



Guías Prácticas Clínicas

PARA DIAGNÓSTICO Y

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE

HODGKIN CLÁSICO

Aprobadas por la Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM 2024

Declaración

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la enfermedad, que debe ser utilizado con el adecuado juicio médico para cada individuo.

Las guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo de 2023.

Conflicto de interés

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

Actualización periódica

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

Autores

Grupo Chileno de Estudio de Linfoma (GCEL):

Es una agrupación sin fines de lucro, que reúne a distintos médicos del país, y que tiene por finalidad compartir el interés científico por esta patología. Con el transcurrir del tiempo, el grupo se ha propuesto lograr importantes metas, en la obtención de registros, para precisar mejor el diagnóstico, el estudio, la terapéutica, y gestionar el acceso a fármacos que permitan que los pacientes tengan una mejor supervivencia. Es así, que una de las principales tareas como GCEL, es y será elaborar guías de estudio y manejo de los distintos linfomas.

Aprobación de la guía por hematólogos a cargo de revisión de guías clínicas:
Dra. Lucía Bronfman Faivovich y Dra. Carmen Cao Pochintesta.

Colaboradores GCEL

- Joaquín Díaz, hematólogo de la Clínica Alemana de Santiago y del Hospital Padre Hurtado
- José Luis Briones, hematólogo de la Fundación Arturo López Pérez
- Raimundo Gazitúa, hematólogo de la Fundación Arturo López Pérez
- Daniel Ernst, hematólogo de la Clínica Alemana de Santiago
- Hernán López, hematólogo de la Clínica Dávila
- Pilar León, hematóloga del Hospital Carlos Van Buren
- Nicolás Triantafilo, hematólogo del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile
- Macarena Roa, hematóloga del Hospital del Salvador
- Miguel López, hematólogo del Instituto Nacional del Cáncer
- Javier Díaz, hematólogo, Hospital Gustavo Fricke
- Ricardo Molina, anatomo-patólogo
- Claudia Cabezas, anatomo-patóloga

ALCANCE DE LA GUÍA

Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere

- Población de ambos sexos mayores de 15 años con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. Los Linfomas de Hodgkin se clasifican según CIE-10 (desde 1997) con el código C82-C85.

Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos hematólogos y otros que intervienen en el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de la salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos.
- Directivos de instituciones de salud.
- OTROS, como autoridades con responsabilidad en toma de decisiones en salud pública.

OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con "Linfoma de Hodgkin Clásico en mayores de 15 años".

TABLA DE CONTENIDOS

1. Introducción
2. Epidemiología del Linfoma de Hodgkin Clásico
3. Diagnóstico del Linfoma de Hodgkin Clásico
4. Anatomía Patológica en el Linfoma de Hodgkin Clásico
5. Etapificación y clasificación de riesgo del Linfoma de Hodgkin Clásico
6. Tratamiento de primera línea del Linfoma de Hodgkin Clásico
7. Tratamiento del Linfoma de Hodgkin Clásico Recaído/Refractario
8. Tratamiento de segunda línea
9. Utilidad del Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH) en el Linfoma de Hodgkin Clásico
10. Tareas a desarrollar como médicos dedicados al Linfoma de Hodgkin
11. Bibliografía
12. Anexos

1. INTRODUCCIÓN

Guía GCEL de Linfoma de Hodgkin Clásico

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

La incidencia del Linfoma de Hodgkin varía dependiendo de la localización geográfica, con tasas mayores en países de mayores recursos y un patrón invertido en mortalidad, según el desarrollo socioeconómico de cada país (1).

En Chile, no existen registros que permitan estimar la incidencia actual del Linfoma de Hodgkin y por este motivo, la información ha sido extrapolada de datos del extranjero. Según la International Agency for Research on Cancer (IARC), de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO), la tasa estimada de incidencia estandarizada por edad para mayores de 15 años con Linfoma de Hodgkin en Chile es de 1,6 x 100.000 hab., registros del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) del año 2020 (2).

En este contexto, como la población chilena actual es de 19,5 millones de habitantes, se espera que, por año, se diagnostiquen alrededor de 320 casos nuevos. Según los datos epidemiológicos de la población norteamericana (National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program, SEER) (3), las tasas de incidencia han sido estables desde la década de 1970, pero las tasas de mortalidad han disminuido continuamente en todas las etapas de la enfermedad, desde 1,3 por 100.000 hab. en 1975 hasta 0,3 casos por 100.000 hab. en 2014. De acuerdo a la misma entidad, desde 2012 a 2018, la supervivencia a 5 años proyectada a la actualidad es del 89%, siempre que se tenga acceso oportuno al diagnóstico, y buen acceso a las diversas terapias (4,5).

El Linfoma de Hodgkin es una de las causas más frecuentes de cáncer en personas jóvenes, con una mediana de edad al diagnóstico, de 39 años. A pesar de ocurrir en un amplio rango etario, es más frecuente entre los 20 y los 34 años, representando casi un tercio de los nuevos diagnósticos. Se estima que el 56% de los nuevos pacientes diagnosticados son de sexo masculino.

Se debe destacar que, por ser el Linfoma de Hodgkin Clásico (LHC) una patología que se presenta principalmente en personas jóvenes, compromete mujeres y hombres en edad fértil. Como su tratamiento puede afectar la fertilidad, es importante contar con un sistema expedito de criopreservación de óvulos, embriones o espermatozoides.

Dado que presenta una excelente tasa de supervivencia global a 5 años, es fundamental mejorar el acceso oportuno al diagnóstico y a las terapias específicas.

3. DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO (LHC)

La mayoría de los pacientes consultan por aparición de adenopatías de crecimiento progresivo. El 30% desarrolla síntomas B (sudoración nocturna, calofríos, fiebre, baja de peso y prurito).

Es característica la presencia de adenopatías cervicales, asociadas a una masa mediastínica. También puede afectar tejidos extraganglionares, por invasión directa o por diseminación hematógena. Los sitios extraganglionares más comúnmente afectados son: bazo, pulmón, hígado y médula ósea (6).

El diagnóstico se realiza a través del análisis histológico de una adenopatía involucrada, material obtenido por una biopsia escisional. La aspiración con aguja o las biopsias con aguja gruesa son inadecuadas, porque la arquitectura del ganglio linfático es extremadamente importante para un diagnóstico preciso (7, 8, 9). El LHC es una neoplasia única, en la que las células tumorales malignas constituyen la minoría de la población celular, y una biopsia pequeña puede no incluir células malignas en la muestra. La célula maligna del LHC es la célula de Reed-Sternberg, que se origina en los linfocitos B del centro germinal, rodeada por un tejido inflamatorio abundante (10). Por punción biopsica se puede obtener un trozo de tejido, en el cual no sea posible encontrar células de Reed-Sternberg.

4. ANATOMÍA PATOLÓGICA EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

El LHC es una neoplasia derivada de los linfocitos B del centro germinal. Es bastante peculiar, dado que, dentro de la masa tumoral menos del 1% de las células son linfocitos B clonales tumorales. El resto del tejido se compone de un infiltrado inflamatorio polimorfo, compuesto por linfocitos pequeños no clonales, eosinófilos, neutrófilos, macrófagos (también nombrados como histiocitos), células plasmáticas y fibroblastos. Las células neoplásicas son grandes en comparación con el tamaño del resto de las células inflamatorias. Estas células neoplásicas son las “células de Hodgkin” y células de Reed-Sternberg (H-RS), derivadas de linfocitos B del centro germinal defectuoso, con un programa transcripcional de células grandes B anormal.

La patogenia del LHC es compleja e implica alteraciones genómicas intrínsecas a las células H-RS neoplásicas e infección latente por Virus Epstein Barr (VEB), en un subgrupo de casos. La naturaleza de las células H-RS se demuestra mediante el reordenamiento de genes de inmunoglobulina monoclonal (Ig) y la alta carga de mutaciones somáticas en sus genes IGV reorganizados, lo que indica una derivación de las células B del centro germinal. Las células adquirirían mutaciones, que conducirían a la apoptosis en el centro germinal, pero que son rescatadas por señales asociadas a la infección por VEB.

Las células H-RS son anómalas a nivel genético (aneuploidía, hipertetraploidía, desequilibrios cromosómicos recurrentes, que incluyen ganancias de REL, PDL1,

PDL2, JAK2, MAP3K14 y pérdida de TNFAIP3), a nivel metabólico y morfológico, y han perdido la mayor parte de su fenotipo de célula B.

Las células H-RS liberan una gran variedad de citoquinas y factores de crecimiento, que llevan a la generación del infiltrado inflamatorio característico de este tumor.

Dentro de este infiltrado inflamatorio se destacan: los linfocitos T “ayudadores” y los T “reguladores”, las células mieloides (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos, mastocitos) y las células del estroma. Este microambiente inflamatorio promueve la supervivencia de las células H-RS, la angiogénesis y la evasión del sistema inmunitario del huésped.

Las células H-RS infectadas con VEB muestran una latencia de tipo II, que incluye la expresión de EBER, EBNA1, LMP1 y LMP2A.

El microambiente celular que rodea las células H-RS no es neoplásico, y se reconoce cada vez más como un factor importante en la biología, la progresión, el pronóstico y la respuesta a la terapia; variará según el subtipo y el estado de infección del VEB.

➤ **Aspecto Macroscópico**

Los ganglios linfáticos afectados están aumentados de tamaño y son de consistencia firme. El subtipo de LHC de “esclerosis nodular” puede ser sutilmente nodular. Los otros subtipos son homogéneos y puede haber áreas de necrosis. El compromiso esplénico se presenta como nódulos dispersos o grandes masas. En el timo pueden observarse cambios quísticos.

➤ **Histopatología**

El LHC se define por la presencia de células de Hodgkin mononucleares y células de Reed-Sternberg (binucleadas o multinucleadas) dentro de un microambiente celular característico. Cuando el compromiso tumoral es focal, es importante distinguir las células H-RS “genuinas” en el medio apropiado.

En el LHC, independiente de la variedad morfológica, existen células que son determinantes en el diagnóstico histológico de la enfermedad, que se detallan a continuación:

- Célula de Hodgkin: célula grande mononucleada, con núcleos ovoideos de gran tamaño, cromatina vesiculosa, nucléolo eosinofílico prominente y cantidad variable de citoplasma eosinófilo.
- Célula de Reed-Sternberg (H-RS): célula grande binucleada, de núcleos ovoideos de gran tamaño, cromatina vesiculosa, nucléolos eosinofílicos prominentes y cantidad variable de citoplasma eosinófilo.

- Células lacunares: células grandes con características nucleares similares a las anteriormente descritas, pero con citoplasma amplio pálido, retraído o de aspecto ópticamente vacío.
- Células momificadas: células tumorales apoptóticas, con retracción e hiperchromasia nuclear, además de retracción e hipereosinofilia citoplasmática.

➤ Inmunofenotipo

Las células tumorales, anteriormente descritas, comparten un inmunofenotipo unificador. A continuación, se mencionan los anticuerpos más comúnmente usados para su caracterización y diagnóstico:

- CD30: positivo, con tinción de membrana y botón paranuclear (patrón de Golgi), tinción positiva prácticamente en el 100% de los casos.
- MUM1/IRF4: positivo, con tinción nuclear, tinción positiva en la mayoría de los casos.
- CD15: positivo, con tinción de membrana y citoplasma, tinción positiva en aproximadamente el 75% de los casos.
- PAX5: positivo, con tinción nuclear de intensidad débil, en comparación a linfocitos B acompañantes, tinción positiva en aproximadamente el 100% de los casos.
- CD20: positivo, con tinción de membrana o citoplasmática irregular, usualmente en una minoría de las células, tinción positiva en aproximadamente el 20% de los casos.
- CD45: negativo (se ha descrito la expresión irregular de este anticuerpo en diferentes series) en aproximadamente el 5% de los casos. Se debe considerar que la evaluación de este anticuerpo es muy dificultosa, debido a la intensa expresión que tiene en el componente inflamatorio circundante.

Se distinguen cuatro subtipos histológicos de LHC en las últimas clasificaciones, tanto en la 5ª edición de la OMS, como en el Consenso Internacional para Neoplasias Linfoides del año 2022:

- **LHC, esclerosis nodular:** En esta variante histológica se observa fibrosis capsular y de tabiques ganglionares, que delimitan un patrón de crecimiento nodular multifocal de la población linfoide atípica, con presencia de los distintos tipos celulares tumorales descritos anteriormente. La población tumoral se acompaña, de forma variable, de una población mixta que incluye

linfocitos, células plasmáticas, histiocitos y polimorfonucleares eosinófilos. Adicionalmente, existen formas de LHC de esclerosis nodular con necrosis y abundantes células tumorales, dispuestas en agregados. Esta forma particular de presentación histológica se ha descrito como morfología sincicial, y puede asociarse a un curso agresivo de la enfermedad.

- **LHC, celularidad mixta:** A diferencia de la esclerosis nodular, la variedad de tipo celularidad mixta carece de fibrosis. Se reconocen las células tumorales, acompañadas y en íntima relación a una población mixta, que incluye principalmente, linfocitos, histiocitos, células plasmáticas y polimorfonucleares eosinófilos. El infiltrado atípico se dispone en un patrón difuso o interfolicular, con presencia de folículos linfoides de tipo reactivo remanentes. Además, es posible encontrar granulomas epitelioides.
- **LHC, rico en linfocitos:** En este patrón morfológico, es posible identificar a las células tumorales entremezcladas con linfocitos pequeños de aspecto maduro, como también, encontrar células tumorales de tipo reactivo alrededor de los folículos linfoides. Es posible reconocer la expansión de redes de células foliculares dendríticas y presencia de linfocitos T, con fenotipo folicular cooperador (T folicular-helper).
- **LHC, con depleción linfocitaria:** En este último patrón, el componente tumoral se vuelve más prominente, secundario a la marcada disminución del número y la proporción del componente inflamatorio acompañante. A su vez, el componente estromal fibroso también se vuelve prominente, incluso simulando lesiones de aspecto pseudosarcomatoso.

➤ Virus Epstein-Barr e inmunodepresión en LHC

- El virus Epstein-Barr (VEB) puede ser detectado en células tumorales mediante técnicas inmunohistoquímicas y de hibridación “in situ” cromogénica, siendo esta última de mayor sensibilidad y especificidad para la detección del virus, a partir de sondas dirigidas al ARN no codificante (EBER-1).
- Existen algunas particularidades con respecto a la presencia del VEB en el LHC. Las variantes histológicas de depleción linfocitaria y de celularidad mixta son las que con mayor frecuencia se asocian a infección por VEB, que puede demostrarse en las células tumorales, siendo menos frecuente en las variedades de celularidad mixta y esclerosis nodular.
- La presencia del VEB, en las células tumorales del LHC, varía de acuerdo con el estado inmunitario del paciente.

- En pacientes inmunodeprimidos/suprimidos, portadores de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o con síndromes linfoproliferativos post trasplante (PTLD), la presencia del VEB se identifica prácticamente en la totalidad de los casos (mediante hibridación “in situ”, EBER-1).
- En otros síndromes linfoproliferativos asociados a inmunosupresión de tipo iatrogénico (ej. por metotrexate), la presencia del VEB es más variable, en comparación a los anteriores, pero, aun así, es más frecuente en comparación a pacientes que son inmunocompetentes.

Por otro lado, las variantes histológicas observadas con mayor frecuencia en pacientes VIH positivos son: “celularidad mixta” y “depleción linfocitaria”.

➤ Diagnóstico diferencial

El LHC debe distinguirse de la variante “predominio nodular linfocítico”, así como de una variedad de “proliferaciones de células T y B”, tanto reactivas como neoplásicas, que se presentan con células grandes que expresan CD30+ y se asemejan a las células H-RS.

Se debe considerar también, para hacer diagnóstico diferencial:

- Linfoma de células grandes B, rico en histiocitos/células T
- Mononucleosis infecciosa
- Linfoma de células grandes B, EBV+
- Linfoma de la zona gris del mediastino
- Trastornos linfoproliferativos asociados a la desregulación/deficiencia inmunitaria
- Linfoma de células THF ganglionar tipo angioinmunoblástico
- Linfoma de células T periférico, NOS
- Linfoma anaplásico de células grandes

5. ETAPIFICACIÓN Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO EN LINFOMA DE HODGKIN

Es importante enfatizar, como ya ha sido expuesto en el capítulo 2, que el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se sustenta en el estudio histológico y que la muestra recomendada es la biopsia escisional, debido a la importancia de mantener la arquitectura ganglionar indemne, para el correcto diagnóstico y especificación del subtipo histológico.

Para la etapificación del LHC, la herramienta imagenológica más importante disponible en la actualidad es el Positron Emission Tomography (PET-CT) (11), el cual permite

identificar la carga tumoral y los sitios afectados. Debe realizarse en el estudio basal, previo al inicio de la terapia, lo que permitirá compararlo al mismo examen efectuado en el curso del tratamiento y así evaluar la respuesta. Además, permite evitar la realización de la punción biopsica de la médula ósea, dado que la valora en su totalidad. En caso de no contar con PET-CT, se debe realizar un TAC de Cuello – Tórax – Abdomen y Pelvis, asociado ahora sí, a una punción biopsica de la médula ósea.

Con estos exámenes realizados, podemos etapificar el LHC en 2 grandes grupos (11):

- **Pacientes con enfermedad localizada**
- **Pacientes con enfermedad avanzada**

- Los pacientes con **enfermedad localizada** son aquellos que tienen toda la enfermedad a un solo lado del diafragma y no tienen compromiso extraganglionar. Dentro de la enfermedad localizada existen factores de riesgo identificados, que disminuyen la tasa de respuesta al tratamiento. Estos son: masa voluminosa, “bulky”, de más de un tercio del diámetro del mediastino o una masa tumoral de más de 10 cm de tamaño, una velocidad de sedimentación elevada (VHS), afectación de múltiples sitios ganglionares, compromiso extraganglionar, edad ≥ 50 años o compromiso esplénico severo al momento del diagnóstico (12).

- Los pacientes con **enfermedad avanzada** son aquellos que tienen afectación a ambos lados del diafragma y/o que tienen compromiso extraganglionar. En los pacientes con enfermedad avanzada se han identificado siete factores de riesgo, que disminuyen la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Estos son: edad ≥ 45 años, presencia de enfermedad en estadio IV, sexo masculino, recuento de leucocitos $\geq 15.000/\mu\text{l}$, recuento de linfocitos $< 600/\mu\text{l}$, albúmina $< 4,0$ g/dl, hemoglobina $< 10,5$ g/dl (parámetros medidos al momento del diagnóstico). Con este score se identificó que la posibilidad de estar libre de enfermedad a 5 años del diagnóstico, en pacientes que no tenían ninguno de los factores de riesgo, comparados con los que presentaban los siete factores de riesgo, era de 84% vs. 42% (13).

Sin embargo, el factor pronóstico más relevante en la actualidad es la respuesta a tratamiento, controlada con PET-CT interino (realizado entre ciclos de quimioterapia) (14). Los pacientes que responden de buena forma, según análisis del PET/CT interino, con score (criterios) Lugano 3 o menores, tienen tasas de SLE a 5 años, superiores al 90% y la gran mayoría de estos pacientes alcanza la curación de la enfermedad.

6. TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA (1ª)

Enfermedad localizada

- a. En pacientes con enfermedad localizada el “**tratamiento estándar**” de 1ª línea sigue siendo el esquema de quimioterapia (QT): ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina) (6).
- b. El tratamiento debe idealmente guiarse mediante **PET-CT interino**, efectuado después del segundo ciclo y previo al tercero, utilizando la escala Deauville para determinar la respuesta (15).
- c. Pacientes **con respuesta** a tratamiento (**PET-CT negativo; Deauville 1-3**) pueden completar terapia con 4 ciclos totales de ABVD, siendo opcional la Radioterapia (RT) de consolidación(16,17).
- d. Pacientes **sin respuesta** a tratamiento (**PET-CT positivo; Deauville 4-5**) se sugiere consolidar con RT sobre adenopatías comprometidas, luego de completar 4 ciclos de ABVD(16,17).
- e. **No se recomienda escalar terapia con PET-CT interino**, a menos que exista evidente progresión de la enfermedad (PE), p.ej. nuevas lesiones, aumento de volumen o intensidad de captación de lesiones ya conocidas.

En ausencia de disponibilidad de PET-CT para guiar el tratamiento, es posible utilizar criterios de riesgo (GHSg o EORTC) para determinar el número de ciclos de QT y dosis de RT (2/20Gy, 4/30 Gy)(18).

Enfermedad avanzada

- a. En pacientes con enfermedad avanzada el “**tratamiento estándar**” de 1ª línea es una opción entre A-AVD (brentuximab-vedotin, adriamicina, vinblastina y dacarbacina) o BrECADD (brentuximab-vedotin, etopósido, ciclofosfamida, adriamicina, dacarbacina y dexametasona)(19,20).
- b. En ausencia de disponibilidad de **brentuximab-vedotin**, se recomienda utilizar ABVD o escBEACOPD (dosis escaladas de bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbacina)(21,22).
- c. El tratamiento debe idealmente guiarse con **PET-CT interino** después del 2º ciclo de QT, y antes del 3º, utilizando la escala Deauville para determinar la respuesta (21).
- d. Pacientes **con respuesta** a tratamiento (**PET-CT negativo; Deauville 1-3**) pueden completar terapia con 4 ciclos totales, si se utilizó BrECADD o escBEACOPD. Si se utilizó ABVD, se recomienda completar 6 ciclos totales, pero sin bleomicina en los últimos 4 ciclos.
- e. Pacientes **sin respuesta** a tratamiento (**PET-CT positivo; Deauville 4-5**) deben completar terapia con 6 ciclos totales del esquema de QT seleccionado.
- f. **No se recomienda escalar terapia con PET-CT interino**, a menos que exista evidente PE, p.ej. nuevas lesiones, aumento de volumen o intensidad de captación de lesiones ya conocidas.

7. TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN RECAÍDO/ REFRACTARIO (R/R)

A pesar de que el LHC, es una enfermedad de buen pronóstico, con alta tasa de curación (90% en estadíos precoces y 70% en estadíos avanzados), entre el 25 al 30% de los pacientes presentan **recaídas**, y entre el 5 al 10% de los pacientes evolucionan con **primarios refractarios**, es decir, que no responden a QT de 1ª línea, o progresan dentro de los 90 días, desde que se ha completado el tratamiento.

◦ **Confirmación de refractariedad o recaída**

La confirmación debe ser idealmente con una biopsia escisional, pero esto es especialmente necesario en el caso de recaídas, biopsias iniciales ambiguas o en casos donde clínicamente se piense en otro diagnóstico.

Por el contrario, en caso de biopsias certeras y en progresiones iniciales evidentes (nuevas lesiones o PE post QT de inducción), la biopsia puede ser prescindible.

Especial atención merecen los **PET-CT** de fin de tratamiento de inducción, con respuestas parciales (Score de Deauville 4), donde es prudente realizar una biopsia o controlar con imágenes cercanas, antes de avanzar a una 2º línea.

En la última década los avances en el tratamiento han sido sustanciales, sin embargo, hasta este momento, **la estrategia de consolidar a los pacientes con Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos Autólogo (TPHau), sigue siendo el objetivo principal en pacientes recaídos/refractarios.**

Esta recomendación está basada en ensayos clínicos que demuestran mejores resultados de la QT de alta intensidad, seguida de TPHau vs QT intensiva exclusiva, en la era previa al **PET-CT** y a las nuevas moléculas (23).

Con esta estrategia se logra una supervivencia libre de progresión (SLP) del 50% al 60% y una supervivencia global (SG) del 70 al 80% a 5 años.

◦ **Importancia de la remisión completa (RC)**

Se han investigado varios modelos pronósticos para predecir el resultado de los pacientes con LHC recaídos/refractarios (RR) sometidos a trasplante: enfermedad extranodal, recaída precoz (menor a un año) y enfermedad primaria refractaria.

Sin embargo, **el factor pronóstico predictivo independiente con mayor impacto es la calidad de la respuesta metabólica medida con un PET-CT pre-TPHau (24)**. En este sentido, los pacientes que logran una respuesta metabólica completa (RMC), previa al trasplante, logran significativamente mejores resultados, que son independientes de las líneas utilizadas (1ª línea y/o QT de rescate) (25).

8. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA (2ª)

La forma de inducir respuesta en los pacientes, previo al TPHau, ha considerado clásicamente esquemas de 2ª línea en base a platinos o gemcitabina (ESHAP, DHAP, ICE, GVD, GDP, IGEV o BeGEV, entre otros).

Estos esquemas no han sido directamente comparados entre sí, y se han incluido para tratamiento con ellos a distintos porcentajes de pacientes refractarios primarios. Por otro lado, muchos de estos esquemas fueron probados antes de la “era PET”, por lo que es difícil realizar comparaciones directas. Sin embargo, en base a algunos estudios fase II y a otros estudios retrospectivos, es posible que se logren tasas de RMC del 50% al 70%.

En la última década se han aprobado 3 nuevas drogas que han cambiado el paradigma del tratamiento del LH R/R: brentuximab-vedotin, nivolumab y pembrolizumab.

El **brentuximab-vedotin (Br)** es un anticuerpo quimérico anti-CD30, conjugado con un agente inhibidor de microtúbulos, la monometil-auristatina E (MMAE), que se une a la proteína transmembrana CD30, presente en el 100% de las células de HRS, para ser internalizado y liberar el compuesto activo. Este mecanismo provoca la interrupción del ciclo celular en fase G2/M, llevando a la célula a “apoptosis”.

Los resultados del estudio pivotal, en Fase II **SGN35-003**, dieron lugar a la aprobación por la FDA en el año 2011 de **Br en monoterapia**, en pacientes en recaída post TPHau y post dos líneas previas de QT, con tasas de RG del 75%, y RC del 34% y con aceptable toxicidad (26.) Para optimizar la tasa de RC, numerosos estudios combinaron esta droga con QT tradicional, donde destacan las siguientes:

- El esquema secuencial de **Br** por 2 a 3 ciclos, seguido por **ICE aumentado por 2** ciclos; en los pacientes con PET-CT positivo, logra una RMC del 76%, consolidándose con TPHau (27). El seguimiento a 6 años de este estudio muestra una SG del 86% y SLP del 73%.
- Con la combinación de **Br + bendamustina** (90 mg/m² día 1^o-2^o) se logra tasas de RG del 93% y RMC del 74%. El seguimiento a 20 meses muestra una SG del 94% y una SLP del 62%, que asciende al 70% en el grupo trasplantado (28).

Tanto **nivolumab** como **pembrolizumab**, son inhibidores o antagonistas de PD-1, receptor del ligando inhibitorio PD-L1 y PD-L2 (inhibidores del punto de control inmunitario o “checkpoint inhibitors”) expresado por casi todas las células de Reed-Sternberg, debido principalmente a la ganancia de copias del gen 9p24.

El mecanismo celular, que ejercen estas drogas para eliminar la célula tumoral, no es del todo claro, pero no parece estar directamente relacionado a la respuesta de linfocitos T CD8 “supresores”.

La aprobación de nivolumab y pembrolizumab en monoterapia, se debe a los estudios pivotaes de cada droga en recaídas más avanzadas:

- el estudio **CheckMate-205**, investigó nivolumab en pacientes RR, post TPHau (29); la evaluación de las tasas de RG y RC, fueron del 69% y del 16 al 29%, respectivamente.
- el estudio fase II **KEYNOTE-087**, investigó pembrolizumab, en pacientes con LH RR post TPHau y/o Br (30); la evaluación de las tasas de RG y RC, fueron del 71,9% y del 27,6%, respectivamente.

Posteriormente a estos estudios aprobatorios, se publicaron los resultados de ensayos fase II de estas drogas en combinación con QT y en 2ª línea (primer rescate):

- Estudio **NICE** (secuencial) reclutó 43 pacientes: después de 6 ciclos con nivolumab, cada 15 días, se obtuvieron RG del 90% y RMC del 77%. A los pacientes con PET-CT positivo se les adicionó **ICE** por 2 ciclos, obteniéndose, a los dos años, una RG total del 94% y una RMC del 91%, con una SLP y una SG total del 72% y 95%, respectivamente. Los pacientes sometidos a TPHau presentaron una SLP del 94%, a los 2 años (31).
- **El nivolumab + Br**, logró tasas de RG del 85%, con RC del 67% después de 4 ciclos y los pacientes, en los cuales persistió el PET-CT positivo, fueron a tratamiento de rescate. El seguimiento a 3 años demostró una SLP del 77% y una SG del 93%. En el grupo de pacientes, que fueron sometidos a TPHau, se alcanzó una SLP del 91% a 3 años (32).
- **El pembrolizumab + GVD** (gemcitabina, vinorelbina, doxorubicina liposomal) en LH RR, en 2º línea de QT después de 2 a 4 ciclos, la tasa de RG fue del 100% y la de RC fue del 95%, con una mediana de seguimiento de 13,5 meses; todos los pacientes que fueron a trasplante están en remisión; 67% de los pacientes presentaron enfermedad estable (EE) después del injerto, con una mediana de aparición de 10 días post TPHau; todos se recuperaron con corticoides (33).

9. UTILIDAD DEL TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS (TPH) EN EL LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

◦ **Trasplante Autólogo (TPHau)**

Como mencionáramos anteriormente, llevar a los pacientes a **TPHau** sigue siendo el principal objetivo de pacientes R/R, independientemente de que la respuesta se haya logrado con esquemas de QT convencionales o esquemas basados en Br o inhibidores del punto de control inmunitario.

El esquema de acondicionamiento es variable según comorbilidades y centro donde se realizará el trasplante, sin embargo, uno de los esquemas más ampliamente utilizado es el BEAM (carmustina, etopósido, citarabina y melfalan).

◦ **Estrategias post TPHau**

Para intentar maximizar la posibilidad de curación, en pacientes con factores de riesgo de tener una recaída postrasplante, se propusieron esquemas de consolidación.

A la fecha se han reportado 3 esquemas: Br, Pembrolizumab y Br-nivolumab; sin embargo, solo Br ha sido analizado en un estudio aleatorizado de fase III.

El estudio **AETHERA** incluyó 329 pacientes, catalogados en grupos de alto riesgo: refractarios a 1° línea o recaída <12 meses o enfermedad extranodal al momento de la recaída.

Se compararon 16 ciclos de consolidación de Br post TPHau vs placebo, con una mejoría estadísticamente significativa de SLP a 5 años, del 59% vs 41%, sin demostrarse una mejoría en la SG.

El evento adverso (EA) más importante fue la neuropatía, sin embargo, esta se resolvía o se mejoraba en la mayoría de los pacientes al discontinuar el tratamiento (34).

Una de las principales falencias de este estudio, para la práctica de hoy, es que un tercio de los pacientes no contó con PET-CT previo al trasplante, y que de los dos tercios restantes, un 53% fue llevado a trasplante con un PET-CT positivo. Es posible, entonces, que la magnitud del beneficio en la población trasplantada, en RMC no sea igual a la reportada.

◦ **Recaídas post TPHau**

En la última década se ha reportado una mejor tasa de supervivencia (SV) en pacientes que recaen posterior al TPHau, esto principalmente influenciado por la incorporación de nuevas drogas (Br e inhibidores de punto de control inmunitario) (35).

El rol del trasplante alogénico (**TPHalo**) está en la citorreducción, producida por la QT y el beneficio de la reacción injerto vs linfoma. Su uso data desde 1980 y con el cambio a regímenes de intensidad reducida, la mortalidad, relacionada con el procedimiento (MRP), ha disminuido, por lo que hoy se prefiere por sobre los esquemas mieloablativos.

Con respecto al donante, un estudio concluyó que en ausencia de donante HLA- idéntico, el haplo idéntico (TPHhaplo) con ciclofosfamida postrasplante, es una opción razonable, no observándose diferencias en la SG, incidencia de recaída y MRP.

Mención especial merecen los pacientes recaídos post TPHau, y que han logrado RC con los inhibidores del punto de control inmunitario. Si bien la mayoría de los pacientes recaerá a los 24 meses, un grupo de pacientes puede lograr una remisión duradera y se podría diferir el trasplante (36). Estos casos son particularmente complejos debido a la incertidumbre de una estrategia de QT de rescate, en caso de PE previa al trasplante.

Si se utilizaron los inhibidores del punto de control inmunitario, previo al trasplante, se recomienda la suspensión de estos por al menos 6 semanas antes del acondicionamiento.

Un análisis muestra que intervalos >80 días se asocian a menor enfermedad de injerto vs huésped (**EICH**) agudo. Por otro lado, el uso de ciclofosfamida postrasplante, reduce el riesgo de EICH, así como el uso de profilaxis, y es incluso una potencial indicación en trasplante HLA idéntico.

- **Recaídas Post Trasplante Alogénico**

Un 30 al 45% de los pacientes recaen post TPHalo y no hay un tratamiento estándar de rescate; en ellos se sugiere utilizar tratamientos no administrados previamente. Una opción es la infusión de linfocitos del donante asociado a Br o inhibidores del punto control inmunitario, estos últimos a expensas de un aumento de EICH.

- **Pacientes no candidatos a Trasplante**

En pacientes sin mayores opciones de tratamientos curativos es importante priorizar aquellos que logren la mejor supervivencia con la menor toxicidad, independientemente de la respuesta.

No existen estudios comparativos entre QT tradicional y nuevas terapias, sin embargo, un estudio relevante para este caso, es el ensayo clínico randomizado fase III **Keynote-204**: en él se comparó Brentuximab y Pembrolizumab en monoterapia en pacientes con LH recaídos post TPHau o no elegibles a TPHalo.

En este estudio ambas terapias fueron utilizadas hasta la progresión de enfermedad. La tasa de respuesta global fue de 54,2 vs 65,6% con Pembrolizumab, con un 25% de RC, que no fue diferente en cada rama.

La SLP benefició a Pembrolizumab con 13 meses vs 8 meses. La respuesta se extendió hasta 21 meses en los respondedores (37). Un dato que resulta importante en este escenario es la mejor calidad de vida obtenida con Pembrolizumab, medido a través de distintos indicadores funcionales (emoción, cognición, físico, etc.) (38).

NUEVAS TERAPIAS:

Hay **nuevos anticuerpos Anti-PD-1** y sus combinaciones en desarrollo; promisorio es el triplete BV/Nivolumab e Ipilimumab o los **Chimeric Antigen Receptor T cells (CART cells)**; en este contexto inicialmente el foco estaba puesto en el 20% al 30% de los pacientes con LH relacionados a la infección por Virus de Epstein Barr (VEB) y sus antígenos asociados y, posteriormente se usó el anticuerpo CD30 como target.

Un reciente estudio fase II, que incluyó 41 pacientes que habían recibido más de 6 líneas de tratamiento, incluidos los nuevos agentes, mostró una RG del 72% y RC del 60%, con una SLP y SG a 1 año del 41% y 94% respectivamente. El evento adverso más común fue la citopenia, (anemia, leucopenia, trombocitopenia), con un Síndrome de Liberación de Citoquinas (grado 1) en todos los pacientes, que no requirieron tratamiento específico ni presentaron neurotoxicidad (39).

Como **conclusión** en pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico **recaído / refractario** se recomienda:

1. El objetivo de pacientes R/R debe ser la consolidación con trasplante autólogo.
2. La medición de respuesta a la terapia de rescate debe ser con PET-CT, dado que es el principal factor pronóstico.
3. Deben hacerse todos los esfuerzos por llevar al paciente a la remisión metabólica completa previo al trasplante autólogo. Para lograr este objetivo es preferible cambiar de línea que continuar con más ciclos del mismo tratamiento.
4. Las estrategias de QT con inhibidores del punto de control inmunitario son probablemente la mejor terapia de 2ª línea, sin embargo, debe aclararse con estudios de costo- efectividad el beneficio por sobre un uso posterior (previo al trasplante).
5. La consolidación con Brentuximab debe considerarse en pacientes con 2 o más factores de riesgo y sobre todo en pacientes que ingresaron a trasplante autólogo con PET-CT sin remisión metabólica completa.

6. En pacientes con recaídas posteriores a trasplante autólogo deben preferirse estrategias con nuevas drogas y deben ser referidos a centros con la capacidad de realizar trasplantes alogénicos.
7. La decisión de efectuar trasplante alogénico en pacientes con RC post inhibidores del punto de control inmunitario, debe discutirse caso a caso.
8. En pacientes no candidatos a trasplante o pacientes con recaídas posteriores al trasplante alogénico deben preferirse los tratamientos basados en inhibidores del punto de control inmunitario.

10.TAREAS A DESARROLLAR COMO MÉDICOS DEDICADOS A TRATAR EL LINFOMA DE HODGKIN

- Registro MINSAL obligatorio para conocer la epidemiología, la etapa al diagnóstico, las terapias recibidas, acceso a inmunoterapia, trasplante, y supervivencia global
- Acceso oportuno a criopreservación de óvulos, embriones o espermatozoides
- Acceso a técnicas de inmunohistoquímica e instauración de una tinción básica uniforme a lo largo de Chile.
- Acceso oportuno a la inmunoterapia
- Generación de una mayor cantidad de centros de trasplante de progenitores hematopoyéticos

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Singh D, Vaccarella S, Gini A, De Paula Silva N, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *Int J Cancer*. 2022 Jun 15;150(12):1941-1947. doi: 10.1002/ijc.33948. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35080783.
- 2) World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2020.
- 3) Howlader N, N A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014*. National Cancer Institute; Bethesda, MD: based on November 2016 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2017.; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/
- 4) National Cancer Institute Surveillance Epidemiology and End Results Program. Cancer stat facts: Hodgkin lymphoma. *SEER* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html> (2022).
- 5) Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):7–30.
- 6) Ansell, S. M. (2022). Hodgkin lymphoma: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*, 97(11), 1478-1488.
- 7) Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin lymphoma. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. *WHO Classification of Tumours; Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Vol 3. 3rd ed. IARC Press; 2001:237-253.
- 8) Marafioti, T., Hummel, M., Foss, H. D., Laumen, H., Korbjuhn, P., Anagnostopoulos, I., ... & Stein, H. (2000). Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B-cell with functional immunoglobulin gene rearrangements but defective immunoglobulin transcription. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 95(4), 1443-1450.
- 9) Kanzler, H., Küppers, R., Hansmann, M. L., & Rajewsky, K. (1996). Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *The Journal of experimental medicine*, 184(4), 1495-1505.
- 10) Khoury, J. D., Solary, E., Abla, O., Akkari, Y., Alaggio, R., Apperley, J. F., ... & Hochhaus, A. (2022). The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia*, 36(7), 1703-1719.
- 11) Ricard, F., Cheson, B., Barrington, S., Trotman, J., Schmid, A., Brueggenwerth, G., ... & Korn, R. (2023). Application of the Lugano Classification for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The PROLoG Consensus Initiative (Part 1—Clinical). *Journal of Nuclear Medicine*, 64(1), 102-108.
- 12) Diehl, V., Stein, H., Hummel, M., Zollinger, R., & Connors, J. M. (2003). Hodgkin's lymphoma: biology and treatment strategies for primary, refractory, and relapsed disease. *ASH Education Program Book, 2003*(1), 225-247.
- 13) Hasenclever, D., Diehl, V., Armitage, J. O., Assouline, D., Björkholm, M., Brusamolino, E., ... & Hudson, G. V. (1998). A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine*, 339(21), 1506-1514.
- 14) Al-Ibraheem, A., Anwer, F., Juweid, M. E., Shagera, Q. A., Khalaf, A. N., Obeidat, S., ... & Mansour, A. (2022). Interim FDG-PET/CT for therapy monitoring and prognostication in Hodgkin's Lymphoma. *Scientific Reports*, 12(1), 17702.
- 15) Oki, Y., Chuang, H., Chasen, B., Jessop, A., Pan, T., Fanale, M., ... & Younes, A. (2014). The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*, 165(1), 112-116.
- 16) Radford, J., Illidge, T., Counsell, N., Hancock, B., Pettengell, R., Johnson, P., ... & Barrington, S. (2015). Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1598-1607.
- 17) Raemaekers, J. M., André, M. P., Federico, M., Girinsky, T., Oumedaly, R., Brusamolino, E., ... & Fortpied, C. (2014). 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. *Journal of clinical oncology*, 32, 1188-1194.
- 18) Engert, A., Plütschow, A., Eich, H. T., Lohri, A., Dörken, B., Borchmann, P., ... & Diehl, V. (2010). Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 363(7), 640-652.

- 19) Straus, D. J., Długosz-Danecka, M., Connors, J. M., Alekseev, S., Illés, Á., Picardi, M., ... & Radford, J. (2021). Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHELON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Haematology*, 8(6), e410-e421.
- 20) Borchmann, P., Moccia, A., Greil, R., Hertzberg, M., Schaub, V., Hüttmann, A., ... & Engert, A. (2022). Treatment Related Morbidity in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Ongoing, Randomized Phase III HD21 Trial By the German Hodgkin Study Group. *Blood*, 140(Supplement 1), 771-773.
- 21) Johnson, P., Federico, M., Kirkwood, A., Fossà, A., Berkahn, L., Carella, A., ... & Barrington, S. (2016). Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 374, 2419-2429.
- 22) Borchmann, P., Goergen, H., Kobe, C., Lohri, A., Greil, R., Eichenauer, D. A., ... & Engert, A. (2017). PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet*, 390(10114), 2790-2802.
- 23) Rancea, M., Monsef, I., von Tresckow, B., Engert, A., & Skoetz, N. (2013). High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (6).
- 24) Moskowitz, C. H., Nimer, S. D., Zelenetz, A. D., Trippett, T., Hedrick, E. E., Filippa, D. A., ... & Yahalom, J. (2001). A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 97(3), 616-623.
- 25) Adams, H. J., & Kwee, T. C. (2016). Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology*, 95(5), 695-706.
- 26) Younes, A., Gopal, A. K., Smith, S. E., Ansell, S. M., Rosenblatt, J. D., Savage, K. J., ... & Chen, R. (2012). Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 30(18), 2183.
- 27) Moskowitz, A. J., Schöder, H., Yahalom, J., McCall, S. J., Fox, S. Y., Gerecitano, J., ... & Moskowitz, C. H. (2015). PET-adapted sequential salvage therapy with brentuximab vedotin followed by augmented ifosamide, carboplatin, and etoposide for patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a non-randomised, open-label, single-centre, phase 2 study. *The lancet oncology*, 16(3), 284-292.
- 28) LaCasce, A. S., Bociek, R. G., Sawas, A., Caimi, P., Agura, E., Matous, J., ... & Advani, R. (2018). Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(1), 40-48.
- 29) Armand, P., Engert, A., Younes, A., Fanale, M., Santoro, A., Zinzani, P. L., ... & Ansell, S. M. (2018). Nivolumab for relapsed/refractory classic Hodgkin lymphoma after failure of autologous hematopoietic cell transplantation: extended follow-up of the multicohort single-arm phase II CheckMate 205 trial. *Journal of Clinical Oncology*, 36(14), 1428.
- 30) Chen, R., Zinzani, P. L., Lee, H. J., Armand, P., Johnson, N. A., Brice, P., ... & Moskowitz, C. H. (2019). Pembrolizumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 2-year follow-up of KEYNOTE-087. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 134(14), 1144-1153.
- 31) Mei, M. G., Lee, H. J., Palmer, J. M., Chen, R., Tsai, N. C., Chen, L., ... & Herrera, A. F. (2022). Response-adapted anti-PD-1-based salvage therapy for Hodgkin lymphoma with nivolumab alone or in combination with ICE. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 139(25), 3605-3616.
- 32) Advani, R. H., Moskowitz, A. J., Bartlett, N. L., Vose, J. M., Ramchandren, R., Feldman, T. A., ... & Herrera, A. F. (2021). Brentuximab vedotin in combination with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 3-year study results. *Blood*, 138(6), 427-438.
- 33) Moskowitz, A. J., Shah, G., Schöder, H., Ganesan, N., Drill, E., Hancock, H., ... & Moskowitz, C. H. (2021). Phase II trial of pembrolizumab plus gemcitabine, vinorelbine, and liposomal doxorubicin as second-line therapy for relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 39(28), 3109-3117.
- 34) Moskowitz, C. H., Walewski, J., Nademanee, A., Masszi, T., Agura, E., Holowiecki, J., ... & Sweetenham, J. (2018). Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 132(25), 2639-2642.
- 35) Spinner, M. A., Sica, R. A., Tamaresis, J. S., Lu, Y., Chang, C., Lowsky, R., ... & Arai, S. (2023). Improved outcomes for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma after autologous transplantation in the era of novel agents. *Blood Journal*, blood-2022018827.

- 36) Manson, G., Lemchukwu, A. C., Mokrane, F. Z., Lopci, E., Aide, N., Vercellino, L., ... & Dercle, L. (2022). Interpretation of 2-[18F] FDG PET/CT in Hodgkin lymphoma patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European Radiology*, 32(9), 6536-6544.
- 37) Zinzani, P. L., Ramchandren, R., Santoro, A., Paszkiewicz-Kozik, E., Gasiorowski, R., Johnson, N. A., ... & Kuruvilla, J. (2022). Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood advances*, 6(2), 590-599.
- 38) Zinzani, P. L., Ramchandren, R., Santoro, A., Paszkiewicz-Kozik, E., Gasiorowski, R., Johnson, N. A., ... & Kuruvilla, J. (2022). Quality-of-life analysis of pembrolizumab vs brentuximab vedotin for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood advances*, 6(2), 590-599.
- 39) Ramos CA, Grover NS, Beaven AW, Lulla PD, Wu MF, Ivanova A, ... & Savoldo B. Anti-CD30 CAR-T Cell Therapy in Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3794-3804.

12. ANEXOS

Anexo I. Resumen de los resultados de algunos estudios fase II en segunda línea de tratamiento:

Régimen	% RMC	% SLP	Referencia
1.- Secuencial Br / ICEaum	76%	82% a 3 años 73% a 6 años	<i>Lancet Oncol.</i> 2015;16(3):284-292.
2.- Concomitantes Br + Benda	74%	62% a 20 m 70% (TPHa)	<i>Blood.</i> 2018;132(1):40-48.
3.- Concomitantes Br + Nivo	67%	77% a 3 años 91% (TPHa)	<i>Blood.</i> 2021;138(6):427-438.
4.- Secuencial Nivo / ICE	91%	72% a 2 años 94% (TPHa)	<i>Blood.</i> 2022;139(25):3605-3616.
5.- Concomitantes Pembro + GVD	95%	100% a 13,5 meses	<i>J Clin Oncol.</i> 2021;39(28):3109-3117.

Anexo II. Resumen de los esquemas de tratamiento:

- 1.- Secuencial: Br (1,2 mg/Kg día 1,8 y 15) c/4 sem x 2, si PET(+) ICEaum x 2 ciclos (Ifosfamida 5.000/m² día 1-2 infusión 24 hrs, Mesna 5.000/m², carboplatino AUC 5 día 3, etopósido 200/m² c/12 x 3 dosis día 1).
- 2.- Concomitantes: Br (1,8 mg/kg día 1) + Benda (90 mg/m² día 1-2) c/3 sem
- 3.- Concomitantes: Br (1,8 mg/kg día 1) + Nivo (3 mg/Kg día 1) c/3 sem
- 4.- Secuencial: Nivo (240 mg c/2 sem x 6 ciclos), si PET(+) ICE (x 2 ciclos)
- 5.- Concomitantes: Pembro (200 mg día 1), gemcitabina (1.000 mg/m² día 1 y 8), vinorelbina (20 mg/m² día 1 y 8), doxorubicina liposomal (15 mg/m² día 1 y 8) c/3 sem.