



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2016

1

Sociedad Chilena de Hematología
Bernarda Morin 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile
Fono +56 227 535 565 | Fax +56 222 683 394 | sochihem@smschile.cl | sochihem@gmail.com
www.hematologia.org | www.sochihem.cl



Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que ser guiado sólo por el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible al 2016.

Conflicto de interés

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología.

Actualización periódica

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

Niveles de evidencia.

- ✓ I: Al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
- ✓ II: Ensayos clínicos controlados bien diseñados pero no aleatorizados, o casos y controles bien diseñados preferentemente multicéntricos.
- ✓ III: Opiniones de expertos, experiencias clínicas, estudios descriptivos.

Grados de recomendación.

- ✓ A: Muy recomendable (buena evidencia de que la medida es eficaz y los riesgos superan los perjuicios).
- ✓ B: Recomendable (al menos moderada evidencia de que la medida es eficaz y los beneficios superan los perjuicios).
- ✓ C: Ni recomendable ni desaconsejable (al menos moderada evidencia de eficiencia pero con riesgos similares a beneficios).
- ✓ D: Desaconsejable (por lo menos moderada evidencia de que es ineficaz o perjudicial).
- ✓ I: Evidencia insuficiente, de mala calidad y contradictoria y cuyo efecto es indeterminado.

Integrantes:

Dr. Mauricio Sarmiento Maldonado
Dra. Vivianne Torres Godoy
Dra. Natalia Aránguiz García
Dra. Mónica Fuentes Arismendi

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas: Dra. Carmen Cao Pochintesta y Dra. Patricia Fardella Bello.



TABLA DE CONTENIDOS

- 1.- INTRODUCCIÓN**
- 2.- EPIDEMIOLOGÍA**
- 3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS: CLÍNICA Y PATOLOGÍA**
- 4.- ETAPIFICACIÓN**
- 5.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA**
- 6.- TRATAMIENTO**
- 7.- CRITERIOS DE RESPUESTA**
- 8.- SEGUIMIENTO**
- 9.- ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**
- 10.- BIBLIOGRAFÍA**



1.- INTRODUCCIÓN

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfocítica B que se origina en el centro germinal y caracterizada por la presencia de células neoplásicas de gran tamaño mono o multinucleadas (células de Reed-Sternberg) rodeadas de abundantes células inflamatorias no clonales.

Representa casi el 10% de todos los casos de Linfoma. A diferencia de los linfomas no Hodgkin, se caracteriza por una extensa diseminación ganglionar. Es una enfermedad de mayor frecuencia en adultos jóvenes y se presenta con adenopatías dolorosas que comprometen de preferencia cuello y tórax. Presenta por lo general síntomas B: fiebre, sudoración nocturna y baja de peso.

La gran mayoría de pacientes con LH son curables con combinación de quimioterapia, con o sin radioterapia. Dada la larga supervivencia de los pacientes con LH, los esfuerzos se enfocan en reducir las toxicidades tardías relacionadas con el tratamiento (1, 2).

2.- EPIDEMIOLOGIA

La mayor prevalencia de Linfoma de Hodgkin ocurre entre los 20 y 40 años con una media de 37 años. En nuestro país no se observa diferencia por sexo (2, 3, 4).

Incidencia

La tasa internacional de Linfoma de Hodgkin es: 1,0/100.000 habitantes. La tasa chilena estimada de Linfoma de Hodgkin es: 0,8 /100.000 habitantes.

Supervivencia

Supervivencia global (SG) es: 80% a 5 años con alta tasa de curación.

Mortalidad

Tasa Internacional (ajustada): 0,4 /100.000 personas de la población total.

Tasa chilena (bruta): 0,3 /100.000 personas de la población total.

Tasa chilena (ajustada): 0,3/ 100.000 personas de la población total. En Chile se diagnostican 150 casos cada año.



3.- CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:

Factores de riesgo.

En el mundo occidental, el riesgo de **LH clásico**, en particular de *esclerosis nodular*, está asociado con factores indicativos de alto estándar de vida, incluyendo familias de tamaño pequeño y parece estar relacionado a la exposición tardía a enfermedades comunes de la niñez o factores del medio ambiente.

A modo de ejemplo, la infección tardía por virus Epstein Barr (EBV) en contexto de la mononucleosis infecciosa confiere riesgo aumentado de desarrollar posteriormente un **LH clásico**. En los países en vías de desarrollo y áreas de pobreza, la mayoría de los casos de **LH clásico son celularidad mixta y depleción linfocitaria** que se asocian con frecuencia a EBV.

Los pacientes con inmunosupresión infecciosa (infección por VIH) y farmacológica (trasplante o tratamiento de enfermedades autoinmunes o inflamatorias) tienen alto riesgo de desarrollar **LH clásico**, típicamente asociado con EBV. El riesgo de **LH clásico** asociado a VIH aumentó en la era del tratamiento antirretroviral altamente activo por razones no claras. Además, el riesgo de **LH clásico** está aumentado en pacientes con enfermedad autoinmune incluyendo: artritis reumatoidea, lupus y sarcoidosis.

El riesgo de desarrollar **LH clásico** es alto entre parientes de pacientes con **LH clásico** principalmente en aquellos portadores de haplotipos HLA -A1 y en gemelos idénticos.

CLÍNICA

Los pacientes con **LH clásico** suelen presentar adenopatías indoloras, principalmente cervicales. Los síntomas B son habituales en pacientes con *enfermedad avanzada*, pero están presentes en menos del 20% de los pacientes con *enfermedad localizada*. El prurito, que puede ser intenso e inducir a escoriaciones por rascado, no se asocia a eritema y se observa en el 10 al 15% de los pacientes.

Los ganglios cervicales son los más afectados y 2/3 de los pacientes debutan con afectación mediastínica (sobre todo la variante *esclerosis nodular*). La afectación de médula ósea no es frecuente. (<5-10%).

PATOLOGÍA



Las células malignas de Reed-Sternberg son muy grandes en general, multinucleadas o tienen un núcleo bilobulado, dando la apariencia de los *ojos de búho*, con nucléolos prominentes en forma de inclusiones, algunas con eosinofilia presente. Las células de Reed-Sternberg tienen tres variedades histológicas:

- Variedad *mononuclear*, tienen un solo núcleo y un nucléolo prominente.
- Células *lacunares*, con núcleos multilobulares o con pliegues delicados y rodeados por abundante citoplasma pálido.
- Variedad *linfocítica e histiocítica*, con núcleos polipoides y nucléolos poco visibles y moderada cantidad de citoplasma.

Para hacer un diagnóstico definitivo de LH es imprescindible hacer una adecuada biopsia de tejido. Una ***aspiración con aguja fina no sirve*** para evaluar la arquitectura y establecer el subtipo diagnóstico. Es preferida la *biopsia escisional o incisional*, aunque la biopsia con *aguja core* guiada por imagen, en pacientes sin adenopatías periféricas, puede ser suficiente.

Subtipos:

El LH es dividido en 2 entidades distintas: ***LH Clásico*** (95% de los casos) y ***LH predominio nodular linfocitario***.

El ***LH Clásico*** se subdivide en:

- esclerosis nodular
- celularidad mixta
- depleción linfocitaria
- rico en linfocitos

En el ***LH clásico***, la HRS expresa CD30+, en casi todos los casos, y CD15+ en el 85% de los casos.

El CD 20+ (20% CD20+ débil, o ausencia de expresión de otros antígenos de linfocitos B y T, incluso CD45 (antígeno común leucocitario).

Aunque las HRS son derivadas de las células B de centro germinal, no expresan la mayoría de los antígenos de centro germinal y no transcriben RNA para la producción de inmunoglobulinas o muestran evidencia de hipermutación somática. El microambiente en el ***LH clásico*** es crítico para la supervivencia de las células HRS.

Elas secretan una variedad de citoquinas y quimioquinas, incluyendo el TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6, CCL5, CCL17, CCL22, y FGF, que intervienen en el fenómeno inflamatorio que las rodea. Además, las células que las rodean incluyendo linfocitos T y B, neutrófilos, plasmocitos, eosinófilos y macrófagos, también expresan múltiples citoquinas y quimioquinas, incluyendo IFN- γ , IL-2, IL-10, e IL-13, quienes proveen señales que soportan el crecimiento y supervivencia de las células HRS.



4.- ETAPIFICACIÓN

Imágenes (requerido).

La mejor imagen diagnóstica es el PET-CT (Valor predictivo positivo= 90-95%; Valor predictivo negativo = 60%); es superior al TAC convencional en detectar masas tumorales (IIA) (5). Si no se dispone PET-CT se solicitará: TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis.

Evaluación y etapificación: Clasificación de Ann Arbor

Biopsia de médula ósea bilateral: Permite detectar enfermedad a nivel medular. Su uso es cuestionado en casos de enfermedad localizada con PET-CT negativo.

Laboratorio general: Hemograma/VHS, LDH, fosfatasa alcalina, albúmina, función tiroidea, serología para hepatitis C, hepatitis B y VIH.

Otros exámenes: Se recomienda realizar Ecocardiograma con FE (>de 65 años) o en pacientes con factores de riesgo cardiovascular; incluir estudios de función pulmonar en pacientes con historia de enfermedad pulmonar previa o tabaquismo. (A)

Evaluación de fertilidad: Existe alto riesgo de esterilidad asociada al tratamiento (predomina en el varón) (esquema: BEACOPP es del 100%).

Las recomendaciones actuales son (Nivel de evidencia IIIA):

- **en el varón:** recolección y criopreservación de espermios.
- **en la mujer:** lo ideal es realizar criopreservación de ovocitos; sin embargo es difícil de realizar pues conlleva un retraso del inicio del tratamiento. Requiere estar en los primeros días del ciclo menstrual y se realiza por laparoscopia ginecológica. Una opción es el tratamiento hormonal con un decapéptido de depósito mensual (análogo de la LHRH), iniciándose 8 días antes de empezar con la quimioterapia. Esto permite evitar la falla ovárica irreversible hasta en un 50% de las pacientes.



5.- CLASIFICACIÓN PRONÓSTICA

1. Estadíos iniciales de pronóstico ***favorable***:

Estadíos I y II, *sin* factores pronósticos desfavorables referidos en el grupo 2 (20% de los casos). La probabilidad de **curación** de este grupo se acerca al 95%.

2. Estadíos iniciales de pronóstico ***desfavorable***:

Estadíos I y II que presentan ***uno o más*** de los siguientes ***factores pronósticos***:

- a. Edad > de 50 años.
- b. Enfermedad mediastinal > de 10 cm.
- c. Afectación de 4 o más áreas ganglionares.
- d. Afectación de órganos no linfáticos.
- e. Velocidad de sedimentación >de 50 mm/1ª hora.
- f. Presencia de síntomas B.

Este grupo representa el 50% de todos los casos de Linfoma de Hodgkin. La probabilidad de **curación** de este grupo se acerca al 90%.

3. Estadíos avanzados:

Estadío III o IV (30% de los casos) La probabilidad de **curación** de este grupo se acerca al 80%.

| Presencia o ausencia de los 7 factores pronósticos en enfermedad avanzada |
|---|
| 1) Albúmina en sangre < 4 gr/dl. |
| 2) Hemoglobina < 10,5 gr/dl. |
| 3) Sexo varón |
| 4) Estadío IV |
| 5) Edad \geq 45 años |
| 6) Recuento de leucocitos \geq 15.000/mm ³ . |
| 7) Recuento de linfocitos < 600/mm ³ o < del 8% del recuento total de leucocitos |

*cada uno reduce la tasa de supervivencia en un 7- 8%/año



Favorable: 0-3 factores (81% de casos): Sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años del 70% con ABVD y del 90% con BEACOPP.

Desfavorable: 4-7 factores (19% de casos): SLP a 5 años del 47% con ABVD y del 85% con BEACOPP.

A pesar de que el LH es conocido como una enfermedad de buen pronóstico, el 10-30% de pacientes *recaen* y en torno al 5-10% son primariamente *refractorios* y fallecen por causa directa del linfoma.

Al determinar el riesgo se deben lograr **3 propósitos** (B):

- 1) Determinar el riesgo en términos de pronóstico, alinear las expectativas del paciente, su familia y su médico tratante, dando justificación sólida para el optimismo de que la enfermedad será permanentemente erradicada.
- 2) Identificar algunos riesgos que sugieran cambios en el plan de tratamiento que puedan alterar significativamente el riesgo de falla al tratamiento.
- 3) Favorecer estudios clínicos, autorizados, para determinar factores de riesgo asociados en características biológicas específicas de la enfermedad.

6.- TRATAMIENTO

Linfoma de Hodgkin clásico

a. Estadío inicial de *pronóstico favorable*.

En las etapas limitadas *sin factores de riesgo* se sugiere usar tratamiento con modalidad combinada de quimioterapia tipo ABVD más radioterapia de campo comprometido, IFRT (involved field radiotherapy). Aún es materia de debate si dar 2 o 4 ciclos de ABVD más 20 ó 30 Gy de RT, dependiendo de la presencia de factores de riesgo (Nivel evidencia I-IIA). El esquema ABVD ofrece los mismos resultados que MOPP y variantes, así como ciclos híbridos o alternantes y con menor toxicidad (5, 6, 7, 8, 9). Si el PET-CT intratamiento es negativo, se puede tratar con 2 a 4 ciclos ABVD solamente sin RT (C, D, E, F).



b. Estadío inicial de *pronóstico desfavorable*

Se recomiendan:

- 6 ciclos ABVD. El uso de RT ha de ofrecerse sólo en caso de tener masas tipo bulky (> a 10 cm). (Nivel evidencia I-IIA).
- Tratamiento combinado: 4 ciclos de ABVD más radioterapia IFRT 30 Gy. Los datos disponibles a la fecha no han mostrado que esquemas de mayor intensidad (ej. Stanford V, BEACOPP) sean más efectivos y sí son más tóxicos. No se recomienda su uso (Nivel evidencia IA).
- Tratamiento con BEACOPP basal : 2 ciclos más ABVD: 2 ciclos, y posteriormente RT 30 Gy; se ha demostrado mejor control de la enfermedad, pero sin diferencias en SG y con mayor toxicidad (10).

c. Estadíos *Avanzados*

- Tratamiento con quimioterapia (QT) exclusiva. Se recomiendan 6 a 8 ciclos de ABVD. El uso de RT ha de ofrecerse sólo en caso de tener masas tipo bulky (> a 10 cm)(Nivel evidencia I-IIA).
- Se puede considerar el uso de PET-CT interino post 2º ciclo de QT para predecir la posibilidad de remisión completa (RC) o enfermedad refractaria (ER).

Situaciones especiales

a. Pacientes mayores de 60 años: La terapia debe individualizarse en contexto de la edad biológica, estado general y comorbilidades. Si es posible, se plantea usar el mismo esquema que en los jóvenes: en pacientes con mal estado general o comorbilidades mayores (cardíaca, pulmonar, etc) se sugiere usar tratamiento oral paliativo (p.ej.: etopósido, prednisona) a tolerancia. En los mayores de 65 años, se sugiere **no** administrar bleomicina (AVD). Si se trata de paciente adulto mayor con factores de riesgo de daño pulmonar por Bleomicina, evaluar la suspensión de Bleomicina desde el 3º ciclo (AVD). (G)

b. Pacientes con VIH+: La información disponible muestra que los pacientes VIH + tratados según protocolos convencionales para LH tienen tasas de respuesta similares a los pacientes VIH negativos. Aunque la toxicidad y la mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT) fueron superiores = 5.6%, este estudio concluye que se puede tratar de forma adaptada a estos pacientes (8).



Si hay infección por HIV, se debe dar un vigoroso tratamiento de soporte con antibióticos y factores de crecimiento de colonias de granulocitos.

Dar profilaxis con (H-R):

- Trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg vía oral: lunes, miércoles y viernes ó 400/80 mg/ día vía oral, en todos los pacientes hasta después de la QT con recuentos de CD4+ = > 200 por mm³ por 3-6 meses.
- Aciclovir 400 mg dos veces/día vía oral, en todos los pacientes con historia de virus herpes simple oral o genital. Seguir con recomendaciones generales para profilaxis secundaria comenzando 3-6 meses después de completar la terapia.
- Fluconazol 200 mg/día vía oral ó 3 veces a la semana, **excepto** el día antes de la QT y durante ella, como profilaxis primaria cuando el recuento de CD4+ = < 100 células por mm³, o profilaxis secundaria con historia de candidiasis de mucosas. Puede ser tratado con síntomas precoces, especialmente cuando el recuento de CD4+ = < 200 células por mm³,
- Azitromicina 1200 mg vía oral semanalmente, si el recuento de CD4 = < 100 células por mm³, o si hay historia de infección por micobacteria atípica.
- Factores de crecimiento de colonias de granulocitos.

c. Función pulmonar reducida: Se debe omitir Bleomicina.

d. Si la FE ventricular es < 50%: se debe omitir Doxorubicina y considerar sustitución con etopósido.

e. Si aparecen síntomas respiratorios durante el tratamiento: evaluar con TAC de alta resolución. Si es toxicidad pulmonar por Bleomicina corresponde disminuir las dosis de Bleomicina o suspenderla.

f. Enfermedad Refractaria: En los pacientes que logren enfermedad estable (EE) o no logren respuesta enfermedad progresiva (EP) o refractaria (ER), es muy recomendable confirmar diagnóstico con nueva biopsia del lugar comprometido seguido de retratamiento de alta intensidad (esquemas: ICE, ESHAP, BEACOPP, DVP, etc.) seguido de **consolidación** y trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), en quienes muestren enfermedad quimiosensible (Nivel evidencia I-IIA). Escoger cual esquema usar se evalúa **caso a caso**, adicionando la experiencia de cada centro.

El tratamiento de **rescate** en linfomas de Hodgkin primariamente resistente sólo ofrece respuestas en torno al 5-10% , con SG los 5 años de 26%, por lo que debe incluirse en la estrategia de tratamiento el trasplante autólogo hematopoyético (TPH auto), ya que esta modalidad puede ofrecer SG de 43% a 5 años (11).



Se puede considerar la radioterapia (previo PETSCAN-CT) para erradicar lesiones persistentes ávidas de FDG después de la primera línea de terapia y que la temprana intensificación de quimioterapia (S).

El Brentuximab Vedotin (BV) es un anticuerpo monoclonal anti-CD30 aprobado para el uso en linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes B CD30+, en recaída o refractario, tras al menos dos líneas de QT en pacientes con TPH auto o no candidatos a trasplante. Ofrece una elevada tasa de RG del 75% , RC (34%), con una sobrevida libre de progresión de 5,6 meses, con una toxicidad manejable, 19% de citopenias grado 3-4. Incluso a tres años de seguimiento, 14 de 102 pacientes permanecieron sin evidencia de recurrencia de la enfermedad. Tras el trasplante alogénico(TPH alo) ha demostrado una tasa de respuesta global(RG) del 50%, con un 38% de RC y una SLP de 7,8 meses. También se puede utilizar BV en pacientes con LH y enfermedad refractaria previamente tratados con BV después de responder al primer ciclo con RG de 60%, RC 30%, una SLP de 9,9 meses y una tasa de toxicidad comparables a cualquier QT inicial, pero con más alta tasa de polineuropatía periférica (PNP) = 69%. También hay muy buenos resultados de BV como mantención después del TPHauto, como puente antes del TPH alo y antes TPH auto (12).

La bendamustina, también se ha estudiado en pacientes con LH en recidiva o refractariedad, tanto tras el trasplante Autólogo como tras el trasplante alogénico, con una tasa de respuestas de 53%, aunque sin eficacia alguna en pacientes con recidivas anteriores a los 3 meses tras trasplante autólogo (13, 14).

Linfoma de Hodgkin no Clásico

En masa única la terapia más probada es RT, a dosis de 30 Gy con técnica IF-RT (IIA). Hay datos de experiencia clínica con uso de rituximab o curación con resección quirúrgica en estadios localizados. Las etapas avanzadas han de tratarse con esquemas similares a los descritos para la variante clásica (Nivel de evidencia IIIA).

Estadíos localizados (I, II): Se recomienda radioterapia exclusiva 30-36 Gy en adenopatías removidas quirúrgicamente. Si existe presencia de síntomas B o enfermedad estadío II extensa en abdomen, se recomienda QT exclusiva.

Estadíos III o IV: Se recomienda 6 ciclos RCHOP ó ABVD asociado a Rituximab.

Pronóstico: El Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (NLPHL) es un subtipo poco frecuente del Linfoma de Hodgkin, que se caracteriza histológicamente por el predominio de linfocitos (PL) malignos, con ausencia de las células típicas de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS). En general **NLPHL** tiene mejor pronóstico que la variante **Linfoma de Hodgkin clásico**. SG a 8 años: son de 85%, 71%, 62%, y 24% en **Estadíos I, II, III y IV** respectivamente. (T)



7. CRITERIOS DE RESPUESTA

La respuesta al término de tratamiento: (criterios de Cheson)

- Remisión completa (RC): Ausencia absoluta de enfermedad por imágenes, examen físico y en biopsia medular (si hubiese estado comprometida al inicio).
- Remisión parcial (RP): regresión del 50% del tamaño de las masas ganglionares (sumadas en sus diámetros) sin aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable (EE): Falla en obtener RC o RP, pero sin observar enfermedad progresiva.
- Enfermedad progresiva/refractaria (EP/ER): Aparición de nuevas lesiones o aumento de más de 50% del tamaño inicial de las masas ganglionares.

Lo ideal es evaluar con PET-CT posterior al 2º ciclo (y antes del 3º) para determinar respuesta y eventual ajuste de terapia, usando esta escala.

| Escala de 5 puntos para determinar PET-CT interino |
|---|
| 1) No capta |
| 2) Capta menos o igual que el mediastino |
| 3) Capta más que el mediastino, pero menos que o igual al hígado |
| 4) Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado |
| 5) Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones |
| X Nuevas áreas de captación no relacionadas a Linfoma |

- Puntaje de 1 ó 2: PET negativo: Respuesta metabólica completa post tratamiento.
- Puntaje de 3: Interpretación variable.
- Puntaje de 4 ó 5: PET positivo: Falla al tratamiento.
- Si el PET-CT fue negativo intratratamiento, evaluar sólo con TAC al final.
- Si el PET-CT fue positivo, realizar PET-CT al final del tratamiento y biopsiar la zona captante, previo a comenzar esquema de segunda línea.



- Si el PET-CT sólo capta en la zona del diagnóstico, bastaría con realizar RT complementaria a esa zona.
- Si no se tiene PET-CT, se puede evaluar la respuesta entre el 2° y el 3° ciclo y también al 6° u 8° ciclo, con TAC de los sitios comprometidos.

El uso del PET-CT se recomienda si está disponible:

- al final del tratamiento
- si el TAC muestra masas ganglionares residuales > de 2 cm de diámetro transversal mayor

El PET-CT debe realizarse mínimo después de 15 DIAS post QT o mínimo 12 semanas post RT. El PET-CT **positivo** debe confirmarse con **biopsia**, antes de elegir una terapia diferente (5). El mayor valor del PET-CT es su **valor predictivo Negativo** (95%). Importante destacar que el centro donde se realice el PET-CT debe informar sus resultados con los **criterios de Deauville** (escala de 5 puntos): 4 y 5 puntos se considera PET-CT positivo a enfermedad. El PET-CT **Interino** no invalida solicitar el PET-CT de fin de tratamiento (U).

8. SEGUIMIENTO

Los pacientes que logren remisión completa deben seguir en controles clínicos.

Se sugiere realizar control con examen físico y parámetros de laboratorio semestral y realizar imagen si hay hallazgos que sugieran progresión o recidiva. Los controles han de extenderse al menos por 5 años. Si bien la mayoría de la información existente sobre los riesgos post tratamiento (neoplasia mamaria, tiroidea, mediastino, pulmonar, enfermedad coronaria, enfermedad tiroidea, enfermedad dentaria, entre otras) está basada en estudios realizados con quimioterapias de primera generación y radioterapia de campo nodal, es recomendable tener presentes las posibles complicaciones durante el seguimiento (Nivel evidencia IIIA).

FINALIZADO EL TRATAMIENTO (V)

Primer año: Primer control a los 30 días de finalizado el tratamiento. Después cada 3 meses. Para las recaídas se repetirá la evaluación inicial, excluyendo las biopsias negativas. De acuerdo a esta evaluación los enfermos serán clasificados según el criterio de respuesta descrito más arriba. Si hubo enfermedad mediastínica se puede seguir con Rx de tórax. No hay beneficios al controlar con TAC o PET-CT si el paciente está asintomático y si el PET-CT de fin de tratamiento fue negativo.



Segundo al Quinto año:

- Cada 3 meses durante el 2º año.
- Cada 4 meses durante el 3º año.
- Cada 6 meses del 4º al 5º año.

Control clínico, hematológico y bioquímico cada 6 meses. Se debe evaluar la tiroides y la función tiroidea, en casos que hayan recibido RT cervical, para evaluar hipotiroidismo o tumores secundarios. En caso de niveles de TSH elevados suplementar con hormona tiroidea en forma permanente.

Después del quinto año y de por vida: Control clínico y hematológico anual.

1. Si recibió RT a nivel cervical:

- a. Examen dental y limpieza cada 6 meses; soporte con análogos de saliva.
- b. Examen tiroideo, TSH y T4 Libre anual.
- c. Examen carotídeo anual (pulsos, soplos y examen neurológico).
- d. Ecografía carotídea a intervalos de 10 años desde el fin de la terapia.
- e. Examen dermatológico anual de los campos irradiados.

2. Si recibió RT a nivel torácico:

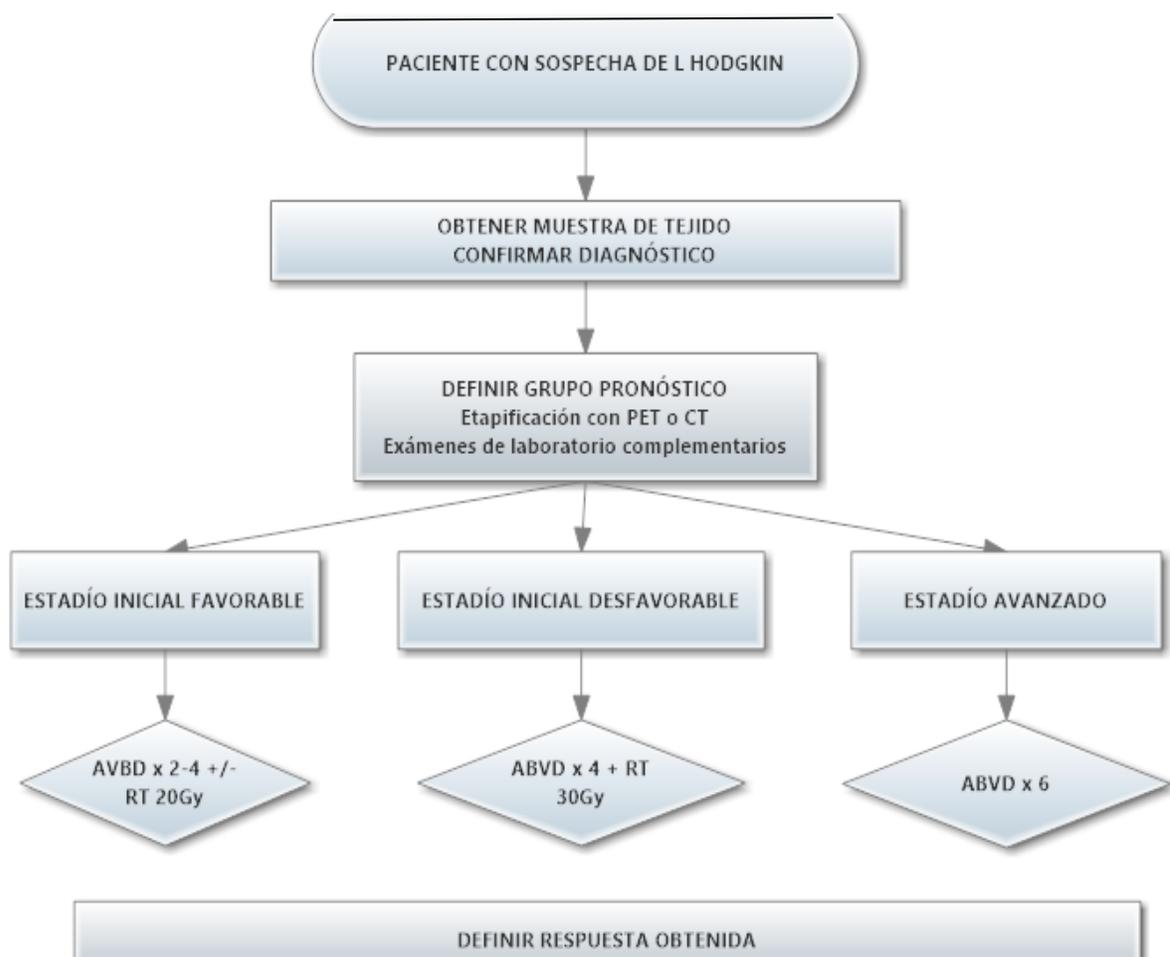
- a. Tamizaje de factores de riesgo cardíaco:
 - i. Perfil lipídico anual. Glicemia en ayunas cada 2 años.
 - ii. P/A anual, manejo agresivo de factores de riesgo cardiovascular.
- b. Ecocardiograma al diagnóstico.
Considerar test de esfuerzo/ ecocardiograma a intervalos de 10 años después de completar el tratamiento. ECG basal y seguimiento.
- c. Tamizaje de cáncer de mama:
 - i. Mamografía anualmente: 8 años post tratamiento, o a los 25 años, ya sea si tuvo RT torácica o axilar.
 - ii. RNM además de mamografía para mujeres quienes recibieron RT torácica entre los 10 y 30 años de edad.
- d. Tamizaje de cáncer pulmonar:
 - i. Considerar imágenes de tórax para pacientes con mayor riesgo de cáncer pulmonar.



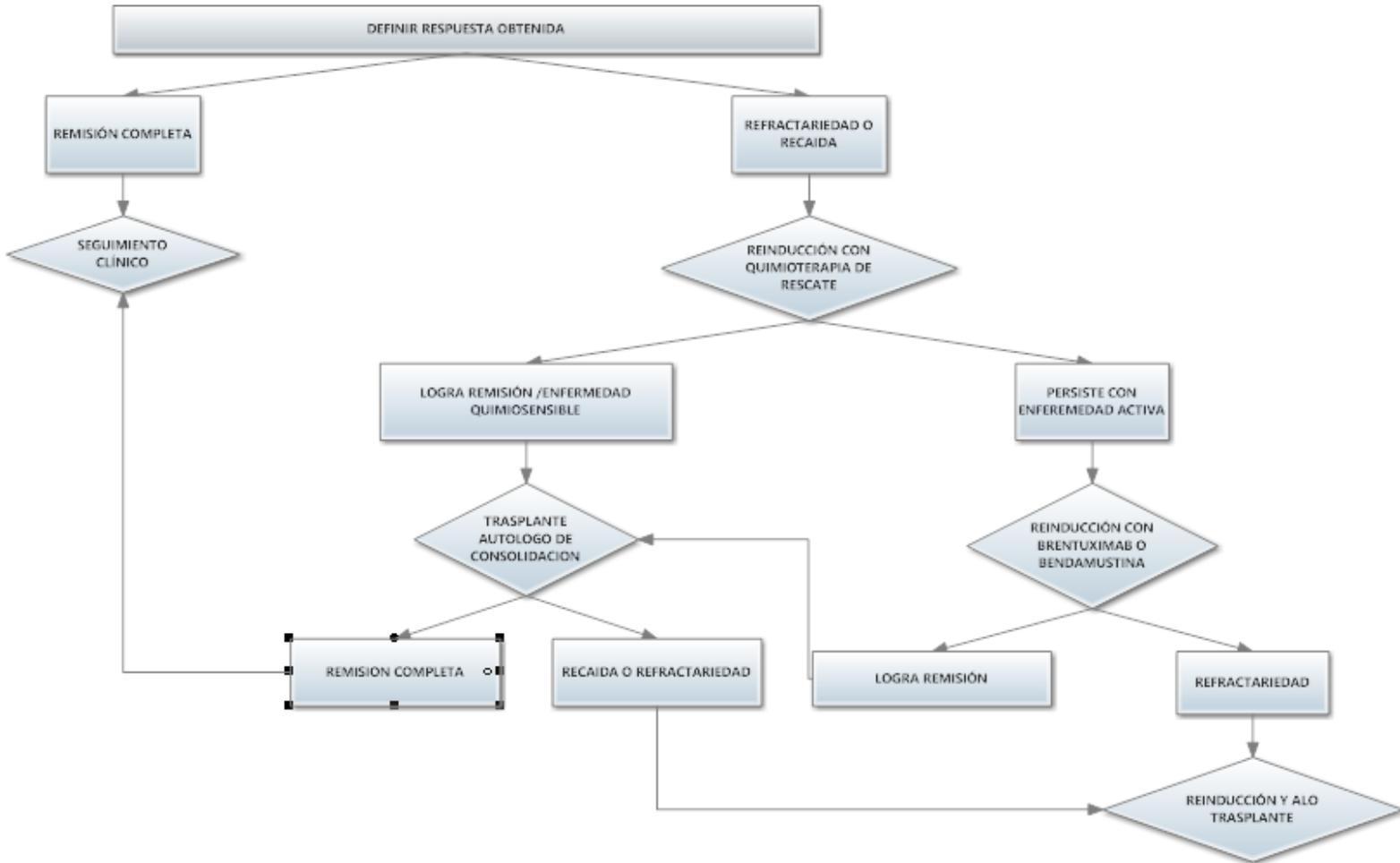
- e. Evaluación de función pulmonar:
Rx de tórax, GSA basales y espirometría basales y seguimiento según clínica.
 - f. Tamizaje de cáncer de piel:
Examen dermatológico anual de los campos irradiados.
3. Si recibió RT esplénica o esplenectomía:
- a. Vacuna antineumocócica, antimeningocócica y anti-Haemophilus influenzae cada 5 ó 7 años. Pneumo23 o Prevenar 13 en pacientes a 5 años después de la dosis previa.
4. QT con alquilantes:
- a. FSH, LH, estradiol a los 13 años y según clínica en pacientes con pubertad tardía, menstruaciones irregulares, amenorrea primaria o secundaria, y/o signos clínicos y síntomas de déficit de estrógenos.
 - b. FSH, LH y testosterona a los 14 años y según clínica en pacientes con pubertad tardía o signos clínicos y síntomas de déficit de testosterona.
5. QT con antraciclinas:
- a. ECG basal (con evaluación de intervalo QTc) al entrar al seguimiento, repetir según clínica.
 - b. Ecocardiograma basal y durante el seguimiento según clínica, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclinas.
6. QT con bleomicina:
- a. Evaluación de función pulmonar con Rx de tórax, GSA basales y espirometría basal y seguimiento según clínica.
7. A todos realizar anualmente:
- a. Examen físico.
 - b. Hemograma y Perfil bioquímico.
 - c. Vacuna anti-influenza.



9. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN (1).



9. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN (2).





10. BIBLIOGRAFIA

1. Blum K. and LaCasce A. Hodgkin lymphoma. ASH-SAP. Fifth Edition. 2013; 20: 509-532.
 2. Subsecretaría de Salud Pública. División de Prevención y Control de Enfermedades. Departamento Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Protocolos Cáncer del Adulto; 2013: 361-373.
 3. Hodgkin Lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Annals of oncology 22, supp 6 Vi55-Vi58. 2011.
 4. Cabrera M et al. Linfoma de Hodgkin en Chile: experiencia de 15 años del programa nacional de Cáncer del adulto. Rev Méd Chile 2007; 135: 341-350.
 5. Carsten K et al. Positron emission tomography has a high negative predictive value for progression or early relapse for patients with residual disease after first-line chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. Blood. 2008;112(10):3989.
 6. Canellos GP et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. N Engl J Med. 1992 Nov 19;327(21):1478-84
 7. Engert A et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 2010;363(7):640.
 8. Uhm J et al. Treatment of newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma. Blood Rev. 2012 Jul;26(4):167-74.
 9. Moskovitz C et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. Blood. 2012 Feb 16; 119 (7)1665-70.
 10. Von Tresckow et al. Dose-intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD 14 trial. J Clin Oncol.2012;30(9):907-13.
 11. Joting A et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood. 2000 Aug 15;96(4):1280-6.
 12. Graf S. and Gopal A. Treatment of Relapsed Classical Hodgkin Lymphoma in the Brentuximab Vedotin Era. American Society Of Hematology. Education Program. Hematology 2014. Dic; 151-157.
 13. Anastasia A et al. Bendamustine for Hodgkin lymphoma patients failing autologous or autologous and allogeneic stem cell transplantation: a retrospective study of the Fondazione Italiana Linfomi. Br J Haematol. 2014 Jul;166(1):140-2.
 14. Moskowitz a et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):456-60.
- A. Johnson P and McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125(11):1717-1723).
- B. Connors J. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2015;125 (11): 1698-1699.
- C. Raemaekers JM, André 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. 2014;32(12):1188-1194.
- D. Filippi AR, Botticella A, Bell'ò M, et al. Interim positron emission tomography and clinical outcome in patients with early stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. Leuk Lymphoma. 2013;54(6):1183-1187.



- E. Connors JM, Benard F, Gascoyne RD, et al. FDG PET/CT scan guided treatment of limited stage Hodgkin lymphoma spares . 80% of patients from radiotherapy while retaining excellent disease control. *Haematologica*. 2010; 95(suppl 4):S15 (Abstract P045).
- F. Radford J, Barrington S, Counsell N, et al. Involved field radiotherapy versus no further treatment in patients with clinical stages IA and IIA Hodgkin lymphoma and a 'negative' PET scan after 3 cycles ABVD. Results of the UK NCRI RAPID trial [abstract]. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012;120(21). Abstract 547.
- G. 1. Böll B et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood* 2016; 127(18): 2189-2192.
- G. 2. Johnson P. et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N. England Journal of Medicine* 2016;374(25):2420-2429.
- H. Berenguer J, Miralles P, Ribera JM, et al. Characteristics and outcome of AIDS-related Hodgkin lymphoma before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 47(4):422-428.
- I. Tanaka PY, Pessoa VP Jr, Pracchia LF, Buccheri V, Chamone DA, Calore EE. Hodgkin lymphoma among patients infected with HIV in post-HAART era. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2007;7(5):364-368.
- J. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012; 30(33):4111-4116.
- K. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stageadapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4117-4123.
- L. Bohlius J, Schmidlin K, Bou'e F, et al; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4+ T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011;117(23): 6100-6108.
- M. Clifford GM, Rickenbach M, Lise M, et al; Swiss HIV Cohort Study. Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study. *Blood*. 2009;113(23): 5737-5742.
- N. Xicoy B, Ribera JM, Miralles P, et al; GESIDA Group; GELCAB Group. Results of treatment with doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbazine and highly active antiretroviral therapy in advanced stage, human immunodeficiency virus-related Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007;92(2):191-198.
- O. Hentrich M, Maretta L, Chow KU, et al. Highly active antiretroviral therapy (HAART) improves survival in HIV-associated Hodgkin's disease: results of a multicenter study. *Ann Oncol*. 2006; 17(6):914-919.
- P. Biggar RJ, Jaffe ES, Goedert JJ, Chaturvedi A, Pfeiffer R, Engels EA. Hodgkin lymphoma and immunodeficiency in persons with HIV/AIDS. *Blood*. 2006;108(12):3786-3791.
- Q. Specht L, Hasenclever D. Prognostic factors. In: Engert A, Horning SJ, eds. *Hodgkin Lymphoma*. Heidelberg, Germany: Springer; 2011:97-116.
- R. Uldrick T et al. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*, 2015; 125 (8). 1226-1233.
- S. Adams H, Kwee T. Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2016; 375:999-1000 September 8, 2016 DOI: 10.1056/NEJMc1609333.



T. Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:434.

- Engert A, Haverkamp H, Kobe C, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791-9.
- Sher DJ, Mauch PM, Van Den Abbeele A, LaCasce AS, Czerninski J, Ng AK. Prognostic significance of mid- and post-ABVD PET imaging in Hodgkin's lymphoma: the importance of involved-field radiotherapy. *Ann Oncol* 2009; 20: 1848-53.
- 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: 1598-607.
- Pellegrino B, Terrier-Lacombe MJ, Oberlin O, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma in children: therapeutic abstention after initial lymph node resection--a Study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003; 21:2948.
- Murphy SB, Morgan ER, Katzenstein HM, Kletzel M. Results of little or no treatment for lymphocyte-predominant Hodgkin disease in children and adolescents. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:684.
- Mauz-Körholz C, Gorde-Grosjean S, Hasenclever D, et al. Resection alone in 58 children with limited stage, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-experience from the European network group on pediatric Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2007; 110:179.
- Appel B, Chen L, Hutchison RE, et al. Treatment of pediatric lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (LPHL): A report from the Children's Oncology Group (abstract 10000). *J Clin Oncol* 2013; 31:613s.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (Accessed on February 27, 2016).
- Wirth A, Yuen K, Barton M, et al. Long-term outcome after radiotherapy alone for lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a retrospective multicenter study of the Australasian Radiation Oncology Lymphoma Group. *Cancer* 2005; 104:1221.
- Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - a Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol* 2007; 138:761.
- Chera BS, Olivier K, Morris CG, et al. Clinical presentation and outcomes of lymphocyte-predominant Hodgkin disease at the University of Florida. *Am J Clin Oncol* 2007; 30:601.
- Haas RL, Girinsky T, Aleman BM, et al. Low-dose involved-field radiotherapy as alternative treatment of nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1199.
- Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol* 2010; 28:136.
- Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, et al. Long-Term Course of Patients With Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report From the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol* 2015; 33:2857.
- Yahalom J, Mauch P. The involved field is back: issues in delineating the radiation field in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 1:79.
- Specht L, Yahalom J, Illidge T, et al. Modern radiation therapy for Hodgkin lymphoma: field and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 89:854.
- Nogová L, Reineke T, Eich HT, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16:1683.
- Wilder RB, Schlembach PJ, Jones D, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer and Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte very favorable and favorable, lymphocyte-predominant Hodgkin disease. *Cancer* 2002; 94:1731.
- Engert A, Franklin J, Eich HT, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3495.
- Savage KJ, Skinnider B, Al-Mansour M, et al. Treating limited-stage nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma similarly to classical Hodgkin lymphoma with ABVD may improve outcome. *Blood* 2011; 118:4585.
- Van Grotel M, Lam KH, de Man R, et al. High relapse rate in children with non-advanced nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma (NLPHL or nodular paragranuloma) treated with chemotherapy only. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:1504.



- Canellos GP, Mauch P. What is the appropriate systemic chemotherapy for lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma? J Clin Oncol 2010; 28:e8.
- Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the Adult Lymphoma Study Group. Cancer 2010; 116:631.
- Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma--clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. Ann Oncol 2010; 21:2061.
- Pappa VI, Norton AJ, Gupta RK, et al. Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. Ann Oncol 1995; 6:559.
- Feugier P, Labouyrie E, Djeridane M, et al. Comparison of initial characteristics and long-term outcome of patients with lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and classical Hodgkin lymphoma at clinical stages IA and IIA prospectively treated by brief anthracycline-based chemotherapies plus extended high-dose irradiation. Blood 2004; 104:2675.
- Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSg). Blood 2008; 111:109.
- U. Mesguich C et al. Hodgkin lymphoma: a negative interim-PET cannot circumvent the need for end-of-treatment-PET evaluation. Br J Haematol. 2016 Aug 19. doi: 10.1111/bjh.14292. [Epub ahead of print].
- V. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol. 1989; 7(11):1630-1636.
- Dryver ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. Br J Cancer. 2003;89(3): 482-486.
- Dann EJ, Berkahn L, Mashiach T, et al. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. Br J Haematol. 2014;164(5):694-700.