



**GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON
LINFOMA DE HODGKIN**

Versión 2 (2014)



GRUPO ELABORADOR DE LA GUIA

Esta Guía de Práctica Clínica ha sido elaborada gracias a la colaboración y trabajo en equipo de profesionales médicos de diferentes especialidades clínicas, de manera que el resultado final responde a una visión multidisciplinar del tratamiento del Linfoma de Hodgkin.

En calidad de autores, el Dr. Secundino Ferrer, del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia, el Dr. Ramón García Sanz, del Hospital Clínico de Salamanca, el Dr. Isidro Jarque, del Hospital La Fe de Valencia, el Dr. José M. Moraleda, del Hospital Clínico Virgen de la Arrixaca de Murcia, de la Dra. Elena Ramila, del Consorci Parc Tauli de Sabadell, la Dra. Araceli Rubio, del Hospital Miguel Servet de Zaragoza, el Dr. Antonio Rueda, del Hospital de Marbella de Málaga, la Dra. Blanca Sánchez, del Hospital del Mar de Barcelona, la Dra. Blanca Xicoy, del Hospital Germans Trias i Pujol de Barcelona

En calidad de coordinador del Grupo elaborador de la Guía así como autora de la misma, la Dra. Carmen Martínez del Servicio de Hematología del Hospital Clínico de Barcelona

En calidad de asesor-experto del Grupo elaborador de la Guía así como autora de la misma, la Dra. Anna Sureda, del Servicio de Hematología del Hospital Josep Trueta, Bellvitge, Barcelona.

En calidad de asesoramiento metodológico, la Sra. María Campos, actualmente Directora Científica de Medica Scientia Innovation Research (MEDSIR ARO) y el Dr. Tiago Monteiro, médico especialista en Epidemiología Clínica, actualmente documentalista de NOVEXEM PORTUGAL SL.

REVISORES EXTERNOS

El contenido y la metodología de esta Guía de Práctica Clínica serán revisados y avalados por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y el Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea (GEL/TAMO).

DIFUSIÓN Y ACTUALIZACION DE LA GUIA

La primera edición de esta GPC ha sido realizada en Mayo de 2013. Se solicitará la inclusión de la misma en Guía Salud (www.guiasalud.es), así como su incorporación como Guías Terapéuticas de las sociedades y grupos que la avalen.

Su próxima revisión se prevé a finales del 2015 o con anterioridad si existiera alguna nueva evidencia científica relevante. Cualquier modificación durante este período de tiempo quedará reflejada en el formato electrónico



consultable en las páginas Web de las sociedades y grupos cooperativos que han colaborado en el consenso de la Guía.

COLABORACIONES

Esta GPC ha contado para su realización con el soporte de Takeda Farmacéutica España.





ABREVIATURAS

ABVD:	Doxorrubicina – bleomicina –vinblastina - dexametasona
ADQ:	Altas dosis de quimioterapia
AIR:	Acondicionamiento de intensidad reducida
ASHAP:	Doxorrubicina – metilprednisolona - citosina arabinosido - cisplatino
BEACOPP:	Bleomicina – etopósido – doxorrubicina – ciclofosfamida – vincristina - procarbazona y prednisona
BEAM:	Carmustina – etopósido – citarabina - melfalán
BNLI:	Grupo Británico de Estudio del Linfoma (<i>British National Lymphoma Investigation</i>)
Masa “Bulky”:	Masa voluminosa
ChIVPP/PABIOE:	Clorambucil- vinblastina- procarbazona y prednisona / prednisona- doxorrubicina- bleomicina- vincristina y etopósido
ChIVPP/EVA:	Clorambucil-vinblastina- procarbazona y prednisona / etopósido- vincristina y doxorrubicina
COPP/ABVD:	Ciclofosfamida – vincristina – procarbazona - prednisona alternando con doxorrubicina – bleomicina - vinblastina - dacarbazina
COPPEBVCAD:	Ciclofosfamida – vincristina – procarbazona - prednisona alternando con epirrubicina – bleomicina - vinblastina - citosina arabinosido - dacarbazina
dexaBEAM:	Dexametasona – carmustina – etopósido – citarabina – melfalán.
DHAP:	Dexametasona – cisplatino - citarabina
EBVM:	epirrubicina-bleomicina-vinblastina-metotrexate
EBMT:	Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea y Sangre Periférica (<i>European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>)
ECOG:	Índice de valoración del estado general del paciente según el <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EICH:	Enfermedad del injerto contra el huésped
EORTC:	Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
EP:	Enfermedad progresiva
ESHAP:	Etopósido – metilprednisolona – citarabina - cisplatino
EVE:	Epirrubicina-vinblastina-etopósido
GELTAMO:	Grupo Español de Linfomas/Trasplante Autólogo de Médula Ósea
GHSg:	Grupo Alemán de Hodgkin (<i>German Hodgkin Study Group</i>)
GPC:	Guía de práctica clínica
HR:	Hazard ratio
HLA:	Antígeno leucocitario humano



ICE:	Ifosfamida – carboplatino – etopósido.
IFRT:	Radioterapia de campo afecto (<i>Involved-field radiation therapy</i>)
IGEV:	Ifosfamida – gemcitabina – vinorelbina – prednisolona.
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LDH:	Lactato deshidrogenasa
LH:	Linfoma de Hodgkin
LNH:	Linfoma no-Hodgkin
MINE:	Mesna – ifosfamida – mitoxantrone- etopósido
miniBEAM:	Carmustina – etopósido – citarabina – melfalán
MOPP:	Mecloretamina – vincristina – procarbazona - prednisona
MOPP/ABVD:	Mecloretamina–vincristina–procarbazona–prednisona / doxorubicina-bleomicina-vincristina-dexametazona
MOPP/ABV:	Mecloretamina–vincristina–procarbazona–prednisona / doxorubicina-bleomicina-vincristina
MOPPEBVCAD:	Mecloretamina – vincristina – procarbazona – prednisona – epirrubicina – bleomicina – vinblastina – lomustina – doxorubicina - vindesina
NCIC:	Instituto Nacional del Cáncer de Canadá
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
PICO:	Paciente, intervención, comparador, desenlaces
PET:	Tomografía por emisión de positrones
QT:	Quimioterapia
RC:	Respuesta completa
RG:	Respuesta global
RP:	Respuesta parcial
RT:	Radioterapia
SG:	Supervivencia global
SIGN:	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SLE:	Supervivencia libre de enfermedad
SLP:	Supervivencia libre de progresión
SLFT:	Supervivencia libre de fracaso terapéutico
SMD:	Síndrome mielodisplásico
SNS:	Sistema Nacional de Salud
Stanford V:	Doxorubicina – vinblastina – mecloretamina – vincristina – bleomicina - etopósido - prednisona
T4L:	Tiroxina libre
TAPH:	Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos
TAC:	Tomografía axial computarizada
TRG:	Tasa de respuestas global



TSH: Hormona estimulante del tiroides

VABEM: Vindesina – doxorubicina – carmustina – etopósido - metilprednisolona

VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

PVACE-BOP: Prednisolona – vinblastina – doxorubicina – clorambucil – etopósido – bleomicina – vincristina - procarbazona

ÍNDICE GENERAL

GRUPO ELABORADOR DE LA GUIA	2
REVISORES EXTERNOS.....	2
DIFUSIÓN Y ACTUALIZACION DE LA GUIA	2
ABREVIATURAS	4
ÍNDICE GENERAL	7
ÍNDICE DE TABLAS.....	8
1. JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS, METODOLOGÍA.....	9
1.1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	9
1.2. METODOLOGÍA	9
2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS LOCALIZADOS	12
2.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO	12
2.2. ESTADIOS LOCALIZADOS CON PRONÓSTICO FAVORABLE: OPCIONES TERAPEUTICAS	12
2.3. ESTADIOS LOCALIZADOS CON PRONÓSTICO DESFAVORABLE: OPCIONES TERAPEUTICAS	13
2.4. VALOR DE LA PET EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS.....	14
3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADÍOS AVANZADOS	15
3.1. DEFINICIÓN DE ESTADIO AVANZADO Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA.....	15
3.2. OPCIONES TERAPEUTICAS.....	15
3.3. TRATAMIENTO DE CONSOLIDACIÓN POST-QUIMIOTERAPIA	19
3.4. EVALUACIÓN POR PET DURANTE EL TRATAMIENTO.....	20
4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD	22
4.1. FACTORES PRONÓSTICOS	22
4.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS: TRATAMIENTO DE RESCATE.....	22
4.3. PROGRESIÓN TRAS EL TAPH: TRASPLANTE ALOGÉNICO	26
5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO Y LARGO PLAZO.....	28
5.1. EVALUACIÓN DEL LH PREVIO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LH	28
5.2. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO	28
5.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO.....	29
5.4. COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO.....	30
6. SITUACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, EDAD AVANZADA Y VIH POSITIVOS.....	35
6.1. LH EN PACIENTES EMBARAZADAS	35
6.2. LH EN PACIENTES CON EDAD AVANZADA	37
6.3. LH EN PACIENTES VIH POSITIVOS.....	39
7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR	40
7.1. CARACTERIZACIÓN Y CLASIFICACIÓN	40
7.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS DEL LH-PLN	40
7.3. TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS	42
8. RESUMEN DE RECOMENDACIONES	43
Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN(2)	47
9. BIBLIOGRAFIA	48



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Definición de estadios localizados de pronóstico favorable y desfavorable según los diferentes grupos cooperativos.....	12
Tabla 2. Definición de estadio avanzado según los distintos grupos cooperativos.....	15
Tabla 3. Procedimientos recomendados antes de iniciar el tratamiento de LH.	28
Tabla 4. Criterios de valoración de la respuesta en el LH.....	29
Tabla 5. Procedimientos recomendados tras alcanzar la 1ª RC.	30
Tabla 6. Posibles complicaciones tras el tratamiento del LH.	30
Tabla 7. Resumen del seguimiento de los efectos a largo plazo.	34
Tabla 8. Procedimientos al diagnóstico de LH en la paciente embarazada.....	35



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 año (1). 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 aúne 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. Un ejemplo de ello es la necesidad o no de administrar RT o el número de ciclos de QT en los estadios precoces del LH; o el esquema de QT, más o menos intenso, que se debe usar en los estadios avanzados.

En este contexto y dando preferencia a estudios aleatorizados y meta-análisis, se ha elaborado la presente guía de práctica clínica 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 11 clínicos expertos acerca de las actitudes clínico-terapéuticas destinadas a mejorar el tratamiento de estos pacientes.

Esta guía clínica 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

Esta guía de práctica clínica proporciona recomendaciones basadas en la evidencia o en el consenso profesional experto para mejorar el tratamiento del LH. Con este objetivo se desarrollaron las preguntas que, de manera exhaustiva, intenta responder la guía clínica. Estas preguntas se realizaron siguiendo la metodología de



preguntas PICO (paciente, intervención, comparadores y desenlaces) y fueron extraídas de la lectura de los artículos seleccionados y calificados según su calidad.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron búsquedas en las bases de datos de Medline (Pubmed, 1966-2012) y de *The Cochrane Library*, utilizando términos MESH siempre que fue posible. Los siguientes términos de búsqueda fueron considerados:

```
((("hodgkin disease"[MeSH Terms] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "hodgkin disease"[All Fields] OR ("hodgkin"[All Fields] AND "lymphoma"[All Fields]) OR "hodgkin lymphoma"[All Fields]) NOT ("lymphoma, non-hodgkin"[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*), meta-análisis, 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 éstos, 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

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 revisado (clasificación que se detalla en el anexo 1)(2, 3)

Una vez realizada la evaluación y calificación de los artículos por parte de un equipo de epidemiólogos clínicos, se distribuyeron los artículos entre los médicos expertos participantes.

A continuación se detallan cada uno de los diferentes capítulos sobre los cuales se han realizado recomendaciones para la práctica clínica del tratamiento del LH:

- TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADÍOS LOCALIZADOS
- TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADÍOS AVANZADOS
- TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD
- EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO Y LARGO PLAZO
- SITUACIONES ESPECIALES: EMBARAZO, EDAD AVANZADA Y VIH POSITIVOS
- TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN DE PREDOMINIO LINFOCÍTICO

Cada capítulo fue asignado a dos 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.

2. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS LOCALIZADOS

2.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA SELECCIÓN 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	NCCN2010
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 supradiaphragmáticos 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 supradiaphragmáticos 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/1ªh

2.2. ESTADIOS LOCALIZADOS CON PRONÓSTICO FAVORABLE: OPCIONES TERAPEUTICAS

En este grupo de pacientes varios estudios han demostrado que la terapia combinada QT + RT es más eficaz que la RT sola (4, 5).

En la actualidad, 2-3 ciclos de ABVD + RT de campo afecto (IF-RT) se considera el estándar de tratamiento. Recientemente, el estudio HD10 del GHSG ha demostrado que no existen diferencias significativas en términos de tasa de respuestas global, SLP y SG entre cuatro grupos de pacientes que recibieron de forma aleatoria 2 ó 4 ciclos de ABVD y 30 ó 20 Gy de RT sobre campo afecto (IF-RT) (6). **Nivel de evidencia 1+**

La omisión de la RT en el tratamiento de los estadios iniciales del LH es aún materia de debate. En un meta-análisis de 1.245 pacientes en el que se evaluaron cinco ensayos clínicos aleatorizados comparando esquemas de QT sola frente a esquemas combinados de QT+RT, las tasas de RC fueron similares entre grupos pero el control tumoral y la SG fueron significativamente mejores en los esquemas combinados (7) **Nivel de evidencia 1++**.



Más recientemente, se han reportado los resultados de largo seguimiento del estudio HD6 realizado por el NCIC y el ECOG que incluye 405 pacientes con estadios IA y IIA sin masa voluminosa, de los cuales sólo 123 eran de pronóstico favorable. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento con 35 Gy de RT ganglionar subtotal vs. 4 a 6 ciclos de ABVD. Tras una mediana de seguimiento de 1,3 años, la SG, probabilidad de estar libre de fallo de tratamiento y la SLE fueron comparables en ambas ramas. Los autores concluyen que ABVD es un tratamiento apropiado para estos pacientes porque se reduce el riesgo de muerte relacionada con toxicidad tardía de la RT, sobre todo las segundas neoplasias (8). Sin embargo, hay que hacer notar que la RT usada en este estudio está actualmente obsoleta y que puede ser cuestionable si los pacientes tratados con 4-6 ciclos de ABVD tienen menor riesgo de toxicidad tardía comparados con aquellos que reciben 2 ciclos de ABVD y 20 Gy IF-RT. Además, en el grupo de RT había pacientes tratados tanto con terapia combinada como radioterapia sola. En cualquier caso, ABVD o Stanford V sin RT están recogidos como recomendación terapéutica alternativas al tratamiento combinado en las *NCCN Guidelines v.1.2013*. **Nivel de evidencia 1+**.

Se encuentran en marcha tres estudios aleatorizados, EORTC/GELA H10F, GHSG HD16 y UK RAPID, que exploran la posibilidad de eliminar la RT en los pacientes con PET negativa tras 2-3 ciclos de ABVD.

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**

El esquema ABVD administrado en 4-6 ciclos sin RT es una opción terapéutica en pacientes seleccionados, tales como aquellos que rehúsan la RT o tienen un riesgo potencialmente elevado de efectos secundarios graves por la RT. **Grado de recomendación B**

2.3. ESTADIOS LOCALIZADOS CON PRONÓSTICO DESFAVORABLE: OPCIONES TERAPEUTICAS

El tratamiento combinado QT + RT ha demostrado tasas de SG superiores a esquemas de RT solamente (9, 10). Dos estudios han demostrado mejores resultados en términos de SG y SLE de ABVD + RT frente a otros esquemas de QT (epirrubicina, vinblastina y etopósido o epirrubicina, bleomicina, vinblastina, y metotrexate, más RT) (11, 12).

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 estándar (13). 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 BEACOPP (14). **Nivel de evidencia 1+**



Recientemente, un meta-análisis ha analizado 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 ha comparado ABVD versus 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 (95% CI 0.59 a 1.09), aunque sí existe un beneficio en SLP, HR= 0.53 (95% CI 0.44 a 0.64) con el esquema BEACOPP. Desafortunadamente, la toxicidad hematológica fue significativamente mayor con este esquema, así como la frecuencia de SMD y LMA. No hubo diferencias en segundas neoplasias, mortalidad relacionada con el tratamiento o en infertilidad entre los dos grupos (15). **Nivel de evidencia 1++**

En un intento de mejorar los resultados de ABVD, el GHSG llevó a cabo un estudio 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 SLFT y SLP con una ventaja del 7% y 6% a los 5 años respecto al estándar ABVD, respectivamente (16). **Nivel de evidencia 1+**.

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**

2.4. VALOR DE LA PET EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

Varios estudios aleatorizados están evaluando en la actualidad estrategias de tratamiento basadas en los resultados de la PET intermedia. En el estudio H10F de la EORTC/GELA, los pacientes son tratados en la rama estándar con 4 ciclos de ABVD + RT en ganglios afectados, y en la rama experimental se realiza una PET tras el 2º ciclo: aquellos con PET2 negativa reciben 2 ciclos adicionales de ABVD sin RT; mientras que si la PET2 es positiva, son tratados con 2 ciclos de BEACOPP_{escalado} + RT. En un análisis intermedio, la rama PET2-neg sin RT ha debido cerrarse debido a mayor frecuencia de eventos en la misma que ha permitido concluir futilidad para el estudio PET cuando tiene un resultado negativo. En los estudios HD16 del GHSG y el UK RAPID los pacientes con PET-neg tras 2 ciclos de ABVD son aleatorizados a recibir 20 Gy RT vs. observación.

En opinión de los redactores de esta Guía, la variabilidad en la interpretación de los resultados del PET en la práctica asistencial habitual, los falsos positivos y negativos y la dificultad en estandarizar la fecha de realización del estudio PET desde la última dosis de QT, junto con la escasa evidencia disponible en la actualidad hace que no se recomiende el uso de la PET intermedia en la toma de decisiones terapéuticas fuera de ensayos clínicos.

3. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADÍOS AVANZADOS

3.1. DEFINICIÓN DE ESTADIO AVANZADO Y CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

Actualmente, existen diferentes definiciones de “estadio avanzado” de la enfermedad dependiendo del grupo cooperativo (Tabla 2)

Tabla 2. Definición de estadio avanzado según los distintos grupos cooperativos.

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

La clasificación pronóstica más utilizada es la del *International Prognostic Score* descrito por Hasenclever y Diehl en pacientes de ≤ 65 años (17). Los factores de riesgo según este IPS son: sexo masculino, edad > 45 años, estadio IV, hemoglobina < 105 g/L, leucocitosis ($> 15 \times 10^9/L$), linfopenia ($< 0,6 \times 10^9/L$, 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 *score* (18).

3.2. OPCIONES TERAPEUTICAS

ABVD y BEACOPP

Son numerosos los estudios que a lo largo de varias décadas han ido perfilando la estrategia terapéutica para los estadios avanzados de LH. Inicialmente, los esquemas de quimioterapia MOPP, ABVD, MOPP/ABVD y MOPP/ABV, entre otros, fueron estudiados en ensayos clínicos aleatorizados, con seguimientos superiores a los diez años y quedó establecido que el esquema ABVD es el que obtuvo un mejor perfil de toxicidad con una tasa de RC y una SLP semejante al resto de esquemas (19-25). 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 del LH en estadios avanzados, se han ideado varias alternativas terapéuticas de las que cabe destacar la combinación BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacin y prednisona) desarrollada por el GHSB. En el estudio GHSB HD9 1.195 pacientes fueron aleatoriamente asignados a tratamiento con 8 ciclos de COPP y ABVD



alternos, 8 ciclos de BEACOPP_{estándar} u 8 ciclos de BEACOPP_{escalado}, más RT sobre áreas voluminosas y masas residuales (24, 26). 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 sólo en el grupo con IPS intermedio (2-3), mientras que no hubo diferencias en aquellos de bajo riesgo (0-1) o alto riesgo (> 4) (26). 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. (27, 28). **Nivel de evidencia 1+**

El mismo grupo ha publicado recientemente la comparación de 8 vs. 6 ciclos de BEACOPP_{escalado} vs. 8 ciclos de BEACOPP₁₄. Los pacientes con masa residual $\geq 2,5$ cm PET positiva recibían 30 Gy de RT. En este estudio, HD15, el tratamiento con 6 ciclos de BEACOPP_{escalado} seguido de RT guiada por PET fue el esquema más eficaz en términos de SLFT y menos tóxico, por lo que los autores lo consideran el estándar de tratamiento en este grupo de pacientes (29).

En el estudio aleatorizado HD2000 se compararon los esquemas ABVD, BEACOPP (4 ciclos de BEACOPP_{escalado} y 2 ciclos de BEACOPP_{estándar}) y COPPEBVCAD. No se observaron diferencias significativas entre los tres brazos en términos de SG, quizás por el hecho de que el tamaño muestral era insuficiente en un estudio con tres ramas de tratamiento, pero la SLP fue superior en el brazo de BEACOPP, especialmente en aquellos pacientes de mal pronóstico (IPS >2). BEACOPP también se asoció a una mayor toxicidad hematológica e infecciosa grado 3-4 (19). **Nivel de evidencia 1+**

En un metanálisis del *Cochrane Haematological Malignancies Group* con 2.868 pacientes se confirma la asociación de BEACOPP con una SLP superior (HR 0,53, IC 95% 0,44-0,64) que no se traduce en mejor SG (HR 0,8, 0.59-1.09), fundamentalmente porque una proporción considerable de los pacientes que fracasan a ABVD son rescatados exitosamente con TAPH (15). Posteriormente al mencionado metanálisis se ha publicado un estudio en el que se incluyeron 331 pacientes que se aleatorizaron a recibir ABVD vs. BEACOPP_{escalado} incluyendo en el análisis el TAPH siguiendo los estándares actuales (30). La tasa libre de primera progresión a los 7 años fue del 85% para los tratados con BEACOPP_{escalado} frente al 73% en aquellos que recibieron ABVD ($p=0,004$). Sin embargo, tras completar todo el tratamiento, incluyendo el de rescate, la tasa libre de segunda progresión y la SG fueron similares entre ambos grupos (88% y 89% vs. 82% y 84%, respectivamente, $p>0,1$). **Nivel de evidencia 1+**

De todos estos estudios podemos concluir que BEACOPP es un régimen con mayor capacidad de control de la enfermedad pero también con mayor toxicidad sin que parezca existir un beneficio neto en cuanto a la SG de los pacientes. Por otro lado hay que aclarar que estos resultados hacen referencia únicamente a población adulta de 16 a 60 años. Los pacientes mayores de 60 años, presentan más efectos secundarios tóxicos y mayor



mortalidad en comparación con la población joven y en general, no se consideran candidatos a tratamiento con BEACOPP.

El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6-8 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.**

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/EVA (31). Estos esquemas multi-fármacos 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/m^2 vs. 300 mg/m^2 y 30 unidades/m^2 vs. 120 unidades/m^2 , respectivamente) por lo que cabría esperar menos toxicidad cardíaca y pulmonar. En este esquema terapéutico, se incluye RT a una dosis de 36 Gy sobre zonas de tumor $> 5 \text{ cm}$. 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 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 SG (19, 23). En este estudio, los pacientes tratados con Stanford V recibían RT solo si tenían enfermedad voluminosa al diagnóstico y/o 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 MEC (mecloretamina, CCNU, vindesina, melfalán, prednisona, epidoxorubicina, vincristina, procarbacin, vinblastina, bleomicina)(33). **Nivel de evidencia 1+**



Recientemente se han publicado los resultados del estudio aleatorizado del *North American Intergroup* (ECOG, CLGB, SOG y NCIC) con el mayor número de pacientes hasta la fecha (34). Se incluyeron 854 pacientes y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ABVD (más RT en enfermedad con 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 índice pronóstico internacional (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 cardíaca 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 cardíaca y/o pulmonar. **Grado de recomendación B**

Radioterapia complementaria

El beneficio adicional de la RT sobre los esquemas actuales de quimioterapia 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 cardíacas y segundas neoplasias (35). 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-ABV (36). En el estudio del grupo GELA, la RT no fue superior a 2 ciclos adicionales de QT (37). En el estudio británico publicado por Johnson y cols. los pacientes con LH avanzado fueron tratados con ABVD vs. otros dos esquemas de QT (38) 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 meses (29). 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* se mostraron los resultados en un grupo de 163 pacientes que presentaban masa residual > 2 cm. tras ABVD (41). Sólo 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 ≥ 1.5 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 SG (42). En el segundo estudio, 163 pacientes en RC ó 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 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 TAPH (45).

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 quimioterapia seguido de TAPH. **Grado de recomendación A**



3.4. EVALUACIÓN POR PET DURANTE EL TRATAMIENTO

Una de las estrategias actuales destinada a reducir los efectos secundarios a corto y largo plazo sin comprometer la eficacia del tratamiento consiste en adaptar éste a los resultados de la PET. A pesar de que los estudios pioneros de Hutchings y Gallamini demostraron que la PET tras dos ciclos de ABVD predice de forma excelente la evolución de los pacientes, hay que hacer hincapié en que la PET intermedia (PETi) se considera aún materia de investigación (46, 47).

Dado que la PET tras 2 ciclos de tratamiento tiene un valor predictivo negativo de alrededor del 95%, independiente del IPS, cabría plantearse que este grupo de pacientes pueden beneficiarse de una reducción de la intensidad y/o duración del tratamiento. En este sentido, existen al menos 5 estudios en desarrollo: el HD18 del GHSG que compara 6 vs. 4 ciclos de BEACOPP_{escalado}, el estudio *RATHL (United Kingdom-Nordic Response-adapted Therapy in Hodgkin Lymphoma trial)* que compara ABVD con AVD, el AHL 2011 del GELA que compara BEACOPP con ABVD, el HD0607 y el HD0801 del FIL (*Fundazione Italiana Linfomi*) que investigan el papel de la RT si vs. no tras 6 ciclos de ABVD en pacientes con una PETi y final de tratamiento negativa. Otros dos estudios, el del GELA y el del *National Israel Lymphoma Study Group* siguen esta línea de investigación comenzando con BEACOPP_{escalado} y, en aquellos pacientes con PETi negativa, continúan con BEACOPP_{escalado} vs. ABVD en la rama experimental.

Por otro lado, también se está evaluando la estrategia de intensificar el tratamiento en aquellos pacientes con PETi positiva, comenzando con ABVD y pasando a BEACOPP_{escalado} sólo en el pequeño porcentaje de casos con PETi positiva (entre el 10 y el 25% según los resultados preliminares de los estudios en marcha). En este sentido, en el primer análisis de resultados del estudio italiano HD0607, 13 de 17 pacientes PETi positivos (76%) tuvieron una PET negativa al final del tratamiento y continúan en RC con la estrategia de intensificación de tratamiento.

El hecho de que no exista consenso universal acerca de los criterios de interpretación de la PET obliga a ser muy cauto con el uso de PETi en la toma de decisiones terapéuticas. Tras varias reuniones de consenso de expertos se ha propuesto una escala visual de 5 puntos de captación de FDG usando como referencia la captación mediastínica y hepática (*Deauville criteria*)(48). El límite que define una PET como positiva o negativa dependerá también de la intención del tratamiento planeado, intensificación del mismo o *des-intensificación*, lo cual permitirá una lectura más permisiva o más restrictiva. En este sentido, cuando se planifica un ensayo con tratamiento basado en la PETi, se han de establecer claramente los criterios a seguir: para una estrategia de intensificación se buscará un mayor valor predictivo positivo y especificidad mientras que para una *des-intensificación*, interesa mayor valor predictivo negativo y sensibilidad.



El tratamiento de los pacientes con LH en estadios avanzados no debe modificarse en función de la PETi fuera de ensayos clínicos bien diseñados. **Buena práctica clínica**



4. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD

4.1. FACTORES PRONÓSTICOS

Entre un 20-40% de los pacientes con LH no responden al tratamiento inicial (refractoriedad o resistencia) o bien recaen tras el mismo (progresión o recaída). La resistencia al tratamiento en el LH es prácticamente inexistente en estadios localizados de la enfermedad, mientras que en los estadios avanzados las tasas de resistencia primaria a la QT de primera línea varían entre el 20-25% en los pacientes tratados con ABVD, frente al 10% cuando se utilizan esquemas más intensivos como BEACOPP_{escalado} (22, 24, 49).

El pronóstico de estos enfermos es malo y las posibilidades de curación con QT de rescate convencional están en torno al 20% (50, 51). La introducción de esquemas de QT más intensivos y el uso del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) en el tratamiento de rescate, ha mejorado notablemente la supervivencia de estos pacientes (52, 53).

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 pacientes (54-57). Otros factores pronósticos predictivos de la SLE son la presencia de enfermedad extraganglionar, el estadio avanzado en la recaída, la anemia, la presencia de síntomas B y la RT durante el tratamiento de primera línea. **Nivel de evidencia 2-**

Recientemente, varias series retrospectivas han identificado el posible valor pronóstico de las técnicas funcionales de imagen mediante PET. En un estudio retrospectivo de 211 pacientes con LH en recaída, los pacientes con PET negativa pre-trasplante mostraron una SLP y una SG a tres años de 69% y 87% respectivamente, superiores significativamente al 23% y 58% alcanzado por los pacientes con PET positiva (58). En otro análisis retrospectivo de 135 pacientes con LH refractario o en recaída quimiosensible, los pacientes con PET positivos pre-TAPH mostraron una SLE a 5 años del 31% frente al 75% de los pacientes PET negativos. El resultado de la PET antes del TAPH fue el único factor con impacto significativo sobre la SG y la SLE en el análisis multivariante (59). **Nivel de evidencia 2+**

4.2. OPCIONES TERAPÉUTICAS: TRATAMIENTO DE RESCATE

En los casos de LH refractario a tratamiento de primera línea o en recaída tras la RC se recomienda la revisión de la biopsia inicial o mejor aún, la toma de una nueva biopsia, ya que hasta el 9% de ellos son reclasificados en otro tipo de linfoma.

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



En un análisis retrospectivo sobre 513 pacientes del GHSG ningún paciente con enfermedad resistente primaria sobrevivió más de 8 años tras ser tratado con QT convencional. La supervivencia proyectada a 20 años fue del 11% para los pacientes que recayeron antes del primer año tras la QT de primera línea y 22% para los pacientes con recaída tardía. Estos datos indican que la QT convencional tiene un escaso papel curativo en los resistentes primarios o con recaída precoz (51, 60). **Nivel de evidencia 2+**

Por otro lado, dos estudios prospectivos aleatorizados demostraron un incremento significativo en la SLE y la SLP, en pacientes tratados con TAPH, con respecto a los tratados solo con QT convencional (61, 62) **Nivel de evidencia 1+**.

QUIMIOTERAPIA DE RESCATE ANTES DEL TAPH

El esquema de QT de rescate ideal sería aquél que proporcione una máxima reducción tumoral, con escasa toxicidad y elevada capacidad de movilización (53, 63, 64) **Nivel de evidencia 2+**

La eficacia y toxicidad de los 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 particular (52, 63).

Se han estudiado combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada, como el platino y la citarabina, en esquemas como DHAP (65), ASHAP (66), o ESHAP (67), o los basados en ifosfamida, como el ICE (56) o el MINE (68), demostrando que son eficaces (tasas de respuestas hasta del 88%) y buenos movilizadores. Más recientemente, la gemcitabina, bien como agente único o en combinación con ifosfamida, vinorelbina o platino ha demostrado una alta tasa de respuestas completas y un perfil favorable de toxicidad en estudios fase II (69-72). El esquema IGEV utilizado en una serie de 91 pacientes con LH resistentes y en recaída resultó en 81% de respuestas de las que un 54% fueron completas con un excelente rendimiento de movilización y poca toxicidad (69) **Nivel de evidencia 2+**

Las combinaciones de QT convencional intensiva, como el dexaBEAM, y el miniBEAM 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 stem como el melfalán y la carmustina, por lo que han caído en desuso (62, 73). **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**



TRASPLANTE AUTÓLOGO DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TAPH)

En un estudio aleatorizado del BNLI, los pacientes en recaída o refractarios que fueron tratados con TAPH presentaron una SLE a los 3 años significativamente superior a los pacientes que recibieron solo QT con el régimen mini-BEAM (53% frente a 10%, respectivamente) (61) **Nivel de evidencia 1+**

En el estudio aleatorizado del EBMT en el que se incluyeron 144 pacientes en recaída quimiosensible, la SLP de los pacientes que recaían tras la QT de primera línea y recibían QT de rescate con dexa-miniBEAM seguido de TAPH con acondicionamiento BEAM, fue significativamente superior a la SLP de los pacientes únicamente tratados con QT (55% vs 34%) (62). **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, actualmente situada entorno al 4%, incluso menos.

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 línea (1, 74-76).

Los datos de grandes series de pacientes con enfermedad primariamente resistente sometidos a TAPH con largo seguimiento indican que estos pacientes tienen una SLP entre el 25-40% y una SG entre el 30-40%, significativamente peores que los que recaen tras haber alcanzado la RC con tratamiento de primera línea (77-81).

No obstante, los pacientes que no alcanzan la RC tras la primera línea de tratamiento pueden ser rescatados con una QT de segunda línea seguido de TAPH. Un estudio de casos y controles comparó altas dosis de QT seguido de TAPH frente a QT convencional y demostró que el TAPH es la opción más beneficiosa para los pacientes primariamente resistentes que no tienen enfermedad voluminosa residual y no progresan antes del TAPH, con una toxicidad aceptable (77). **Nivel de evidencia 2+**

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 secundarias (79). El esquema de acondicionamiento BEAM es el más utilizado (61, 62, 82, 83). Alternativas a BEAM son CBV (84) o los esquemas basados en busulfán, ciclofosfamida y etopósido (85), 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, metotrexate 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. (86)

Nivel de evidencia 1+

Recientemente ha sido aprobado el uso del anticuerpo monoclonal conjugado brentuximab vedotin en los pacientes refractarios o en recaída tras TAPH pero también para aquellos refractarios o recaídos tras al menos dos tratamientos de quimioterapia previos cuando el TAPH o la poli quimioterapia no constituyen una opción terapéutica. El mecanismo de acción de brentuximab vedotin se basa en la unión del anticuerpo anti-CD30 a monometilauristatina, un citostático antitubulina que induce parada del ciclo celular y apoptosis de la célula tumoral. Esta indicación ha sido aprobada a raíz de los resultados de un estudio fase II abierto, multicéntrico, que incluyó 102 pacientes con LH CD30+ recaídos tras TAPH. Brentuximab vedotin proporcionó un 75% de respuestas globales de las que 34% fueron respuestas completas. La mediana de duración de la respuesta global fue de 6,7 meses. Tras una mediana de seguimiento de 32,7 meses, 14 pacientes continúan en remisión completa. La mediana de ciclos recibidos fue de 9 (1-16) y el evento adverso más común fue la neuropatía periférica. (86).

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

Brentuximab vedotin es una opción terapéutica en los pacientes con LH en recaída o refractarios tras al menos dos líneas de tratamiento cuando el TAPH o la poli quimioterapia no constituyen una opción terapéutica. **Grado de recomendación D**

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 SG (87-89). 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 de 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 quimioresistentes, superior al 30% reportado previamente en este subgrupo de tan alto riesgo. (90). **Nivel de evidencia 2-**



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 sólo con RT, un 77% alcanzaron una RC, con una SLP y SG a los 5 años del 28% y del 51% respectivamente (91). **Nivel de evidencia 2+**

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

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 años (92)

Las opciones terapéuticas incluyen el trasplante alogénico (aloTPH), quimioterapia, radioterapia, fármacos experimentales y tratamiento paliativo. Tal y como se comentaba en el apartado previo, brentuximab vedotin ha sido aprobado recientemente para el tratamiento del LH en recaída o refractario tras TAPH. **Nivel de evidencia 2+**

El interés del trasplante alogénico (aloTPH) en el LH deriva no únicamente de la cito-reducción causada por la QT, sino también del potencial beneficio del efecto injerto anti-linfoma mediado por el sistema inmune del donante (93-95). Sin embargo, 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% (96, 97) **Nivel de evidencia 2+**

La introducción de los acondicionamientos de intensidad reducida (AIR), y la infusión de linfocitos del donante, ha permitido disminuir significativamente las tasas de MRT manteniendo el efecto injerto contra linfoma, y haciendo accesible el aloTPH a pacientes con comorbilidad o con edad avanzada (95, 98-100). En el estudio publicado por Robinson et al con 285 receptores de aloTPH AIR del registro EBMT la mortalidad relacionada con el trasplante, 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 del injerto contra huésped crónica se asoció a una menor recaída (101). **Nivel de evidencia 2+**

El grupo italiano de trasplante realizó un estudio retrospectivo en 185 pacientes que progresaron tras un TAPH, a los que se realizó un estudio HLA con intención de realizar un aloAIR. Se compararon los resultados de los



pacientes con donante con los pacientes 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. En el análisis multivariante, tener un donante se identificó como un factor pronóstico favorable para la SG (102). En una serie de 76 pacientes con LH en recaída de muy alto riesgo la estrategia consistió en realizar un aloAIR 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% respectivamente (103). **Nivel de evidencia 2-**

Finalmente, 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. De nuevo, el desarrollo de EICH 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 años(104). **Nivel de evidencia 2-**

El trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR), 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**

Brentuximab vedotin es una opción de tratamiento en pacientes en recaída o refractariedad tras TAPH. **Grado de recomendación D.**

5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO Y LARGO PLAZO

5.1. EVALUACIÓN DEL LH PREVIO AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LH

Actualmente, las recomendaciones de las diferentes guías europeas coinciden en que, además de la obligada biopsia ganglionar y de otras pruebas y procedimientos que se recogen en la Tabla 3, la estadificación del LH debe realizarse mediante TAC completa, incluyendo cuello, tórax, abdomen y pelvis. Recientemente, la introducción de la PET en los procedimientos de evaluación de la respuesta como factor predictivo hace que se recomiende su uso en el estadiaje inicial, siempre que esté disponible.

Se recomienda realizar una TAC completa incluyendo cuello, tórax, abdomen y pelvis al diagnóstico del LH. Si está disponible, se recomienda realizar una PET (o PET/TAC). **Grado de recomendación D**

Tabla 3. Procedimientos recomendados antes de iniciar el tratamiento de LH.

Anamnesis y exploración física	Incluyendo presencia de síntomas B, prurito, reacciones al alcohol, estado general, fatiga
Análisis en sangre	Hemograma completo (incluida VSG) Bioquímica completa (incluida indicadores de función hepática y renal; LDH y albúmina) Determinación de la función tiroidea (TSH y T4L) Serologías virus hepatitis B y C y VIH Prueba de embarazo
Pruebas de imagen	Radiografía de tórax TAC completo (incluyendo cuello, tórax, abdomen y pelvis) PET
Otras	Determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y ECG Biopsia de médula ósea (BMO) en estadios IB, IIB, III y IV, sólo en los casos en los que no esté disponible la PET (ya que ésta tiene una alta sensibilidad para el diagnóstico de afectación medular) Preservación de la fertilidad: criopreservación de semen en varones. Varias opciones en mujeres dependiendo de disponibilidad, intensidad y urgencia del tratamiento (tratamiento hormonal supresor de la función ovárica, criopreservación de tejido ovárico o de ovocitos, ooforopexia si se va administrar RT pélvica). Vacunación contra neumococo, <i>Haemophilus</i> y meningococo (en los casos de RT sobre el bazo)

5.2. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE DURANTE EL TRATAMIENTO

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.

Fuera de ensayo clínico, el grupo redactor de esta guía no considera indicado realizar PET salvo ante sospecha clínica de ausencia de respuesta al tratamiento.

5.3. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO

CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA RESPUESTA EN EL LH

En el presente apartado de evaluación de la respuesta se ha realizado un consenso de expertos para formular las recomendaciones al respecto, dado que no existe evidencia científica que explícitamente compare diferentes pautas de evaluación de la respuesta en LH. Todas las recomendaciones realizadas obtuvieron el consenso de más del 70% de los 11 expertos consultados.

Se recomienda el uso de los criterios de valoración de la respuesta publicados por Cheson et al. y que se recogen en la Tabla 4 (105), para lo cual se realizará una TAC y una PET (o PET/TAC). En los pacientes con afectación de médula ósea al diagnóstico se ha de realizar también una BMO.

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

Tabla 4. Criterios de valoración de la respuesta en el LH.

	Definición	Ganglios linfáticos	Bazo y/o hígado	Médula ósea
RESPUESTA COMPLETA (RC)	Desaparición completa de toda evidencia clínica de enfermedad detectable y de los síntomas relacionados con la enfermedad que hubiera antes del tratamiento.	Se permite la presencia de masa residual postratamiento de cualquier tamaño, siempre que la PET postratamiento sea negativa. En pacientes sin PET o cuando la PET pretratamiento es negativa, todos los ganglios linfáticos y masas nodales deben haber recuperado su tamaño normal (<1.5 cm), confirmado por TAC	Si se consideraron aumentados de tamaño antes del tratamiento, mediante examen físico o TAC, no deberán ser palpables en el examen físico y serán de tamaño normal por TAC tras el tratamiento; y deberá desaparecer cualquier afección ganglionar.	Desaparición de la infiltración de médula ósea tras el tratamiento.
RESPUESTA PARCIAL (RP)	Disminución de la enfermedad medible. Sin evidencia de nuevo focos de enfermedad	Disminución de al menos un 50% en la SPD de hasta seis de los ganglios linfáticos agrandados o masas ganglionares Sin aumento de nuevos ganglios linfáticos Presencia de una o más afecciones de cualquier tamaño (si PET positiva)	Los nódulos esplénicos o hepáticos deben reducirse $\geq 50\%$ en la SPD. En caso de un nódulo único, reducción $\geq 50\%$ en su diámetro transversal mayor.	
ENFERMEDAD ESTABLE (EE)	No alcanza criterios de RC ó RP pero tampoco reúne los criterios de enfermedad en progresión	PET positiva en localizaciones anteriormente afectadas pero sin aparición de nuevas áreas de enfermedad en la TAC o PET postratamiento En pacientes sin PET pretratamiento o PET negativa, no debe haber cambios en el tamaño de las lesiones iniciales en el TAC postratamiento		
ENFERMEDAD EN RECAIDA (TRAS RC) Y	Aparición de cualquier nueva lesión o Aumento de al menos	Aparición de cualquier nueva lesión o aumento de al menos un 50% en la SPD en cualquier	Aumento de al menos un 50% en la SPD en cualquier ganglio	Afectación recurrente o bien una nueva



ENFERMEDAD EN PROGRESION (TRAS RP, RC)	un 50% de los ganglios previamente afectados	nódulo previamente afectado, o en uno sólo de forma aislada, o el tamaño de otras lesiones (ej: nódulos esplénicos o hepáticos) Cualquier nueva lesión en la PET positiva	previamente afectado	
--	--	--	----------------------	--

SPD: suma del producto de los diámetros

Se recomienda realizar la evaluación de la respuesta a las 6-8 semanas de finalizar el tratamiento de primera línea. Si se administró RT, es recomendable que se realice a las 8-12 semanas.

SEGUIMIENTO TRAS LA RC

Tras obtener respuesta completa al tratamiento de primera línea recibido, se recomienda realizar las pruebas que se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Procedimientos recomendados tras alcanzar la 1ª RC.

Anamnesis y exploración física	Cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente
Análisis en sangre	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
Pruebas de imagen	TAC completo cada 6-12 meses durante los primeros 2-3 años (2 años para pacientes de bajo riesgo y 3 años para pacientes de alto riesgo)

5.4. COMPLICACIONES Y SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

La morbimortalidad que se deriva de las complicaciones tardías al tratamiento del LH es uno de los aspectos más estudiados de esta enfermedad (106, 107). En la Tabla 6 se clasifican las diversas complicaciones atendiendo a su gravedad potencial. Las anomalías del crecimiento en niños y adolescentes no son objeto de análisis en esta GPC.

Tabla 6. Posibles complicaciones tras el tratamiento del LH.

Toxicidades	Trastorno asociado a
Toxicidades leves <i>(suelen desaparecer a los 3 meses de finalizar el tratamiento)</i>	
– 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 <i>(pueden o no desaparecer a los 6 meses de finalizar el tratamiento. Existe riesgo de cronificación)</i>	
– Fibrosis pulmonar	RT, bleomicina
– Lesión miocárdica y problemas cardiovasculares	RT, antraciclina
– Esterilidad	RT, quimioterapia
– Infecciones oportunistas	Inmunosupresión prolongada



- Astenia	Multifactorial
- Problemas psicológicos	Multifactorial
- Trastornos psicosociales	Multifactorial
Toxicidades potencialmente mortales <i>(pueden aparecer a los pocos meses de finalizar el tratamiento o pasados muchos años)</i>	
- 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 post-esplenectomía o irradiación esplénica	Esplenectomía

HIPOTIROIDISMO

Ocurre con una frecuencia entre el 4 y el 79% tras la RT cervical o supraclavicular. Suele aparecer a los 2 ó 3 años de la RT, pero se han descrito casos hasta 20 años después de la misma (108). Se recomienda realizar una determinación de TSH anual a partir del primer año de seguimiento o siempre que existan síntomas clínicos de sospecha.

ESTERILIDAD Y ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN SEXUAL ENDOCRINA

La frecuencia de amenorrea varía desde el 67% tras 8 ciclos de BEACOPP_{escalado}, hasta prácticamente el 0% en mujeres que reciben 6 ó menos ciclos de ABVD (109). La esterilidad permanente puede ocurrir en el 60% de las mujeres que reciben 5-6 Gy de irradiación sobre ambos ovarios. **Nivel de evidencia 1+.**

Durante el seguimiento, debe realizarse un estudio hormonal completo en las mujeres que presenten amenorrea o síntomas menopáusicos después del tratamiento. Si el estudio hormonal demuestra un patrón postmenopáusico que se mantiene durante más de un año, debe administrarse terapia hormonal sustitutiva para prevenir osteoporosis y envejecimiento cardiovascular precoz.

La esterilidad masculina es más frecuente que la femenina tras el tratamiento del LH. Dosis de RT de 4-6 Gy o esquemas de QT como MOPP o BEACOP_{escalado} producen esterilidad en casi todos los varones tratados. Sin embargo, las células de Leydig son más resistentes al tratamiento y es poco habitual observar descensos en la producción de testosterona (110). Durante el seguimiento, el estudio de la función hormonal testicular sólo debe realizarse si existe clínica de hipogonadismo. Aunque no se dispone de estudios aleatorizados, parece ser que las tasas de esterilidad son menores con regímenes como ABVD.

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 tratamiento (111). 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 microbianos (112). 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-zoster, 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*.

PROBLEMAS PSICOLÓGICOS Y TRASTORNOS PSICOSOCIALES

Vivir tras el diagnóstico de cáncer supone un esfuerzo adaptativo muy importante para el paciente y las personas que le rodean y no implica un cambio en la personalidad o el carácter del individuo sino afrontar y encajar una serie de cambios personales más o menos permanentes que comienzan cuando la persona vuelve a la cotidianidad de la vida y que se caracterizan por la sensación de “perdida de normalidad” al observar las diferencias existentes entre el antes y el después del cáncer (113).

En los supervivientes de LH son frecuentes las situaciones en las que el bienestar funcional o emocional no es completo. Un estudio demostró que hasta el 20% de los pacientes presentaban altos niveles de depresión y estrés en los primeros 9 años de seguimiento (114).

Un síntoma frecuente, que altera el bienestar de los largos supervivientes, es la fatiga o astenia crónica (115). El abordaje terapéutico debe ser individualizado, incluyendo la educación del paciente, el apoyo psico-oncológico, la administración de fármacos y las intervenciones no farmacológicas, entre las que destaca el ejercicio físico (116, 117).

FIBROSIS PULMONAR

Los pacientes curados de LH que han recibido tratamiento con RT mediastínica, bleomicina, gemcitabina o 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 pulmonar (118). 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 tardía (119). El uso de G-CSF concomitante con la bleomicina es otro factor que incrementa el riesgo (120).

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.

PROBLEMAS CARDIOVASCULARES Y LESIONES MIOCÁRDICAS

La RT sobre área cardíaca 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 (121, 122). De hecho, el riesgo actuarial de desarrollar una coronariopatía sintomática es del 6% a los 10 años y el 10- 20% a los 20 años, de igual manera que el riesgo actuarial de muerte por isquemia es 2-6% a los 10 años y 10-12% a los 15 a 25 años, riesgo 5 veces



superior al de la población general (123). 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 cardíacas (por ejemplo, carotídeas o subclavias) es del 3% a los 10 años y 7% a los 20 años. De igual manera que el riesgo de valvulopatía es 4% a los 15 años y 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 (124, 125) (**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).

NEOPLASIAS SECUNDARIAS

Incluyen leucemias agudas, LNH y tumores sólidos como cáncer de pulmón, cáncer de mama y carcinomas de colon (126, 127). 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 tratamiento (128) **Nivel de evidencia 2+**.

(a) 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 riesgo (129-131). **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 antes (132). La resonancia magnética se ha recomendado como técnica adicional pero puede aumentar los falsos positivos(133-135). La combinación de mamografía con ecografía puede ser una alternativa aceptable y menos costosa (136). El papel de la quimioprevención con tamoxifeno o raloxifeno no está claramente definido. **Nivel de evidencia 4**

(b) 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-dependiente (137) (**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 torácico a partir de los 5 años de seguimiento (138) **Nivel de evidencia 4**



(c) Otros tumores sólidos: El riesgo de aparición de otros tumores sólidos no es despreciable (139, 140). 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**

(d) Neoplasias hematológicas: Las neoplasias asociadas más a menudo con la QT son la LAM y los SMD (141, 142). La incidencia de LAM es aproximadamente del 1 al 3%, generalmente en los primeros 10 años tras el tratamiento. La quimioterapia con ABVD se asocia con un menor riesgo de leucemia. **Nivel de evidencia 2+**

En la Tabla 7 se resumen las diversas pruebas y procedimientos que son recomendables llevar a cabo en función de la clínica del paciente.

Tabla 7. Resumen del seguimiento de los efectos a largo plazo.

Hormonas tiroideas	TSH y T4L anual si RT sobre cuello o en cualquier momento ante sospecha clínica
Hormonas sexuales	En mujeres con clínica de menopausia precoz En varones con clínica de hipogonadismo
Vacunas	Neumococo, meningococo, H. influenzae y gripe tras 5-7 años en los pacientes con RT esplénica o esplenectomía Educación sobre signos de alarma y toma precoz de antibióticos
Evaluación pulmonar	Pruebas funcionales respiratorias y TC pulmón ante clínica respiratoria A considerar TC pulmón a partir de los 5 años de fin de tratamiento en pacientes de alto riesgo de neoplasia pulmonar secundaria (RT mediastínica y tabaquismo)
Evaluación cardíaca	Medida de la tensión arterial y control estricto de factores de riesgo cardiovascular Considerar ecocardiograma, ECG y TC de coronarias a los 10 años fin tratamiento y cada 3-5 años en pacientes de alto riesgo (RT mediastínica, antraciclina y factores de riesgo cardiovascular asociados) Considerar ecografía vascular si RT de cuello
Evaluación mamaria	Mamografía, ecografía ó RM anuales si RT mediastínica tras 8-10 años de fin del tratamiento o al cumplir 40 años, lo que ocurra antes



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

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

Entre el 0,5% y el 3% de los casos de LH se presentan durante el embarazo (1 caso de cada 1.000-6.000 embarazos). 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, tal y como se recoge en la Tabla 8 (143).

Tabla 8. 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	Sólo si existen síntomas B o citopenias (leucocitos $< 4.0 \times 10^9/L$, Hb $< 120 \text{ g/L}$ o plaquetas $< 125 \times 10^9/L$)
Hemograma y bioquímica completos	
Radiografía de tórax postero-anterior	Siempre con adecuada protección abdominal
Ecografía abdominal	Para identificar posibles adenopatías retroperitoneales
Resonancia Magnética corporal	Si es posible, para el estadiaje radiológico

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**

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 (144). Hasta el momento, han sido publicadas dos revisiones no sistemáticas que analizan el tratamiento de este tipo de pacientes con LH (143, 145). En ellas se establece un tratamiento diferente dependiendo del estadiaje 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 (144, 146). En una serie de 6 pacientes tratadas con vinblastina 6 mg/m^2 se obtuvo un 75% de respuestas con escasa toxicidad para la madre y el feto y con



embarazos a término con niños sanos en todos los casos (146). Las pacientes que progresen con vinblastina pueden ser tratadas con ABVD durante el segundo y tercer trimestre. 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 monitorizable. 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 peso (147, 148). 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**

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, co-morbilidad 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 años (149, 150) (Stara 2002). Ello se debe a múltiples factores tales como una mayor agresividad clínica del LH en el paciente anciano, co-morbilidad, 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 (151-153).

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 co-morbilidades y el estado funcional antes de decidir si es un paciente candidato a recibir tratamiento con intención curativa o sólo paliativo. **Buena práctica clínica**

Recientemente se dispone de un nuevo instrumento de trabajo denominado Evaluación Geriátrica Exhaustiva (*Comprehensive Geriatric Assessment*) que permite la correcta evaluación de los pacientes de edad avanzada con cáncer(154). Esta evaluación incluye el estado funcional, las co-morbilidades, 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.

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 es inferior a la de la población más joven y que la toxicidad, sobre todo hematológica, así como la mortalidad tóxica son superiores.



Un reciente estudio demostró que, 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 satisfactorios (155). Además, en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA > 3) está contraindicado el uso de doxorubicina si bien, dada la importancia de este fármaco en el esquema ABVD, puede darse en los dos 2 primeros ciclos bajo estricto control médico. **Nivel de evidencia 3**

En pacientes de 60 a 70 años sin co-morbilidad significativa, la terapia recomendada es ABVD +/- RT. Sin embargo, en estadios avanzados, sobre todo en pacientes mayores de 70 años y con co-morbilidad, cabe plantearse otros esquemas terapéuticos, siempre que sea posible dentro de estudios controlados. La edad avanzada y la co-morbilidad son factores muy relevantes a la hora de decidir el tratamiento más adecuado para un paciente en concreto. **Grado de recomendación D**

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, co-morbilidad y el estado funcional. 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 trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos. Al respecto, existe una publicación con 15 pacientes que recibieron trasplante con resultados equivalentes a los de pacientes más jóvenes(156). 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, clorambucil o radioterapia local.

Salvo un pequeño número de pacientes de edad inferior a 70 años y con excelente estado general 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. **Buena práctica clínica**



6.3. LH EN PACIENTES VIH POSITIVOS

El riesgo relativo de LH en los pacientes VIH+ es de 5 a 15 veces superior respecto la población general. 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%)(157).

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(158).

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. No existen estudios aleatorizados aunque sí estudios fase II que indican que pueden ser tratados al igual que los pacientes sin VIH (159). **Nivel de evidencia 2+**

Finalmente, en aquellos pacientes con LH VIH+ candidatos a TAPH varios estudios (160-162) han demostrado que este procedimiento es factible y tiene los mismos resultados que en la población VIH-.

Con el uso de terapia antirretroviral de alta eficacia, 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**



7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN PREDOMINIO LINFOCÍTICO NODULAR

7.1. 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 (163). Los pacientes suelen presentar estadios localizados con adenopatías periféricas y son poco frecuentes la presencia de síntomas B, masa voluminosa y 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 se asemeja 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 agresivo (164).

7.2. 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. La guía ESMO 2011 se basa fundamentalmente en los resultados de los estudios del GHSG y la del NCCN 2013, en estudios retrospectivos y una minoría de estudios prospectivos.

Aunque la Agencia Europea del Medicamento (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.

Dependiendo del estadio de LH-PLN, el tratamiento que debe llevarse a cabo se clasifica en dos grupos:

ESTADIO I O ESTADIOS II SIN FACTORES DE RIESGO

En la actualidad el tratamiento con RT sobre campo 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 materia de debate. En un estudio retrospectivo publicado por Savage et al utilizando la base de datos de la British Columbia Cancer Agency (BCCA) los pacientes que recibieron QT (ABVD + RT, n=52, y ABVD sólo, n=14) tuvieron mejor SLP que los tratados sólo con RT (n=32)(41). Otros estudios de registro no han conseguido demostrar un beneficio del tratamiento combinado (165-167), si bien, son estudios que incluyen un número relativamente pequeño de pacientes, usando esquemas de quimioterapia heterogéneos y diversos criterios de selección para indicar la QT.



La experiencia con rituximab en monoterapia en estos pacientes es muy limitada y no recomendable fuera de ensayos clínicos. En el estudio fase II de Eichenauer et al del GHSG, 28 pacientes con LH-PLN de novo en estadio IA fueron tratados con rituximab. Todos ellos respondieron al tratamiento, 86% alcanzaron RC, con una SG del 100% tras una mediana de seguimiento de 43 meses. La SLP fue del 81% a los 36 meses. En otro estudio fase II del grupo de Stanford, se incluyeron 10 pacientes previamente tratados y 12 de novo con estadios I a III (168). De nuevo, la tasa de respuestas fue del 100% (46% RC) y la mediana de SLP fue de 10 meses. Por lo tanto, dada la elevada tasa de recaídas, se recomienda reservar rituximab para las recaídas del LH-PLN donde podría tener un papel también en combinación con QT. **Nivel de evidencia 2+**

En el pequeño grupo de pacientes que no alcanzan RC, el tratamiento recomendado es el mismo del LH clásico. Otras opciones recogidas en las Guías NCCN 2013 son la abstención de tratamiento en aquellos pacientes asintomáticos y la RT si no la había recibido previamente. El rituximab en monoterapia o en asociación con QT puede también ser considerado en el manejo de estas situaciones (1). **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**

ESTADIOS I O II CON FACTORES DE RIESGO, ESTADIOS III Y IV

En los pacientes con LH-PLN en estadios localizados con factores de riesgo y en los avanzados se recomienda realizar tratamiento con QT \pm RT como en el LH clásico. La guía ESMO 2011 recomienda ABVD o BEACOPP y la guía NCCN 2013, ABVD, CHOP, CVP o dosis ajustadas de EPOCH asociado o no a rituximab. **Nivel de evidencia: 2++.**

No existe por lo tanto consenso acerca del mejor esquema de QT. En un estudio de la BCCA se comparó un grupo de 42 pacientes con LH-PLN en estadio avanzado con 82 con LH clásico. El 83% de los pacientes fueron tratados con esquemas tipo-ABVD. Tras una mediana de seguimiento de 10 años hubo una tendencia a mayor tasa de recaídas en los pacientes con LH-PLN que recibieron MOPP o RT sola en lugar de ABVD. Los pacientes con afectación esplénica al diagnóstico tuvieron un riesgo de transformación a linfoma no-Hodgkin del 65% a los 25 años. Debido a ello se ha sugerido un posible papel del CHOP \pm rituximab en el tratamiento del LH-PLN (169).

La guía NCCN 2013 considera que rituximab puede añadirse opcionalmente a la QT de primera línea en estos pacientes. La experiencia al respecto sin embargo es limitada y en la guía ESMO 2011, rituximab es recogido como una opción para los pacientes en recaída o en progresión, bien en monoterapia para los estadios iniciales o en combinación en los avanzados. El estudio de Stanford previamente mencionado fue modificado debido a la elevada tasa de recaídas tras rituximab en monoterapia, introduciendo una fase de mantenimiento con rituximab x 4 dosis cada 6 meses hasta 2 años (170). Los pacientes que recibieron mantenimiento tuvieron una SLFT del 88% (n=16, 9



previamente tratados) vs. 52% (n=23, 12 previamente tratados) para los que no lo recibieron, siendo necesario mayor seguimiento para obtener conclusiones. Por otro lado, en este estudio con un número pequeño de pacientes se reportaron 4 casos de transformación a linfoma no-Hodgkin agresivo. **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 en monoterapia o en combinación con QT, considerándose una opción de tratamiento en estos pacientes. **Buena práctica clínica**

7.3. 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 únicamente con RT, se recomienda QT ó QT+RT. En el estudio de Wirth et al se incluyeron 25 pacientes recaídos tras RT, 22 de los cuales recibieron tratamiento de segunda línea. Tras 10 años de seguimiento el 53% de ellos se encontraban libres de enfermedad con una SG del 60%. La experiencia con QT de rescate y TAPH es muy escasa con resultados controvertidos. Rituximab en monoterapia o en combinación es una opción terapéutica en estos pacientes (74, 171).



8. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADIOS LOCALIZADOS

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**

El esquema ABVD administrado 4-6 ciclos, sin RT es una opción terapéutica en pacientes seleccionados, tales como aquellos que rehúsan la RT o tienen un riesgo potencialmente elevado de efectos secundarios graves por la RT. **Grado de recomendación B**

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**

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA EN ESTADÍOS AVANZADOS

El tratamiento recomendado en pacientes con LH en estadio avanzado es 6-8 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**

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 ≥ 1.5 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 quimioterapia seguido de TAPH. **Grado de recomendación A**

El tratamiento de los pacientes con LH en estadios avanzados no debe modificarse en función de la PET intermedia fuera de ensayos clínicos bien diseñados. **Buena práctica clínica**

TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS LA RECAÍDA O REFRACTARIEDAD

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**

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

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

El trasplante alogénico 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**

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA Y SEGUIMIENTO A CORTO Y LARGO PLAZO

Se recomienda realizar una TAC completa incluyendo cuello, tórax, abdomen y pelvis y una PET (o PET/TAC) al diagnóstico del LH. **Grado de recomendación D**

Para la evaluación de la respuesta al tratamiento, se recomienda repetir PET/TAC y usar los criterios de respuesta publicados por Cheson et al. **Buena práctica clínica.**

Procedimientos recomendados tras alcanzar la primera respuesta completa

Anamnesis y exploración física	Cada 2-4 meses los primeros 2 años, después cada 3-6 meses hasta el 5º año y anuales posteriormente
Análisis en sangre	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
Pruebas de imagen	TAC completo cada 6-12 meses durante los primeros 2-3 años (2 años para pacientes de bajo riesgo y 3 años para pacientes de alto riesgo)

Seguimiento a largo plazo

Hormonas tiroideas	TSH y T4L anual si RT sobre cuello o en cualquier momento ante sospecha clínica
Hormonas sexuales	En mujeres con clínica de menopausia precoz En varones con clínica de hipogonadismo
Vacunas	Neumococo, meningococo, H. influenzae y gripe tras 5-7 años en los pacientes con RT esplénica o esplenectomía Educación sobre signos de alarma y toma precoz de antibióticos
Evaluación pulmonar	Pruebas funcionales respiratorias y TC pulmón ante clínica respiratoria A considerar TC pulmón a partir de los 5 años de fin de tratamiento en pacientes de alto riesgo de neoplasia pulmonar secundaria (RT mediastínica y tabaquismo)
Evaluación cardíaca	Medida de la tensión arterial y control estricto de factores de riesgo cardiovascular Considerar ecocardiograma, ECG y TC de coronarias a los 10 años fin tratamiento y cada 3-5 años en pacientes de alto riesgo (RT mediastínica, antracilinas y factores de riesgo cardiovascular asociados) Considerar ecografía vascular si RT de cuello
Evaluación mamaria	Mamografía, ecografía ó RM anuales si RT mediastínica tras 8-10 años de fin del tratamiento o al cumplir 40 años, lo que ocurra antes

SITUACIONES ESPECIALES:

EMBARAZO

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 supradiafragmáticos.

Grado de recomendación D

EDAD AVANZADA

En pacientes de 60 a 70 años sin co-morbilidad significativa, la terapia recomendada es ABVD +/- RT. Sin embargo, en estadios avanzados, sobre todo en pacientes mayores de 70 años y con co-morbilidad, cabe plantearse otros esquemas terapéuticos, siempre que sea posible dentro de estudios controlados. La edad avanzada y la co-morbilidad son factores muy relevantes a la hora de decidir el tratamiento más adecuado para un paciente en concreto. **Grado de recomendación D**

Salvo un pequeño número de pacientes de edad inferior a 70 años y con excelente estado general 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. **Buena práctica clínica**

PACIENTES VIH+

Con el uso de terapia antirretroviral de alta eficacia, 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**



TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN DE 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 en monoterapia o en combinación con QT, considerándose una opción de tratamiento en estos pacientes. **Buena práctica clínica**

Anexo 1. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN(2)

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 metanálisis, 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++ ó 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 ¹	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor
--	--

¹ En ocasiones el grupo elaborador se percata 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 si no que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.



9. BIBLIOGRAFIA

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, 2012;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.
4. 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 Dec 1;104(12):3483-9.
5. 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 Jul 15;22(14):2835-41.
6. 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.
7. 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.
8. 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 Feb 2;366(5):399-408.
9. 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 Nov 15;19(22):4238-44.
10. 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 Nov-Dec;24(6):4045-50.
11. 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 Jan 1;103(1):58-66.
12. 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 Apr;19(4):763-8.
13. 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.
14. 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 Sep 20;28(27):4199-206.
15. 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.
16. 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 : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Mar 20;30(9):907-13.
17. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease*. *The New England journal of medicine*. 1998;339(21):1506-14.



18. Moccia AA, Donaldson J, Chhanabhai M, Hoskins PJ, Klasa RJ, Savage KJ, et al. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Sep 20;30(27):3383-8.
19. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 February 10, 2009;27(5):805-11.
20. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, 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 Jan;5(1):27-37.
21. 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. *Annals of internal medicine*. 1986 Jun;104(6):739-46.
22. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *The New England journal of medicine*. 1992 Nov 19;327(21):1478-84.
23. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, Brogna C, Vitolo U, Stelitano C, et al. ABVD Versus Modified Stanford V Versus MOPPEBV/CAD 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 December 20, 2005;23(36):9198-207.
24. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP Chemotherapy Compared with COPP-ABVD for Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2386-95.
25. 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(4):607-14.
26. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig W-D, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 September 20, 2009;27(27):4548-54.
27. Sieniawski M, Reineke T, Nogova L, Josting A, Pfistner B, Diehl V, et al. Fertility in male patients with advanced Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP: a report of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood*. 2008 Jan 1;111(1):71-6.
28. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary Amenorrhea After Hodgkin's Lymphoma Is Influenced by Age at Treatment, Stage of Disease, Chemotherapy Regimen, and the Use of Oral Contraceptives During Therapy: A Report From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 October 20, 2005;23(30):7555-64.
29. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, 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 May 12;379(9828):1791-9.
30. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(3):203-12.
31. Johnson PWM, Radford JA, Cullen MH, Sydes MR, Walewski J, Jack AS, 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). *Journal of Clinical Oncology*. 2005 December 20, 2005;23(36):9208-18.
32. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 November 10, 2009;27(32):5390-6.
33. Chisesi T, Bellei M, Luminari S, Montanini A, Marcheselli L, Levis A, 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011 Nov 10;29(32):4227-33.
34. Gordon LI, Hong F, Fisher RI, Bartlett NL, Connors JM, Gascoyne RD, 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013 Feb 20;31(6):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. *The New England journal of medicine*. 2010 Aug 12;363(7):664-75.
36. Aleman BMP, Raemaekers JMM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert MLM, et al. Involved-Field Radiotherapy for Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(24):2396-406.
37. Ferme C, Mounier N, Casasnovas O, Brice P, Divine M, Sonet A, 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). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jul 10;28(20):3352-9.
39. Picardi M, De Renzo A, Pane F, Nicolai E, Pacelli R, Salvatore M, 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 Sep;48(9):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 Sep;48(9):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 October 27, 2011;118(17):4585-90.
42. Proctor SJ, Mackie M, Dawson A, White J, Prescott RJ, Lucraft HL, 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). *European journal of cancer*. 2002;38(6):795-806.
43. Federico M, Bellei M, Brice P, Brugiatielli M, Nagler A, Gisselbrecht C, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 June 15, 2003;21(12):2320-5.
44. Carella AM, Bellei M, Brice P, Gisselbrecht C, Visani G, Colombat 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: long-term results. *Haematologica*. 2009 January 1, 2009;94(1):146-8.
45. Arakelyan N, Berthou C, Desablens B, de Guibert S, Delwail V, Moles MP, 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 Dec 15;113(12):3323-30.
46. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, et al. Positron emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):482-9.
47. Gallamini A, Rigacci L, Merli F, Nassi L, Bosi A, Capodanno I, et al. The predictive value of positron emission tomography scanning performed after two courses of standard therapy on treatment outcome in advanced stage Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2006 Apr;91(4):475-81.
48. Meignan M, Gallamini A, Itti E, Barrington S, Haioun C, Polliack A. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma*. 2012 Oct;53(10):1876-81.
49. Horning SJ, Hoppe R, Breslin S, Bartlett N, Brown BW, Rosenberg SA. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):630-7.
50. 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.
51. 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.
52. Byrne B, Gockerman J. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist*. 2007;12(2):156-67.



53. Kuruwilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*. 2009 January 1, 2009;2009(1):497-506.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Sureda A, Constans M, Iriundo 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. Brusamolino E, Carella AM. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*. 2007 January 1, 2007;92(1):6-10.
64. 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). *Blood*. 2009;114(22):A658.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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.



71. Corazzelli G, Russo F, Capobianco G, Marcacci G, Cioppa PD, Pinto A. Gemcitabine, ifosfamide, oxaliplatin and rituximab (R-GIFOX), 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.
72. 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.
73. Martín A, Fernández-Jiménez MC, Caballero MD, Canales MA, Pérez-Simón JA, García 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.
74. Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M, On behalf of the EGWG. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011 September 1, 2011;22(suppl 6):vi55-vi8.
75. 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.
76. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hodgkin's Lymphoma. V.I. 2010. 2010.
77. André 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.
78. 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.
79. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-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 Autólogo de Médula Ósea Spanish Cooperative Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001 March 1, 2001;19(5):1395-404.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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; 30:2183-2189.
87. 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.
88. 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.



89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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.
95. 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.
96. Corradini P, Sarina B, Farina L. Allogeneic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology.* 2011 Feb;152(3):261-72.
97. 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.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Sureda A, Pereira MI, Dreger P. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol.* 2012 Nov;24(6):727-32.
106. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 February 10, 2007;25(5):579-86.



107. Mauch P, Ng A, Aleman B, Carde P, Constine L, Diehl V, et al. Report from the Rockefeller Foundation Sponsored International Workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease: July 9-16, 2003, Bellagio, Italy. *European journal of haematology Supplementum*. 2005 Jul(66):68-76.
108. Provencio M, Millan I, Espana P, Sanchez AC, Sanchez JJ, Cantos B, et al. Analysis of competing risks of causes of death and their variation over different time periods in Hodgkin's disease. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008 Aug 15;14(16):5300-5.
109. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid Diseases after Treatment of Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(9):599-605.
110. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Bezjak A, Wells WA, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 20;23(21):4634-42.
111. Izard MA. Leydig cell function and radiation: a review of the literature. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 1995 Jan;34(1):1-8.
112. 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.
113. 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.
114. Solana C. Aspectos psicológicos en el paciente superviviente. *Oncología*. 2005;28:157-63.
115. Fobair P, Hoppe RT, Bloom J, Cox R, Varghese A, Spiegel D. Psychosocial problems among survivors of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1986 May;4(5):805-14.
116. Flechtner H, Bottomley A. Fatigue and quality of life: lessons from the real world. *Oncologist*. 2003;8 Suppl 1:5-9.
117. 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 Jan;20(1):123-33.
118. Jacobsen PB. Clinical practice guidelines for the psychosocial care of cancer survivors: current status and future prospects. *Cancer*. 2009 Sep 15;115(18 Suppl):4419-29.
119. Robison LL, Green DM, Hudson M, Meadows AT, Mertens AC, Packer RJ, et al. Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11 Suppl):2557-64.
120. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7614-20.
121. Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailander V, 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 Jun 15;22(12):2424-9.
122. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van 't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JPD, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007 March 1, 2007;109(5):1878-86.
123. Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, Mackenzie R, Crump M, Chen Z, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: Supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leukemia & lymphoma*. 2008;49(8):1486-93.
124. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, Plataniotis G, de Azambuja E, Sandri MT, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii155-66.
125. De Bruin ML, Dorresteijn LDA, van't Veer MB, Krol ADG, van der Pal HJ, Kappelle AC, et al. Increased Risk of Stroke and Transient Ischemic Attack in 5-Year Survivors of Hodgkin Lymphoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009 July 1, 2009;101(13):928-37.
126. Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, et al. Stroke As a Late Treatment Effect of Hodgkin's Disease: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 September 20, 2005;23(27):6508-15.



127. 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.
128. 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.
129. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MBvt, Hagenbeek A, Krol ADG, Vetter UAO, et al. Long-Term Risk of Second Malignancy in Survivors of Hodgkin's Disease Treated During Adolescence or Young Adulthood. *Journal of Clinical Oncology*. 2000 February 1, 2000;18(3):487-97.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. 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.
135. 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.
136. 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.
137. 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.
138. 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.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. 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.
144. Rizack T, Mega A, Legare R, Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *American Journal of Hematology*. 2009;84(12):830-41.
145. 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.
146. 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.



147. Connors JM. Challenging Problems: Coincident Pregnancy, HIV Infection, and Older Age. *ASH Education Program Book*. 2008 January 1, 2008;2008(1):334-9.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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 1;23(22):5052-60.
153. van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Breed WP, Coebergh JW. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol*. 1999 Jul;78(7):315-9.
154. Diaz-Pavon JR, Cabanillas F, Majlis A, Hagemester FB. Outcome of Hodgkin's disease in elderly patients. *Hematol Oncol*. 1995 Jan-Feb;13(1):19-27.
155. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Critical reviews in oncology/hematology*. 2005 Sep;55(3):241-52.
156. 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.
157. Puig N, Pintilie M, Seshadri T, al-Farsi K, Franke N, Keating A, et al. High-dose chemotherapy and auto-SCT in elderly patients with Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow transplantation*. 2011 Oct;46(10):1339-44.
158. 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.
159. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, Bogner JR, Schurmann D, Neuhoﬀ 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.
160. 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.
161. 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.
162. 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.
163. 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.
164. Advani R, Horning SJ, Hoppe R, Daadi S, Allen J, Natkunam Y, et al. Frontline therapy of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with rituximab: the Stanford University experience [abstract]. *Blood*. 2011;118(Abtract 2686).
165. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to Aggressive Lymphoma in Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 February 10, 2010;28(5):793-9.
166. 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.



167. 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.
168. Chen RC, Chin MS, Ng AK, Feng Y, Neuberg D, Silver B, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010 Jan 1;28(1):136-41.
169. Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, et al. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003 June 1, 2003;101(11):4285-9.
170. Xing PY, Shi YK, He XH, Zhou LQ, Dong M, Yang JL, et al. [Clinical analysis of childhood and adolescent Hodgkin's lymphoma: a report of 88 cases]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2012 Sep;34(9):692-7.
171. Horning S, Bartlett N, Breslin S, Advani R, Hoppe R, Ekstrand B, et al. Results of a Prospective Phase II Trial of Limited and Extended Rituximab Treatment in Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (NLPHD). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007;110(11):644.
172. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Annals of Oncology*. 2010 October 1, 2010;21(10):2061-8.