

Guía de Tratamiento de Linfoma de Hodgkin en Pediatría

Programa Nacional de
Cuidado Integral del Niño,
Niña y Adolescente
con Cáncer



Instituto Nacional
del Cáncer



Ministerio de Salud
Argentina

Risso Vázquez, Alejandro

Guía de Tratamiento de Linfoma de Hodgkin en Pediatría / Alejandro Risso Vázquez; Florencia Moreno. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2023.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-48888-7-7

1. Pediatría. 2. Tratamiento Médico. 3. Cáncer. I. Moreno, Florencia. II. Título.
CDD 618.92994

Autoridades

Presidente de la Nación

Dr. Alberto Ángel Fernández

Ministra de Salud de la Nación

Dra. Carla Vizzotti

Secretaria de Acceso a la Salud

Dra. Sandra Tirado

Directora Nacional del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Verónica Pesce

Dirección de Sistemas de Información y Gestión del Conocimiento

Dr. Susana Blanco

Directora de Prevención, Diagnóstico y Tratamiento

Dra. Soledad Bermudez

Autores

Alejandro Risso Vázquez – Coordinador del Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Florencia Moreno – Coordinadora del Programa Nacional de Cuidado Integral del Niño, Niña y Adolescente con Cáncer

Revisores

Carlos Hollman - Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Hematología) - Córdoba

David Alejandro Verón - Hospital Universitario Austral - Bs. As.

Pedro Zubizarreta - Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" - CABA

Alejandra Costa - Hospital Niños "Sor M. Ludovica" (Hematología) - La Plata

Claudia Ruiz - Hospital Niños "Sor M. Ludovica" (Hematología) - La Plata

Soledad Bermudez - Instituto Nacional del Cáncer

Corrección de estilo

Agustina Grimaux

Gabriel Ilieff

Diseño

Raúl Héctor Klasmeier

Área Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Instituto Nacional del Cáncer

Alejandro Risso Vázquez – Coordinador

Johana Caldano

Programa Nacional de Cuidado Integral del Niño, Niña y Adolescente con Cáncer - Instituto Nacional del Cáncer

Florencia Moreno – Coordinadora

Mariana Nana

Agustina Chaplin

Noelia González

Judith Goldman

Inés Kumcher

Gloria Montoya Villalobos

Laura Calcagno

La presente guía de tratamiento representa la posición del Instituto Nacional del Cáncer Argentino en referencia a la temática propuesta. Las recomendaciones son producto de una cuidadosa evaluación de la evidencia disponible. En ningún caso reemplaza al juicio clínico del médico tratante. Este documento no sustituye el criterio médico en la toma de las decisiones apropiadas para cada caso individual, la consulta del paciente la familia o cuidadores.

Fecha de última actualización del documento: marzo de 2023. Se estima actualización de la presente revisión en 2 años.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las y los profesionales e instituciones que hicieron posible la realización de este trabajo.

Se agradece al panel de expertas y expertos por su participación durante el proceso de acuerdo.

Índice

1. Introducción	8
1.1. Definición de la enfermedad.....	8
1.2. Epidemiología.....	8
1.3. Consideraciones generales de la terapéutica.....	9
2. Alcance	10
3. Público objetivo.....	10
4. Método de evaluación de la práctica clínica	10
5. Objetivos.....	12
6. Declaración de conflicto de interés	12
7. Sospecha	13
8. Presentación clínica.....	13
9. Diagnóstico.....	13
9.1. Anamnesis	13
9.2. Exámenes generales	14
9.3. Anatomía patológica	14
10. Estadificación.....	18
11. Principios de Imágenes en LH.....	23
12. Manejo de la enfermedad. Tratamiento	24
12.1. Tratamiento de primera línea LH clásico	25
12.2. ABVD como opción en Pediatría.....	29
12.3. El papel de la PET provisional	30
13. Esquema GATLA.....	32
14. Radioterapia	36
15. Evaluación de la respuesta y seguimiento	40
16. Linfoma de Hodgkin refractario/recaída.....	42
16.1. Tratamiento para la enfermedad recidivante o resistente al tratamiento.....	46
17. Referencias.....	49
18. Anexo 1. Principios de la Terapia Sistémica recomendada	55

1. Introducción

1.1. Definición de la enfermedad

El Linfoma de Hodgkin (LH) recibió su nombre del patólogo británico Thomas Hodgkin, quien en 1832 describió varios casos de personas con síntomas de un cáncer que afectaba los ganglios linfáticos, por lo que se denominó "enfermedad de Hodgkin" durante aproximadamente 170 años.

Recién a fines del siglo XX, la investigación realizada por el Profesor Ralf Küppers pudo determinar que la célula maligna derivaba de un linfocito de estirpe B, motivo por el cual hoy es llamado "linfoma de Hodgkin", una neoplasia hematológica que, en la actualidad, constituye uno de los tipos de cáncer más curables.

1.2. Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que para el año 2030 habrá 12 millones de muertes por cáncer. Esto significa un incremento del 75% en la incidencia de cáncer en los próximos 20 años en los países subdesarrollados.

En los países desarrollados, se presentan aproximadamente 33.000 casos anuales de cáncer infantil, mientras que en los subdesarrollados ocurren 180.000. Esto significa que el 80% de los casos de cáncer infantil en el mundo ocurren en países subdesarrollados o en vías de desarrollo, donde el gran desafío es mejorar el estándar de cuidado ya que hay regiones donde solo el 20% de niñas y niños tienen acceso a los tratamientos.

Los linfomas constituyen el 12,7% de la totalidad de las neoplasias infantiles en la Argentina. Según datos del Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), en el periodo comprendido entre 2000 y 2019, el LH representó el 48% de todos los linfomas con una incidencia de 6 casos anuales por millón de niñas/os menores de 15 años. Se esperan así alrededor de 66 casos nuevos por año entre los menores de 15 años. Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en varones con una relación 2:1 respecto a las niñas. En nuestro país la probabilidad de sobrevida a 5 años del diagnóstico es del 90,2% [1].

El estudio de casos familiares sugiere una susceptibilidad genética hereditaria, con un riesgo elevado entre padre e hija/o y entre hermanas/os gemelas/os monocigóticas/os [2; 3].

La asociación con el virus de Epstein Barr (VEB) puede encontrarse en hasta el 50% de los casos, siendo más frecuente en el LH clásico (LHC) los subtipos de celularidad mixta (CM) (60-70%) y esclerosis nodular (EN) (40%), y en el LH asociado a VIH [4; 5; 6].

LHC

Las y los pacientes con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas tienen un riesgo mayor de desarrollar LH respecto a la población general.

En estos casos, la enfermedad tiene peor pronóstico que en pacientes inmunocompetentes debido a una mayor frecuencia de histología desfavorable, estadio avanzado con afectación extranodal y mala respuesta al tratamiento [7; 8].

El diagnóstico de LH requiere del estudio anatomopatológico de una muestra obtenida por biopsia quirúrgica de un ganglio u órgano extranodal comprometido complementado con inmunohistoquímica.

Según la clasificación de la OMS, en el LH se distinguen dos entidades: Predominio Linfocítico Nodular (LH- PLN) y LHC. En este último, a su vez, se reconocen los subtipos EN (rico en linfocitos), CM y depleción linfocitaria [9].

El LHC constituye la entidad más frecuente en el 95% de los casos. Según el reporte del ROHA, del año 2000 al 2005 el subtipo fue determinado en solo el 53% de los casos. De estos, el 52,2% se corresponde con el subtipo EN (que es el subtipo más frecuente en todas las series), 41,1% a la variedad CM, 4,9% a LHPLN y 1,7% a otros. En el marco del espíritu cooperativo, esta situación debe mejorar en los próximos años en nuestro país para que el 100% de nuestros pacientes pueda acceder a la inmunohistoquímica que complementa el diagnóstico, hecho que tiene más implicancias que el mero dato epidemiológico [1].

1.3. Consideraciones generales de la terapéutica

En la actualidad más del 80% de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) se curan con las terapias estándar. La indicación de radioterapia (RT) se ha reducido tanto en su extensión como en sus indicaciones. El LH localizado, enfermedad cervical alta, puede ser tratado con QT y, en algunos casos, puede considerarse la RT. En el resto de las presentaciones localizadas el tratamiento debe considerar la asociación de ésta con QT, pudiendo ser una alternativa el uso de QT en forma exclusiva. Para estas etapas avanzadas del LH, la QT es el tratamiento de rutina, que puede asociarse a radioterapia en casos de masas tumorales superiores a 6cm (Masa Bulky). El esquema ABVD ha sido el "estándar de oro", con el cual debió compararse toda otra terapia y, si bien constituye una excelente opción para pacientes de riesgo bajo e intermedio, los Grupos Cooperativos Europeos y Norteamericanos han demostrado la superioridad de esquemas como OEPA-COPDAC y ABVE-PC en pacientes de riesgo alto [2; 6].

2. Alcance

Este protocolo abarcará desde las sospechas hasta las complicaciones del tratamiento del LH.

3. Público objetivo

Equipos de hematooncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

4. Método de evaluación de la práctica clínica

Para la etapa de formulación de las recomendaciones se desarrollaron dos sistemas. Para los aspectos clínicos de factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utilizó el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [10], y para el tratamiento se empleó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*), debido a que GRADE solo se encuentra validado para este tipo de preguntas clínicas. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se desarrollaron con el método de consenso formal RAND.

EL SISTEMA SIGN:

Este sistema utiliza un juicio de ponderación de la evidencia científica junto con la experiencia del grupo desarrollador de guías (GDG).

1++ Meta análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+ Meta análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1- Meta análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+ Estudios de cohortes 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 cohortes 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 de SIGN para estudios de intervención

A
Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B
Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C
Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables 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.

EL SISTEMA GRADE

El sistema GRADE [11] es un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente, de fácil manejo por los equipos elaboradores de GPC. GRADE permite tomar en consideración los diferentes aspectos que influyen las recomendaciones. (www.gradeworkinggroup.com).

GRADE	FUERTE a favor	DÉBIL a favor	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DÉBIL en contra	FUERTE en contra
RECOMENDACIÓN	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente NO se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención
BALANCE RIESGO-BENEFICIO	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

BUENAS PRÁCTICAS

Las buenas prácticas son sugerencias basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE, donde participaron diferentes grupos de interés que, aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de pacientes y apoyan las recomendaciones.

Una Guía de Práctica Clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones dirigidas a apoyar a profesionales de la salud, pacientes y grupos de interés en la toma de decisiones, que permitan una atención en salud integral basada en la mejor evidencia respecto de las opciones disponibles de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para situaciones clínicas o problemas de salud específicos.

La presente Guía proporciona recomendaciones para el manejo de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin. Las secciones de factores de riesgo y detección oportuna aplican a todos los niveles de atención. Los aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento aplican exclusivamente a centros asistenciales de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuenten con servicio y especialistas en oncohematología pediátrica.

La Guía sintetiza la mejor evidencia existente necesaria para dar recomendaciones acerca de la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico de pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin.

5. Objetivos

Proveer una Guía de Atención Integral basada en la evidencia actual que permita:

- Mejorar la supervivencia libre de enfermedad, la supervivencia global y la calidad de vida de niñas, niños y adolescentes supervivientes de Linfoma de Hodgkin. Identificar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de las niñas, niños y adolescentes con sospecha clínica y diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado de primera línea. Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica para su confirmación y tratamiento.

6. Declaración de conflicto de interés

Las/los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas y no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema.

7. Sospecha

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión de una/un paciente con cáncer y la iniciación tardía o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. Debido a los avances en el tratamiento, las tasas de supervivencia han mejorado en las últimas décadas. Por ello, la sospecha clínica debe hacerse desde el primer nivel de atención.

8. Presentación clínica

- **LH clásico:** suele manifestarse como una adenopatía indolora en las regiones cervicales, supraclaviculares o ambas. Síntomas "B"; fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, sudoración nocturna, pérdida de peso (más del 10% del peso corporal basal en los 6 meses anteriores). Otros signos y síntomas como prurito intenso, dolor inducido por el alcohol, masa mediastinal, visceromegalias y síntomas constitucionales.
- **LH de predominio linfocitario:** representa menos del 5% de los casos de LH, suele detectarse por primera vez como una adenopatía solitaria de localización cervical, axilar o inguinal. No tiene patrón de diseminación uniforme, a diferencia del LH clásico.

Los signos y síntomas más comunes del Linfoma de Hodgkin en edad pediátrica son:

Grado de Recomendación D	Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos: fiebre, adenopatías cervicales indoloras, pérdida de peso $>10\%$, adenopatías axilares, fatiga, anorexia, masa mediastinal, hepatomegalia y esplenomegalia
---------------------------------	---

9. Diagnóstico

9.1. Anamnesis

Interrogatorio exhaustivo: comienzo de la sintomatología, la presencia de síntomas B, si recibió alguna terapéutica (administración de corticoides, etc.).

9.2. Exámenes generales

<p>Grado de Recomendación D</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radiografía de tórax (AP y lateral). • TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis. • PET/CT si existe disponibilidad. • Laboratorio clínico; hemograma con recuento de plaquetas, hepatograma, uremia, bilirrubina total y fraccionada, coagulograma, albúmina sérica, PCR, BUN, creatinina, glucemia, calcemia, fosfatemia, uricemia, LDH, fosfatasas alcalinas, orina completa, serologías (HIV, VEB, VHS, CMV). • Evaluación odontológica.
<p>Buena Práctica</p>	<p>El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad de los servicios de atención hospitalaria y de urgencias las 24 horas.</p>

9.3. Anatomía Patológica

Biopsia ganglionar escisional, con estudio de inmunohistoquímica. La biopsia debe realizarse dentro de los 15 días desde la solicitud. Biopsia de médula ósea bilateral (al menos 2 cm. largo) excepto en pacientes con estados I y II A con menos de 4 estaciones nodales afectadas y sin enfermedad "bulky".

<p>Recomendación fuerte a favor A.</p>	<p>Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica de primera línea diagnóstica: CD30, CD15, LMP-1, CD20, CD 20, CD3, PAX5.</p>
<p>Recomendación fuerte a favor A.</p>	<p>Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en casos donde no sea posible confirmar el diagnóstico con la 1era línea: CD57, Pd-1, CD23, CD68, EBER, CD21.</p>

Clasificación de Linfomas de Hodgkin

El diagnóstico debe establecerse de acuerdo con las directrices de la Clasificación de la OMS de Tumores Hematopoyéticos y de Tejidos Linfoides de 2017 [12].

Hay dos tipos de Linfoma de Hodgkin (LH): linfoma de Hodgkin clásico (LHC) y linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL) [13]. La distinción entre estos tipos es importante para la terapia y el pronóstico. El manejo de NLPHL no se incluye en estas pautas.

- **Linfoma de Hodgkin clásico (90-95% de los casos)**

- Esclerosis nodular
 - 70- 80% en adolescentes.
 - 40- 50% en menores de 10 años.
- Celularidad Mixta
 - 10- 15% en adolescentes.
 - 30- 35% en menores.
- Depleción linfocítica (DL) (poco frecuente en pediatría).
- Rico en linfocitos (poco frecuente en pediatría).

- **Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (5-10% de los casos).**

La subtipificación de LHC no es necesaria para el tratamiento en la gran mayoría de los casos y puede que no sea posible en todos los casos. Si está considerando el tratamiento basado en el ensayo AHOD0431, se recomienda conversar con una/un hematopatóloga/o para determinar si el tejido es suficiente para establecer un diagnóstico de subtipo de celularidad mixta.

El LHC puede ocurrir en pacientes con inmunodeficiencia (inmunodeficiencia primaria, infección por VIH, inmunodeficiencia postrasplante e inmunodeficiencia iatrogénica). Otros trastornos linfoproliferativos polimórficos y lesiones similares a Hodgkin también se asocian con inmunodeficiencia y debe distinguirse del LHC, ya que las recomendaciones de manejo y tratamiento difieren. Estos son casos desafiantes y se sugiere evaluación experta en hematopatología. Puede ser necesaria la derivación a un centro especializado.

Adecuación del tejido para el diagnóstico

- Se recomienda una biopsia por escisión o incisión cuando sea posible. Una biopsia central puede ser apropiada en algunos entornos. Aguja fina: se desaconseja la aspiración (PAAF) al establecer un diagnóstico.
- Puede ser necesario un tejido abundante para excluir otras entidades en el diagnóstico diferencial para subtipos morfológicos específicos.
- La mayoría de los casos de LHC no necesitarán una biopsia de médula ósea, la misma solo será indicada en pacientes categorizados en estadios IIB, III, IV.

Consideraciones inmunohistoquímicas y pruebas complementarias

- Considere los diagnósticos diferenciales clínicos (p. ej., Linfoma linfoblástico T) y los diagnósticos diferenciales patológicos: LH versus Linfoma no Hodgkin (NHL), LHC frente a NLPHL, LH frente a infección (citomegalovirus [CMV], virus de Epstein-Barr [EBV]) y HL frente a proliferaciones reactivas.
- El diagnóstico se basa en hallazgos morfológicos e inmunohistoquímicos.
- Inmunofenotipo típico de LH:
 - **LHC:** las células neoplásicas son PAX5 + (débil), CD30 +, CD15 +, CD3- o CD20- (mayoría). Esto sirve como un panel esencial de marcadores para evaluación inmunohistoquímica de CHL. Evaluación de un panel expandido de marcadores (es decir, CD45-, CD79a-, ALK-, MUM1 +, OCT2- / débil, BOB1- / débil) debe considerarse en casos con características morfológicas o inmunofenotípicas equívocas o imperfectas o para excluir entidades en el diagnóstico diferencial.
 - **NLPHL:** las células neoplásicas son PAX5 +, CD20 +, OCT2 + (fuerte), CD30-, CD15- o CD3-. También son CD45 +, CD79a +, BCL6 +, EMA + o MUM1-.
 - Los casos de **EBV + LHC** (EBV a menudo evaluado por EBER ISH) pueden beneficiarse de estudios adicionales, como la serología de EBV y la evaluación de inmunodeficiencia subyacente.
 - La citometría de flujo no es útil para diagnosticar LH. Sin embargo, puede ser útil en la evaluación de otras entidades en el ámbito clínico o patológico.

Consideraciones patológicas en el contexto de una enfermedad recidivante/resistente al tratamiento

- La confirmación patológica es necesaria para confirmar la recaída, especialmente si >12 meses después del diagnóstico original, dada la alta tasa de falsos positivos de PET-CT. También se recomienda una nueva biopsia para la enfermedad residual ávida de PET al final de la terapia.
- Si se dispone de portaobjetos de diagnóstico originales, se puede realizar una evaluación inmunohistoquímica limitada en la muestra de recaída/refractaria.
- Para los casos de LHC, tener en cuenta la posibilidad de un diagnóstico erróneo en la presentación original, para considerar el linfoma mediastínico de la zona gris y otros subtipos de linfoma. Para los casos de NLPHL, considere la posibilidad de transformación del linfoma difuso de células B grandes a partir de NLPHL o ganglio linfático reactivo con transformación progresiva de centros germinales.

- La terapia previa con anticuerpos monoclonales dirigida a CD30 (para LHC) o CD20 (para NLPHL) puede resultar en una tinción débil o negativa para estos antígenos por inmunohistoquímica.
- No hay datos suficientes para recomendar la prueba de PDL1 mediante inmunohistoquímica como requisito previo para la terapia con inhibidores de puntos de control. Pero está bien establecido que el Linfoma de Hodgkin es una de las neoplasias que más expresa PD1L en su superficie.
- No se han establecido límites para predecir de manera óptima la respuesta a la terapia con inhibidores de puntos de control.

Factores de riesgo para la aparición de Linfoma de Hodgkin

A pesar de la investigación, la etiología del LH no se conoce del todo. Por lo tanto, al identificar factores de riesgo se puede contribuir a explicar sus causas, así como a establecer patrones de conducta prevenibles y a identificar su presencia en las etapas diagnósticas. Los países industrializados se encuentran en una búsqueda constante de causas medioambientales y ocupacionales del cáncer, especialmente en niñas, niños y adolescentes.

Los primeros estudios se enfocaron en la posible asociación entre infecciones, ocupación de los padres y exposición a químicos. Varios autores han identificado factores de riesgos genéticos, ambientales y familiares; entre los más reconocidos se encuentran la asociación con el virus de Epstein Barr (VEB), el bajo peso al nacer y los hermanos/os con linfoma.

Grado de recomendación B	Durante la valoración de niñas, niños y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.
Grado de recomendación C	Dentro de la historia clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se recomienda preguntar por la exposición de la madre en embarazo a pesticidas e insecticidas en el hogar. También antecedentes de infección por el virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y púrpura trombocitopénica en la/el paciente.
Grado de recomendación B	Se recomienda la lactancia materna.
Buena Práctica	La práctica de la lactancia materna debe seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).
Buena Práctica	Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.

10. Estadificación

El manejo adecuado del LH depende en gran medida de la identificación inicial del lugar primario y la posibilidad de detectar extensión de la enfermedad a distancia, de forma rápida y efectiva. Para esto se usan múltiples estrategias clínicas, imagenológicas, histopatológicas, bioquímicas y moleculares que integran los objetivos más importantes en la aproximación inicial de la niña/o con Linfoma de Hodgkin. Utilizando grupos anatómicos de ganglios regionales, el sistema de estadiaje elaborado en 1970 en el simposio de Ann Arbor, ubica a las/los pacientes en estados clínicos de la enfermedad (Howard, 2007).

Clasificación Anatómica de ANN ARBOR

Estado I: Compromiso de una zona ganglionar o un sitio extraganglionar.

Estado II: Compromiso de 2 o más zonas ganglionares en el mismo lado del diafragma o compromiso extranodal localizado en el mismo lado del diafragma.

Estado III: Compromiso ganglionar de 2 o más zonas ganglionares o compromiso de órganos extraganglionares en ambos lados del diafragma.

Estado IV: Enfermedad no localizada, difusa o diseminada que compromete a uno o más órganos extralinfáticos con o sin compromiso ganglionar. El estado IV incluye cualquier compromiso de hígado, médula ósea, pulmones (diferentes a extensión directa de otro sitio) o de LCR.

Actualmente, y según las Guías de la Sociedad Argentina de Hematología, se utiliza la Clasificación de Ann Arbor, con la modificación de Cotswolds.

Estadio	Descripción
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (bazo, timo, Waldeyer), con o sin extensión a sitio extra nodal (E) adyacente.
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma, con o sin extensión al área adyacente extranodal (E). <i>El mediastino es un solo sitio, los hilios se consideran un sitio de cada lado. El número de sitios se indica con un sufijo (ejemplo: II 3).</i>
III	Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
IV	Afectación de sitios extra nodales más allá de los indicados como E. Afectación visceral.

Cada subtipo se divide en:

- **A:** sin síntomas.
- **B:** fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% del peso corporal en los seis meses previos.

La designación con X ya no es necesaria y debe, en cambio, establecerse el diámetro de la masa tumoral de mayor tamaño.

- **E:** afectación de un único sitio extranodal contiguo o próximo a la localización nodal conocida.

Los estudios de imagen clásicos, morfológicos, como son la radiología simple, el TAC o la RM, están siendo sustituidos por estudios funcionales como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) o las técnicas especiales de RM [14].

La afectación de la médula ósea (MO) en el LH ocurre de forma nodular o parcheada, por lo que, a menudo, la biopsia o el aspirado de MO son negativos; mientras que las modernas exploraciones de imagen, como el PET o la RM de cuerpo entero, demuestran la afectación. La tendencia moderna consiste en evitar las punciones óseas y sustituirlas por pruebas de imagen.

Recientemente, los expertos en LH y NHL propusieron modificaciones en un nuevo sistema de estadificación llamado "Clasificación de Lugano", que incorpora el uso de tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) [15]. La NHL en adultas/os y niñas/os muestra una gran avidéz por la FDG con una mayor sensibilidad y especificidad que cualquier otro método de imagen [16; 17].

La FDG-PET, en combinación con la tomografía computarizada (PET-CT) o la MRI, se considera estándar para evaluar adecuadamente la diseminación de la enfermedad. Permite realizar una estratificación de riesgo precisa y proporciona una comparación de referencia para las evaluaciones intermedias y/o al final del tratamiento [18].

Es importante destacar que evita la necesidad de una biopsia de médula ósea y puede dar lugar a una modificación del tratamiento [19; 20]. Se debe considerar la dosificación de FDG y radiación, así como evitar la actividad simpática inducida por el estrés, el dolor o la exposición al frío antes de la evaluación, ya que estos estímulos pueden activar el tejido adiposo pardo y aumentar fisiológicamente la captación de FDG, limitando la calidad de la imagen en áreas ganglionares comúnmente afectadas por LHC [21; 22].

Factores pronósticos

Los índices de pronóstico en adultos para NHL incluyen los índices GHSG y EORTC. Para la enfermedad avanzada, el Hasenclever International Prognostic Score (IPS) es un sistema de clasificación bien validado para predecir la supervivencia libre de progresión a cinco años [23].

En los niños y las niñas, los sistemas de predicción no se utilizan mucho. Sin embargo, Schwartz et al. del Children's Oncology Group desarrolló un sistema de puntuación que podría aplicarse en niños/as con LHC de riesgo intermedio, tratados con ABVE-PC con la capacidad de predecir la Supervivencia Libre de Eventos (SSC) a 4 años en el momento del diagnóstico, basado en el escenario, tamaño de la masa mediastínica, presencia de fiebre y albúmina sérica. La puntuación se denominó Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) y es independiente del estado de respuesta precoz, mediante TC o PET, como predictor de SSC [24].

Factores de riesgo desfavorable para enfermedad localizada (Estadios I y II)

Diversos factores de riesgo relacionados con el diagnóstico pueden influir de manera desfavorable en el pronóstico de estas/os pacientes. Por esta razón, en la mayoría de los protocolos clínicos, los estadios tempranos están estratificados en dos categorías: estadio localizado de riesgo favorable y estadio localizado de riesgo desfavorable. Son múltiples las subclasificaciones de riesgo según los factores de pronósticos. Destacamos la utilizada por el NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer).

NCCN	<p>Alguno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Masa mediastinal > 1/3 del diámetro torácico • Eritrosedimentación > 50 mm • Síntomas B <p>Tres o más áreas nodales</p>
-------------	--

**Factores de riesgo desfavorable para estadios avanzados (Índice de Hasenclever)
(Estadios III y IV)**

El IPS (International Prognostic Score) incorpora 7 parámetros que han demostrado ser variables independientes de mal pronóstico, adjudicándole un punto a cada uno.

IPS	<p>Ellos son:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Albúmina menor de 4 gr/dL • Hemoglobina < 10,5 g/dL • Sexo masculino • Edad igual o mayor de 45 años • Estadio IV Leucocitosis igual o mayor de 15.000/mm³ • Linfocitopenia (menor de 8% de los glóbulos blancos en el recuento diferencial, o menor de 600/mm³ en cifras absolutas)
------------	---

La sobrevida libre de progresión a los 5 años de acuerdo al número de factores de riesgo se detalla en la siguiente tabla:

Puntaje	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
5	42%

Grado de recomendación D	Se sugiere para pacientes con diagnóstico LH tomar Rx Tórax, TAC tórax, abdomen y pelvis e imágenes funcionales. Biopsia MO bilateral para estados IIB, III, IV.
Grado de recomendación B	Se recomienda el uso de PET/TC como primera opción.
Grado de recomendación B	Se recomienda el uso de PET/CT en la evaluación de sitios extragonadales (bazo, medula ósea, hueso).
Grado de recomendación B	En caso de no contar con PET/CT, se recomienda como segunda opción para la estratificación exploración por TAC complementado con gammagrafía con galio como estudio de imagen funcional y ecografía abdominal para mejor evaluación de la estructura hepática y esplénica.

En los últimos años, el aporte del PET-TC en la evaluación de la respuesta ha permitido identificar un grupo de pacientes de excelente pronóstico en los que es factible la omisión de la radioterapia (RT). La correcta interpretación de un PET-TC interino o de evaluación al final del tratamiento, en pacientes con Linfoma de Hodgkin, se expresa con mayor objetividad en una escala visual de 5 puntos denominada escala de Deauville:

Puntaje	Descripción
1	Sin lesiones hipermetabólicas.
2	Lesiones hipermetabólicas con SUV (Standardized Uptake Value) menor al del pool mediastino.
3	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al del pool mediastino y menos al hepático.
4	Lesiones hipermetabólicas con SUV mayor al hepático.
5	Lesiones hipermetabólicas nuevas o con considerable captación mayor al SUV (2-3 veces mayor al hepático).
X	Lesiones hipermetabólicas nuevas sin relación al linfoma de base.

Se considera:

Respuesta metabólica completa (RMC)	Puntaje 1, 2 y 3* en sitios nodales o extra nodales con o sin masa residual por PET.
Respuesta metabólica parcial (RMP)	Persistencia de lesiones metabólicas, pero con menor metabolismo en comparación al basal.
Sin respuesta metabólica (SRM)	Puntaje 4 y 5 sin cambios con respecto al PET basal, ya sea en el PET interino o en el PET al final del tratamiento.
Enfermedad metabólica progresiva (EMP)	Puntaje 4 y 5 con aumento de la captación con respecto al PET basal. Esto se considera tanto para el PET interino como para el PET al final del tratamiento.

11. Principios de imágenes en LH

Estadificación o evaluación inicial (debe realizarse dentro de las 2 a 4 semanas previas al inicio de la terapia).

- Radiografía de tórax posteroanterior (PA) y vistas laterales (si las imágenes transversales no están disponibles o son necesarias para determinar el grueso de la enfermedad en un ensayo clínico).
- TC de cuello/tórax/abdomen/pelvis con contraste o TC de tórax y resonancia magnética de cuello/abdomen/pelvis.
- PET/CT (Tomografía por emisión de positrones combinada con Tomografía Computada) o PET/MRI (Tomografía por emisión de positrones combinada con Resonancia Magnética).
 - Se recomienda todo el cuerpo.
 - Todavía se necesita una TC o RM de calidad diagnóstica para la estadificación inicial y final de la terapia.
 - Si se obtiene una PET/MRI, se necesita una tomografía computarizada de tórax de diagnóstico.
 - Espere al menos 8-12 semanas después del final de la RT para realizar una PET para minimizar los resultados falsos positivos.

- TC de calidad diagnóstica con contraste o RM solo para los sitios originales de la enfermedad.

Seguimiento/Vigilancia

- Las imágenes de PET-MRI/TC solo deben obtenerse si existe una preocupación clínica significativa de recaída. Para el seguimiento habitual el examen clínico, la Rx tórax y/o la ecografía abdominal, son suficientes.
- No se recomienda PET/CT o PET/MRI debido al riesgo de falsos positivos, la exposición a radiación y el costo económico.
 - Puede considerar repetir la PET con una enfermedad positiva persistente o un hallazgo dudoso en la PET posterior al tratamiento.

Recaída o refractaria (debe estar probada con biopsia)

- TC de cuello / tórax / abdomen / pelvis con contraste o TC de tórax y RM de cuello/ abdomen / pelvis.
- PET/CT; PET/MRI.
- PET debe ser leída por un radiólogo/a de diagnóstico nuclear experimentado/a en la lectura de puntuaciones de Deauville para la terapia adaptada a la PET. Debe obtenerse PET/CT de acuerdo con las pautas de práctica del American College of Radiology (ACR).

En casos de positividad de la PET en los que los sitios de la enfermedad no coinciden con la presentación habitual del Linfoma de Hodgkin o si hay una presentación inusual de la enfermedad (es decir, VIH), es posible que se requiera una evaluación clínica adicional para estadificar al/a la paciente.

Si la PET es negativa en la lesión anatómica de interés, debería considerarse una biopsia. En la mayoría de los casos, si la PET/CT muestra un patrón homogéneo de captación medular (se cree que es secundario a la liberación de citocinas), no se asume afectación de la médula. Si hay lesiones de PET esqueléticas multifocales (> 2-3) sin destrucción cortical en la CT, se puede suponer que hay afectación de la médula.

12. Manejo de la enfermedad. Tratamiento

Durante las últimas tres décadas, todos los principales grupos de estudio de LH pediátricos y varios adultos han seguido el paradigma de la adaptación al tratamiento basada en la respuesta y la preservación de la toxicidad mediante la reducción o eliminación de la RT y la adaptación de la quimioterapia. Se logra una alta eficacia del tratamiento utilizando quimioterapia.

El refinamiento y la reducción de la RT se han implementado sobre la base de los resultados de los estudios de grupos colaborativos, de modo que la radiación se ha eliminado por completo para ciertos subgrupos de pacientes. Debido a que los criterios de estadificación y respuesta pediátricos no son uniformes, la comparación de los resultados de las series de ensayos entre diferentes grupos de estudio pediátricos y de adultos sigue siendo difícil; por lo tanto, se necesitan desesperadamente iniciativas para armonizar los criterios.

Un proceso dinámico de armonización es de suma importancia para estandarizar la estratificación del riesgo terapéutico y las definiciones de respuesta, así como para mejorar la atención de las niñas y niños con LH en entornos con recursos limitados.

Recomendaciones

Buena Práctica	Las/los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que la terapia para pacientes con LH menores de 18 años sea adaptada al riesgo, teniendo en cuenta el estado clínico patológico y los factores de riesgo: síntomas B, enfermedad voluminosa y extensión extranodal de enfermedad.
Buena Práctica	Se recomienda que la/el paciente con LH sea evaluada/o por un especialista en radioterapia una vez confirmado el diagnóstico.
Recomendación fuerte a favor	Se recomienda que las/los pacientes menores de 18 años con LH reciban tratamiento combinado de QT y RT de acuerdo al riesgo inicial y la respuesta al tratamiento.

12.1 Tratamiento de primera línea LH clásico

En el tratamiento actual del Linfoma de Hodgkin infantil se usa un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El Consorcio integrado por Stanford, Dana Farber y St. Jude Children's Research Hospital definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a las/los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T <1/3 y <4 regiones nodales involucradas, sin masa "bulky" nodal.

El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T \geq 1/3, masa "bulky" nodal y \geq 4 áreas nodales involucradas, estadios IIIA.

Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB y IV. Esta es la definición de grupos de riesgo que adoptó el grupo pediátrico del GATLA en su actual estrategia.

El paradigma actual del tratamiento adaptado al riesgo incluye los siguientes conceptos:

- 1) No existe un único abordaje terapéutico ideal para pacientes pediátricos y adultos jóvenes.
- 2) La estrategia general es la QT, con RT o sin esta. El número de ciclos y la intensidad de la QT se puede determinar por la rapidez y el grado de respuesta, que determinará también la dosis de RT y el volumen.
- 3) En ensayos en curso para pacientes con presentación favorable, se evalúa la eficacia del tratamiento con menos ciclos de quimioterapia combinada sola.
- 4) En ensayos en curso para pacientes de riesgo intermedio y alto, se está evaluando si se puede limitar la RT solamente a las áreas que siguen comprometidas al realizar PET/TC precozmente luego de la quimioterapia inicial.

En general, las/los pacientes adultas/os con LHC serán tratados con regímenes de modalidad combinada, con el uso de ABVD como la rama de tratamiento de quimioterapia. Dado que las tasas de supervivencia de la enfermedad en niñas/niños han aumentado en los últimos años, principalmente debido a la quimioterapia altamente eficaz, el enfoque en las modificaciones recientes del tratamiento se centra en la reducción de los efectos secundarios a largo plazo.

Para reducir la toxicidad cardíaca, se han diseñado algunos regímenes para limitar la dosis acumulada de antraciclinas. Para disminuir la probabilidad de infertilidad también se ha reducido o eliminado la procarbazona de algunos protocolos. Por último, las complicaciones asociadas a la radioterapia también se han abordado mediante el uso de aceleradores modernos que permiten una dosificación más selectiva o mediante el uso de regímenes de quimioterapia sola en pacientes de bajo riesgo [25].

La mayoría de los grupos o centros prefieren un enfoque de tratamiento adaptado al riesgo con el objetivo de reducir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo y maximizar las probabilidades de curación en los grupos de riesgo intermedio/alto. Las estratificaciones de riesgo también varían entre centros y grupos.

Sin embargo, en general, el riesgo se puede dividir de la siguiente manera: los estadios IA y IIA con enfermedad no voluminosa se consideran de bajo riesgo, los estadios IIIB y IVB

son de alto riesgo y todas las demás presentaciones son de riesgo intermedio. En la mayoría de los casos y el número de ciclos de tratamiento pueden modificarse en función de la respuesta a la enfermedad, evaluada mediante PET, con el objetivo de reducir la toxicidad en los buenos respondedores.

En relación a las recomendaciones de tratamiento según el riesgo del LH, todas tienen una recomendación 2A dada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [25.A].

Para pacientes de bajo riesgo se recomienda tratamiento con cuatro ciclos de VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato, prednisona), 4 ciclos de COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), dos o cuatro ciclos de ABVE (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, etopósido) o OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, doxorubicina) para hombres y OPPA (vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina) para mujeres. Son regímenes de tratamiento aceptables con tasas de SSC que varían de 89 a 100% y supervivencia general (SG) del 97 al 100% [26; 27].

Cuadro 1. Algoritmo de Tratamiento de LH Bajo Riesgo en base a las Guías NCCN LH 2021. [25.A]

Tratamiento Primario					
Bajo riesgo	Ensayo clínico en curso	Respuesta Evaluación	Adecuado		
	o		Inadecuado	ISRT para todos los sitios con refuerzo en sitios de inadecuada respuesta.	Final de terapia. Evaluación.
	OEPA x 2 ciclos (categorial) (EuroNet-PHL-C1)				
	o		Adecuado		
	ABVD/Otros recomendados		Inadecuado	ISRT	Final de terapia. Evaluación.
	Útil en determinadas circunstancias. AVPC x 3 ciclos (para celularidad mixta). (AHOD0431)				

BLOQUES de Evidencia para el tratamiento primario de LHC pediátrico de bajo riesgo [25.A].

OEPA x 2 ciclos (si la respuesta es adecuada).

OEPA x 2 ciclos + ISRT (si respuesta inadecuada).

AVPC x 3 ciclos (para celularidad mixta, si la respuesta es adecuada).

AVPC x 3 ciclos + ISRT (para celularidad mixta, si la respuesta es inadecuada).

También se han utilizado otros regímenes que incluyen estos fármacos en diferentes combinaciones con resultados similares. Es importante mencionar que todos estos regímenes son seguidos de radioterapia de campo involucrado a dosis bajas (LD-IFRT), pero con diferentes dosis de RT según esquema: VAMP + 15 Gy IFRT en pacientes con remisión completa (RC) o 25,5 Gy en pacientes con respuesta parcial; COPP + 21 Gy IFRT en pacientes aleatorios que alcanzaron RC, ABVE + 25,5 Gy IFRT, OEPA y OPPA si se alcanzó RC, no se administró RT, si no hubo RC, las dosis de RT variaron entre 12 Gy para pulmones y hasta 35 Gy para masas tumorales de más de 50 ml. La omisión de la

radioterapia aún está en investigación. El ensayo GPOH-HD95 mostró que las/los pacientes de bajo riesgo con respuestas completas después del tratamiento con OEPA/OPPA sin LD-IFRT tenían SSC y SG similares a las/los de pacientes con IFRT [27].

En el ensayo AHOD0431 del Grupo de Oncología Infantil, las/los pacientes recibieron tres ciclos de AVPC. Casi la mitad no recibió radiación y tenía una SG a 2 años del 100%. Sin embargo, la SSC para las/los pacientes con RC que no recibieron IFRT frente a las/los que sí la recibieron fue del 87% y el 96%, respectivamente [28].

Para las/los pacientes con riesgo intermedio hay varios regímenes disponibles: seis ciclos de COPP/ABV, ABVE-PC (ABVE más prednisona y ciclofosfamida) durante tres a cinco ciclos dependiendo de la respuesta; dos ciclos de OEPA/OPPA seguidos, reducido por dos ciclos de COPP para mujeres y de COPDAC (COP con dacarbazina en lugar de procarbazina) para hombres. Estos enfoques producen tasas de SSC de 78% a 88% y SG de 95 a 100%. En este grupo, la omisión de IFRT en respondedores rápidos (RC después de 4 ciclos de ABVE-PC) no afectó a la SSC si las/los pacientes no tenían anemia o enfermedad voluminosa en el momento del diagnóstico [29; 30; 31].

Cuadro 2. Algoritmo de Tratamiento de LH Riesgo Intermedio en base a las Guías NCCN LH 2021.[25.A].

Tratamiento Primario						
Riesgo Intermedio	Ensayo clínico en curso	Respuesta Evaluación	Adecuada	ABVE-PC x 2 ciclos	Final de terapia. Evaluación o Si <CR. ISRT de todos los sitios.	
	o		Inadecuado	ABVE-PC x 2 ciclos	ISRT	Final de terapia. Evaluación.
	ABVE-PC x 2 ciclos (AHOD0031)					
	o		Adecuada	COPDAC x 2 ciclos		
	OEPA x 2 ciclos (EuroNet-PHLC1)		Inadecuado	COPDAC x 2 ciclos	ISRT para todos los sitios. Impulso en sitios de inadecuada respuesta.	Final de terapia. Evaluación.
Otras recomendados ABVD						

Bloques de Prueba para el tratamiento de la CHL pediátrica de Riesgo Intermedio [25.A].

ABVE-PC x 4 ciclos (si RER).

ABVE-PC x 4 ciclos + ISRT (si SER, o si inicialmente RER, pero <CR al final de la terapia).

OEPA x 2 ciclos + COPDAC x 2 ciclos (si hay respuesta adecuada).

OEPA x 2 ciclos + COPDAC x 2 ciclos + ISRT (si hay respuesta inadecuada).

En el grupo de alto riesgo, los protocolos pediátricos que reducen o eliminan los alquilantes o las antraciclinas han demostrado ser inferiores a los regímenes estándar para el LH.

La combinación BEACOPP se ha estudiado en ensayos pediátricos (es decir, CCG-59704). Considerar esto solo para pacientes selectos con enfermedad extensa dada la preocupación por riesgo de toxicidad a largo plazo. Estos regímenes tienen un rango de SSC de 85 a 94% y una SG de 95 a 97% [31].

En 2020, en Argentina, Verón y col., en el marco de un estudio cooperativo del Grupo GATLA, informaron resultados similares a los obtenidos por el grupo alemán en pacientes de alto riesgo tratados con OEPA-COPDAC + IFRT [36]. Los/las pacientes de alto riesgo siempre recibían radioterapia. Recientemente el grupo cooperativo EuroNet, a través de un régimen de quimioterapia intensiva como es OEPA-COPDAC y una evaluación refinada y centralizada de la evaluación de respuesta interina, está omitiendo la radioterapia en los casos de respuesta completa temprana sin caída de la SLE hasta el momento.

Cuadro 3. Algoritmo de Tratamiento de LH Alto Riesgo en base a las Guías NCCN LH 2021.[25.A].

Alto Riesgo	Tratamiento Primario		Tratamiento Adicional		Final de terapia. Evaluación.
	Ensayo clínico en curso	Respuesta Evaluación	Adecuada	ABVE-PC x 3 ciclos	
o	Inadecuado		ABVE-PC x 3 ciclos	ISRT para sitios de LMA y potenciar a sitios de inadecuada respuesta.	
ABVE-PC x 2 ciclos (AHOD1331)	Adecuada		COPDAC x 4 ciclos		Final de terapia. Evaluación.
o	Inadecuado		COPDAC x 4 ciclos	ISRT para todos los sitios. Impulso en sitios de inadecuada respuesta.	
OEPA x 2 ciclos (EuroNet-PHLC1)					
o					
Útil en determinadas circunstancias BEACOPP o ABVD					

Bloques de Prueba para el tratamiento de la CHL pediátrica de Alto Riesgo [25.A].

ABVE-PC x 5 ciclos + ISRT (RRL).

ABVE-PC x 5 ciclos + ISRT (SRL).

OEPA x 2 ciclos + COPDAC x 4 ciclos (si hay respuesta adecuada).

OEPA x 2 ciclos + COPDAC x 4 ciclos + ISRT (si hay respuesta inadecuada).

12.2. ABVD como opción en Pediatría

El régimen ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) es un régimen bien conocido de cuatro fármacos que se utiliza habitualmente como tratamiento de primera línea para adolescentes y adultos con LH clásico.

Dado que la combinación incluye bleomicina -relacionada con la fibrosis pulmonar- y adriamicina -asociada con miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca-, el uso de ABVD en niñas/niños debe ser individualizado en cada paciente.

Marr KC y col. [32] informaron de un grupo de 55 pacientes, de 18 años o menos, con una mediana de edad de 15 años (rango 6-17), en el que el 55% eran hombres y el 85% tenían LH esclerosis nodular. Con una mediana de seguimiento de 66 meses, la supervivencia libre de progresión (SSP) a cinco años para la enfermedad temprana fue de 90% (rango 83 a 97%), mientras que la supervivencia general fue de 100%. En el caso de las/los pacientes con enfermedad avanzada, los resultados fueron menos favorables: la SLP fue del 77% (rango 70-84%) y la SG fue del 90% (rango 84-96%). Los resultados son alentadores, teniendo en cuenta que la radioterapia adyuvante sólo se utilizó en el 10% de

niñas/niños con enfermedad temprana y que los efectos tardíos fueron considerablemente bajos. Sin embargo, cuando se compara con otros regímenes para pacientes de alto riesgo, ABVD tiene resultados clínicos menos alentadores. Zubizarreta y col. [33] informaron resultados similares en un estudio de 165 pacientes pediátricos tratados con el régimen ABVD y radioterapia restringida. La SSC a 5 años fue de 84% y la SG fue de 95%; casi la mitad (46%) no recibió RT.

Jain S y col. [34] realizaron un estudio con 167 pacientes pediátricos tratados con ABVD y RT, mostrando resultados comparables a los estudios anteriores. La RT se utilizó solo en el 30,5% de los pacientes, la SSC a 5 años fue de 79% y la SG fue de 95,9%, respectivamente. El uso de ABVD tiene la ventaja de que es fácil de administrar, bien tolerado y de bajo costo. Este régimen es adecuado para niñas/os porque tiene un menor riesgo de neoplasias malignas secundarias e infertilidad, ya que no se incluyen etopósido ni alquilantes. Aunque la inclusión de doxorubicina y su riesgo asociado de cardiotoxicidad excluyen de alguna manera su utilización y, por lo tanto, su uso no está generalizado [32].

12.3 El papel de la PET provisional

La realización de una PET provisional durante el tratamiento para determinar la quimiosensibilidad y el pronóstico de la enfermedad en el LHC está bien establecida y su uso como herramienta predictiva para cambiar el tratamiento en adultos ahora se considera estándar. Los ensayos prospectivos multicéntricos en adultos han tenido éxito al aumentar la intensidad en pacientes interinos con PET positivo que cambiaron a BEACOPP [35; 36] o trasplante autólogo [37], y al aumentar la terapia de disminución en pacientes con PET negativa omitiendo bleomicina [38] o radiación de consolidación [35; 39; 40]. Las puntuaciones intermedias de PET Deauville 1-2 se consideran negativas para la reducción de la terapia, mientras que las puntuaciones 3-5 se consideran positivas para la intensificación de la terapia, y la evaluación generalmente se realiza después de 2-3 ciclos de quimioterapia [15].

Actualmente, la experiencia en el tratamiento adaptado al riesgo basado en PET en niñas/os comienza a acumularse. En pacientes de bajo riesgo, una estrategia que utilizaba quimioterapia mínima con AVPC x 3 y la omisión de IFRT (Radioterapia dirigida al campo afectado) en pacientes PET3 negativos, dio como resultados favorables con una SG a 4 años del 99,6%, con la excepción de los pacientes con PET1 positivo, que tenían SSC inferior a 4 años (88 frente a 68,5%). Para las/los pacientes PET3 positivos, el rescate con vinorelbina/ifosfamida, DECA y 21 Gy de IFRT es una alternativa aceptable al TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) autógeno en un subconjunto de pacientes según los resultados del ensayo AHOD0431 [28].

Las/los pacientes de riesgo intermedio tratados con ABVE-PCx2 que obtienen una RC y una PET negativa después de 4 ciclos tienen resultados favorables sin IFRT, como se muestra en el ensayo COG AHOD0031, donde se observaron tasas de SSC a cuatro años

del 86,7%. Las/los pacientes con enfermedad residual por TC después de ABVE x 2 recibieron 2 ciclos adicionales con o sin DECA, observándose una diferencia significativa en la SSC para pacientes con PET-positivos del 70,4 frente al 54,6% a favor de la terapia intensa (Tabla 2) [30].

Por último, las/los pacientes de alto riesgo del ensayo COG AHOD083 tratados con ABVE-PC y PET2 negativo que completaron el tratamiento con dos ciclos adicionales obtuvieron una SSC a 4 años cercana al 92%.

Aquellas/os con una gammagrafía positiva recibieron ifosfamida/vinorelbina x2 con dos ciclos adicionales de ABVE-PC, así como RT consolidada que logró una SSC a 4 años del 88% y una SG a 4 años del 95,9% en toda la cohorte [34]. Estos alentadores resultados apoyan el concepto de omisión de RT en pacientes interinos PET negativos y la intensificación del tratamiento para pacientes PET positivos, como ha sido la experiencia en población adulta. Es importante señalar que la importancia de los resultados de la PET provisional variará sin duda según el tratamiento inicial recibido y/o el momento en que se realizó el estudio (segundo o tercer ciclo) [41]. El uso de medidas cuantitativas alternativas puede aumentar la precisión de la PET en el futuro, como el enfoque qPET que se utiliza actualmente en el ensayo EuroNet PHL-C2 [42; 43].

Creemos que para aplicar estas estrategias cada vez más complejas en el mundo real, las médicas y los médicos deberán seguir de cerca la conducta informada en los ensayos clínicos de Fase III y utilizar su mejor juicio clínico para poner en práctica estas estrategias de manera segura y eficaz en su contexto. Será importante la evaluación de los próximos resultados de ensayos de Fase III de Europa utilizando OEPA/COPDAC y la omisión de radioterapia [44] y cooperativa americana.

Los grupos con un anticuerpo monoclonal agregado a la columna vertebral de OEPA o AVEPC y la omisión de RT, de acuerdo con la evaluación provisional basada en PET, informarán aún más su lugar en el panorama actual de la terapia de LHC. Por último, es importante señalar que la PET al final del tratamiento puede ser complicada de evaluar y puede sufrir una simplificación excesiva de la respuesta en una interpretación "positiva o negativa". La FDG-PET tiene un valor predictivo positivo bajo que puede resultar en un sobretratamiento del buen respondedor no reconocido o, por otro lado, en un subtratamiento de aquellas/os con enfermedad activa. La captación residual de FDG se confunde con la inflamación no específica inducida por la terapia, que puede ser normal pero considerada positiva en la escala de 5 puntos [15; 45]. Por esta razón, se recomienda la confirmación de la enfermedad residual mediante la evaluación histológica de una biopsia de tejido cuando hay una sola lesión ávida de FDG.

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

13. Esquema GATLA

El GATLA (Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda) [46] desarrolló la Guía de Tratamiento para el Linfoma de Hodgkin en Niños y Adolescentes (11-EHP-2012), basado en un estudio de Fase IV para el tratamiento de niñas, niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin, en todos los estadios, con una combinación de poliquimioterapia y radioterapia de acuerdo a grupos de riesgo.

El objetivo fue evaluar la efectividad terapéutica del régimen ABVD x 4 ciclos sin radioterapia en pacientes dentro del grupo de riesgo favorable que logren la remisión completa (RC) al finalizar el cuarto ciclo. La radioterapia quedará reservada para pacientes con remisión parcial (RP) a una dosis de 20 Gy sobre las áreas nodales residuales.

El estudio también tenía como finalidad evaluar la efectividad terapéutica del régimen ABVD x 6 ciclos sin radioterapia en pacientes dentro del grupo de riesgo intermedio que logren la RC al segundo ciclo. La radioterapia quedará reservada para pacientes con RP a una dosis de 20 Gy sobre las áreas residuales y áreas bulky al diagnóstico.

Además, otros de los objetivos fue evaluar la efectividad del régimen OEPA x 2 + COPDAC x 4 para pacientes dentro del grupo de alto riesgo, más radioterapia a 20 Gy sobre áreas involucradas al diagnóstico para aquellos que logren la RC luego de 2 OEPA y a 25 Gy para aquellos/as que logren solo RP.

El esquema ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) ha sido empleado con excelentes resultados en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin tanto en niñas/os como en adultos y se ha constituido en un estándar en el tratamiento.

Sin embargo, la experiencia en pacientes de alto riesgo tratados con tratamiento combinado con ABVD como esquema de poliquimioterapia más radioterapia, determina la necesidad de un régimen alternativo que prevenga las frecuentes recaídas en este particular grupo de pacientes.

Así, en el estudio alemán GPOH-HD 2002, se realizó una estratificación por sexo. Los varones recibían el esquema OEPA (Vincristina, Etopósido, Prednisona, Adriamicina) /COPDAC (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Dacarbazina) en lugar del esquema OP (Procarbazina)/PA-COPP (Procarbazina, Adriamicina, Prednisona, Ciclofosfamida, Vincristina) destinado a las niñas, debido a la infertilidad masculina que trae aparejada la procarbazina con las dosis acumulativas.

En primer lugar, se reemplazó la procarbazina por el etopósido a una dosis de 1250 mg/m² (lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m² de etopósido). En segundo lugar,

se la reemplazó por la dacarbazina, que ha demostrado en los estudios tempranos en LH de respuesta con una sola droga, una tasa de respuesta objetiva similar a la de la procarbazona, con una marcada menor probabilidad de azoospermia permanente. De esta manera, los resultados fueron superponibles en niñas y niños pertenecientes al grupo de alto riesgo con una sobrevida libre de progresión y una sobrevida libre de eventos a cinco años para pacientes de alto riesgo del 87,4% +/- 2,2 y 86,9 % +/- 2,3, respectivamente.

Estos resultados, así como la imposibilidad de conseguir procarbazona en varios países, la tendencia mundial a abandonar esquemas con procarbazona en primera línea en niños por la infertilidad que conlleva, la presencia de esta droga en el esquema alternativo al ABVD como es el esquema BEACOPP (que además implica un alto costo de curación en pediatría por la toxicidad aguda y tardía), la presencia de mostazas nitrogenadas en el esquema STANFORD que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo, son factores que nos han conducido a proponer el esquema OEPA-COPDAC para nuestros pacientes con LH de alto riesgo. Al mismo tiempo, el estudio alemán reduce la dosis de radioterapia respecto a la estrategia previa del GATLA. Se estima también que el número de pacientes que deberá recibir radioterapia será mucho menor con la actual estrategia que, además, conserva ABVD para riesgos bajo e intermedio.

Por todo lo expresado, el GATLA diseña una propuesta terapéutica que es tomada como tratamiento de muchos grupos de oncólogos/os pediátricos en nuestro país. El tratamiento de la enfermedad va a depender del estadio y de la presencia de síntomas (A o B). Basado en esto, se establecerán tres grupos principales de tratamiento (I, II y III).

Grupo I o de Bajo Riesgo: enfermedad en estadios IA o IIA supradiaphragmático sin compromiso mediastínico, o con M/T<0.33, sin compromiso de nódulos pulmonares y con < 4 sedes nodales de enfermedad, o pacientes con estadio IA, IIA infradiaphragmático con < 4 sedes nodales de enfermedad. Ninguno debe de tener bulky nodal (definido como mayor de 6 cm en su diámetro transversal más largo). Estos pacientes recibirán el esquema TERAPÉUTICO 1.

La presencia de enfermedad extranodal determina el pasaje de riesgo bajo a riesgo intermedio.

Grupo II o de Riesgo Intermedio: las/los pacientes no incluidos en el Grupo I y en el Grupo III recibirán el esquema TERAPÉUTICO 2.

Grupo III o de Riesgo Alto: enfermedad en estadios IIB, IIIB, IVA y IVB (estadios avanzados) recibirán el esquema TERAPÉUTICO 3.

El Algoritmo de tratamiento del GRUPO GATLA en Linfoma Hodgkin.

Bajo Riesgo

ABVD X 4 si RC: FIN

ABVD X 4 si RP: IFRT 20 Gy (áreas nodales residuales).

Las y los pacientes en el Grupo (1) de bajo riesgo recibirán este protocolo de tratamiento ABVD:

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15 (si la/el paciente pesa <10kg la dosis es 0,67 mg/kg/dosis).
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15 (si la/el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis).
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m² IV en bolo, días 1 y 15 (si la/el paciente pesa < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis).
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m² IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100cc de SG5%, días 1 y 15.

Este ciclo se repite cada 4 semanas: total de 4 ciclos. La remisión se comprobará al final del mismo. Las y los pacientes con RP>50% al final de 4 ciclos recibirán radioterapia sobre áreas nodales residuales a una dosis de 20 Gy cuatro semanas después de terminado el tratamiento con quimioterapia, pero previamente se discutirá con la Comisión de Linfoma de Hodgkin del GATLA. Si después de 4 ciclos hay RP< 50% debe salir de este esquema terapéutico. Si hay remisión completa (RC), se da por finalizado el tratamiento sin Radioterapia (RT).

Riesgo Intermedio

ABVD X 2 si RC: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) FIN

ABVD X 2 si RP: ABVD X 4 (6 CICLOS TOTALES) + IFRT 20 Gy (áreas nodales residuales y bulky al diagnóstico).

Las y los pacientes en el Grupo (2) de riesgo intermedio serán tratadas/os con el siguiente protocolo: ABVD

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m² IV en infusión de 1 hora, días 1 y 15 (si < 10 Kg la dosis es 0.67 mg/Kg/dosis).
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m² IV en infusión de 1 hora en 100cc de SG5%, días 1 y 15 (si < de 10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis).
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m² IV en bolo, días 1 y 15 (si < de 10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis).

- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m² IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG5%, días 1 y 15.

Este ciclo se repite cada 4 semanas: total de 6 ciclos. Se deben hacer estudios para valorar la respuesta después de 2 ciclos. Si hay RC, dar cuatro ciclos más y a las 4 semanas después de terminada la quimioterapia (termina el tratamiento). Si hay RP>50% después de 2 ciclos, dar 4 ciclos más y, 4 semanas después de terminada la quimioterapia, dar RT sobre áreas nodales residuales a la evaluación temprana y sedes Bulky a 20 Gy. Hacer también estudios de fin de tratamiento 4 semanas después de terminada la radioterapia. Si persiste en RP, después de RT se debe hacer comprobación histológica de enfermedad por BIOPSIA.

Es importante la discusión de cada caso con el Grupo Cooperativo correspondiente para definir la RC o RP después de 2 ciclos de ABVD y también para definir la zona a irradiar.

Riesgo Alto:

OEPA X 2 si RC: COPDAC X 4 + IFRT 20 Gy OEPA X 2 si RP: COPDAC X 4 + IFRT 25 Gy

Este grupo corresponde a los y las pacientes del Grupo III o de Riesgo Alto. En estas niñas y niños se usará el esquema OEPA/COPDAC.

Se deberá realizar una evaluación con imágenes de las áreas involucradas al diagnóstico después del segundo OEPA, si RC dar RT a 20 Gys sobre las áreas nodales involucradas al diagnóstico, y si RP>50% después de segundo OEPA dar 25 Gys sobre las áreas nodales involucradas al diagnóstico.

La enfermedad refractaria (estable o progresiva) debe ser considerada en tratamientos de rescate individualizados en función de lo que ya recibieron. Se trata de inducir la remisión con segundas o terceras líneas de quimioterapia combinadas. De lograrlo, se consolida con quimioterapia de altas dosis con rescate de células hematopoyéticas autólogas y, finalmente, RT sobre los sitios comprometidos. La derivación tiene que ver con las necesidades de complejidad del tratamiento.

El estudio publicado en 2020 por el Grupo GATLA tuvo como objetivo describir el resultado de pacientes pediátricos tratados de acuerdo al estudio cooperativo internacional, realizado en conjunto con AHOPCA y St. Jude Children's Research Hospital (11-EHP-12). Se adoptó la estrategia OEPA/COPDAC para pacientes de alto riesgo (HR) y ABVD para pacientes de riesgo intermedio (IR) y bajo (LR).

Se reclutaron 170 pacientes desde 2012. La SG a 5 años fue del 94% (100% para LR e IR y 91% para HR) y la SLE a 5 años fue de 88% (100% para LR, 91% IR y 84% HR) para todas/os las y los pacientes incluidas/os en el estudio más allá del riesgo. El 95% de pacientes de riesgo bajo y el 72% de pacientes de riesgo intermedio no recibieron

radioterapia. El 70% de pacientes de alto riesgo alcanzaron RC después del segundo ciclo OEPA y recibieron 20 Gy de IFRT. Según PR o RC, después del segundo ciclo OEPA, la SLE a 5 años en pacientes de riesgo alto fue del 84% y 90%, respectivamente.

Con esto, en la evaluación que se lleva a cabo por el GATLA hasta el momento, la Sobrevida Libre de Eventos lograda es del 88% a 5 años en pacientes tratados por LH [46; 46 Bis].

14. Radioterapia (RT)

En los ensayos de LHC en adultos, la RT sigue siendo un componente esencial del tratamiento, especialmente para pacientes con enfermedad en estadio temprano que reciben quimioterapia ABVD.

Por el contrario, los grupos de estudio de LH pediátrico equilibran la relación riesgo-beneficio de manera diferente. Aunque los enfoques de modalidad combinada generalmente brindan altas tasas de respuesta con tasas de supervivencia sin eventos (SSC) de aproximadamente el 90%, el riesgo de segundos cánceres inducidos por radiación, enfermedades cardiovasculares y disfunción tiroidea en sobrevivientes de LH pediátrico aumenta a lo largo de su vida [47; 48; 49].

El ensayo CCG C5942, uno de los primeros ensayos pediátricos cuyo objetivo era eliminar la RT, tuvo pacientes asignados al azar que habían logrado una respuesta completa anatómica (RC) después de completar la quimioterapia híbrida COPP/ABV a IFRT o ninguna terapia adicional. La tasa de SSC por año, pero no la tasa de supervivencia general (SG), fue significativamente menor entre los y las tratados/as con quimioterapia sola [50]. Sin embargo, este ensayo se vio comprometido por el uso de quimioterapia menos intensiva que la que se usa en la mayoría de los ensayos contemporáneos. A pesar de las colaboraciones internacionales, los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el beneficio adicional de la RT siguen siendo un desafío en el LH pediátrico porque el número limitado de pacientes dificulta la obtención de poder estadístico.

Por lo tanto, la mayoría de los consorcios colaborativos están adoptando una administración de RT basada en la respuesta mediante la que pacientes con una respuesta temprana favorable a la quimioterapia son elegidos para someterse a una RT reducida o a renunciar a ella por completo.

El consorcio St. Jude-Stanford-Dana Farber evaluó la radiación basada en la respuesta de pacientes de bajo riesgo tratados con quimioterapia con vinblastina, doxorubicina, metotrexato y prednisona (VAMP). La RT se administró solo a pacientes que no lograron una RC precoz, es decir, después de dos ciclos de VAMP, RC anatómica y metabólica. Las tasas de SSC a 5 años de pacientes tratados con cuatro ciclos de quimioterapia VAMP sola y cuatro ciclos de quimioterapia VAMP más 25,5 Gy IFRT fueron similares.

En el ensayo GPOH-HD95, se omitió la RT en pacientes que lograron una RC anatómica después de la quimioterapia OEPA-COPP. La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a 10 años para pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado (69% y 83%, respectivamente) fue significativamente más baja que para pacientes con una RC que no alcanzaron una RC y recibieron IRFT. Las tasas de SLP para pacientes con enfermedad de bajo riesgo que recibieron y no recibieron radioterapia (RT) fueron similares.

Sin embargo, las tasas de SG de los y las pacientes en todos los grupos de tratamiento fueron excelentes y similares. Por lo tanto, la evaluación por respuesta anatómica al finalizar la quimioterapia podría no ser adecuada para identificar a pacientes que pueden recibir RT reducida sin aumentar el riesgo de recaída.

Entre los ensayos pediátricos más contemporáneos, los regímenes de quimioterapia de dosis moderadamente intensificadas han facilitado las estrategias de reducción de la RT. La evaluación de la respuesta temprana después de una quimioterapia más intensiva con doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida en el ensayo COG AHOD0031 identificó un grupo de respondedores tempranos para quienes la RT podría eliminarse sin comprometer la supervivencia a largo plazo [38]. Este estudio inscribió a 1712 pacientes elegibles y es el único ensayo de Fase III de asignación aleatoria que evalúa la estratificación del tratamiento sobre la base de la respuesta temprana.

La tasa de SSC de los respondedores tempranos rápidos con una respuesta anatómica de más del 80% después de dos ciclos y una exploración negativa con galio67 o FDG-PET al final de toda la quimioterapia no mejoró con la adición de RT. De manera similar, los resultados preliminares del ensayo COG AHOD0431 para LH de bajo riesgo parecen haber identificado a un grupo de respondedores muy tempranos (exploración PET negativa después de un ciclo) que pueden tener un mejor resultado sin RT adyuvante [51]. Por lo tanto, no es sorprendente que la evaluación de la respuesta haya evolucionado y, en la actualidad, se le dé más valor a la evaluación funcional mediante tomografías por emisión de positrones.

Recientemente, EuroNet-PHL completó su primer gran ensayo cooperativo (EuroNet-PHL-C1) sobre la base de la columna vertebral de quimioterapia GPOH-HD (OEPA-COPP/COPDAC), en el que se reclutaron más de 2.100 pacientes. La IFRT se administró solo a pacientes cuyas exploraciones por PET fueron positivas después de dos ciclos iniciales de OEPA. Los resultados preliminares sugieren que esta estrategia es factible para identificar pacientes que pueden tener una buena supervivencia a largo plazo sin RT.

Las estrategias más recientes, utilizadas para reducir o eliminar la RT en ensayos de LH pediátricos y adultos, se observan en el Cuadro 3. Aunque en los ensayos pediátricos

seminales la adaptación de la respuesta temprana fue una característica clave en los enfoques de modalidad combinada para eliminar la RT en todos los grupos de riesgo, la eliminación de la RT es el objetivo principal solo en pacientes adultos con LH en estadio avanzado. La RT sigue siendo un elemento de tratamiento estándar en pacientes adultos con enfermedad en estadio temprano e intermedio [52; 53]. Esencialmente, podría ser necesaria una quimioterapia más intensiva para equilibrar la eliminación de la RT.

En este sentido, el **Protocolo LH GALOP 2017**, que fue un ensayo de tratamiento del LH pediátrico prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, tuvo como objetivo disminuir las indicaciones de radioterapia (RT) para evitar secuelas tardías, además de analizar la tasa de respuesta de la enfermedad a la quimioterapia combinada en niñas/os y adolescentes con LH clásico.

Los resultados preliminares del Protocolo GALOP no se pueden dar por el momento como evidencia robusta. Se requiere un reclutamiento más numeroso y seguimiento en el largo plazo.

Las y los pacientes con LH en estadio avanzado, sin masa voluminosa al momento del diagnóstico, que alcanzan RC con PET negativa tras ABVD o BEACOPP, no precisan RT complementaria (**Grado de recomendación A**).

Se trata de un ensayo de tratamiento del LH pediátrico prospectivo, multicéntrico, no aleatorizado, estratificado según los factores de riesgo iniciales y la respuesta a la quimioterapia (respuesta intermedia y tardía), con dosis acumuladas reducidas de agentes antineoplásicos y evitando la radioterapia en los buenos respondedores. La quimioterapia se basa en los regímenes ABVD y ESHAP.

El ensayo incluyó a 45 pacientes elegibles y se encontraron altas tasas de respondedores completos en la evaluación intermedia y al final de la quimioterapia, incluso con una alta proporción de enfermedad avanzada. La toxicidad aguda relacionada con la terapia fue leve-moderada, principalmente hematológica. No se observaron recaídas ni muertes.

Se concluyó que este protocolo permitió una mejor adaptación del tratamiento y evitó la radioterapia en la mayoría de los casos. Hay que destacar que el protocolo se realiza por estratificación por riesgo y adaptación del tratamiento.

Se requiere un reclutamiento más numeroso y seguimiento a largo plazo para confirmar estos resultados preliminares como evidencia robusta.

Hay que destacar que este protocolo se realiza por estratificación por riesgo y adaptación del tratamiento.

Tabla 3. Resumen de estrategias recientes de reducción o eliminación de radioterapia en grupos de estudio de Linfoma de Hodgkin en adultos y niñas/os

Grupo Riesgo	AHOPCA	COG	EuroNet-PHLCC2-Trial	St Jude–Stanford–Dana Farber Consortium	EORTC	GHSg
Bajo	CR después 4 x ABVD:NO <CR después 4 x ABDV:20 Gy IFRT	CR después de 3 ciclos: NO <CR: IFRT 21 Gy	AR y ERA: NoIR at ERA (> DC): mIFRT 19.8 Gy	CR: NO <CR:25 Gy TFRT	< DV3 después de 2 ABVD: NO > DV3 después 2 x ABVD: 30 Gy INRT	Todos: 30 Gy INRT
Intermedio	CR después 6 x ABVD:NO <CR después 6 x ABVD:20 Gy IFRT	RER después del ciclo 2, CR después del ciclo 4: NO RER después del ciclo 2, CR después del ciclo 4: 21 Gy SI SER después del ciclo 2: 21 Gy SI	AR y ERA: No IR en ERA(>DV4): Aleatorizado. cht estándar: mIFRT 19,8 Gy 10 Gy impulso a LRA Sitios positivos para> DV3; cht intensificado: 30 Gy a LRA > DV3 solo sitios positivos	CR:15 Gy IFRT <CR 25 Gy IFRT	Todos: 30 Gy INRT	Todos: 30 Gy INRT
Alto	CR después de 2 OEPA 4 COPDAC: 20 Gy IFRT CR después2 OEPA 4 COPDAC: 25 Gy IFRT	RER: sitios de volumen inicial: 21Gy o SER: PET positivo sitios y/o cualquier sitio 2.5 cm después del ciclo 2	AR y ERA: Nada IR en ERA(DV4): aleatorizado: cht estándar: mIFRT 19,8 Gy 10 Gy impulso a LRA Sitios positivos para DV3; cht intensificado: 30 Gy a LRA DV3- solo sitios positivos	CR despuésde 2 AEPA: Nada. <CR despuésdel ciclo 2 AEPA: 25 Gy TFRT	Como GHSg	30 Gy IMRT a LRA(>DV3) - Solo sitios positivos, sin irradiación de sitios extraganglionares

Abreviaturas

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

AEPA: Brentuximab Vedotin, prednisona, etopósido, doxorubicina.

mIFRT: radioterapia modificada del campo involucrado.

AHOPCA: Asociación Centroamericana de Hematología/Oncología Pediátrica.

RA: respuesta adecuada después de dos ciclos de quimioterapia OEPA inicial (es decir,

PET negativo [DV4; es decir, DV1-3]) y al menos 50% de reducción de volumen en el sitio de volumen.

cht: quimioterapia.

COG: Grupo de Oncología Infantil.

COPDAC: ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina.

CR: remisión completa.

DC: puntuación de Deauville para la evaluación de la respuesta a la PET.

EORTC: Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer.

ERA: evaluación de la respuesta temprana después de dos ciclos de quimioterapia OEPA inicial.

EuroNet-PHL: Red Europea para el Linfoma de Hodgkin Pediátrico.

GHSG: Grupo de estudio alemán Hodgkin.

IRFT: radioterapia de campo involucrado.

IMRT: radioterapia del ganglio afectado.

RI: respuesta inadecuada después de dos ciclos de quimioterapia OEPA inicial (es decir, PET-positivo [DV4] o 50% de reducción de volumen en el sitio principal).

LRA: evaluación de respuesta tardía después de toda la quimioterapia.

OEPA: vincristina, prednisona, etopósido, doxorubicina.

PET-TC: tomografía por emisión de positrones.

RER: respondedor temprano rápido.

SER: respondedor temprano lento.

IRFT: radioterapia de campo personalizado.

RC: remisión completa.

15. Evaluación de la respuesta y seguimiento

En caso de tener acceso al PET/TC, se recomienda esperar 3 a 4 semanas luego de la última quimioterapia y hasta 3 meses post RT.

En el seguimiento de estos pacientes se recomienda la visita clínica con examen físico exhaustivo y laboratorio completo cada 4 meses en los primeros 2 años, cada 6 meses hasta el quinto año y luego una vez por año para control de la toxicidad tardía.

El seguimiento con imágenes debe adaptarse al criterio clínico y sospecha de recaída. No se recomienda el seguimiento tomográfico de rutina, ya que se debe intentar disminuir la exposición innecesaria a radiación.

En pacientes con antecedentes de RT en el cuello, es necesario el control anual con dosaje TSH y, en los casos de haber recibido RT mediastinal, se recomienda el estudio mamográfico anual y el control de la función cardiaca.

El seguimiento después de finalizar el tratamiento [25.A] y el seguimiento de efectos tardíos se puede resumir en los siguientes puntos:

- **LH Seguimiento interino:**
 - Cada 3 a 4 meses durante 1 a 2 años;
 - luego cada 6 - 12 meses hasta el año 3;
 - luego anualmente hasta los 5 años.
- **Estudios de laboratorio:**
 - Hemograma completo con diferencial, VSG o PCR, perfil químico según indicación clínica.
 - Hormona estimulante de la tiroides (TSH) al menos una vez al año si se aplica RT al cuello.
 - Considere las PFP (si se trata de bleomicina, RT pulmonar, afectación pulmonar significativa u otras preocupaciones clínicas).
- **Imágenes:**
 - Considere el final de la terapia ECHO.
 - Los estudios de imágenes solo se recomiendan cuando se sospecha una recaída, porque la mayoría de las y los pacientes clínicamente se declararán a sí mismas/os y no hay ventaja de supervivencia en las imágenes preventivas.
 - Si existe preocupación clínica, se puede realizar una TC con contraste o una RM de los sitios originales de la enfermedad, y seguido a intervalos de 3 a 6 meses hasta 2 años después de completar la terapia.
 - La resonancia magnética es aceptable en lugar de la tomografía computarizada para el cuello, abdomen, pelvis, pero no para el tórax. Diagnóstico: se necesita una tomografía computarizada de tórax.
 - PET/CT o PET/MRI si la PET previa fue positiva (Deauville 3-5), para confirmar la respuesta (RC) al final de toda la terapia prescrita, incluida la RT. Una vez negativo, repetir PET. No debe hacerse a menos que se evalúen hallazgos sospechosos en Histopatología, CT o MRI.
 - Espere al menos 8 a 12 semanas después del final de la RT para realizar una PET para minimizar los resultados falsos positivos.
 - No se recomienda la PET de vigilancia debido al riesgo de falsos positivos.
 - Si existe preocupación por una recaída, las decisiones de manejo no deben basarse únicamente en la exploración por TEP.

- Se necesita una correlación clínica y patológica. Ver Principios de Patología y ver Terapia para la enfermedad en recaída/resistente al tratamiento.
- **Vacunas**
 - Se recomienda la vacuna anual contra la influenza, incluso durante la terapia.
 - Otras vacunas según las pautas de los CDC, generalmente a partir de 6 meses después de completar la terapia (consulte las Pautas de supervivencia del grupo de oncología infantil).
 - Si se irradia el bazo, las vacunas deben administrarse antes o después de la RT (es decir, vacuna contra la bacteria neumocócica, haemophilus influenzae tipo b, meningocócica). Monitoreo de Efectos (≥ 2 años después de la finalización de terapia sistémica).
 - Detección y asesoramiento adecuados relacionados con: tiroides, cardíaco, pulmonar, óseo, salud reproductiva; cánceres posteriores (con especial atención al cáncer de mama) y otros.

16. Linfoma de Hodgkin refractario/recaído

A pesar de los avances logrados en el tratamiento, un porcentaje de pacientes se comportará como refractarios al tratamiento o tendrá recaída en un tiempo variable. Se considera como LH refractario a aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial, logrando una regresión de la enfermedad que supera el 50%, o una progresión intra-tratamiento o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo.

La recaída será temprana o tardía, según ocurra antes o después de los 12 meses del tratamiento de primera línea, y siempre que sea posible debe documentarse por biopsia. Si bien el tiempo a la recaída se ha establecido como el principal factor pronóstico en la recaída, otros factores también se han identificado: el estadio avanzado en el momento de la recaída, la presencia de síntomas B, la recaída sobre territorios previamente irradiados, la presencia de enfermedad extranodal y el status performance.

Enfermedad Refractaria

- Enfermedad estable o progresiva durante el tratamiento de primera línea con confirmación histológica.
- Progresión durante el tratamiento de primera línea y hasta los primeros 3 meses de finalizado el tratamiento con confirmación histológica, aun habiendo obtenido una buena respuesta inicial.

- Enfermedad recaída con confirmación histológica en la que no puede lograrse una nueva remisión con una segunda línea de tratamiento.

Recaída

- Reparición de enfermedad luego de 3 o más meses después de finalizado el tratamiento, con confirmación histológica, habiendo obtenido una remisión completa al tratamiento de primera línea.

Enfermedad progresiva o refractaria: al inicio se define como no respuesta o progresión durante o hasta los primeros 3 meses de finalizado el tratamiento.

- Recaída temprana entre 3 y 12 meses de finalizado el tratamiento primario.
- Recaída tardía 12 o más meses luego de finalizado el tratamiento primario.

RT generalmente se realiza como consolidación después del trasplante, a menos que no se pueda llegar a una RC metabólica, entonces puede utilizarse RT antes del trasplante [25.A].

Algoritmo de estudio de enfermedad refractaria

1. Estudio completo de biopsia, estadificación y riesgo clínico de la/del paciente.
2. Factores pronósticos en la R/R. Definición de grupo de riesgo.
3. Administración de 2 ciclos de quimioterapia de salvataje.
4. Evaluación de respuesta con PET-TC.
5. Decisión del tratamiento de consolidación.

Bajo riesgo

- Pacientes en los que se puede evitar la toxicidad de ADQT/TCHPHA y pueden ser tratados con quimioterapia estándar (QE) + RT.
- Recaída temprana (3-12 meses de finalizado el tratamiento) luego de 4 ciclos o menos de quimioterapia de primera línea.
- Recaída tardía (>12 meses de finalizado el tratamiento) luego de 6 ciclos de quimioterapia de primera línea con o sin ISRT.

Además:

- Estadio de recaída I-III
- Sin RT en primera línea o recaída fuera del campo de la RT inicial.
- No hay un requerimiento de RT muy extensa para el salvataje.

Tratamiento del grupo de Bajo Riesgo

- Tratamiento de inducción de remisión con 2 ciclos de quimioterapia estándar.
- Respuesta **PET2 en RM** (D1-3 o qPET<1.3).
- Continuación del tratamiento con QE 2-4 ciclos más.
- Consolidación con ISRT 30 Gy.

Riesgo estándar

- Pacientes con perspectiva de necesidad de ADQT/TCPHA.
 1. LH primariamente refractario.
 2. Recaída temprana (3-12 meses de finalizado el tratamiento) después de más de 4 ciclos de quimioterapia de primera línea con o sin RT.
 3. Estadio IV en la recaída.
 4. Recaída en territorio irradiado en primera línea.
 5. Recaída que requiere RT como salvataje, considerada con riesgo de toxicidad inaceptable.

Tratamiento del grupo de riesgo estándar

- Tratamiento de inducción de remisión con 2 ciclos de quimioterapia estándar (QE).
- Respuesta **PET2 en Remisión Metabólica** (D1-3 o qPET<1.3).
- Continuación del tratamiento con QE 1-2.
- Consolidación con ADQT/TCPHA*.
- Consolidación con ISRT 30 Gy.
- Primariamente Bajo Riesgo, pero PET2 **no Remisión Metabólica Completa (RMC)**
- Tratamiento de inducción de remisión con 2 ciclos de quimioterapia estándar.
- Respuesta **PET2 no RMC** (D4-5 o qPET>1.3).
- Cambiar a 2 ciclos de segunda línea de QE.
- Respuesta **PET4 RMC** (D1-3 o qPET<1.3).
- Consolidación con ADQT/TCPHA*.

*Las y los pacientes con riesgo estándar proceden al tratamiento de ADQT/TCPHA tan pronto como alcancen la RMC. Por cuestiones logísticas, para realizar el procedimiento continúan con 1-2-ciclos más de la QE que se mostró efectiva, pero demorando su realización lo menos posible.

Alto riesgo

Las y los pacientes sin RMC luego del PET4 son de Alto Riesgo y las opciones de salvataje incluyen:

- La enfermedad refractaria (estable o progresiva) debe ser considerada en tratamientos de rescate individualizados en función de lo que ya recibieron. Se

trata de inducir la remisión con segundas o terceras líneas de quimioterapia. De lograrlo, se consolida con quimioterapia de altas dosis con rescate de células hematopoyéticas autólogas y, finalmente, RT sobre los sitios comprometidos. La derivación tiene que ver con las necesidades de complejidad del tratamiento.

- Proceder con una nueva línea de tratamiento de QE o agentes nuevos (BV, Bloqueantes de PD-1) para obtener RMC antes de ADQT/TCPHA considerando tratamiento ulterior post TCPHA.
- Enrolamiento en estudios clínicos si los hubiere.
- El trasplante alogénico tiene limitada evidencia de efectividad y debe quedar relegado a estudios clínicos controlados.

Esquemas de tratamiento de recaída

- **Regímenes basados en CDDP + AD Citarabina**
 1. ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino).
 2. DHAP (citarabina, cisplatino, dexametasona).
 3. ASHAP (doxorrubicina, metilprednisolona, citarabina, cisplatino).
- **Regímenes basados en ifosfamida + etopósido**
 1. ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido).
 2. IVE (ifosfamida, etopósido, epirubicina).
 3. IEP (ifosfamida, etopósido, prednisona).
- **Regímenes basados en Gemcitabina**
 1. IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbine, y metilprednisolona). EuroNet Group. Tasa de respuesta de 81.3% (54% RC y 28% RP).
 2. BeGEV (bendamustina, gemcitabina, vinorelbine, y metilprednisolona).
 3. GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplatino).
 4. GVD (gemcitabina, vinorelbine, doxorrubicina liposomal).
 5. Vinorelbina y gemcitabina (COG-AHOD0321).
- **Otras combinaciones:**
 1. Ifosfamida y vinorelbina, con o sin bortezomib (COG-AHOD00P1 -AHOD0521).
 2. Etopósido, prednisolona, ifosfamida y cisplatino (EPIC).
 3. MIED (dosis altas de metotrexato, ifosfamida, etopósido y dexametasona).
 4. COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina).
- **Rituximab (destinado a pacientes con enfermedad positiva para CD20) solo o combinado con quimioterapia de segunda línea.**

El número de pacientes pediátricos tratados con Brentuximab Vedotin no es suficiente para determinar si responden de modo diferente a los pacientes adultos. Hay ensayos clínicos en curso para determinar la toxicidad y eficacia de la combinación de Brentuximab Vedotin con quimioterapia.

16.1 Tratamiento para la enfermedad recidivante o resistente al tratamiento

Hay que tener en cuenta los siguientes puntos para seleccionar la reinducción o la terapia posterior a la resistencia en el tratamiento:

- Remisión a un centro con experiencia dada la falta de datos.
- Inscripción en ensayos clínicos.
- Terapia primaria y exposición previa a RT.
- Toxicidad acumulativa a corto y largo plazo.
- Oportunidad de recolectar células madre.
- Conservación de la fertilidad (opción para algunas/os pacientes). Consulte la clínica de fertilidad para obtener más información cuando sea posible antes de iniciar la quimioterapia.
- Considere el uso de RT como parte de la terapia para la enfermedad en recaída/refractaria.
- Se pueden considerar opciones adicionales para pacientes mayores de 18 años.

Cuadro 4. Algoritmo de Tratamiento de LH Refractario en base a las Guías NCCN 2021. [25.A].

Enfermedad recidivante/refractaria			
	Opciones de terapia de Re-Inducción	Opciones de terapia posteriores	Mantenimiento (Postrasplante)
CHL	Brentuximab Vedotin + Bendamustine	Bortezomib, ifosfamida + vinorelbina	Útil en determinadas circunstancias para pacientes selectos alto riesgo
	Brentuximab Vedotin + gemcitabina	Nivolumab	
	Brentuximab Vedotin + nivolumab	Pembrolizumab	Brentuximab Vedotin
	DHAP (dexametasona, citarabina, cisplastino)	GDP (gemcitabina, dexametasona, cisplastino)	
	GV(gemcitabina,vinorelbina)	ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido)	
	IEP-ABVD (ifosfamida, etopósido, prednisona; doxorubicina, bleomicina, vinorelbina)	EPIC (etopósido, prednisolona, ifosfamida, cisplastino)	
	IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinorelbina)		
	IV (ifosfamida, vinorelbina)		

Blancos biológicos:

- **Brentuximab Vedotin (Anti CD30 + Auristatina)**
 - Salvataje de enfermedad refractaria/recaída, prolongación de sobrevida, remisión de la enfermedad.
 - Sostenimiento de remisión hasta consolidación con TCHA.
 - Consolidación post TCHA.
 - Tratamiento de recaída post TCHA.
Brentuximab Vedotin: 1,8 mg/kg (asociaciones con ABV, Bendamustina, ESHAP, ICE en adultos, asociado a Gemcitabina en Pediatría).

- **Anti PD-1**
 - Respuestas durables con RC o RP.
 - Tratamiento más allá de la progresión ("treatment beyond progression").
 - Evaluación con imágenes teniendo en cuenta el mecanismo de acción y la actividad inflamatoria inducida ("pseudoprogression").
 - Oportunidad para una consolidación con trasplante alogénico.
 - TCH autólogo previo.
- **GVHL**
 - Nivolumab (IgG4 monoclonal humana) 3 mg/kg cada 2 semanas.
 - Pembrolizumab (IgG4κ monoclonal humanizada) 10 mg/kg cada 3 semanas.

Recomendaciones FDA

- **Brentuximab Vedotin**
 1. Linfoma de Hodgkin recidivante postrasplante y ALCL (Linfoma Anaplásico de células grandes asociado a implantes mamarios).
 2. Tratamiento del Linfoma de Hodgkin recidivante o refractario y ALCL.
 3. Pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia.
- **Nivolumab:** aprobación para el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) que ha recaído o progresado después de tratamiento hematopoyético, trasplante autólogo de células madre (TCMH) y Brentuximab Vedotin (BV) postrasplante.
- **Pembrolizumab:** aprobación para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con LHC que son refractarios o han recaído después de tres o más líneas de terapia previas.

Recomendaciones EMA

- **Brentuximab Vedotin:** aprobación para el tratamiento de pacientes adultos con receptores rrLHC restringida al tratamiento después del autotrasplante de células madre (ASCT) o después de, al menos, dos terapias previas cuando el ASCT o la quimioterapia multifarmacológica no es una opción de tratamiento.
- **Nivolumab:** como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario después de un TACM (trasplante autólogo de células de la medula) y tratamiento con Brentuximab Vedotin.

- **Pembrolizumab:** como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que han fracasado en un autotrasplante de células madre y Brentuximab Vedotin, o que no son elegibles para trasplante y han fracasado IVB.

Referencias

1. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino. Tendencia de Incidencia 2000-2019: 0-14años. Descripción Epidemiológica: 15-19 años. Supervivencia a 5 y 10 años 2005-2014. Tendencia de Supervivencia Secular: 2000-05, 2006-11 y 2012-16. Segundos Tumores. Descripción Epidemiológica COVID 19 / Moreno F. Chaplin M.A. – Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2021.
2. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young adult form of the disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 413.
3. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 2004; 108: 109 -14.
4. Herling M, Rassidakis GZ, Medeiros LJ, et al. Expression of Epstein Barr virus latent membrane protein-1 in Hodgkin and Reed Sternberg cells of classical Hodgkin's lymphoma: associations with presenting features, serum interleukin 10 levels, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 2114-20.
5. Harris NL, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84: 1361-92.
6. Chabay PA, Barros MH, Hassan R, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a distinctive epidemiologic pattern and lack of association of EpsteinBarr virus with clinical outcome. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2008; 30 (4): 285-91.
7. Robison LL, Stoker V, Frizzera G, et al. Hodgkin's disease in pediatric patients with naturally occurring immunodeficiency. *Am Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1987; 9 (2): 189-92.
8. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, et al.: Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood* 2006; 108 (12): 3786-91.
9. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al. World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of Tumors of haemopoietic and Lymphoid Tissues. Hodgkin Lymphoma. Lyon: IARC Press; 2001. p.237-53.
10. SIGN 50: A guideline developer's Handbook (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Revised edition January 2008).

11. GRADE (<https://www.gradeworkinggroup.org>).
12. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Geneva. 2008.
13. La clasificación por excelencia de los linfomas. Abundante información sobre biología molecular: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin/introduccion>
14. Abramson SJ, Price AP. Imaging of Pediatric Lymphomas. Radiology Clin N Am. 2008; 46: 313-38.
15. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. Journal of Clinical Oncology 2014; 32 (27): 3059–3068.
16. Depas G, De Barse C, Jerusalem G, et al. 18F-FDG PET in children with lymphomas. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2005; 32(1): 31-38.
17. Hermann S, Wormanns D, Pixberg M, et al. Staging in childhood lymphoma: differences between FDG-PET and CT. Nuklearmedizin. 2005; 44(1):1–7. Accessed 2018 Dec 6: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711722>
18. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, et al. Comparison of 18F- FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006;33 (9):1025–1031.
19. Montravers F, McNamara D, Landman-Parker J, et al. [(18)F] FDG in childhood lymphoma: clinical utility and impact on management. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2002; 29(9): 1155–1165.
20. Paulino AC, Margolin J, Dreyer Z, et al. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. Pediatric Blood Cancer. 2012; 58(6): 860–864.
21. Kaste SC, Howard SC, McCarville EB, et al. 18F-FDG-avid sites mimicking active disease in pediatric Hodgkin's. Pediatric Radiology. 2005; 35 (2): 141–154.
22. Kluge R, Kurch L, Georgi T, et al. Current Role of FDG-PET in pediatric Hodgkin's Lymphoma. Semin Nucl Med. 2017; 47 (3): 242–257.
23. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease.

- International prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 1998; 339(21): 1506–1514.
24. Schwartz CL, Chen L, McCarten K, et al. Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(4): 2817–2821.
 25. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2015; 33 (27): 2975–2985.
25.A- NCCN Guidelines. Linfoma Hodgkin: www.nccn.org/guidelines/category_1
 26. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(3):332–337.
 27. Dörffel W, Ruhl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31 (12): 1562–1568.
 28. Keller FG, Castellino SM, Chen L, et al. Results of the AHOD0431 trial of response adapted therapy and a salvage strategy for limited stage, classical Hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group. *Cancer.* 2018; 124(15): 3210–3219.
 29. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20 (18): 3765–3771.
 30. Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose -intensive response- based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: a report from the children's oncology group study AHOD0031. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (32):3651–3658.
 31. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high- risk Hodgkin lymphoma: a report from the children's oncology group. *Blood.* 2011; 117(9): 2596–2603.

32. Marr KC, Connors JM, Savage KJ, et al. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2017; 28 (4): 849–854.
33. Zubizarreta PA, Alfaro E, Gutter M, et al. Children and adolescent Hodgkin Lymphoma in Argentina. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2017; 39 (8): 602–608.
34. Jain S, Kapoor G, Bajpai R. ABVD-based therapy for Hodgkin Lymphoma in children and adolescents: lessons learnt in a tertiary care oncology center in a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63 (6): 1024–1030.
35. Straus DJ, Jung S-H, Pitcher B, et al. CALGB 50604: risk-adapted treatment of nonbulky early-stage Hodgkin lymphoma based on interim PET. *Blood*. 2018; 132 (10): 1013–1021.
36. Press OW, Li H, Schoder H, et al. US intergroup trial of response- adapted therapy for stage III to IV Hodgkin Lymphoma using early interim fluorodeoxyglucose– positron emission tomography imaging: southwest oncology group S0816. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34 (17): 2020–2027.
37. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, et al. Interim positron emission tomography response–adapted therapy in advanced-stage Hodgkin Lymphoma: final results of the phase II part of the HD0801 study. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34(12):1376–1385.
38. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2016; 374 (25): 2419–2429.
39. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl. J Med*. 2015; 372 (17):1598–1607.
40. Mpe A, Girinsky T, Federico M, et al. Early positron emission tomography response–adapted treatment in stage I and II Hodgking lymphoma: final results of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(16): 1786–1794.
41. Kluge R, Kurch L, Georgi T, et al. Current Role of FDG-PET in pediatric Hodgkin's Lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2017; 47(3): 242–257.

42. Hasenclever D, Kurch L, Mauz-Körholz C, et al. qPET - a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41(7): 1301–1308.
43. Kurch L, Hasenclever D, Kluge R, et al. Only strongly enhanced residual FDG uptake in early response PET (Deauville 5 or qPET \geq 2) is prognostic in pediatric Hodgkin lymphoma: results of the GPOH-HD2002 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 November e27539. DOI: 10.1002/pbc.27539.
44. Kurch L, Mauz-Körholz C, Bertling S, et al. The EuroNet pediatric hodgkin network-modern imaging data management for real time central review in multicentre trials. *KlinPadiatr*. 2013; 225 (6): 357–361.
45. Meignan M, Itti E, Gallamini A, et al. FDG PET/CT imaging as a biomarker in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42 (4): 623–633.
46. Verón DA. Avances terapéuticos en Linfoma Hodgkin: experiencia del Grupo Cooperativo GATLA pediátrico en el tratamiento de niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin de Alto Riesgo. *Hematología, Revista Argentina de Hematología*, Vol. 19 N°6, 132-140, Septiembre - Diciembre 2015.

46. Bis: Verón DA et al. Risk-Adapted Therapy with ABVD for Low and Intermediate Risk Patients and Oepa-Copdac for High-Risk Patients Plus Involved-Filed Radiation Therapy Based on Prognosis at Diagnosis and Early Response: Results from Pediatric Argentinian Collaborative Group Gatla Study for Children and Adolescents with Hodgkin Lymphoma. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) (2020) 136 (Supplement 1): 13.*
47. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, et al: Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 334:745-751, 1996
48. Verón DA, Streitenberger P, García M, et al: Pediatric Hodgkin lymphoma through clinical trials in Argentina in the past 46 years: The GATLA experience. *Klin Pädiatr* 226:111, 2014 (abstr P-22).
49. Mittal R, Khalifa N, Khalifa S, et al: PET-based response-adapted treatment in pediatric HD can significantly reduce use of radiation therapy: A study from Kuwait Cancer Control Centre Kuwait. *KlinPädiatr* 226: 112, 2014 (abstr P-24).
50. Wolden SL, Chen L, Kelly KM, et al: Longterm results of ccg 5942: a randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 30:

3174-3180, 2012.

51. Dorffel W, Ruhl U, Luders H, et al: Treatment of children and adolescents with Hodgkin lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: Final results of the multinational trial GPOH-HD95. *J Clin Oncol* 31:1562-1568, 2013.
52. Keller F, Castellino S, Constine L, et al: Intensive therapy free survival (ITFS) for early-stage Hodgkin lymphoma (cHL) including chemotherapy and radiation therapy (IFRT) for recurrence after chemotherapy alone. *KlinPädiatr* 226:105, 2014 (abstr O-09).
53. Raemaekers JM, Andre MP, Federico M, et al: Omitting radiotherapy in early positron emission tomography-negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse: Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL H10 trial. *J Clin. Oncol.* 32: 1188-1194, 2014.
54. Engert A, Plutschow A, Eich HT, et al: Reduced treatment intensity in patients with early stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 363:640-652, 2010.
55. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab Vedotin como terapia de consolidación después del autotrasplante de células madre en pacientes con enfermedad de Hodgkin linfoma en riesgo de recaída o progresión (AETHERA): ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Lancet* 2015; 385: 1853-1862.

Anexo 1. Principios de la Terapia Sistémica recomendada.

Terapia sistemática primaria: dosis recomendada

AVPC

- Doxorubicina a 25 mg / m² IV los días 1 y 2
- Vincristina 1,4 mg / m² IV los días 1 y 8; 2,8 mg / dosis máxima
- Prednisona 20 mg / m² VO dos veces al día los días 1 a 7
- Ciclofosfamida 600 mg / m² IV los días 1 y 2
- Régimen repetido cada 21 días durante 3 ciclos

ABVE – PC

Nota: la dosificación de ciclofosfamida en AHOD0031 difiere de AHOD1331.

• Riesgo intermedio (AHOD – 0031)

- >Doxorubicina a 25 mg / m² IV días 1 y 2
- >Bleomicina 5 U / m² IV día 1, 10 U / m² IV día 8
- >Vincristina 1,4 mg / m² IV los días 1 y 8; 2,8 mg / dosis máximo por dosis
- >Etopósido 125 mg / m² IV al día los días 1-3
- >Prednisona 40 mg / m² VO dividida en dos dosis diarias los días 1 a 7
- >Ciclofosfamida 800 mg / m² IV el día 1
- >Régimen repetido cada 21 días durante 4 ciclos

• Alto riesgo (AHOD-1331)

- >Doxorubicina a 25 mg / m² IV días 1 y 2
- >Bleomicina 5 U / m² IV día 1, 10 U / m² IV día 8
- >Vincristina 1,4 mg / m² IV los días 1 y 8; 2,8 mg / dosis máximo por dosis
- >Etopósido 125 mg / m² IV al día los días 1-3
- >Prednisona 40 mg / m² VO dividida en dos dosis diarias los días 1 a 7
- >Ciclofosfamida 600 mg / m² IV los días 1 y 2
- >Régimen repetido cada 21 días durante 5 ciclos

OEPA (GPOH-HD-2002)

- Vincristina 1,5 mg / m² IV los días 1, 8, 15; 2 mg / dosis máximo
- Etopósido 125 mg / m² IV al día los días 2 a 6
- Prednisona 60 mg / m² VO al día los días 1 a 15
- Doxorubicina a 40 mg / m² IV los días 1 y 15
- Régimen repetido cada 28 días durante 2 ciclos

OEPA-COPDAC (GPOH-HD-2022)

• OEPA:

- >Vincristina 1,5 mg / m² IV días 1, 8, 15; 2 mg / dosis máximo
- >Etopósido 125 mg / m² IV al día los días 2 a 6
- >Prednisona 60 mg / m² VO al día los días 1 a 15
- >Doxorubicina a 40 mg / m² IV los días 1 y 15
- >Régimen repetido cada 28 días durante 2 ciclos

• COPDAC:

- >Ciclofosfamida 500 mg / m² IV días 1,8
- >Vincristina 1,5 mg / m² IV días 1, 8; 2 mg / dosis máximo
- >Prednisona 40 mg / m² VO al día los días 1 a 15; 80 mg máximo por día
- >Dacarbazina 250 mg / m² IV al día los días 1 a 3
- >Régimen repetido cada 28 días durante 2 ciclos para intermedio riesgo o 4 ciclos para alto riesgo

Instituto Nacional del Cáncer

www.argentina.gob.ar/salud/inc

**INC responde:
0800 333 3586**



**Instituto Nacional
del Cáncer**



**Ministerio de Salud
Argentina**