anamnesis	Presencia o no de síntomas B
Exploración física	
Biopsia ganglionar	
Biopsia de médula ósea	Solo si existen síntomas B o citopenias (leucocitos <4,0 x 10 ⁹ /L, Hb < 120 g/L o plaquetas < 125 x 10 ⁹ /L)
Hemograma y bioquímica completos	
Radiografía de tórax postero-anterior	Siempre con adecuada protección abdominal
Ecografía abdominal	Para identificar posibles adenopatías retroperitoneales
RM corporal	Si es posible, para el estadiaje radiológico

Los estudios que recogen el abordaje terapéutico de las pacientes embarazadas con LH son muy escasos y, en la mayoría se trata de serie retrospectivas o estudios con un tamaño muestral muy reducido^{2,3}. Las recomendaciones actuales establecen un tratamiento diferente dependiendo del estadio de la enfermedad y del periodo gestacional en el que se encuentre la paciente. **Nivel de evidencia 3.**

En estadios localizados de la enfermedad y durante el primer trimestre de gestación, el tratamiento del LH debe ser aplazado hasta el segundo trimestre del embarazo, con un seguimiento muy estricto de la aparición de síntomas o de signos de progresión de la enfermedad. Se ha descrito que más del 50% de las pacientes pueden llevar el embarazo a término sin tratamiento o con el uso de vinblastina o antraciclínicos en monoterapia, cuando la sintomatología clínica lo precise^{6,7}. Las pacientes que progresen con vinblastina pueden ser tratadas con ABVD durante el segundo y tercer trimestre^{1-4,8}. ABVD no se considera seguro durante el primer trimestre y no hay datos de tratamiento de embarazadas con Stanford V o BEACOPP. Sólo de forma excepcional y en aquellos casos limitados a una zona supradiaphragmática puede indicarse RT, ya que el feto va a sufrir exposición a la irradiación aunque se limiten los campos y se utilice una adecuada protección abdominal. **Nivel de evidencia 4.**

Cuando la paciente se encuentra en el segundo-tercer trimestre de gestación, se puede retrasar el tratamiento en aquellas pacientes asintomáticas en estadios I-IIA supradiaphragmáticos con enfermedad estable y fácilmente monitorizable⁸⁻¹⁰. El resto de las pacientes en estadio localizado pueden ser tratadas con ABVD puesto que no se han descrito malformaciones fetales, aunque sí existe un aumento del riesgo de muerte fetal o neonatal, retraso del crecimiento intrauterino y de nacidos de bajo peso¹¹. Debido al efecto carcinógeno fetal (aumento del riesgo de leucemia y tumores sólidos durante la primera década de la vida), la RT complementaria debe descartarse y, en todo caso, aplazarse hasta la finalización del embarazo. **Nivel de evidencia 3.**

En estadios avanzados de la enfermedad y durante el primer trimestre, el aborto terapéutico seguido del tratamiento de QT estándar es la opción más aconsejable, sobre todo en aquellas pacientes con síntomas B, enfermedad voluminosa, infradiaphragmática o en franca progresión. Durante el segundo-tercer trimestre, las pacientes pueden recibir el tratamiento estándar con ABVD y es recomendable retrasar el parto al periodo no neutropénico. **Buena práctica clínica.**

Las pacientes deben ser estrechamente vigiladas por un equipo multidisciplinar que incluya: hemato-oncólogo, obstetra y neonatólogo. **Buena práctica clínica.**

Los procedimientos de estadificación deben adaptarse a la situación clínica, intentando minimizar la exposición radiológica fetal. **Grado de recomendación A.**

Durante el primer trimestre de embarazo, el tratamiento del LH en estadio localizado ha de aplazarse al segundo trimestre. Si está clínicamente justificado, puede utilizarse vinblastina en monoterapia y tener presente que el uso de ABVD o regímenes similares está contraindicado.

Durante el segundo-tercer trimestre, el tratamiento con ABVD es seguro y eficaz y puede llegar a aplazarse en pacientes asintomáticas con estadios I-IIA supradiaphragmáticos. **Grado de recomendación D.**

6.2. LH en pacientes con edad avanzada

Los pacientes con LH y edad avanzada, definida como edad cronológica de 60 años o más, constituyen una población muy heterogénea en cuanto a esperanza de vida, comorbilidad y estado funcional.

Entre el 10 y el 20% de los pacientes que se diagnostican de LH tienen >60 años. Varios estudios han mostrado que el pronóstico de estos pacientes es claramente inferior al de la población más joven (SG <50% vs. >80%), siendo especialmente adverso en aquellos en estadios avanzados o bien, independientemente del estadio de la enfermedad, en la población mayor a 70 años¹²⁻¹⁵. Ello se debe a múltiples factores tales como una mayor agresividad clínica del LH en el paciente anciano, comorbilidad, retraso en el diagnóstico, estadiaje incompleto, estadios avanzados al diagnóstico, distribución desfavorable de los subtipos histológicos (mayor frecuencia de celularidad mixta), adherencia inadecuada al tratamiento, imposibilidad de mantener las dosis de QT y/o RT protocolizadas, mayor toxicidad y mayor mortalidad tóxica. Especialmente llamativo es el riesgo de toxicidad grave inducida por bleomicina.

En los pacientes con LH y edad avanzada se recomienda realizar diagnóstico y estadiaje siguiendo los estándares de la población más joven, con la excepción de aquellos pacientes de manejo únicamente paliativo. Es muy importante evaluar adecuadamente las funciones cardíaca y pulmonar, otras comorbilidades, el estado funcional y realizar una Evaluación Geriátrica Exhaustiva (*Comprehensive Geriatric Assessment*) que permite la correcta evaluación de los pacientes de edad avanzada con cáncer¹⁶. Esta evaluación incluye el estado funcional, la función cognitiva, las

comorbilidades, el estado nutricional, social y psicológico e historial farmacológico, y nos permite estratificar a los pacientes en tres grupos: los candidatos a tratamiento estándar, los candidatos a tratamientos “adaptados” y los candidatos a tratamiento paliativo (pacientes frágiles). La incorporación de esta escala en el manejo de pacientes con LH podría ser de gran utilidad a la hora de seleccionar tratamientos y analizar los resultados de los mismos. **Buena práctica clínica.**

Opciones terapéuticas

En los últimos años existe un interés creciente en esta población de pacientes, y varios grupos de trabajo (*German Hodgkin Study Group, United States Intergroup, Italian Lymphoma Group, Study of Hodgkin in the Elderly/Lymphoma Database SHIELD UK Program*) han diseñado estrategias terapéuticas específicas.

Todas las series, la mayoría retrospectivas, coinciden en que la SG y SLE son inferiores a las de la población más joven y que la toxicidad, sobre todo hematológica, así como la mortalidad tóxica, son superiores.

Aunque el esquema ABVD es considerado el estándar de tratamiento en estadios iniciales sin factores de mal pronóstico, en los pacientes de más de 70 años y/o con comorbilidad y estatus funcional muy afectado, los resultados de ABVD son poco satisfactorios¹⁵. La administración de ABVD debe realizarse de forma muy cuidadosa y siempre tras una evaluación exhaustiva de la función cardiaca y pulmonar. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es menor del 50% o existe historia de insuficiencia cardiaca (NYHA >3), se debe utilizar una alternativa a la doxorubicina (aunque dos ciclos podrían ser seguros), como la sustitución por etopósido a dosis mielosupresoras equivalentes¹⁷. **Nivel de evidencia 3.** La bleomicina debe ser suspendida en pacientes que no toleren una caída del 30% en su función pulmonar basal¹⁷. Recientemente se ha demostrado que la suspensión de la bleomicina es segura en los pacientes que alcanzan una remisión completa evaluada por PET tras dos ciclos de tratamiento¹⁸.

Se han diseñado regímenes de QT específicos para pacientes mayores de 60 años como VEPEMB o PVAG (prednisona, vinblastina, adriamicina y gemcitabina)^{19,20}. Levis y cols. demostraron que la administración de tres ciclos de VEPEMB seguido de irradiación sobre campo afecto produce una excelente tasa de remisión en estadios iniciales, mientras que la administración de 6 ciclos en estadios avanzados fue efectiva y bien tolerada¹⁹. Resultados similares se comunicaron en el Reino Unido²¹. En 2016, el grupo italiano comunicó los resultados de un estudio aleatorizado que comparó VEPEMB con ABVD en 54 pacientes entre 65-80 años catalogados como no frágiles tras evaluación geriátrica exhaustiva²². Los resultados favorecieron a ABVD (supervivencia libre de enfermedad a 5 años: 70% vs. 48%), sin incremento en la toxicidad.

Los pacientes que requieren tratamiento de rescate presentan una mediana de supervivencia de 12 meses, con solo un tercio de los pacientes vivos a los 3 años²³. Sin embargo, la utilización de altas dosis de QT seguido de trasplante autólogo puede ser considerado en pacientes con recaída quimiosensible y buen estado de salud. El esquema BEAM obtuvo una SLP del 67% a 2 años con un 3% de muertes tóxicas²³.

En los pacientes con LH y edad avanzada debe realizarse una adecuada evaluación de la función cardiaca y pulmonar, así como una evaluación geriátrica exhaustiva. **Grado de recomendación C.**

En pacientes de 60 a 70 años sin comorbilidad significativa, la terapia recomendada es ABVD +/- RT. Sin embargo, en estadios avanzados, sobre todo en pacientes mayores de 70 años y con comorbilidad, cabe plantearse otros esquemas terapéuticos, siempre que sea posible dentro de estudios controlados. **Grado de recomendación D.**

Los pacientes que reciben bleomicina deben tener estrechamente monitorizada la función pulmonar. **Grado de recomendación A.**

La utilización de esquemas de QT específicos para pacientes mayores, como VEPEMB o PVAG, están asociados a menor toxicidad pero podrían ser menos efectivos en el control de la enfermedad. Solo deberían utilizarse en pacientes con contraindicación a recibir ABVD. **Grado de recomendación C.**

Al igual que ocurre con el tratamiento de primera línea del LH, el manejo de la recaída o progresión va a estar muy determinado por la edad del paciente, la comorbilidad y el estado funcional. La gran mayoría de pacientes reciben en esta circunstancia tratamiento paliativo. Existen diversos fármacos en monoterapia que ayudan al control de los síntomas tales como corticoides, vinblastina, bendamustina, gemcitabina, etopósido, clorambucilo o RT local. Para un grupo reducido y muy seleccionado de pacientes, aquellos menores de 70 años que realmente tengan un excelente estado general, cabe considerar un tratamiento de rescate (DHAP, IGEV, MINE, ESHAP, ICE, etc.) y posterior TAPH. En una serie reciente del grupo GELTAMO se compararon los resultados del TAPH de 42 pacientes >60 años con los de 79 entre 50 y 59 años. La SG y la SLP a 3 años fueron de 64% y 55%, respectivamente, sin diferencias entre grupos. Tampoco hubo diferencias en la toxicidad hematológica ni extrahematológica. En el estudio multivariado, los índices de comorbilidad HCT-CI (*Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index*) y CCI (*Charlson Comorbidity Index*) >1 ajustados por el estado de respuesta del LH se asociaron a peor supervivencia, sugiriendo que las comorbilidades tienen una influencia superior a la edad cronológica en los resultados del TAPH²⁴.

Salvo un pequeño número de pacientes de edad inferior a 70 años y sin comorbilidad relevante (HCT-CI y CCI <1) que pueden beneficiarse de un tratamiento de rescate seguido de TAPH, en la mayoría de los casos es recomendable tratamiento paliativo tras la recaída o progresión del LH. **Grado de recomendación C.**

Con el uso de HAART y un adecuado tratamiento de soporte, los pacientes VIH+ pueden tratarse con los mismos esquemas que la población general incluido el TAPH, en los casos en que esté indicado. **Grado de recomendación C.**

6.3. LH en pacientes VIH positivos

La incidencia de LH es 10 veces superior en pacientes VIH+ que en la población general, aunque ha disminuido en los últimos años²⁵. Presenta características diferenciales del resto de pacientes, tales como mayor frecuencia de las variantes histológicas celularidad mixta y depleción linfoide, de síntomas B (70-96%), de estadios avanzados (74-92%) y de afectación extraganglionar, sobre todo de médula ósea (40-50%), hígado (15-40%) y bazo (20%)²⁶.

Desde el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (HAART) se ha observado un aumento de la incidencia de LH. Por otro lado, el uso de HAART ha mejorado la supervivencia de los pacientes con linfomas al presentarse con menor agresividad clínica, reducir el riesgo de infecciones oportunistas y permitir los tratamientos más intensivos^{27,28}.

El tratamiento de los pacientes VIH+ con LH no está bien definido y a pesar del uso de terapia combinada la tasa de RC es inferior al de la población VIH- y la supervivencia es de 1,5 años. Diversos factores complican el manejo de estos pacientes: infecciones oportunistas, otras infecciones víricas como la hepatitis, daños orgánicos causados por el VIH o interacciones entre la QT y la HAART o la terapia de soporte. Debe prestarse especial atención a las interacciones farmacológicas y planificar un adecuado tratamiento de soporte que incluya profilaxis antibiótica, antifúngica y factores de crecimiento hematopoyético²⁹. No existen estudios aleatorizados aunque sí estudios fase II que indican que pueden ser tratados al igual que los pacientes sin VIH^{27,28}. El tratamiento debe combinar poliquimioterapia con HAART. Con un adecuado tratamiento de soporte, los regímenes estándar como ABVD o BEACOPP pueden ser administrados con seguridad³⁰⁻³². Aunque el pronóstico es peor que el de los pacientes VIH negativos, con esta estrategia se alcanzan supervivencias libre de progresión cercanas al 70% a los 5 años³⁰. **Nivel de evidencia 2+**.

Finalmente, en aquellos pacientes con LH VIH+ candidatos a TAPH varios estudios³³⁻³⁶ han demostrado que este procedimiento es factible y tiene los mismos resultados que en la población VIH-.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Curr Hematol Malig Rep* 2013; 8: 211-7.
2. Sagan D, Semczuk A, Lampka E. Combination chemotherapy for Hodgkin's lymphoma during pregnancy: Favorable outcome for mother and child. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2010; 36(4): 882-6.
3. Pereg D, Koren G, Lishner M. The treatment of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma in pregnancy. *Haematologica*. 2007 September 1, 2007;92(9):1230-7.
4. Connors JM. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008: 334-9.
5. Vermoolen MA, Kwee TC, Nievelstein RA. Whole-body MRI for staging Hodgkin lymphoma in a pregnant patient. *Am J Hematol* 2010; 85: 443.
6. Nisce LZ, Tome MA, He S, Lee BJ3rd, Kutcher GJ. Management of coexisting Hodgkin's disease and pregnancy. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 146-51.
7. Dilek I, Topcu N, Demir C, *et al*. Hematological malignancy and pregnancy: a single-institution experience of 21 cases. *Clin Lab Haematol* 2006; 28: 170-6.
8. Klepfish A, Schattner A, Shtalrid M, Shvide IL, Berrebi A, Bentwich Z. Advanced Hodgkin's disease in a pregnant HIV seropositive woman: favorable mother and baby outcome following combined anticancer and antiretroviral therapy. *Am J Hematol* 2000; 63: 57-8.
9. Zemlickis D, Lishner M, Degendorfer P, Panzarella T, Burke B, Sutcliffe SB, *et al*. Maternal and fetal outcome after breast cancer in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Mar; 166(3): 781-7.
10. Weisz B, Meirou D, Schiff E, Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2004 Oct; 4(5): 889-902.
11. Anselmo AP, Cavalieri E, Enrici RM, *et al*. Hodgkin's disease during pregnancy: Diagnostic and therapeutic management. *Fetal Diagn Ther* 1999; 14: 102-5.
12. Evens AM, Sweetenham JW, Horning SJ. Hodgkin lymphoma in older patients: an uncommon disease in need of study. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2008 Nov 15; 22(12): 1369-79.
13. Erdkamp FL, Breed WP, Bosch LJ, Wijnen JT, Blijham GB. Hodgkin disease in the elderly. A registry-based analysis. *Cancer*. 1992 Aug 15; 70(4): 830-4.
14. Engert A, Ballova V, Haverkamp H, Pfistner B, Josting A, Duhmke E, *et al*. Hodgkin's lymphoma in elderly patients: a comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005 Aug; 23(22): 5052-60.
15. Evens AM, Helenowski I, Ramsdale E, Nabhan C, Karmali R, Hanson B, *et al*. A retrospective multicenter analysis of elderly Hodgkin lymphoma: outcomes and prognostic factors in the modern era. *Blood*. 2012 January 19, 2012; 119(3): 692-5.
16. Extermann M. Geriatric assessment with focus on instrument selectivity for outcomes. *Cancer J* 2005; 11: 474-80.
17. Bachanova V, Connors JM. Hodgkin lymphoma in the elderly, pregnant, and HIV-infected. *Sem Hematol* 2016; 53: 203-8.
18. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, *et al*. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 374: 2419-29.
19. Levis A, Pietrasanta D, Anselmo AP, Ambrosetti A, Bertini M. Treatment of elderly Hodgkin's lymphoma patients. The experience of the Italian Lymphoma Intergroup. *Tumori* 2002; 88(1Suppl1): S29-31.
20. Böll B, Bredenfeld H, Görgen H, *et al*. Phase 2 study of PVAG (prednisone, vinblastine, doxorubicin, gemcitabine) in elderly patients with early unfavorable or advanced stage Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011; 118: 6292-8.
21. Proctor SJ, Wilkinson J, Jones G, *et al*. Evaluation of treatment outcome in 175 patients with Hodgkin lymphoma aged 60 years or over: The SHIELD study. *Blood* 2012; 119: 6005-15.
22. Zallio F, Tamiazzo S, Monagheddu C, *et al*. Reduced intensity VEPEMB regimen compared with standard ABVD in elderly Hodgkin lymphoma patients: results from a randomized trial on behalf of the fondazione italiana linfomi (FIL). *Br J Haematol* 2016; 172: 879-88.
23. Boll B, Goergen H, Arndt N, *et al*. Relapsed Hodgkin lymphoma in older patients: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4431-7.
24. Martínez C, Jorge AS, Pereira A, Moreno M, Núñez J, Gayoso J, *et al*. Comorbidities, not age, are predictive of survival after autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in patients older than 50 years. *Ann Hematol*. 2017 Jan; 96(1): 9-16.
25. Silverberg MJ, Lau B, Achenbach CJ, *et al*. Cumulative incidence of cancer among persons with HIV in north America: a cohort study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 507-18.
26. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA, *et al*. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006 December 1, 2006; 108(12): 3786-91.
27. Hentrich M, Marettta L, Chow KU, Bogner JR, Schurmann D, Neuhooff P, *et al*. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Annals of Oncology*. 2006 June 2006; 17(6): 914-9.
28. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, Berenguer J, Rubio R, Mahillo B, *et al*. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Feb; 92(2): 191-8.
29. Uldrick TS, Little RF. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood* 2015; 125: 1226-35.
30. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, *et al*. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47: 422-8.
31. Castillo JJ, Bower M, Brühlmann J, *et al*. Prognostic factors for advanced-stage human immunodeficiency virus-associated classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus combined antiretroviral therapy: a multi-institutional retrospective study. *Cancer* 2015; 121: 423-31.
32. Hartmann P, Rehwald U, Salzberger B, *et al*. BEACOPP therapeutic regimen for patients with Hodgkin's disease and HIV infection. *Ann Oncol* 2003; 14: 1562-9.
33. Diez-Martin JL, Balsalobre P, Re A, Michieli M, Ribera JM, Canals C, *et al*. Comparable survival between HIV+ and HIV- non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009 Jun 4; 113(23): 6011-4.
34. Re A, Michieli M, Casari S, Allione B, Cattaneo C, Rupolo M, *et al*. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009 Aug 13; 114(7): 1306-13.
35. Krishnan A, Molina A, Zaia J, Smith D, Vasquez D, Kogut N, *et al*. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005 Jan 15; 105(2): 874-8.
36. Zanet E, Taborelli M, Rupolo M, *et al*. Postautologous stem cell transplantation long-term outcomes in 26 HIV-positive patients affected by relapsed/refractory lymphoma. *AIDS* 2015; 29: 2303-8.

7. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO PLAZO

Dra. M. Elena Rámila Herrero, Dra. Montserrat Cortés Romera y Dra. Carmen Martínez Muñoz

7.1. Evaluación de la respuesta

Durante el tratamiento de QT de primera línea, es recomendable que el paciente sea visitado con una periodicidad quincenal-mensual para monitorizar tolerancia al tratamiento, controlar los efectos secundarios y evaluar la respuesta al mismo mediante la exploración física y analítica. Se recomienda realizar hemograma y bioquímica completa en cada visita. **Buena práctica clínica.**

Para evaluar la respuesta del LH una vez finalizado el tratamiento se recomienda el uso de la PET, la cual se ha convertido en la actualidad en la técnica estándar, al igual que para el estadiaje de la enfermedad al diagnóstico. El uso de la PET *interim* tras 2 o 3 ciclos de QT se está también incorporando de forma rápida en la toma de decisiones terapéuticas dirigidas a reducir la toxicidad y aumentar la eficacia del tratamiento. Se recomienda el uso de los criterios de respuesta publicados por Cheson *et al.*, y que utiliza la escala de Deauville para la interpretación de la PET¹.

Buena práctica clínica.

En la Tabla 1 se recogen los criterios usados para definir con el PET *interim* la respuesta completa metabólica, la respuesta parcial metabólica, la enfermedad estable y la enfermedad en progresión. En la Tabla 2 se recogen los correspondientes a la evaluación final de tratamiento.

Se recomienda usar los criterios de respuesta publicados por Cheson *et al.*
Buena práctica clínica.

Tabla 1. Criterios de Cheson *et al.* para la evaluación de la respuesta en la PET *interim*¹

Tipo de respuesta	Hallazgos en la PET <i>interim</i> (puntuación Deauville)
Respuesta metabólica completa	Puntuación 1, 2 Puntuación 3; probablemente representa una buena respuesta en la evaluación <i>interim</i> pero en estudios de desescalado de tratamiento puede ser preferible considerarla como inadecuada para evitar infratratamiento
Respuesta metabólica parcial	Puntuación 4 o 5 con reducción de la captación respecto de la basal
Enfermedad estable o no respuesta metabólica	Puntuación 4 o 5 sin disminución de la captación respecto de la basal

Enfermedad en progresión	Puntuación 4 o 5 con aumento de la captación respecto al basal y/o nuevos focos de captación de FDG compatibles con linfoma
ESCALA DE DEAUVILLE o 5-ps. • Puntuación 1: no captación • Puntuación 2: captación inferior o igual a mediastino • Puntuación 3: captación superior a mediastino pero inferior o igual a hígado • Puntuación 4: moderadamente superior a la captación hepática • Puntuación 5: marcadamente superior a la captación hepática y/o nuevas lesiones	

Tabla 2. Criterios de Cheson para la valoración de la respuesta al final del tratamiento¹

Tipo de respuesta	Respuesta basada en la PET-TC final de tratamiento (puntuación Deauville)	Respuesta basada en TAC
Respuesta completa	Masa residual de cualquier tamaño y puntuación 1-2. Una puntuación 3 debe ser interpretada de acuerdo con el contexto clínico y el pronóstico pretratamiento pero en muchos pacientes indica buen pronóstico/respuesta metabólica completa con terapia estándar. No captación medular.	Masas/ganglios linfáticos de <1,5 cm en su diámetro mayor. No afectación extralinfática. Normalidad del tamaño del hígado y bazo si estaban afectados.
Respuesta parcial	Puntuación 4 o 5 con reducción de la captación respecto al basal y masa residual de cualquier tamaño (pero no nuevas lesiones).	Disminución de >50% de la SPD de más de 6 ganglios afectados y/o la afectación extranodal y/o tamaño del bazo.
Enfermedad estable o no respuesta	Puntuación 4 o 5 sin disminución significativa de la captación respecto al basal.	Disminución de <50% del SPD de 6 ganglios afectados y la afectación extranodal pero sin otros criterios de progresión (no nuevas lesiones).
Enfermedad en progresión	Puntuación 4 o 5 con aumento de la intensidad de la captación respecto al basal y/o nuevos focos de captación de FG compatibles con linfoma.	Aparición de cualquier nueva lesión o aumento >50% del SPD de los ganglios afectados o esplenomegalia.
SPD: Suma del Producto de los Diámetros		

7.2. Seguimiento durante los cinco primeros años tras el tratamiento

Se recomienda realizar visitas periódicas, cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente. En la analítica debe incluirse hemograma y bioquímica completa (cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente) y determinación de la función tiroidea (hormona estimulante del tiroides (TSH) y tiroxina libre (T4L)) anualmente si el paciente fue tratado con RT cervical. **Buena práctica clínica.**

Hasta hace unos años se recomendaba el seguimiento mediante técnicas radiológicas, fundamentalmente TAC, durante un periodo de 2 a 3 años. Sin embargo, en los últimos años este abordaje ha sido puesto en duda por su falta de eficacia en detectar recaídas. Aunque los estudios son retrospectivos, en ellos la mayoría de las recaídas se fundamentaron en sospecha clínica²⁻⁴. Además, los pacientes son expuestos a una irradiación no despreciable con un papel potencial en el desarrollo de segundas neoplasias y el coste económico es elevado⁴⁻⁷. Por ejemplo, en el estudio de Pingali *et al.*, 174 pacientes fueron seguidos mediante TAC o PET de rutina mientras que en 67 pacientes se realizó TAC únicamente si existía un motivo clínico⁸. Si bien las recaídas se detectaron antes en el primer grupo (18 frente a 33 meses) no hubo diferencias en cuanto a número de recaídas detectadas, respuesta al tratamiento de rescate ni SG entre ambos grupos. Dann *et al.*, compararon retrospectivamente ambos abordajes de seguimiento⁹. En el grupo seguido mediante TAC o PET de rutina se detectaron un 13% de recaídas frente al 9% en el grupo en el que se realizó TAC o PET únicamente si existía sospecha clínica. El número de estudios radiológicos para detectar una recaída fue de 47 y 4,7 respectivamente. Pero, de nuevo, no hubo diferencias en la respuesta al tratamiento de rescate ni en la SG.

Así, en las diferentes guías clínicas publicadas en los últimos años la recomendación es un seguimiento clínico y una exploración física cuidadosa y realizar una prueba de imagen (TAC) si existe alguna sospecha clínica^{10,11}. **Grado de recomendación C.**

Seguimiento a los cinco años de fin de tratamiento de primera línea:

- Anamnesis y exploración física cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente. **Buena práctica clínica.**
- Hemograma y bioquímica completa cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 36 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente. Determinación de la función tiroidea (TSH y T4L) anualmente si RT cervical. **Buena práctica clínica.**
- No realizar pruebas de imagen de forma rutinaria, solo si sospecha clínica de recaída del LH. **Grado de recomendación C.**

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, *et al.* Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-68.
2. U. Petrausch, P. Samaras, P. Veit-Haibach, A. Tschopp, J. D. Soyka, A. Knuthet *al.* Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Annals of Oncology* 2010, 21: 1053-7.
3. Stephan D. Voss, Lu Chen, Louis S. Constine, Allen Chauvenet, Thomas J. Fitzgerald, Sue C. Kaste *et al.* Computed Tomography Imaging and Detection of Relapse in Intermediate- and Advanced-Stage Pediatric Hodgkin's Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 2635-40.
4. Gandikota N, Hartridge-Lambert S, Migliacci Yahalom J, Portlock CS, Schöder H. Very low utility of surveillance imaging in early-stage classic Hodgkin lymphoma treated with a combination of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and radiation therapy. *Cancer.* 2015 Jun 15; 121(12): 1985-92.
5. Chien SH, Liu CJ, Hu YW, Hong YC, Teng CJ, Yeh CM *et al.* Frequency of surveillance computed tomography in non-Hodgkin lymphoma and the risk of secondary primary malignancies: A nationwide population-based study. *Int J Cancer.* 2015 Aug 1; 137(3): 658-65.
6. Alfred Ian Lee, Dan S. Zuckerman, Annick D. Van den Abbeele, Suzanne L. Aquino, Diane Crowley, Christiana Toomey *et al.* Surveillance Imaging of Hodgkin Lymphoma Patients in First Remission. *Cancer* August 15, 2010; 3835-42.
7. Patel V, Buckstein M, Perini R, Hill-Kayser C, Svoboda J, Plastaras JP. Computed tomography and positron emission tomography/computed tomography surveillance after combined modality treatment of supradiaphragmatic Hodgkin lymphoma: a clinical and economic perspective. *Leuk Lymphoma.* 2013 Oct; 54(10): 2168-76.
8. Sai Ravi Pingali, Sarah W. Jewell, Luiza Havlat, Martin A. Bast, Jonathan R. Thompson, Daniel C. Eastwood *et al.* Limited Utility of Routine Surveillance Imaging for Classical Hodgkin Lymphoma Patients in First Complete Remission. *Cancer* July 15, 2014; 2122-9.
9. Eldad J. Dann, Leanne Berkahn, Tatiana Mashiach, Michael Frumer, Ariel Agur, Bridgett McDiarmid *et al.* Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *British Journal of Haematology,* 2014; 164: 694-700.
10. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.; ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3: 70-5.
11. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, *et al.* Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018; 16(3): 245-54.

8. COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Dr. Isidro Jarque Ramos

La morbimortalidad que se deriva de las complicaciones tardías del tratamiento del LH es uno de los aspectos más estudiados de esta enfermedad. En la Tabla 1 se clasifican las diversas complicaciones atendiendo a su gravedad potencial. En la Tabla 2 se especifican recomendaciones de seguimiento en función del tratamiento recibido por el paciente. Las anomalías del crecimiento en niños y adolescentes no son objeto de análisis en esta GPC.

Tabla 1. Posibles complicaciones tras el tratamiento del LH

Toxicidades	Trastorno asociado a
Toxicidades leves (suelen desaparecer a los 3 meses de finalizar el tratamiento)	
Disfunción endocrina (hipotiroidismo, hipomenorrea, amenorrea, disminución de la libido)	RT, QT
Inmunosupresión prolongada	LH, QT, RT, corticoides
Infecciones víricas (herpes simple, varicela-zóster, papilomavirus)	LH, QT, RT, corticoides
Toxicidades graves (pueden o no desaparecer a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Existe riesgo de cronificación)	
Fibrosis pulmonar	RT, bleomicina
Lesión miocárdica y problemas cardiovasculares	RT, antraciclina
Esterilidad	RT, QT
Infecciones oportunistas	Inmunosupresión prolongada
Astenia	Multifactorial
Problemas psicológicos	Multifactorial
Trastornos psicosociales	Multifactorial
Toxicidades potencialmente mortales (pueden aparecer a los pocos meses de finalizar el tratamiento o pasados muchos años)	
Leucemia aguda mieloblástica, síndrome mielodisplásico	QT, RT
Linfomas no Hodgkin	Desconocido
Tumores sólidos (cánceres de pulmón, mama y colon, sarcomas)	RT, QT con alquilantes
Sepsis fulminante	Esplenectomía, irradiación esplénica

Tabla 2. Recomendaciones específicas de seguimiento de supervivientes de LH según el tipo de terapia previa.

Antecedente	Recomendación
Irradiación cervical	Función tiroidea: TSH y T4L Detección precoz de nódulo/cáncer tiroideo: examen tiroideo anual Detección precoz de enfermedad arterial carotídea: examen anual de pulsos y soplos carotídeos, exploración neurológica anual, ecografía carotídea cada 10 años tras la finalización del tratamiento Salud dental: examen y limpieza cada 6 meses; tratamiento de soporte (sustitutos de saliva, agentes humectantes) Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados
Irradiación torácica	Detección precoz de factores de riesgo cardiaco: lípidos y tensión arterial anual, ecocardiograma cada 10 años tras la finalización del tratamiento Detección precoz de cáncer de mama anual, comenzando 8-10 años después de finalizar el tratamiento o a los 40 años de edad (lo que ocurra antes); mamografía y RM si se administró la RT entre los 10 y 30 años de edad Detección precoz de cáncer de pulmón: considerar técnicas de imagen en pacientes de alto riesgo. Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo capacidad de difusión pulmonar de CO [DLCO] y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados
Irradiación esplénica o esplenectomía	Prevención/tratamiento de las infecciones: inmunización para neumococo, meningococo y <i>Haemophilus influenzae</i> (revacunaciones cada 5-7 años). Tratamiento precoz de los episodios febriles Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados
Irradiación abdominal/pélvica	Detección precoz de cáncer colorrectal: colonoscopia cada 5 años (mínimo) comenzando a los 10 años tras la RT o a los 35 años de edad (lo que ocurra más tarde), más frecuentemente si indicado por los resultados de la colonoscopia Evaluación de salud reproductiva: hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, LH y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados
Alquilantes	Evaluación de salud reproductiva: FSH, LH y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, LH y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona
Antraciclina	Evaluación cardiaca: electrocardiograma basal (incluyendo evaluación del intervalo QTc) al inicio del seguimiento, repetir si clínicamente indicado; ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA) basal al inicio del seguimiento, luego periódicamente según edad en el momento del tratamiento, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclina
Bleomicina	Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva

El exceso de mortalidad por neoplasias secundarias y enfermedades cardiovasculares reduce sustancialmente la expectativa de vida de los supervivientes de LH¹, por lo que el seguimiento a largo plazo y de por vida se considera cada vez más necesario². Este seguimiento ha de estar guiado por el tipo de terapia recibida y por los factores de riesgo individuales de cada paciente. Muchas de las complicaciones de la RT han ocurrido en pacientes que recibieron altas dosis, no usadas en los protocolos actuales. Asimismo, la cardiopatía inducida por la RT se ha estimado en 10-30% de los pacientes a los 5-10 años postratamiento, y la disfunción tiroidea puede complicar hasta el 50% de los pacientes que reciben RT sobre el mediastino superior o la parte inferior del cuello³. Por su parte, la QT también puede tener complicaciones tardías, entre las que destacan por su gravedad la mielodisplasia y la leucemia mieloblástica aguda secundaria. Con las terapias modernas que disminuyen la exposición a agentes alquilantes, la tasa de neoplasias mieloides secundarias en un estudio de 754 pacientes tratados de 1974 a 2003 en la Universidad de Stanford se redujo al 1%, en contraste con la tasa de 13% en los pacientes tratados predominantemente con terapia basada en alquilantes e irradiación linfode subtotal⁴.

Debe destacarse que la evidencia para la mayoría de las directrices es limitada, ya que aunque se ha publicado mucho sobre la magnitud de los riesgos y de los factores de riesgo relacionados con el tratamiento, se sabe mucho menos del valor diagnóstico, eficacia y coste-efectividad de los diferentes métodos de detección precoz. En muchas guías se usa la evidencia de otros grupos de alto riesgo relevantes, lo que podría ser inapropiado ya que la patogenia de las complicaciones asociadas al tratamiento puede diferir de la de la población general. Debido a que muchas recomendaciones se basan en la opinión de expertos, podemos observar importantes diferencias entre ellas.

8.1. Hipotiroidismo

Ocurre con una frecuencia de entre el 4 y el 79% tras la RT cervical o supraclavicular. Suele aparecer a los 2 o 3 años de la RT, pero se han descrito casos hasta 20 años después de la misma⁶. Un estudio reciente ha encontrado un efecto dosis-volumen significativo, de forma que el riesgo de hipotiroidismo fue solo del 11,5% si el porcentaje del volumen de la glándula tiroidea que recibió 30 Gy (V30) fue $\leq 62,5\%$ pero el riesgo fue significativamente mayor, llegando al 70,8 % si el V30 fue $>62,5\%$ (P <0,0001)⁷. Se recomienda realizar una determinación de TSH anual a partir del primer año de seguimiento o siempre que existan síntomas clínicos de sospecha.

8.2. Esterilidad y alteraciones de la función sexual endocrina

Ver capítulo 9.

8.3. Problemas cardiovasculares y lesiones miocárdicas

La RT sobre área cardiaca se ha asociado con arritmias, infarto de miocardio y coronariopatía, pericarditis, miocarditis, derrame pericárdico y taponamiento, y muerte súbita. El uso de antraciclinas puede incrementar significativamente el riesgo de complicaciones cardiovasculares^{8,9}. Las lesiones cardiacas asociadas a radioterapia y las asociadas a antraciclinas tienen una patogenia diferente, que también parece ser distinta a la de la población general. La radiación puede dañar el endotelio de los vasos sanguíneos¹⁰. En las grandes arterias la lesión puede acelerar la aterosclerosis y aumentar el riesgo de estenosis vascular y tromboembolismo. La cardiotoxicidad de las antraciclinas se asocia típicamente con pérdida de masa miocárdica, remodelación cardiaca progresiva y disfunción¹⁰.

El riesgo actuarial de desarrollar una coronariopatía sintomática es del 6% a los 10 años y del 10-20% a los 20 años, de igual manera que el riesgo actuarial de muerte por isquemia es del 2-6% a los 10 años y del 10-12% a los 15 a 25 años, riesgo 5 veces superior al de la población general¹¹. Por eso, es recomendable que cada 3 o 5 años se realice un ecocardiograma a los pacientes tratados con antraciclinas (equivalente a ≥ 300 mg/m² de adriamicina) o irradiados. **Nivel de evidencia 4.**

Por otro lado, el riesgo actuarial de complicaciones vasculares no cardiacas (por ejemplo, carótideas o subclavias) es del 3% a los 10 años y del 7% a los 20 años. De igual manera que el riesgo de valvulopatía es del 4% a los 15 años y del 6% a los 20 años, lo que representa un riesgo relativo de 8 a 9 respecto a la necesidad de recambio valvular. Además, la irradiación del cuello y/o del mediastino, especialmente cuando se administra a pacientes jóvenes, se ha asociado con mayor riesgo de accidente vascular cerebral^{12,13}. **Nivel de evidencia 2-**. Aunque el riesgo se ha reducido mediante regímenes de RT que limitan la dosis de radiación que recibe el corazón, los pacientes tratados con una dosis ≥ 35 Gy sobre el mediastino son subsidiarios de detección precoz de enfermedad coronaria a partir de los 5-10 años de haber completado la terapia. El resto de factores de riesgo cardiovascular también deben minimizarse durante el tratamiento y posteriormente (tabaquismo, obesidad, hiperlipidemia, hipertensión, hiperglucemia). Las recomendaciones de seguimiento de diversos grupos científicos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Recomendaciones de seguimiento de supervivientes de LH: enfermedades cardiovasculares

NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cardiopatía: Considerar prueba de esfuerzo y ecocardiograma a intervalos de 10 años tras el tratamiento en pacientes con historia de RT torácica	Cardiopatía: Ecocardiograma y electrocardiograma (ECG) periódico dependiendo de la edad en el momento de la exposición y dosis acumulativas en pacientes con historia de tratamiento con antraciclina o RT torácica	Detección precoz solo recomendada tras: QT cardiotoxica con dosis acumuladas de doxorubicina o equivalente ≥ 300 mg/m ² RT torácica sola o combinada con QT cardiotoxica, independiente de la dosis
Enfermedad carotídea: Considerar ecografía carotídea a intervalos de 10 años en pacientes con historia de RT cervical	Enfermedad carotídea: Examen de pulsos y ruidos carotídeos en pacientes tratados con RT cervical	
Factores de riesgo cardiovascular: Control anual de tensión arterial y lípidos. Tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular		Ecocardiograma cada 5 años si tratado con QT cardiotoxica; solo una vez, 15 años tras el diagnóstico, cuando tratados solo con RT Cada 5 años, hasta la edad de 70 años: examen físico (por ejemplo, tensión arterial), lípidos, glucosa, biomarcadores (BNP o NTproBNP) ECG una vez 5 años tras el diagnóstico

8.4. Disfunción pulmonar y fibrosis pulmonar

Los pacientes curados de LH que han recibido tratamiento con RT mediastínica, bleomicina, gemcitabina o carmustina (BCNU), pueden presentar secuelas pulmonares tardías tales como fibrosis pulmonar y neumonitis intersticial clínica o subclínica. Hasta el 20% de los supervivientes presentan alteraciones significativas en la función pulmonar¹⁴. Un estudio prospectivo evaluó la función pulmonar en 67 supervivientes (21 tratados con ABVD, 46 con BEACOPP, 34 con irradiación mediastínica)¹⁵. Se encontró alteración de las pruebas de función respiratoria en el 13,4% de los pacientes. La historia previa de toxicidad pulmonar por bleomicina se asoció significativamente con discapacidad respiratoria crónica (75% vs. 10%)¹⁶.

Los pacientes fumadores, con antecedentes de enfermedad pulmonar o que reciben el tratamiento por encima de los 40 años, presentan más riesgo de toxicidad pulmonar tardía¹⁷. El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) concomitante con la bleomicina es otro factor que incrementa el riesgo¹⁸.

Durante el seguimiento a largo plazo debe mantenerse un alto índice de sospecha para el diagnóstico precoz de las complicaciones pulmonares, insistir en el abandono del tabaco y en la profilaxis de las infecciones respiratorias.

8.5. Inmunosupresión y aumento del riesgo de infecciones

Los pacientes con LH presentan un cierto estado de deficiencia en la inmunidad celular, incluso antes de recibir tratamiento¹⁹. La RT de campo extendido, la irradiación corporal total y la QT pueden producir además inmunodeficiencia humoral, de modo que los pacientes curados de LH presentan a menudo niveles reducidos de IgM y una pobre producción de anticuerpos tras la inmunización con antígenos microbianos²⁰. Aunque en desuso, la esplenectomía disminuye aún más la producción de IgM e incrementa el riesgo de sepsis por bacterias encapsuladas. Debido a este estado de inmunodeficiencia, los pacientes con LH presentan mayor riesgo de infección por virus varicela-zóster, bacterias encapsuladas y otras bacterias (*Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*).

Durante el seguimiento todos los pacientes deben ser educados sobre estos riesgos y recibir vacunación antigripal anual (sobre todo si han recibido bleomicina o RT mediastínica). Los pacientes esplenectomizados o que hayan recibido RT esplénica deben ser vacunados frente a neumococo, meningococo y *Haemophilus*.

8.6. Neoplasias secundarias

Incluyen leucemias agudas, LNH y tumores sólidos como cáncer de pulmón, cáncer de mama y carcinomas de colon^{21,22}. Entre las neoplasias hematológicas, la leucemia aguda es una complicación de la QT, mientras que los LNH no parecen relacionarse con este tipo de terapia. Por el contrario, los tumores sólidos se relacionan fundamentalmente con la RT. El riesgo de leucemia aguda tiene un pico de incidencia entre 5 y 9 años, mientras que el de los tumores sólidos se incrementa progresivamente desde los 10 años y hasta más de 25 años después del tratamiento²².

Nivel de evidencia 2+. En la Tabla 2 se recogen las recomendaciones al respecto.

Cáncer de mama

Aparece tras un largo periodo de latencia (10-15 años). Las pacientes irradiadas antes de los 30-35 años de edad y las que recibieron dosis altas de RT son las de mayor riesgo²³⁻²⁵. Travis y col. describieron una serie de >3.000 mujeres mostrando un riesgo relativo de 10,5 comparado con la población general en mujeres tratadas con al menos 40 Gy y que no recibieron alquilantes. **Nivel de evidencia 3**.

Se debe realizar una mamografía anual en mujeres tratadas con RT supradiaphragmática comenzando a los 8-10 años tras el tratamiento o a la edad de 40 años, lo que ocurra antes²⁶. La RM se ha recomendado como técnica adicional pero puede aumentar los falsos positivos²⁷⁻²⁹. En un estudio prospectivo de 148 pacientes que recibieron irradiación torácica y que llevaban >8 años de seguimiento tras finalizar el tratamiento, se practicó una RM y mamografía cada año durante tres años consecutivos³⁰.

La sensibilidad de la resonancia para detectar el cáncer de mama no mejoró al compararla con la de la mamografía, pero al usarlas conjuntamente la sensibilidad se incrementó al 94%. La combinación de mamografía con ecografía puede ser una alternativa aceptable y menos costosa³¹. El papel de la quimioprevención con tamoxifeno o raloxifeno no está claramente definido. **Nivel de evidencia 4.**

Cáncer de pulmón

Tanto la RT como la exposición a QT (especialmente a alquilantes como procarbazona, mecloretamina y dacarbazina) incrementan el riesgo de sufrir esta neoplasia en una relación dosis dependiente³². **Nivel de evidencia 2-**. Los pacientes de alto riesgo, esto es, los tratados con RT mediastínica, especialmente si tenían antecedentes de tabaquismo, pueden ser considerados candidatos a seguimiento con TAC torácica a partir de los 5 años de seguimiento³³. **Nivel de evidencia 4.**

Otros tumores sólidos

El riesgo de aparición de otros tumores sólidos no es despreciable^{34,35}. Así pues, el cáncer colorrectal se adelanta unos 10 años respecto a la población general y el riesgo de un paciente de 40 años tratado a la edad de 15 años o de 25 años es 6,1 y 3,9 por 10.000 por año, respectivamente, mientras que en adultos de 50 a 54 años, cuando empieza a recomendarse la detección precoz rutinaria, es 4,5 por 10.000 por año. También debe incorporarse a la rutina del seguimiento el frotis de cuello de útero con una periodicidad anual, al igual que en la población general. **Nivel de evidencia 3.**

Neoplasias hematológicas

Las neoplasias asociadas más a menudo con la QT son la LMA y los SMD^{36,37}. La incidencia de LMA es aproximadamente del 1 al 3%, generalmente en los primeros 10 años tras el tratamiento. La QT con ABVD se asocia con un menor riesgo de leucemia. **Nivel de evidencia 2+.**

Tabla 4. Recomendaciones de seguimiento de supervivientes de LH: neoplasias secundarias

Complicación	NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cáncer de mama	Mamografía y RM anuales comenzando a los 8-10 años postratamiento o a la edad de 40 años (lo que ocurra antes) en mujeres con historia de RT torácica entre los 10 y los 30 años de edad	Autoexamen mamario anual comenzando en la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses Mamografía y RM anuales, comenzando 8 años después de la RT o a la edad de 25 años (lo que ocurra más tarde)	Mujeres con historia de RT sobre tórax y/o axilas antes de los 40 años: • Edad de 25 a 30 años: examen clínico y RM anual • Edad de 30 a 60 años: examen clínico, mamografía y RM anuales • Edad de 60 a 70 años: examen clínico y mamografía cada 2 años • Edad de 70 a 75 años: mamografía cada 2 años
Cáncer de pulmón	Considerar técnicas de imagen de tórax en supervivientes con historia de tabaquismo >30 paquetes/año	Técnicas de imagen y cirugía y/o consulta oncológica, si clínicamente indicado	
Cáncer colorrectal	Colonoscopia cada 10 años en supervivientes de edad ≥50 años o de 40 años si mayor riesgo por historia terapéutica	Colonoscopia cada 5 años, comenzando a los 10 años tras la RT o a la edad de 35 años (lo que ocurra antes), si dosis de RT abdominal y/o pélvica ≥30 Gy	No recomendado por ausencia de evidencia de efectividad para reducir morbilidad y mortalidad
Cáncer de piel	Asesoramiento sobre los riesgos de cáncer de piel	Examen dermatológico anual y autoexamen cutáneo mensual en pacientes con exposición a RT	
Cáncer/nódulo de tiroides	-	Examen tiroideo anual	En pacientes con historia de RT cervical: palpación de la glándula tiroidea cada 1-3 años; TSH anual, si anormal: T4L

8.7. Fatiga crónica

Diversos estudios han demostrado un aumento de la prevalencia de fatiga crónica en los supervivientes del LH³⁸⁻⁴⁰. La causa subyacente probablemente es multifactorial y puede relacionarse en parte con la coexistencia de disfunción pulmonar o cardiaca, ansiedad, depresión y comorbilidad en general⁴¹⁻⁴⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ng AK, Bernardo MP, Weller E, *et al.* Long-term survival and competing causes of death in patients with early-stage Hodgkin's disease treated at age 50 or younger. *J Clin Oncol.* 2002;20:2101-8.
2. Dekker N, van 't Veer MB, Aleman BM, van Leeuwen FE, Raemaekers JM. The BETER survivorship care initiative for Hodgkin lymphoma; tailored survivorship care for late effects of treatment. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2015;159:A9269.
3. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol.* 2007; 25:3991-4008.
4. Koontz MZ, Horning SJ, Balise R, *et al.* Risk of therapy-related secondary leukemia in Hodgkin lymphoma: the Stanford University experience over three generations of clinical trials. *J Clin Oncol.* 2013;31:592-8.
5. Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Semin Hematol.* 2016;53:209-15.
6. Provencio M, Millan I, España P, *et al.* Analysis of competing risks of causes of death and their variation over different time periods in Hodgkin's disease. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5300-5.
7. Cella L, Conson M, Caterino M, *et al.* Thyroid V30 predicts radiation-induced hypothyroidism in patients treated with sequential chemo-radiotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1802-8.
8. Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, *et al.* Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:2424-9.
9. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, *et al.* Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2007;109:1878-86.
10. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular damage as an underlying mechanism of cardiac and cerebral toxicity in irradiated cancer patients. *Radiat Res.* 2010;174:865-9.
11. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, *et al.* Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: Supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma.* 2008; 49:1486-93.
12. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, *et al.* Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012;23 Suppl 7:viii55-66.
13. De Bruin ML, Dorresteijn LDA, van't Veer MB, *et al.* Increased risk of stroke and transient ischemic attack in 5-year survivors of Hodgkin lymphoma. *J Nat Cancer Ins.* 2009;101:928-37.
14. Jacobsen PB. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of cancer survivors: current status and future prospects. *Cancer.* 2009;115(18 Suppl):4419-29.
15. Avivi I, Hardak E, Shaham B, *et al.* Low incidence of long-term respiratory impairment in Hodgkin lymphoma survivors. *Ann Hematol.* 2012;91:215-21.
16. Venkatramani R, Kamath S, Wong K, *et al.* Pulmonary outcomes in patients with Hodgkin lymphoma treated with involved field radiation. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61:1277-81.
17. Robison LL, Green DM, Hudson M, *et al.* Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer.* 2005;104(11 Suppl):2557-64.
18. 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;23:7614-20.
19. Holm G, Mellstedt H, Bjorkholm M, Johansson B, Killander D, Sundblad R, *et al.* Lymphocyte abnormalities in untreated patients with Hodgkin's disease. *Cancer.* 1976 Feb;37(2):751-62.
20. Amlot PL, Green L. Serum immunoglobulins G, A, M, D and E concentrations in lymphomas. *British journal of cancer.* 1979 Sep;40(3):371-9.
21. Franklin J, Pluetschow A, Paus M, Specht L, Anselmo AP, Aviles A, *et al.* Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta-analysis of the randomised trials. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2006 Dec;17(12):1749-60.
22. Ng AK, Bernardo MVP, Weller E, Backstrand K, Silver B, Marcus KC, *et al.* Second malignancy after Hodgkin disease treated with radiation therapy with or without chemotherapy: long-term risks and risk factors. *Blood.* 2002 September 15, 2002;100(6):1989-96.
23. Inskip PD, Robison LL, Stovall M, Smith SA, Hammond S, Mertens AC, *et al.* Radiation Dose and Breast Cancer Risk in the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 August 20, 2009;27(24):3901-7.
24. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM, *et al.* Roles of Radiation Dose, Chemotherapy, and Hormonal Factors in Breast Cancer Following Hodgkin's Disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 2003 July 2, 2003;95(13):971-80.
25. De Bruin ML, Sparidans J, van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, Zijlstra JeM, *et al.* Breast Cancer Risk in Female Survivors of Hodgkin's Lymphoma: Lower Risk After Smaller Radiation Volumes. *Journal of Clinical Oncology.* 2009 September 10, 2009;27(26):4239-46.
26. Kwong A, Hancock SL, Bloom JR, Pal S, Birdwell RL, Mariscal C, *et al.* Mammographic Screening in Women at Increased Risk of Breast Cancer after Treatment of Hodgkin's Disease. *The Breast Journal.* 2008;14(1):39-48.
27. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic Review: Using Magnetic Resonance Imaging to Screen Women at High Risk for Breast Cancer. *Annals of internal medicine.* 2008;148(9):671-9.
28. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach M, Lehman C, *et al.* American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *Ca Cancer J Clin.* 2007;57(2):75-89.
29. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C, Besnard PE, Zonderland HM, Obdeijn IM, *et al.* Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *The New England journal of medicine.* 2004 Jul 29;351(5):427-37.
30. Ng AK, Garber JE, Diller LR, *et al.* Prospective study of the efficacy of breast magnetic resonance imaging and mammographic screening in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:2282-8.
31. Alm El-Din MA, El-Badawy SA, Taghian AG. Breast cancer after treatment of Hodgkin's lymphoma: general review. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008 Dec 1;72(5):1291-7.
32. Travis LB, Gospodarowicz M, Curtis RE, Aileen Clarke E, Andersson M, Glimelius B, *et al.* Lung Cancer Following Chemotherapy and Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002 February 6, 2002;94(3):182-92.
33. Das P, Ng AK, Earle CC, Mauch PM, Kuntz KM. Computed tomography screening for lung cancer in Hodgkin's lymphoma survivors: decision analysis and cost-effectiveness analysis. *Annals of Oncology.* 2006 May 2006;17(5):785-93.
34. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GaM, Schonfeld SJ, Lynch CF, Storm H, *et al.* Long-Term Solid Cancer Risk Among 5-Year Survivors of Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 April 20, 2007;25(12):1489-97.
35. van den Belt-Dusebout AW, Aleman BMP, Besseling G, de Bruin ML, Hauptmann M, van 't Veer MB, *et al.* Roles of Radiation Dose and Chemotherapy in the Etiology of Stomach Cancer as a Second Malignancy. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;75(5):1420-9.

36. Metayer C, Curtis RE, Vose J, Sobocinski KA, Horowitz MM, Bhatia S, *et al.* Myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after autotransplantation for lymphoma: a multicenter case-control study. *Blood*. 2003 March 1, 2003;101(5):2015-23.
37. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, *et al.* Secondary Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Patients Treated for Hodgkin's Disease: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 September 15, 2003;21(18):3440-6.
38. Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, *et al.* Persisting fatigue in Hodgkin lymphoma survivors: a systematic review. *Ann Hematol*. 2013;92:1023-32.
39. Daniels LA, Oerlemans S, Krol AD, *et al.* Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. *Br J Cancer*. 2014;110:868-74.
40. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, *et al.* Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol*. 2016; 17:1453-62.
41. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT. Efficacy of exercise interventions in modulating cancer-related fatigue among adult cancer survivors: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20:123-33.
42. Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, *et al.* The efficacy of exercise in reducing depressive symptoms among cancer survivors: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7:e30955.
43. Van Leeuwen-Segarceanu EM, Dorresteijn LD, Pillen S, *et al.* Progressive muscle atrophy and weakness after treatment by mantle field radiotherapy in Hodgkin lymphoma survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:612-8.
44. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, *et al.* Risk of diabetes mellitus in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2014;32:3257-63.

9. HIPOGONADISMO Y FERTILIDAD

Dra. Izaskun Zeberio Etxetxipia y Dra. Mara Andrés Romero

Uno de los factores con mayor influencia en la calidad de vida de los pacientes en edad reproductiva supervivientes de LH es la capacidad de tener hijos biológicos. Tanto la RT como la QT pueden tener efectos temporales o permanentes sobre la fertilidad y la función gonadal en mujeres y hombres, dependiendo de la edad al tratamiento, tipo de fármacos empleados y dosis total de RT y QT recibida (Tabla 1). En las mujeres, debido a la disminución fisiológica de la reserva ovárica con la edad, el riesgo de infertilidad está influido por la edad al recibir el tratamiento, siendo mayor en mujeres >30 años¹. En los hombres la edad no es un predictor de infertilidad, ya que la reserva de espermatogonias es constante durante la vida. Sin embargo múltiples estudios han mostrado que hasta un 25% de los pacientes con LH presentan un espermatozoides anormal al diagnóstico².

Al diagnóstico debemos dar información sobre la posible toxicidad gonadal de los tratamientos y considerar la indicación de métodos para preservar la fertilidad. Tras el tratamiento, los supervivientes precisarán de supervisión multidisciplinar (hematólogos, ginecólogos, endocrinólogos, unidades de reproducción asistida, psicólogos y urólogos) para detectar y tratar posibles síntomas de hipogonadismo, así como de consejo profesional en caso de desear descendencia.³.

Tabla 1. Riesgo de infertilidad tras el tratamiento del LH (modificado de Lambertini M, *et al.*),⁴

Riesgo	Tratamiento	
	Mujeres	Hombres
Alto Riesgo >80% (amenorrea en mujeres, azoospermia en hombres)	≥6 Gy en mujeres adultas RT abdominopélvica ≥15 Gy en niñas prepuberales ≥10 Gy en niñas postpuberales TPH: Cy+ICT o CyBu	Radiación >2,5 Gy testículos Cy (19 g/m ²) Procarbazona (4 g/m ²) Melfalán (140 mg/m ²) Cisplatino (500 mg/m ²) BCNU (1 g/m ²)
Riesgo Intermedio 40-60%	Agentes alquilantes (Cy*, Ifosfamida, Busulfán, Melfalán, BCNU) Protocolos que incluyen procarbazona: MOPP, MVPP, COPP, ChIVPP, BEACOPP, MOPP/ABVD, COPP/ABVD	Busulfán (600 mg/kg) Ifosfamida (42 g/m ²) BCNU (300 mg/m ²)

Bajo riesgo <20%	Regímenes sin alquilantes: ABVD, CHOP	ABVD** Carboplatino (2 g/m ²) Doxorrubicina 770 mg/m ² Ara-C 1 g/m ² Vinblastina (50 g/m ²) Vincristina (8 g/m ²)
*Riesgo insuficiencia ovárica con dosis acumulada de Cy: 20 g a los 20 años, 9 g a los 30 años, 5 g a los 40 años.		
**Azoospermia temporal con espermiograma normal a los 18 meses.		

9.1. Gonadotoxicidad de los tratamientos

9.1.1. Radioterapia

El riesgo depende del volumen y dosis de radiación. Con la RT supradiaphragmática la gónadas reciben entorno al 0,1% de la dosis. En hombres, las dosis de RT <0,2 Gy a nivel testicular no tienen efecto sobre los niveles de hormonas estimulantes de folículos o sobre la espermatogénesis, en cambio dosis $\geq 1,2$ Gy se asocian a una menor probabilidad de recuperar la espermatogénesis⁵. En mujeres, la disfunción ovárica tras RT depende de la edad al tratamiento, dosis total y fraccionamiento. Las dosis ováricas <1,5 Gy (dosis recibida por los ovarios cuando se realiza RT de cadenas paraaórticas) raramente producen esterilidad en mujeres <40 años. Tras dosis de 2,5-5 Gy, 30-40% de las mujeres de entre 15-40 años de edad y el 90% de las mujeres de >40 años sufrirán fallo ovárico permanente. La exposición uterina a RT se asocia a un mayor riesgo de abortos de primer trimestre, recién nacidos pretérmino y de bajo peso⁶.

9.1.2. Quimioterapia

El riesgo de infertilidad tras QT no se puede predecir de forma exacta, ya que depende de la edad al tratamiento, de los agentes y dosis acumuladas empleadas, y de la susceptibilidad personal. De hecho, no se conoce bien el estado de fertilidad de los largos supervivientes.

Regímenes de primera línea

Los regímenes que incluyen alquilantes (fundamentalmente procarbazona y ciclofosfamida) como MOPP, COPP o BEACOPP tienen un mayor riesgo de infertilidad si los comparamos con regímenes sin agentes alquilantes, como el ABVD, el cual raramente produce esterilidad permanente tanto en hombres como en mujeres⁷ (Tabla 1).

Un estudio de 40 pacientes tratadas con ABVD y RT mostró ausencia de fallo ovárico en mujeres <25 años y amenorrea transitoria en el 33% de mujeres <45 años^{8,9}. En varones, mientras que la recuperación de la espermatogénesis tras MOPP es muy poco probable, los tratados con ABVD que desarrollaron oligospermia recuperaron la espermatogénesis a los 18 meses^{8,9}. Tras ABVD el riesgo de infertilidad en varones es del 0-8% y del 2-11% si se asocia a RT pélvica¹⁰. La recuperación de la espermatogénesis se correlaciona con el tiempo tras la finalización del tratamiento de forma que el 90% de los pacientes recuperarán la espermatogénesis a los 24 meses.

BEACOPP^{escalado/basal} se asocia a riesgo de azoospermia en >90% de pacientes varones con LH^{11,12}. En un estudio del GHSG tras una mediana de seguimiento de 3,2 años, el 19% de las mujeres tenían amenorrea (1-Behringer K. *et al.*). El riesgo de amenorrea se asoció al estadio avanzado, edad ≥ 30 años al tratamiento y al no empleo de anticoncepción oral durante el tratamiento. En el estudio HD15 del mismo grupo, el riesgo de amenorrea a los 4 años en pacientes con estadios avanzados tratadas con BEACOPP^{escalado}¹² fue del 25% si la edad era <25 años, pero aumentaba al 50% para ≥ 30 años sin observar efecto protector de los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), en contra de lo descrito en pacientes con estadios localizados desfavorables que recibieron 2 ciclos BEACOPP^{escalado} y 2 ciclos ABVD (estudio HD14). Además el 34% de las mujeres ≥ 30 años tenían síntomas graves de menopausia. En los varones del estudio HD15, el 89% de los largos supervivientes tenían niveles hormonales compatibles con oligospermia pero niveles normales de testosterona sin síntomas de hipogonadismo, lo cual confirmaría que las células de Leydig productoras de testosterona son más resistentes a la QT.

Regímenes en LH recaída/refractario

El empleo de platino se asocia a infertilidad tanto en hombres como en mujeres, pero no ha sido bien evaluado. La probabilidad de recuperación de la espermatogénesis es mayor cuando se emplea carboplatino en vez de cisplatino y cuando el paciente recibe menos de 5 ciclos¹³.

El riesgo de infertilidad tras TAPH tampoco ha sido evaluado de forma extensa. Un estudio retrospectivo que incluye 25 mujeres con linfoma (18 con LH) sin tratamiento previo con alquilantes, RT pélvica o múltiples líneas de rescate y que recibieron un TAPH acondicionado con BEAM, mostró que el 68% de las mujeres con una mediana de edad de 25 años recuperó la menstruación y el 40% con una mediana de 22 años tuvieron embarazos¹⁴. La menor edad al TAPH se correlacionó con mayor probabilidad de recuperar la fertilidad.

La irradiación corporal total (ICT), poco empleada en la actualidad como régimen de

acondicionamiento en LH, produce infertilidad prácticamente universal en pacientes adultos y en hasta un 81% de los niños. Un estudio del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) muestra que algunos pacientes que recibieron ICT y/o acondicionamiento mieloablatoivo pueden preservar la fertilidad. El estudio describe 83 embarazos en mujeres sometidas a aloTPH y 95 embarazos en parejas femeninas de pacientes sometidos a aloTPH¹⁵. En un estudio australiano reciente publicado¹⁶ en 421 pacientes adultos sometidos a aloTPH, muestra del 22% que trataron de concebir, el 43% tuvieron descendencia, siendo la tasa global de descendencia tras aloTPH del 3%.

En la Tabla 2 se muestra el riesgo de infertilidad en función del tratamiento recibido.

Tabla 2. Riesgo de infertilidad en función del esquema quimioterápico

Autores	Pacientes	n	Seguimiento	Objetivo	Tratamiento	Resultados	Factores de riesgo	
Behringer et al. 2005 ¹	Mujeres	405	3,2 a	Amenorrea	RT	6,3%	Agentes alquilantes Edad Estadio enfermedad No anticoncepción oral	
					ABVD	3,9%		
					2COPP/ABVD	6,9%		
					4COPP/ABVD	37,5%		
					8BEACOPP	22,6%		
8BEACOPPesc	51,4%							
Behringer et al. 2013 ²	Mujeres	562	46 meses	FSH,AMH,InhB		Mujeres Hombres	Empleo de BEACOPP y número de ciclos	
	Hombres	761	48 meses	Ciclos regulares		30-45 a		
				Oligospermia	2 ABVD	97%		12,2%
				según FSH/InhB	4 ABVD	94%		7%
				Descendencia	2ABVD/2BEACOPP	90%		29%
					6BEACOPPesc	55%		88,8%
					2 ABVD	10%		9%
	4 ABVD	12%	11%					
	2ABVD/2BEACOPP	26%	4%					
	6BEACOPPesc	5%	4%					
Kiserud et al. 2007 ²⁰	Mujeres	91	10 años	Descendencia	QT bajo riesgo ¹	55%	Dosis alquilante Edad (solo mujeres)	
					QT riesgo medio ²	21%		
					QT alto riesgo ³	27%		
	Hombres	120			QT bajo riesgo	85%		
					QT riesgo medio	35%		
					QT alto riesgo	18%		

Van der Kaaaij et al. 2007 ²¹	Hombres	349	26 meses	FSH	Con alquilantes	Recuperación fertilidad 82%	Dosis alquilante
					Sin alquilantes	Recuperación fertilidad 30%	
Sieniawski et al. 2008 ¹⁰	Hombres	112	17,4 meses	Azoospermia	RT	1%	Agentes alquilantes
					ABVD	0%	
					2COPP/ABVD	56%	
					4COPP/ABVD	91%	
					8BEACOPP	93%	
8BEACOPPesc	87%						
Paoli et al. 2015 ²	Hombres	244*	24 meses	Análisis semen T0, T6, T12, T24	ABVD+IFRT** BEACOPPesc***	0% azoospermia 100% azoospermia	BEACOPPesc
Bujan L et al. 2014 ²²	Hombres	57	24 meses	Análisis semen T0, T3, T6, T12, T24	ABVD +/-RT	0% azoospermia T12 T24 90-92% espermatogénesis normal T24	

QT bajo riesgo: ABO(V)D, EBVD; QT riesgo medio: ChIVPP ≤4 ciclos, MVPP≤4 ciclos, CHOP, MIME, QT altas dosis; QT alto riesgo: ChIVPP >4 ciclos, MVPP >4 ciclos, TAPH acondicionado BEAC/BEAM. AMH: hormona anti-Mülleriana *Analiza el semen antes del tratamiento en 519 pacientes y en 244 tras tratamiento IF-RT; **n=202; ***n=16, 3 reciben 2-4 ciclos y recuperan espermatogénesis a los 3-4 años, 13 6-8 ciclos con 100% azoospermia

9.2. Evaluación de la capacidad reproductiva

9.2.1. Función ovárica

Aunque la recuperación de los ciclos menstruales tras el tratamiento no garantiza la fertilidad, la amenorrea es un predictor negativo de fertilidad. Tradicionalmente la evaluación de la reserva ovárica se basa en la persistencia de amenorrea y aumento de FSH. Recientemente la evaluación mediante ecografía del volumen ovárico y conteo de folículos antrales junto con los niveles séricos de AMH, han mostrado ser mejores indicadores de la reserva y función ovárica¹⁷.

9.2.2 Función testicular

El análisis del semen es el examen esencial para evaluar la fertilidad en pacientes varones. Puesto que un ciclo de espermatogénesis requiere 3 meses, no tiene sentido el realizar el análisis demasiado pronto tras la finalización del tratamiento. Es importante que la muestra se recoja de forma adecuada, tras una abstinencia sexual de 48 h y posterior eyaculación. El volumen testicular <12 mL medido por el orquidómetro de Prader es sugestivo de espermatogénesis deficiente. Las medidas hormonales (FSH, Luth, testosterona) no son útiles en niños prepuberales. En niños postpuberales, los niveles elevados de Luth y la disminución de testosterona indican disfunción de las células de Leydig, y la elevación de FSH y disminución de inhibina B sugiere fallo de las células germinales (Sertoli).

9.3. Métodos de preservación de la fertilidad

9.3.1. Varones

Criopreservación de espermatozoides

Es la técnica más empleada en varones puberales o postpuberales. Es importante tener en cuenta que el tratamiento QT inicial planteado puede ser menos gonadotóxico que el tratamiento que finalmente recibe el paciente y por tanto estratificar a los pacientes por el tratamiento inicial puede subestimar la gonadotoxicidad del tratamiento final.

Si no existe ningún problema anatómico o neurológico, se obtiene una muestra tras eyaculación tras un periodo de abstinencia de 48 horas. Se recogen 3-4 muestras debido a la menor calidad del semen en pacientes con LH. La muestra se suele obtener antes del tratamiento para garantizar la integridad del ADN y la calidad del espermatozoide. Se ha demostrado que existe una alteración del ADN hasta 2 años tras haber finalizado el tratamiento de QT¹⁸, sin embargo no existe evidencia clínica de anomalías cromosómicas en la descendencia de varones que estén o hayan estado con tratamiento con QT¹⁹. Por ello, en caso de que no exista otra solución, se puede congelar el semen una vez iniciado el tratamiento. En estos casos los pacientes tienen que estar informados de los riesgos y de la posibilidad de precisar diagnóstico genético preimplantacional.

La colección de espermatozoides puede ser difícil en pacientes adolescentes y aquellos con alteración de la eyaculación. En estas situaciones se pueden emplear diferentes técnicas como la eyaculación tras vibroestimulación, aspiración percutánea de espermatozoides epididimales, extracción espermática testicular o aspiración testicular de espermatozoides.

Evaluación de la fertilidad tras tratamiento

Debe incluir una anamnesis, exploración física, análisis de semen y niveles hormonales. Aunque la QT puede producir aneuploidía y por tanto tener un hipotético efecto mutagénico en las células germinales del receptor, existen múltiples estudios que muestran que no hay aumento de malformaciones congénitas en la descendencia de pacientes que han recibido tratamiento para el cáncer.

Tras recibir RT o QT, el periodo de latencia para recuperar la espermatogénesis puede ser muy variable. No existen guías clínicas que recomienden un periodo concreto de contracepción tras el tratamiento, pero la mayoría de clínicos recomiendan un periodo de contracepción de 6-24 meses para garantizar una recuperación del posible daño en el DNA del espermatozoide y para recuperar la calidad del espermatozoide.

9.3.2. Mujeres

Se recomienda realizar una valoración basal de la fertilidad mediante conteo de folículos antrales y medición de niveles de AMH y FSH a día 3 del ciclo menstrual siempre que ello sea posible teniendo en cuenta la urgencia del inicio de tratamiento. Las pacientes deberían recibir consejo sobre preservación de fertilidad por parte de un especialista en endocrinología reproductiva y fertilidad con experiencia en pacientes con cáncer, explicando con detalle los potenciales riesgos que conllevan los tratamientos basados en estimulación ovárica controlada (EOC) como el síndrome de hiperestimulación ovárica o el sangrado intraabdominal. Estas complicaciones son infrecuentes (5% de los ciclos) pero pueden tener un importante impacto en el futuro de las pacientes que van a iniciar un tratamiento para el linfoma.

La preservación de embriones y ovocitos se puede emplear en aquellas mujeres en las cuales es aceptable una demora de 2 semanas en el inicio de tratamiento de su hemopatía. A continuación se detallan las diferentes opciones de preservación de la fertilidad, resumidas a su vez en la Tabla 3.

Preservación de ovocitos

Hoy en día se prefiere la preservación de ovocitos frente a la preservación de embriones. Se puede emplear en mujeres sin una pareja masculina o en aquellas pacientes con objeciones éticas o religiosas para la preservación de embriones. Tras una estimulación ovárica se extraen los ovocitos por vía transvaginal bajo sedación y estos son criopreservados tras vitrificación, permitiendo una congelación ultrarrápida que mejora el rendimiento de la técnica. La duración del tratamiento es de unos 14 días, ya que las técnicas actuales permiten realizarla en cualquier momento del ciclo menstrual. La QT se puede iniciar a los 1-2 días tras la finalización de la recogida de ovocitos. Existe el riesgo de que los ovocitos no sobrevivan al almacenamiento y no consigan una fertilización en el futuro.

La tasa de embarazos obtenidos con donantes sanas de ovocitos es de un 40%, siendo menor del 20% en mujeres >40 años. Sin embargo, existen pocos datos sobre tasa de embarazos en mujeres con cáncer. En un estudio reciente la tasa de embarazos fue del 37% en 11 mujeres con cáncer, una de las cuales había tenido un LH²⁰. Los resultados dependen fundamentalmente de la edad de la paciente y de la evaluación basal de la fertilidad.

Criopreservación de tejido ovárico

Consiste en la obtención y criopreservación de corteza ovárica que contiene la mayoría de folículos ováricos en diferentes estadios de maduración (incluye cientos de folículos primordiales). El tejido ovárico se obtiene mediante laparoscopia, tras una anestesia general. Los folículos primordiales son menos susceptibles a la toxicidad de los criopreservantes y al proceso de congelación.

Esta modalidad de preservación de fertilidad es la única opción disponible para niñas prepuberales y en aquellas situaciones en las cuales no se quiere demorar el inicio del tratamiento. Por otra parte, es una opción prometedora en mujeres que hayan recibido QT, ya que permite recolectar folículos primordiales que son menos susceptibles a los efectos de la QT²¹. Una vez que la paciente ha sobrevivido al cáncer y a su tratamiento, el empleo potencial del tejido ovárico se basa en la maduración y fertilización *in vitro* de los folículos inmaduros o al trasplante del tejido preservado. Existen múltiples casos reportados de recién nacidos vivos tras trasplante de corteza ovárica criopreservada. Combinando 80 casos de 4 centros de fertilidad, la tasa de embarazos es del 25% y parece ser que los resultados van mejorando²². En un estudio publicado recientemente de un único centro que incluye 545 mujeres (127 con linfoma) sometidas a criopreservación de tejido ovárico, la tasa de fallo ovárico prematuro y de embarazos tras autotrasplante fue del 31,5% y 33%, respectivamente²³.

Puesto que la vida del tejido ovárico retrasplantado es limitada (entre 9 meses y 3 años), el implante del tejido se deberá retrasar hasta que la paciente esté preparada para concebir o comience con síntomas de hipogonadismo²⁴. El implante puede ser ortotópico en la pelvis o heterotópico en áreas subcutáneas del antebrazo o abdomen. Se ha descrito recuperación de la función ovárica con ambas modalidades. Aunque la pérdida de folículos en el proceso de congelación y descongelación es pequeña, se pierden 2/3 de los folículos durante la isquemia que se produce tras el implante. Por ello el tejido trasplantado tiene una viabilidad limitada y por tanto no se debe considerar como una estrategia para sustitución hormonal a largo plazo. No está claro si en el caso de que el tejido preservado esté infiltrado por células tumorales existe un riesgo de que el trasplante conlleve la reinfusión de células tumorales, pero es algo que se debe debatir a la hora de plantear este procedimiento.

Preservación de embriones

Conlleva la recolección de ovocitos y posterior fertilización *in vitro* y congelación de embriones viables. Los resultados obtenidos con estas técnicas en mujeres con cáncer son similares a los obtenidos en mujeres que se someten a estos tratamientos por infertilidad.

Transposición ovárica (TO) u ooforopexia

Se trata de un procedimiento quirúrgico mediante laparoscopia para recolocar los ovarios fuera del campo de radiación para prevenir el fallo ovárico prematuro y potencialmente preservar la fertilidad en mujeres que recibirán RT pélvica. En función de la localización requerida puede ser necesario seccionar las trompas de Falopio, en cuyo caso se debe de informar de que en el caso de deseo de embarazos en el futuro se requerirán técnicas de reproducción asistida. La TO preserva la

función ovárica en el 30-50% de las mujeres²⁵; los datos en cuanto a preservación de fertilidad son muy dispares en función del estudio. En ocasiones será preciso combinar la TO con la criopreservación de ovocitos, embriones o tejido ovárico, en cuyo caso la TO se realizará tras la criopreservación de ovocitos o de tejido ovárico.

Supresión médica con GnRH

La administración de GnRH inhibe la secreción de gonadotropinas endógenas, lo cual hace que los ovarios se mantengan en un estado quiescente "prepuberal". Existen diferentes hipótesis no demostradas que tratan de explicar el mecanismo por el cual se preserva la función ovárica con datos poco consistentes y por lo cual no existe una aceptación universal en la comunidad científica de esta modalidad.

Ben-Aharon I *et al.*²⁶ en un metaanálisis que incluye 12 estudios comparativos concluye que el tratamiento con agonista GnRH reduce el riesgo de amenorrea (RR 0,26, IC 95% 0,14-0,49), pero este beneficio se objetivó en los estudios observacionales y no en los aleatorizados. Otro metaanálisis recientemente publicado que incluye 7 estudios prospectivos aleatorizados en mujeres con estadio localizado de cáncer de mama, muestra un aumento de menstruaciones regulares a los 12 meses tras finalización de la QT (OR 1,85, IC 95% 1,33-2,59 P=0,0003) y una mayor tasa de embarazos (OR 1,85, IC 95% 1,02-3,36 P=0,04) en pacientes que recibieron GnRH²⁷.

Recientemente se ha publicado el seguimiento a 5 años de un estudio aleatorizado de 67 pacientes con linfoma (42 LH) tratadas con alquilantes que muestra que el empleo de GnRH no disminuye el riesgo de fallo ovárico prematuro, definido en base a al menos una determinación de FSH ≥ 40 UI/L²⁸.

Por tanto, hoy en día no existe suficiente evidencia de que estos agentes preserven la fertilidad en pacientes con LH sometidos a tratamientos con alquilantes.

Actualmente, la indicación más convincente para el empleo de GnRH en pacientes en edad reproductiva que reciben QT, sería la reducción o supresión del sangrado menstrual, fundamentalmente en pacientes con trombocitopenia y anemia inducida por QT.

Maduración *in vitro*

Se considera una técnica experimental que consiste en la recolección de ovocitos inmaduros (sin estimulación previa) y su maduración *in vitro*, antes o después de la criopreservación. Actualmente no se puede utilizar a nivel asistencial.

Tabla 3. Opciones de preservación de fertilidad en mujeres (Moreno MMA,²⁹)

	Criopreservación embriones	Criopreservación ovocitos maduros	Criopreservación ovocitos tras MIV*	Criopreservación corteza ovárica	Ooforopexia
¿Experimental?	No	No	Sí ¿?	Sí	No
¿Requiere pareja o semen de donante?	Sí	No	No	No**	No
¿Requiere estimulación hormonal?	Sí	Sí	No	No	No
¿Requiere cirugía?	No	No	No	Sí	Sí
¿Empleo en pacientes prepuberales?	No	No	Sí	Sí	Sí
¿Empleo en pacientes púberes?	No	Posible	Sí	Sí	Sí
¿Con QT previa reciente?	No	No	No	Sí	Sí
¿Postratamiento?	Sí ¿?	Sí	Sí ¿?	Posible	No
Comentarios	Tasas de fecundación altas Mayores dilemas éticos	Tasas de fecundación altas Puede asociarse a CCO Buena opción si existe riesgo de reintroducir células malignas	Tasas de fecundación más bajas Puede asociarse a CCO Buena opción si existe riesgo de reintroducir células malignas	Posibilidad de realizar maduración <i>in vitro</i> de FP Posibilidad de recuperación hormonal tras reimplante No indicado reimplante si riesgo de reintroducir células malignas	Previo a RT pélvica De forma aislada no es útil si hay QT gonadotóxica No requiere cirugía de recolocación
*Maduración in viro (MIV). **Tras los resultados publicados en los últimos años, se debate si se debe seguir considerando una técnica experimental.					

Recomendaciones:

- Los pacientes con LH e interés en conservar su fertilidad deberían ser remitidos a una unidad de fertilidad para determinar su riesgo de infertilidad y valorar la indicación de técnicas de preservación de fertilidad. **Buena práctica clínica.**
- Algunos pacientes no requerirán de tratamientos de fertilidad asistida tras el tratamiento.
- En varones, la criopreservación de esperma se debe ofrecer a aquellos pacientes que quieran preservar la fertilidad. **Grado de recomendación B.**

- La EOC parece ser segura en mujeres entre 16-40 años, que recibirán tratamientos con riesgo gonadotóxico >50% y que quieran preservar la fertilidad. Los protocolos actuales evitan retrasos en el inicio del tratamiento para el LH. **Grado de recomendación B.**
- La criopreservación de ovocitos y embriones son técnicas estándares de preservación de fertilidad. La vitrificación obtiene mejores resultados que la congelación lenta. Las pacientes sometidas a estas técnicas, deben saber que la mayoría de resultados publicados se basan en mujeres con infertilidad por otras causas y que en pacientes con cáncer la respuesta ovárica a la estimulación puede ser diferente. **Grado de recomendación C.**
- Las niñas prepuberales son las mejores candidatas para la criopreservación de tejido ovárico. Está técnica se puede emplear también cuando no se quiera demorar el inicio del tratamiento y en mujeres que hayan recibido QT o que tengan una contraindicación para EOC. Las pacientes con alto riesgo de infiltración ovárica por células malignas no se deberían de considerar candidatas para autotrasplante de tejido ovárico. Con el objetivo de optimizar el procedimiento se recomienda la obtención local de tejido ovárico, con la subsiguiente congelación y almacenamiento centralizado, lo cual exige una buena organización de la red entre unidades de fertilidad. **Grado de recomendación C.**
- No existe suficiente evidencia sobre la eficacia de la supresión ovárica con GnRH durante la QT en pacientes con LH como método de preservación de la función ovárica y fertilidad. **Grado de recomendación A.**

BIBLIOGRAFÍA

- Behringer, Bruer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B *et al.* Secondary amenorrhea after Hodgkin 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):7555-64.
- Paoli D, Rizzo F, Fiore G, Pallotti F, Pulsoni A, Annechinin G *et al.* Spermatogenesis in Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective study of semen quality before and after different chemotherapy regimens. *Hum Reprod.* 2016 Feb;31(2):263-72.
- Woodruff TK. Oncofertility Consortium-addressing fertility in young people with cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010 Aug;7(8):466-75.
- Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA Jr, Peccatori FA *et al.* Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Medicine.* 2016 Jan; 14(1):1-16.
- Howell SJ, Shalet SM. Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2005;(34):2-7.
- Critchley HO, Wallace WH. Impact of cancer treatment on uterine function. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;(34):64-8.
- Hodgson DC, Pintilie M, Gitterman L, Dewitt B, Buckley CA, Ahmed S *et al.* Fertility among female Hodgkin lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy. *Hematol Oncol.* 2007 Mar;25(1):11-5.
- Brusamolino E, Lunghi F, Orlandi E, Astori C, Passamonti F, Baraté C *et al.* Treatment of early-stage Hodgkin's disease with four cycles of ABVD followed by adjuvant radiotherapy; analysis of efficacy and long-term toxicity. *Haematologica.* 2000 Oct;85 (10):1032-9.
- Viviani S, Santoro A, Ragni G, Bonfante V, Bestetti O, Bonadonna G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985 May;21 (5):601-5.
- Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T *et al.* Assessment of male fertility in patients with Hodgkin lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol.* 2008 Oct ;19(10):1795-801.
- Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, Engert A. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood.* 2008 Jan;111:71-6.
- Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V *et al.* Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 and HD15 trials. *J Clin Oncol* 2013 Jan;31(2):231-9.
- Lampe H, Horwich A, Norman A, Nicholls J, Dearnaley DP. Fertility after chemotherapy for testicular germ cell cancers. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):239-45.
- Lasica M, Taylor E, Bhattacharyya P, Bennett A, Cooke RE, Stern C *et al.* Fertility in premenopausal women post autologous stem cell transplant with BEAM conditioning. *Eur J Haematol.* 2016 Oct;97(4):348-52.
- Loren AW, Chow E, Jacobsohn DA, Gilleece M, Halter J, Joshi S *et al.* Pregnancy after hematopoietic cell transplantation: a report from the late effects working committee of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 Feb;17(2):157-66.
- Dyer G, Gilroy N, Bradford J, Brice L, Kabir M, Greenwood M *et al.* A survey of fertility and sexual health following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in New South Wales, Australia. *Br J Haematol.* 2016 Feb; 172 (4):592-601.
- Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod.* 2003 Nov;18(11):2368-74.
- Kobayashi H, Larson K, Sharma RK, Nelson DR, Evenson DP, Toma H *et al.* DNA damage in patients with untreated cancer as measured by the sperm chromatin structure assay. *Fertil Steril.* 2001 Mar; 75(3): 469-75.
- Agarwal A, Said TM. Implications of systemic malignancies on human fertility. *Reprod Biomed Online.* 2004 Dec;9(6):673-9.
- Martínez M, Rabadan S, Domingo J, Cobo A, Pellicer A, García Velasco JA. Obstetric outcome after oocyte vitrification and warming for fertility preservation in women with cancer. *Reprod Biomed Online.* 2014 Dec; 29(6): 722-8.
- Abir R, Ben-Aharon I, Garor R, Yaniv I, Ash S, Stemmer SM *et al.* Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Human Reproduction.* 2016 Apr; 31(4):750-62.
- Andersen CY. Success and challenges in fertility preservation after ovarian tissue grafting. *Lancet* 2015 May;385(9981): 1947-8.
- Jadoul P, Guuilmain A, Squifflet J. Efficacy of ovarian tissue cryopreservation for fertility preservation: lessons learned from 545 cases. *Hum Reprod.* 2017 May;32(5):1046-54
- Oktay K, Sonmezer M. Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation, not just ovarian cryopreservation. *Human Reprod* 2004 Mar;19 (3):477-80.
- Moawad NS, Santamaria E, Rhoton-Vlasak A, Lightsey JL. Laparoscopic Ovarian Transposition Before Pelvic Cancer Treatment: Ovarian Function and Fertility Preservation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017 Jan;24(1):28-35.
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological intervention for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Aug;122(3):803-11.
- Munhoz RR, Pereira AAL, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA *et al.* Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016 Jan; 2(1):65-73.
- Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, Kentos A, Dupuis J, Zachee P *et al.* No evidence for the benefit of gonadotropin-releasing hormone agonist in preserving ovarian function and fertility in lymphoma survivors treated with chemotherapy: final long-term report of a prospective randomized trial. *JCO* 2016 Aug;34(22):2568-74.
- Moreno MMA (2016). Programa de preservación de fertilidad en niñas y adolescentes con cáncer. Momento óptimo de realización de la criopreservación ovárica en pacientes pediátricas con leucemia aguda (tesis doctoral). Universidad de Valencia, Valencia, España.
- Kiserud CE, Fossa A, Holte H and Fossa SD. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors. *British Journal of Cancer.* 2007 May;96(9):1442-9.
- Van der Kaaij MA, Heutte N, Le Stang N, Raemaekers JM, Simons AH, 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;25(19):2825-32.
- Bujan L, Walschaerts M, Brugnol F, Daudin M, Berthaut I, Auger J *et al.* Impact of lymphoma treatments on spermatogenesis and sperm deoxyribonucleic acid: a multicenter prospective study from the CEOCS network. *Fertility and Sterility* 2014 Sep;102(3):667-74.

10. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

10.1. Tratamiento de primera línea en estadios localizados

Estadios localizados con pronóstico favorable: opciones terapéuticas

- En los estadios localizados con pronóstico favorable se recomienda el tratamiento con 2 ciclos de ABVD seguidos de 20 Gy de IF-RT. **Grado de recomendación A.**

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET tras 2 ciclos de ABVD:

- Si PET *interim* negativa (puntuación de Deauville 1-2), los pacientes pueden ser tratados con un total de 3-4 ciclos de ABVD sin RT (asumiendo una pérdida de eficacia relativamente pequeña).
- Si PET *interim* es positiva (Deauville 3-5) las opciones recomendadas incluyen un total de 4 ciclos de ABVD + 30 Gy IF-RT (estudio RAPID) o completar tratamiento con BEACOPP_{escalado} x 2 + IF-RT 30 Gy (estudios EORTC/LYSA/FIL H10 y CALGB 50604). **Grado de recomendación A.**

Si la PET *interim* es positiva con Deauville 5, la recomendación de los elaboradores de esta guía es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria. **Buena práctica clínica.**

Estadios localizados con pronóstico desfavorable: opciones terapéuticas

- En los estadios localizados con pronóstico desfavorable se recomienda el tratamiento combinado de ABVD durante 4 ciclos seguido de IF-RT (30 Gy). **Grado de recomendación A.**

En el caso de optar por una estrategia de tratamiento guiada por PET:

(a) Atendiendo a los resultados del estudio EORTC/LYSA/FIL H10U se recomienda 2 ciclos de ABVD seguido de PET:

- Si PET negativa, completar tratamiento con 2 ciclos de ABVD más 30 Gy IF-RT o completar con 4 ciclos de ABVD (sin RT).
- Si PET positiva, completar tratamiento con 2 ciclos de BEACOPP_{escalado} más 30 Gy IF-RT.

(b) Atendiendo a los resultados del estudio de Jonhson y cols. los pacientes

con PET negativa tras 2 ciclos de ABVD pueden completar tratamiento con 4 ciclos de AVD sin RT. **Grado de recomendación A.**

Si la PET *interim* es positiva con Deauville 5, la recomendación es realizar biopsia si es posible: en caso de no evidenciar enfermedad, proceder como en Deauville 3-4; si mostrase persistencia del LH, considerar tratamiento de rescate como enfermedad refractaria. **Buena práctica clínica.**

10.2. Tratamiento de primera línea en estadios avanzados

- El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6 ciclos de ABVD. **Grado de recomendación A.**

Seis ciclos de BEACOPP_{escalado} es una alternativa terapéutica en pacientes menores de 60 años y con IPI >2. **Grado de recomendación A.**

- ABVD 6 ciclos y BEACOPP_{escalado} 6 ciclos son tratamientos adecuados para los pacientes con LH en estadio avanzado pudiendo realizarse cambios en los mismos en función de la respuesta metabólica *interim* (PETi).

a) Para los pacientes tratados con ABVD:

- Si PETi negativa (puntuación Deauville 1, 2, 3) tras 2 ciclos de ABVD, desescalar a AVD x 4.
- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4, 5) tras 2 ciclos de ABVD, escalar a BEACOPP_{escalado} x 3 ciclos. Si la PET después de estos 3 ciclos es negativa, recibirán 1 ciclo más del mismo esquema. Si la PET después es positiva, serán tratados con esquemas de segunda línea. **Grado de recomendación A.**

b) Para los pacientes tratados con BEACOPP_{escalado}:

- Si PETi negativa (puntuación Deauville 1, 2, 3) tras 2 ciclos, administrar solo 2 ciclos más de BEACOPP_{escalado}.
- Si PETi positiva (puntuación Deauville 4, 5), administrar 6 ciclos más de BEACOPP_{escalado} o pasar a estrategias de 2ª línea. **Grado de recomendación A.**

BEACOPP no está recomendado en pacientes de 60 años o más.

- BV en combinación con AVD está aprobado por la EMA en pacientes con LH de nuevo diagnóstico en estadio IV. **Grado de Recomendación A.**

- Stanford V puede ser una alternativa terapéutica a ABVD o BEACOPP en pacientes con LH en estadio avanzado que presenten riesgo de toxicidad cardíaca y/o pulmonar. **Grado de recomendación B.**
- Los pacientes con LH en estadio avanzado sin masa voluminosa al diagnóstico que alcanzan RC con PET negativa tras ABVD o BEACOPP no precisan RT complementaria. **Grado de recomendación A.**

En los casos de masa voluminosa al diagnóstico o de enfermedad residual >2,5 cm PET positiva la RT puede considerarse como una opción terapéutica adicional. **Grado de recomendación B.**
- En el LH en estadio avanzado en RC tras QT no está indicado el tratamiento de consolidación con altas dosis de QT seguido de TAPH. **Grado de recomendación A.**

10.3. Tratamiento de rescate tras la recaída o refractariedad

- Se recomienda realizar evaluación de la respuesta a la QT de rescate mediante PET, dado su valor pronóstico.

Se recomienda una segunda línea de rescate en aquellos pacientes con PET positiva persistente con el objetivo de obtener una respuesta completa metabólica pre-TAPH. **Grado de recomendación B.**
- Antes de iniciar el tratamiento de rescate, se recomienda nueva biopsia y estadificar la enfermedad. **Buena práctica clínica.**
- Se recomienda el uso de esquemas de QT de rescate poco tóxicos que permitan la máxima reducción del tumor y faciliten la movilización y recolección de progenitores hematopoyéticos de sangre periférica. **Grado de recomendación A.**
- El uso de BV en monoterapia está indicado en el tratamiento de LH refractario o en recaída tras al menos dos tratamientos de QT previos cuando el TAPH o la poliquimioterapia no constituyen una opción terapéutica, y en el LH en recaída tras TAPH. **Grado de recomendación B.**

- El TAPH es el tratamiento de elección en pacientes con LH en recaída o refractariedad quimiosensible tras primera línea de tratamiento. **Grado de recomendación A.**

El esquema de acondicionamiento para el TAPH recomendado es el BEAM. **Grado de recomendación B.**

La QT secuencial intensiva no se recomienda como esquema de acondicionamiento. **Grado de recomendación B.**

BV está aprobado como consolidación post-TAPH en pacientes quimiorrefractarios o de muy alto riesgo de recaída (2 o más factores pronósticos adversos según ensayo AETHERA). **Grado de recomendación B.**

- La IF-RT puede emplearse en pacientes con recaída localizada y/o con comorbilidad que impidan el tratamiento de rescate con QT y TAPH. **Grado de recomendación C.**

La IF-RT puede emplearse como tratamiento complementario de la QT de rescate pre-TAPH o post-TAPH en pacientes con enfermedad residual localizada. **Buena práctica clínica.**

- BV es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH. **Grado de recomendación B.**

Nivolumab es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH y tras BV. **Grado de recomendación B.**

- El aloTAPH con acondicionamiento de intensidad reducida es una opción terapéutica aceptable para pacientes jóvenes en recaída tras el TAPH y que respondan al tratamiento de rescate. La inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos es altamente recomendable. **Grado de recomendación C.**

10.4. Tratamiento del LH con predominio linfocítico nodular

- En el LH-PLN en estadio localizado sin factores de riesgo se recomienda tratamiento con RT 30 Gy. **Grado de recomendación C.**
- En el LH-PLN en estadio localizado con factores de riesgo o en estadios avanzados se recomienda el mismo tratamiento del LH clásico. **Grado de recomendación C.**

- No existe consenso en cuanto al uso de rituximab, considerándose una opción de tratamiento en estos pacientes preferiblemente en combinación con QT. **Buena práctica clínica.**

La combinación R-CHOP se considera una opción de tratamiento adecuada. **Grado de recomendación C.**

- En el LH-PLN en recaída se recomienda siempre que sea posible realizar biopsia de confirmación. **Grado de recomendación 2++.**

Las opciones de tratamiento incluyen:

- QT convencional, RT o su combinación
- QT de rescate y TAPH
- Anti-CD20 con o sin QT

Grado de recomendación 2-.

10.5. Situaciones especiales: embarazo, edad avanzada y VIH positivo

Pacientes embarazadas

- Deben ser estrechamente vigiladas por un equipo multidisciplinar que incluya: hemato-oncólogo, obstetra y neonatólogo. **Buena práctica clínica.**

Los procedimientos de estadificación deben adaptarse a la situación clínica, intentando minimizar la exposición radiológica fetal. **Grado de recomendación A.**

Durante el primer trimestre de embarazo, el tratamiento del LH en estadio localizado ha de aplazarse al segundo trimestre. Si está clínicamente justificado, puede utilizarse vinblastina en monoterapia y tener presente que el uso de ABVD o regímenes similares está contraindicado.

Durante el segundo-tercer trimestre, el tratamiento con ABVD es seguro y eficaz y puede llegar a aplazarse en pacientes asintomáticas con estadios I-IIA supradiaphragmáticos. **Grado de recomendación D.**

Pacientes de edad avanzada

- Debe realizarse una adecuada evaluación de la función cardíaca y pulmonar, así como una evaluación geriátrica exhaustiva. **Grado de recomendación C.**

En pacientes de 60 a 70 años sin comorbilidad significativa, la terapia recomendada es ABVD +/- RT. Sin embargo, en estadios avanzados, sobre todo en pacientes mayores de 70 años y con comorbilidad, cabe plantearse otros esquemas terapéuticos, siempre que sea posible dentro de estudios controlados. **Grado de recomendación D.**

Los pacientes que reciben bleomicina deben tener estrechamente monitorizada la función pulmonar. **Grado de recomendación A.**

La utilización de esquemas de QT específicos para pacientes mayores como VEPEMB o PVAG están asociados a menor toxicidad, pero podrían ser menos efectivos en el control de la enfermedad. Solo deberían utilizarse en pacientes con contraindicación a recibir ABVD. **Grado de recomendación C.**

- Salvo un pequeño número de pacientes de edad inferior a 70 años y sin comorbilidad relevante (HCT-CI y CCI <1) que pueden beneficiarse de un tratamiento de rescate seguido de TAPH, en la mayoría de los casos es recomendable tratamiento paliativo tras la recaída o progresión del LH. **Grado de recomendación C.**

Pacientes VIH+

- Con el uso de HAART y un adecuado tratamiento de soporte, los pacientes VIH+ pueden tratarse con los mismos esquemas que la población general incluido el TAPH, en los casos en que esté indicado. **Grado de recomendación C.**

10.6. Evaluación de la respuesta y seguimiento a corto plazo

- Se recomienda usar los criterios de respuesta publicados por Cheson *et al.* **Buena práctica clínica.**
- Seguimiento en los cinco años siguientes a la finalización del tratamiento de primera línea:
 - Anamnesis y exploración física cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente. **Buena práctica clínica.**
 - Hemograma y bioquímica completa cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente. Determinación de la función tiroidea (TSH y T4L) anualmente si RT

cervical. **Buena práctica clínica.**

- No realizar pruebas de imagen de forma rutinaria, solo si sospecha clínica y recaída del LH. **Grado de recomendación C.**

10.7. Complicaciones y seguimiento a largo plazo

Recomendaciones generales atendiendo al tipo de tratamiento recibido

Antecedente	Recomendación
Irradiación cervical	<p>Función tiroidea: TSH y T4L</p> <p>Detección precoz de nódulo/cáncer tiroideo: examen tiroideo anual</p> <p>Detección precoz de enfermedad arterial carotídea: examen anual de pulsos y soplos carotídeos, exploración neurológica anual, ecografía carotídea cada 10 años tras la finalización del tratamiento</p> <p>Salud dental: examen y limpieza cada 6 meses; tratamiento de soporte (sustitutos de saliva, agentes humectantes)</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación torácica	<p>Detección precoz de factores de riesgo cardiaco: lípidos y tensión arterial anual, ecocardiograma cada 10 años tras la finalización del tratamiento</p> <p>Detección precoz de cáncer de mama anual comenzando 8-10 años después de finalizar el tratamiento o a los 40 años de edad (lo que ocurra antes); mamografía y RM si se administró la RT entre los 10 y 30 años de edad</p> <p>Detección precoz de cáncer de pulmón: considerar técnicas de imagen en pacientes de alto riesgo. Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación esplénica o esplenectomía	<p>Prevención/tratamiento de las infecciones: inmunización para neumococo, meningococo y <i>Haemophilus influenzae</i> (revacunaciones cada 5-7 años). Tratamiento precoz de los episodios febriles</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>
Irradiación abdominal/pélvica	<p>Detección precoz de cáncer colorrectal: colonoscopia cada 5 años (mínimo) comenzando a los 10 años tras la RT o a los 35 años de edad (lo que ocurra más tarde), más frecuentemente si indicado por los resultados de la colonoscopia</p> <p>Evaluación de salud reproductiva: FSH, Luth y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, Luth y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona</p> <p>Detección precoz de cáncer de piel: examen dermatológico anual de los campos irradiados</p>

Alquilantes	Evaluación de salud reproductiva: FSH, Luth y estradiol basal a los 13 años de edad y por indicación clínica si pubertad retrasada, menstruación irregular, amenorrea primaria o secundaria y/o signos y síntomas clínicos de deficiencia estrogénica; FSH, Luth y testosterona basal a la edad de 14 años y por indicación clínica si pubertad retrasada o signos y síntomas clínicos de deficiencia de testosterona
Antracicinas	Evaluación cardiaca: ECG basal (incluyendo evaluación del intervalo QTc) al inicio del seguimiento, repetir si clínicamente indicado; ecocardiograma o MUGA basal al inicio del seguimiento, luego periódicamente según edad en el momento del tratamiento, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclina
Bleomicina	Radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar (incluyendo DLCO y espirometría) al inicio del seguimiento; repetir si clínicamente indicado en pacientes con resultados anómalos o disfunción pulmonar progresiva

Recomendaciones para el diagnóstico de complicaciones cardiovasculares

NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cardiopatía: Considerar prueba de esfuerzo y ecocardiograma a intervalos de 10 años tras el tratamiento en pacientes con historia de RT torácica	Cardiopatía: Ecocardiograma y ECG periódico dependiendo de la edad en el momento de la exposición y dosis acumulativas en pacientes con historia de tratamiento con antracicinas o RT torácica	Detección precoz solo recomendada tras: QT cardiotóxica con dosis acumuladas de doxorubicina o equivalente ≥ 300 mg/m ² RT torácica sola o combinada con QT cardiotóxica, independiente de la dosis
Enfermedad carotídea: Considerar ecografía carotídea a intervalos de 10 años en pacientes con historia de RT cervical	Enfermedad carotídea: Examen de pulsos y ruidos carotídeos en pacientes tratados con RT cervical	
Factores de riesgo cardiovascular: Control anual de tensión arterial y lípidos Tratamiento agresivo de los factores de riesgo cardiovascular		<p>Ecocardiograma cada 5 años si tratado con QT cardiotóxica; solo una vez, 15 años tras el diagnóstico, cuando tratados solo con RT</p> <p>Cada 5 años, hasta la edad de 70 años: examen físico (por ejemplo, tensión arterial), lípidos, glucosa, biomarcadores (BNP o NTproBNP)</p> <p>ECG una vez 5 años tras el diagnóstico</p>

Recomendaciones para el diagnóstico de segundas neoplasias

Segundas neoplasias	NCCN	Children's Oncology Group	Dutch BETER consortium
Cáncer de mama	Mamografía y RM anuales comenzando a los 8-10 años postratamiento o a la edad de 40 años (lo que ocurra antes) en mujeres con historia de RT torácica entre los 10 y los 30 años de edad	Autoexamen mamario anual comenzando en la pubertad hasta los 25 años, luego cada 6 meses Mamografía y RM anuales, comenzando 8 años después de la RT o a la edad de 25 años (lo que ocurra más tarde)	Mujeres con historia de RT sobre tórax y/o axilas antes de los 40 años: Edad de 25 a 30 años: examen clínico y RM anual Edad de 30 a 60 años: examen clínico, mamografía y RM anuales Edad de 60 a 70 años: examen clínico y mamografía cada 2 años Edad de 70 a 75 años: mamografía cada 2 años
Cáncer de pulmón	Considerar técnicas de imagen de tórax en supervivientes con historia de tabaquismo >30 paquetes-año	Técnicas de imagen y cirugía y/o consulta oncológica, si clínicamente indicado	No recomendado por ausencia de evidencia de efectividad para reducir morbilidad y mortalidad
Cáncer colorrectal	Colonoscopia cada 10 años en supervivientes de edad ≥ 50 años o de 40 años si mayor riesgo por historia terapéutica	Colonoscopia cada 5 años, comenzando a los 10 años tras la RT o a la edad de 35 años (lo que ocurra antes), si dosis de RT abdominal y/o pélvica ≥ 30 Gy	
Cáncer de piel	Asesoramiento sobre los riesgos de cáncer de piel	Examen dermatológico anual y autoexamen cutáneo mensual en pacientes con exposición a RT	
Cáncer/nódulo de tiroides	-	Examen tiroideo anual	En pacientes con historia de RT cervical: palpación de la glándula tiroidea cada 1-3 años; TSH anual, si anormal: T4L

- La EOC parece ser segura en mujeres entre 16-40 años, que recibirán tratamientos con riesgo gonadotóxico >50% y que quieran preservar la fertilidad. Los protocolos actuales evitan retrasos en el inicio del tratamiento para el LH. **Grado de recomendación B.**
- La criopreservación de ovocitos y embriones son técnicas estándares de preservación de fertilidad. La vitrificación obtiene mejores resultados que la congelación lenta. Las pacientes sometidas a estas técnicas, deben saber que la mayoría de resultados publicados se basan en mujeres con infertilidad por otras causas y que en pacientes con cáncer la respuesta ovárica a la estimulación puede ser diferente. **Grado de recomendación C.**
- Las niñas prepuberales son las mejores candidatas para la criopreservación de tejido ovárico. Está técnica se puede emplear también cuando no se quiera demorar el inicio del tratamiento y en mujeres que hayan recibido QT o que tengan una contraindicación para EOC. Las pacientes con alto riesgo de infiltración ovárica por células malignas no se deberían considerar candidatas para autotrasplante de tejido ovárico. Con el objetivo de optimizar el procedimiento se recomienda la obtención local de tejido ovárico, con la subsiguiente congelación y almacenamiento centralizado, lo cual exige una buena organización de la red entre unidades de fertilidad. **Grado de recomendación C.**
- No existe suficiente evidencia sobre la eficacia de la supresión ovárica con GnRH durante la QT en pacientes con LH como método de preservación de la función ovárica y fertilidad. **Grado de recomendación A.**

10.8. Hipogonadismo y fertilidad

- Los pacientes con LH e interés en conservar su fertilidad deberían ser remitidos a una unidad de fertilidad para determinar su riesgo de infertilidad y valorar la indicación de técnicas de preservación de fertilidad. **Buena práctica clínica.**
- Algunos pacientes no requerirán de tratamientos de fertilidad asistida tras el tratamiento.
- En varones, la criopreservación de espermatozoides se debe ofrecer a aquellos pacientes que quieran preservar la fertilidad. **Grado de recomendación B.**

ANEXO 1. NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN DE SIGN¹

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles. Estudios de cohorte o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia compuesta por estudios clasificados como 2+, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica *	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor
*En ocasiones el grupo elaborador se percató de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.	

BIBLIOGRAFÍA

1. SIGN 50: A guideline developer's Handbook (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised edition January 2008).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Dra. Carmen Martínez Muñoz

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda, MSD y Terakos. Asimismo, ha ejercido como consultora/asesora remunerada en Takeda y MSD. Ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, Amgen y Astellas.

Dra. Mara Andrés Moreno

Declara no tener conflictos de interés.

Dra. Montserrat Cortés Romera

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Roche y el ICO (Institut Català d'Oncologia).

Dra. Eva Domingo Domènech

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda y BMS. Asimismo, ha ejercido como consultora/asesora remunerada en Takeda. Ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, BMS, Roche y Janssen.

Dr. Ramón García Sanz

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Amgen, Celgene, Roche y Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Janssen, Takeda, Incyte y Gilead. Ha recibido ayudas a la investigación de Gilead y Takeda, y ha recibido ayudas en formación continuada de Janssen y Takeda.

Dr. Isidro Jarque Ramos

Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, Adienne, Alexion, Amgen, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier y Shire. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Amgen, BMS, Janssen, Kern Pharma, Sandoz, Shionogi y Shire. Ha recibido ayudas a la investigación de Janssen y Celgene, y ha recibido ayudas en formación continuada de Abbvie, Celgene, Gilead, Janssen, Roche y Takeda.

Dr. José M. Moraleda Jiménez

Ha recibido honorarios como ponente por parte de Takeda.

Dra. M. Elena Rámila Herrero

Ha recibido honorarios como ponente de Janssen, Novartis y Takeda, y ha recibido ayudas en formación continuada de Roche, Takeda, Novartis y Janssen.

Dra. Araceli Rubio Martínez

Ha recibido ayudas en formación continuada de Janssen, Gilead y Roche.

Dr. Antonio Rueda Domínguez

Ha recibido honorarios como ponente de BMS, MSD, Roche y Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en BMS, MSD, Roche, Takeda, Amgen, Novartis y Kern Pharma.

Dra. Blanca Sánchez González

Ha recibido honorarios como ponente de Novartis, Amgen, Alexion, Gilead, Shire y Sanofi Genzyme. Asimismo, ha ejercido como consultor/asesor remunerado en Novartis y Amgen.

Dra. Anna Sureda Balari

Ha recibido honorarios como ponente de Takeda, MSD, BMS, Roche, Novartis, Celgene, Janssen y Sanofi. Asimismo, ha ejercido como consultora/asesora remunerada en Takeda, Gilead, Novartis, Celgene y Janssen, y ha recibido ayudas en formación continuada de Takeda, BMS y MSD.

Dra Izaskun Zeberio Etxetxipia

Ha recibido honorarios como ponente de Celgene, Gilead, Janssen, Roche y Takeda. Asimismo, ha ejercido como consultora/asesora remunerada en Janssen, Roche y Takeda. Ha recibido ayudas a la investigación de Roche, y ha recibido ayudas en formación continuada de Janssen, Roche y Takeda.



