



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología en el período 2013-2017

Ana María Madera Rojas

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá D.C., Colombia

2019

Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología en el período 2013-2017

Ana María Madera Rojas

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título
de:

Especialista en Hematología

Director (a):

Dr. Humberto Martínez

Codirector (a):

Dr. Roberto Franco

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina

Bogotá D.C. Colombia

2019

A mi familia por su apoyo incondicional.

A Humberto, quien un día pasó de ser el profesor, el hematólogo, a convertirse en el paciente.

A los que se han ido y a los que siguen luchando.

Agradecimientos

Al Dr. Leonardo Enciso, médico internista y hematólogo del servicio de hematología de Instituto Nacional de Cancerología por la realización del análisis estadístico y su enorme aporte a la realización de este trabajo.

Resumen

Introducción: El Linfoma de Hodgkin se considera una entidad potencialmente curable, sin embargo, hasta un 20% de los pacientes recaen o son refractarios a la terapia de primera línea. No existen en nuestro medio estudios que describan el comportamiento de esta población. El objetivo de este trabajo es caracterizar clínicamente los pacientes recaídos o refractarios describiendo las respuestas a las terapias de rescate utilizadas.

Métodos: Estudio descriptivo tipo serie de casos de pacientes tratados con esquemas de rescate para linfoma de Hodgkin en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2017.

Resultados: Se revisaron 171 registros. Se analizaron 44 pacientes. 90.9% de los pacientes recibieron quimioterapia AVBD en primera línea. La respuesta al tratamiento de primera línea estuvo disponible en 36 de los 44 pacientes: 38.8%, con respuesta completa y un paciente (2.78%) con respuesta parcial, para un ORR de 41.67%. El tratamiento de rescate utilizado con mayor frecuencia fue el protocolo DHAP 85.82% y 13.64% recibieron un esquema basado en gemcitabina. El 54.8% logró respuesta parcial o completa. En total 12 pacientes fueron trasplantados correspondiente al 27.2%, de los cuales 50% alcanzaron respuesta completa. La mediana de supervivencia para toda la cohorte fue de 55.2 meses. La mediana de supervivencia para los pacientes que recayeron luego de lograr alguna respuesta fue de 124 meses vs 29.2 meses en los pacientes con enfermedad refractaria. La mediana de supervivencia en el grupo de pacientes trasplantados fue de 66.6 meses vs 36.3 meses en el grupo de los no trasplantados. La mediana de supervivencia libre de progresión de toda la cohorte fue de 10.7 meses, siendo de 14.7 meses en los pacientes recaídos vs 7.1 meses en los pacientes refractarios y de 24.4 meses en los pacientes trasplantados vs 9 meses en los no trasplantados.

Conclusiones: La recaída y refractariedad en Linfoma de Hodgkin son más frecuentes en los pacientes estadiados como avanzados al diagnóstico. La enfermedad refractaria primaria genera desenlaces muy desfavorables en cuanto a respuesta y supervivencia con la quimioterapia convencional. Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global se ven fuertemente impactadas por el trasplante.

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, quimioterapia, trasplante de médula ósea.

Abstract

Introduction: Hodgkin lymphoma is considered a potentially curable entity, however, up to 20% of patients relapse or are refractory to first line therapy. There are no studies in our area that describe the behavior of this population. The objective of this work is to characterize clinically the relapsed or refractory patients describing the responses to the rescue therapies used. **Methods:** Descriptive study of a series of cases of patients treated with rescue schemes for Hodgkin's lymphoma at the National Cancer Institute in the period between January 2013 and December 2017. **Results:** 171 records were reviewed. 44 patients were analyzed. 90.9% of patients received first line AVBD chemotherapy. The response to first-line treatment was available in 36 of the 44 patients: 38.8%, with a complete response and one patient (2.78%) with partial response, for an ORR of 41.67%. The rescue treatment used most frequently was the DHAP protocol 85.82% and 13.64% received a scheme based on gemcitabine. 54.8% achieved a partial or complete response. In total 12 patients were transplanted corresponding to 27.2%, of which 50% reached complete response. The median survival for the entire cohort was 55.2 months. The median survival for patients who relapsed after achieving some response was 124 months vs. 29.2 months in patients with refractory disease. The median survival in the group of transplant patients was 66.6 months vs 36.3 months in the group of non-transplant patients. The median progression-free survival of the entire cohort was 10.7 months, being 14.7 months in relapsed patients vs 7.1 months in refractory patients and 24.4 months in transplanted patients vs 9 months in non-transplant patients. **Conclusions:** Relapse and refractoriness in Hodgkin's lymphoma are more frequent in patients with advanced stage. Primary refractory disease generates very unfavorable outcomes in terms of response and survival with conventional chemotherapy. Both, progression-free survival and overall survival are strongly impacted by the transplant.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, bone marrow transplantation.

Contenido

	Pág.
Resumen	IX
Lista de figuras.....	XII
Lista de tablas	XIII
Lista de Símbolos y abreviaturas.....	XIV
2. Marco teórico.....	4
3. Metodología.....	9
4. Resultados.....	15
5. Discusión.....	25
6. Conclusiones y recomendaciones.....	29
A. Anexo: Formato de recolección de datos.....	31
Bibliografía	33

Lista de figuras

	Pág.
Figura 1: Diagrama de inclusión de los pacientes.....	15
Figura 2: Tipo histológico	17
Figura 3: Respuesta a la primera línea de tratamiento.....	18
Figura 4: Esquema de rescate recibido	18
Figura 5: Respuesta posterior al trasplante	20
Figura 6: Supervivencia global de toda la población	21
Figura 7: Supervivencia libre de progresión de toda la población	21
Figura 8: Supervivencia global de pacientes recaídos vs refractarios.....	22
Figura 9: Incidencia acumulada de muerte de pacientes recaídos vs refractarios...	22
Figura 10: Supervivencia libre de progresión pacientes recaídos vs refractarios...	23
Figura 11: Supervivencia global en trasplantados vs no trasplantados.....	24
Figura 12: Supervivencia libre de progresión trasplantados vs no trasplantados...	24

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1: Caracterización de las variables	11
Tabla 2: Edad de los pacientes al diagnóstico	16
Tabla 3: Distribución de frecuencias por protocolo de rescate recibido.....	19
Tabla 4: Respuesta lograda por protocolo de rescate recibido	20

Lista de Símbolos y abreviaturas

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

Ara C: arabinósido de citosina

ASCT: Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

C. Mixta: celularidad mixta

CIE 10: Clasificación Internacional de Enfermedades

Depl. Linfoc: depleción linfocitaria

DHAP: dexametasona, altas dosis de citarabina y cisplatino

E.S.E: Empresa Social del Estado

E. Nodular: esclerosis nodular

GLOBOCAN: observatorio global de cáncer

HDC: altas dosis de quimioterapia

ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido

INC: Instituto Nacional de Cancerología

IPI: Índice Pronóstico Internacional

LDH: lactato deshidrogenasa

ORR: tasa de respuesta global

PCR: proteína C reactiva

PET/TAC: tomografía por emisión de positrones

RC: respuesta completa

RIC: rango intercuartílico

Rico.Linf: rico en linfocitos

RP: respuesta Parcial

SAP: Software de Sistema, Aplicaciones y Productos del Instituto Nacional de Cancerología

SD: enfermedad estable

SG: supervivencia global

SLP: supervivencia libre de progresión

TAC: tomografía axial computarizada

Planteamiento del problema y justificación

El Linfoma de Hodgkin corresponde al linfoma más común que afecta a la población joven, reportándose en 2012 alrededor de 66.000 nuevos casos diagnosticados en todo el mundo (0,5% de todos los casos de cáncer) según el registro GLOBOCAN¹. Según el informe de cáncer en Colombia del Instituto Nacional de Cancerología y el Ministerio de la Protección Social², el Linfoma de Hodgkin se estima tiene una tasa de incidencia ajustada por edad de 1 caso por 100.000 habitantes en hombres y 0.5 casos por 100.000 habitantes en mujeres con una tasa de mortalidad de 0.4 casos por 100.000 habitantes. Su incidencia se describe bimodal con la mayor presentación entre los 15 y 34 años y un segundo pico en individuos mayores de 60 años.

Se considera una entidad potencialmente curable, con una supervivencia global de hasta el 80% a cinco años alcanzada con la terapia estándar de primera línea³. Sin embargo, pacientes con enfermedad avanzada pueden tener riesgo de recaídas entre el 30 al 40% y cerca de un 10 al 15% fallan en lograr remisión con la terapia de primera línea, considerándose esto una enfermedad refractaria⁴. Existen diferencias en las posibilidades de segunda respuesta de acuerdo a si corresponde a una recaída o a una enfermedad refractaria. Aquellos pacientes que recaen después de 12 meses tienen una probabilidad del 75% de lograr una segunda remisión con la terapia de rescate y el trasplante autólogo, mientras que sólo el 40% de aquellos pacientes que recaen antes de 12 meses y el 20% con enfermedad refractaria primaria, alcanzan una remisión secundaria sostenida⁵.

El tratamiento de rescate que ha demostrado los mejores desenlaces en cuanto a supervivencia global y libre de progresión consiste en a) dos ciclos intensivos de inducción que permitan el logro de una segunda remisión y b) altas dosis de quimioterapia más trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos⁶. Solamente los pacientes que logren una segunda remisión podrán ser candidatos a completar el tratamiento de rescate. En la actualidad, en la práctica clínica, la quimioterapia de altas dosis más trasplante autólogo se encuentran estandarizados. No obstante los protocolos de inducción a la segunda remisión son variados y no se disponen de estudios comparativos y actualmente la Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfomas Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años del Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias y el Instituto Nacional de Cancerología⁷ no establece ninguna recomendación sobre los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaído/refractario.

Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído en el INC en el período 2013 a 2017

Teniendo en cuenta la variedad de esquemas de quimioterapia descritos en la literatura para el tratamiento de rescate en esta condición, resulta fundamental conocer cuáles son los regímenes más utilizados en la institución y describir las respuestas alcanzadas con los mismos, en aras de establecer en posteriores guías de práctica clínica la mejor alternativa terapéutica para nuestra población de pacientes.

1. Objetivo general

Describir las características clínicas y los resultados oncológicos del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E durante el período comprendido entre enero de 2013 y

diciembre de 2017.

1.1 Objetivos específicos:

1. Caracterizar los aspectos clínicos de la población en estudio.
2. Identificar los regímenes de inducción utilizados como rescate en la población del estudio.
3. Establecer el porcentaje de pacientes que completaron el tratamiento de rescate y fueron llevados a trasplante autólogo de células hematopoyéticas y aquellos que lograron la condición de trasplante de acuerdo al protocolo de inducción recibido.
4. Estimar la ocurrencia de desenlaces oncológicos en la población de estudio de acuerdo al protocolo de inducción recibido.

2. Marco teórico

El linfoma de Hodgkin (HL) corresponde al linfoma más común que afecta a la población joven, con una incidencia de 20.000 casos/año en USA y Europa⁸, la cual se ha descrito bimodal con la mayor presentación entre los 15 y 34 años y un segundo pico en individuos mayores de 60 años.

El HL se subdivide en clásico (cHL) y HL con predominio linfocítico nodular (NLPHL) basado en la morfología e inmunohistoquímica. Más del 90% de los casos corresponden al linfoma de Hodgkin clásico que se comporta como una neoplasia agresiva, mientras que la HL predominante en linfocitos (LPHL) tiene una biología indolente en la mayoría de los casos. El cHL a su vez se subdivide en cuatro subtipos histológicos basados en la morfología, la abundancia de células de Hodgkin/Reed Stenberg y el infiltrado acompañante⁹. El cHL presenta un patrón inmunofenotípico característico de CD15 positivo, CD30 positivo y CD45 negativo.

Esclerosis nodular

La esclerosis nodular es el subtipo más común, y representa aproximadamente el 70% de los casos de cHL y se caracteriza por células neoplásicas de tipo lacunar sobre una base inflamatoria de esclerosis con formación de bandas. El compromiso mediastinal se observa en el 80% de los casos y la enfermedad bultosa (> 10 cm de diámetro) está presente en aproximadamente la mitad de los pacientes. La asociación con el virus de Epstein-Barr es menos frecuente y es el subtipo con el mejor pronóstico descrito.

Celularidad Mixta

El tipo celularidad mixta corresponde aproximadamente al 25% de los linfomas de Hodgkin clásicos siendo más frecuente en pacientes con infección por VIH. Las células de Hodgkin se dispersan sobre un fondo difuso, mixto e inflamatorio sin fibrosis esclerosante.

Rico en linfocitos

Representa el 5% de todos los linfomas de Hodgkin clásicos. Las células neoplásicas se ubican dentro de un fondo celular nodular o difuso de linfocitos pequeños y sin neutrófilos ni eosinófilos. Es frecuente la presencia de adenopatías periféricas sin compromiso mediastinal voluminoso y suele presentarse en etapa temprana con respuesta excelente a los tratamientos de primera línea.

Depleción linfocitaria

Corresponde a menos del 1% de los casos. Presenta una infiltración difusa por células de Hodgkin/Reed Stenberg y no tienen un infiltrado inflamatorio reactivo significativo. Con frecuencia se asocia a la infección por VIH y tiene un curso de enfermedad más agresivo en comparación con los otros subtipos.

Se considera una entidad potencialmente curable, con una supervivencia global de hasta el 80% a cinco años alcanzada con la terapia estándar de primera línea basada en doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD)³. Sin embargo, pacientes con enfermedad avanzada puede tener tasas de recaídas entre el 30-40% y cerca de un 10-15% fallan en lograr remisión con la terapia de primera línea, considerándose una enfermedad refractaria⁴. La refractariedad primaria se define ya sea por progresión en cualquier momento durante la quimioterapia o la radioterapia y hasta tres meses después de finalizado el tratamiento y/o la persistencia de una masa residual positiva de utilizando la escala cuantitativa de Deauville para la interpretación del PET/TAC.

La tomografía computarizada ha mostrado ser menos precisa que el PET/TAC para evaluar la respuesta al finalizar la inducción, sin embargo, dada el riesgo de falsos positivos del PET (cambios inflamatorios post terapia, otros procesos infecciosos o inflamatorios o grasa parda), la recomendación de expertos es correlacionar la tomografía con la respuesta metabólica mediante el PET. En pacientes con masas metabólicamente activas de significado incierto, tras el seguimiento imagenológico, se recomienda la realización de biopsia para confirmar la recaída¹⁰. Adicionalmente, la evaluación parcial o intermedia con PET/TAC tras el segundo ciclo en primera línea con ABVD, ha demostrado tener un rol pronóstico en los resultados antes del trasplante autólogo (sensibilidad de 73% y especificidad de 94%)¹¹.

Existen diferencias en las posibilidades de respuesta en recaídas o enfermedad refractaria: aquellos pacientes que alcanzan una remisión inicial mayor a 12 meses tienen una probabilidad del 75% de lograr una segunda remisión con la terapia de rescate y el trasplante autólogo, mientras que sólo el 40% de aquellos pacientes con una respuesta inferior a 12 meses y el 20% con enfermedad refractaria primaria alcanzan una remisión secundaria sostenida⁵.

En los pacientes recién diagnosticados se han desarrollado herramientas de estratificación de riesgo que ayudan a predecir la respuesta al tratamiento siendo el más ampliamente utilizado el índice pronóstico internacional (IPI), sin embargo el pronóstico en los pacientes refractarios o en recaída está menos definido. Como se mencionó previamente, una duración de la remisión de menos de un año, además de enfermedad en etapa avanzada o extranodal durante la recaída y la presencia de síntomas B se consideran factores de riesgo de desenlaces adversos en este contexto¹². Un bajo recuento de linfocitos y por tanto una disminución en la relación recuento de linfocitos/monocitos, ha mostrado ser un factor independiente de pronóstico desfavorable¹³. Se han aplicado diferentes puntos de corte (1.1, 1.5 y 2.1) y su utilidad se ha analizado post tratamiento con ABVD, evaluando la recuperación de esta relación durante la terapia¹⁴ y en pacientes recaídos/refractarios, al día 100 post trasplante¹⁵.

No existe actualmente una evidencia suficiente que respalde cuál esquema de quimioterapia de rescate es el más eficaz en refractariedad o recaída, sin embargo el estándar de tratamiento se basa en dos ciclos intensivos de inducción seguido por altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos⁶.

Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído en el INC en el período 2013 a 2017

Los regímenes de inducción se pueden dividir básicamente en aquellos basados en platinos y aquellos basados en gemcitabina. Dentro de los regímenes basados en platinos tenemos la combinación de ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE), con una tasa de respuesta global (ORR) de 84%, incluyendo una tasa de respuesta completa (CR) del 26%¹⁶. La combinación de dexametasona, dosis altas de citarabina y cisplatino (DHAP), muestran tasas de respuesta similares (ORR 89% y CR del 21%)¹⁷. El protocolo etopósido, esteroides, Ara-C y cisplatino (ESHAP) en un análisis retrospectivo mostró una respuesta global del 67% incluyendo una respuesta completa del 50%¹⁸. Por otro lado, tenemos los protocolos basados en gemcitabina, siendo prototipo el esquema IGEV (Ifosfamida, Gemcitabina y Vinorelbine) que evidencia una tasa de respuesta global del 81.3% (completa del 53.8% y parcial del 27.5%)¹⁹.

En cuanto a la movilización y colección de células CD34+, requerimiento que resulta crítico en los regímenes de inducción pretrasplante, estos esquemas mostraron unas tasas de éxito de 86, 97, 94 y 99%, respectivamente.

En 2011 se aprueba Brentuximab, una molécula conjugada de anticuerpo monoclonal anti CD30 asociado a Monometil Auristatina E, un agente anti-microtubulínico, en Linfoma Hodgkin recaído o refractario. En el estudio pivote²⁰ se incluyeron 102 pacientes con una mediana de edad de 31 años, 71% de ellos tenían enfermedad refractaria primaria y 42% eran refractarios a su última línea de tratamiento. La mediana de líneas de tratamiento recibidas previamente fue de 3.5 (rango 1-13) y todos habían recibido trasplante autólogo hematopoyético. Se observó una reducción de la masa tumoral en el 94% de los pacientes con un 75% de respuesta global y 34% de respuesta completa. La mediana para alcanzar alguna respuesta fue de 5.7 semanas y 12 semanas para la respuesta completa.

Otro contexto en el que se ha estudiado la potencial eficacia de Brentuximab es en pacientes recaídos o refractarios pero sin trasplante previo. Un estudio fase 2 evaluó la combinación de Bendamustina más Brentuximab en 54 pacientes mayores de 18 años en recaída o refractarios a una primera línea de tratamiento. Esta combinación mostró un 96% de respuesta global con 83% de respuesta completa²¹.

Otro ensayo clínico²² estudió pacientes en recaída o refractarios a un régimen previo de quimioterapia que contenía doxorubicina. Todos los pacientes recibieron infusiones semanales de 1,2 mg / kg de Brentuximab en los días 1, 8 y 15 durante dos ciclos de 28 días. Después de terminar el segundo ciclo con Brentuximab fueron evaluados mediante PET/TAC. Aquellos con PET negativo fueron directamente a consolidación con trasplante autólogo y quienes continuaron con enfermedad metabólicamente activa recibieron protocolo ICE en altas dosis por dos ciclos hasta una nueva evaluación. Con este protocolo 80% de los pacientes alcanzaron respuesta completa, 27% de ellos sólo con Brentuximab.

Finalmente, para evaluar la eficacia post trasplante, un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, fase 3 (AETHERA) analizó 309 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, refractario

o en recaída, de riesgo desfavorable²³. Los factores de riesgo considerados fueron los previamente mencionados: refractariedad primaria, remisión inicial con duración menor de un año y la presencia de enfermedad en estadio avanzado en el momento de la recaída, además de ausencia de quimiosensibilidad a los esquemas de rescate y enfermedad residual en el momento de la quimioterapia de dosis altas definida por tomografía o PET. Estos pacientes posterior al trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas fueron asignados al azar, para recibir 16 ciclos de 1.8 mg / kg de Brentuximab vedotin intravenoso cada tres semanas o placebo, comenzando 30 a 45 días después del trasplante. El desenlace primario fue la supervivencia libre de progresión. Fueron evaluados con imágenes cada tres meses durante el primer año y luego a los 18 y 24 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 42.9 meses para los pacientes en el grupo de brentuximab en comparación con 24.1 meses en el grupo placebo. Los resultados de este estudio permiten concluir que la consolidación temprana con Brentuximab post ASCT en pacientes de alto riesgo muestra beneficios en cuanto a supervivencia libre de progresión

3. Metodología

3.1 Diseño del estudio: Estudio descriptivo, tipo serie de casos.

3.2 Hipótesis operativas: Debido a la naturaleza del estudio (Observacional, descriptivo, Serie de casos) este tipo de hipótesis no aplica.

3.3 Definición de sujetos de estudio:

Población de estudio: Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, en recaída o refractario, atendidos en el Servicio de Hematología del Instituto Nacional de Cancerología.

Criterios de inclusión

- Pacientes con reporte histopatológico institucional que informe Linfoma de Hodgkin registrados entre el 01 de enero de 2015 al 30 de noviembre de 2017.
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años en el momento del reporte histopatológico.
- Pacientes recaídos desde la respuesta completa o respuesta parcial o refractarios con un esquema de tratamiento fuera este poliquimioterapia o radioterapia.
- Pacientes que en el reporte de la historia clínica se confirme que recibieron al menos una dosis del primer esquema de rescate en la institución.

Criterios de exclusión

- Pacientes cuya información no se encuentre disponible en el sistema de historias clínicas de la institución.
- Pacientes cuyo segundo tratamiento haya sido con intención paliativa.

3. 4. Descripción de las intervenciones: No aplica, estudio descriptivo.

3.5. Procedimientos: La búsqueda de los pacientes se realizó mediante los registros disponibles en el Servicio de Patología del Instituto Nacional de cancerología E.S.E (código CIE 10 C81, CIE-O M9650/3 y M9667/3). Se obtuvieron los datos de historia clínica consignados en el sistema SAP (Software de Sistema, Aplicaciones y Productos a nivel empresarial utilizado actualmente en el Instituto Nacional de Cancerología como apoyo en el manejo de la información). La información de los pacientes incluidos se registró en el formato de recolección de datos creado para este protocolo de investigación (**Anexo 1**).

3.6. Plan de análisis:

Una vez registrados los datos en el formato de recolección de datos para el análisis del componente descriptivo se utilizaron medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico dependiendo de las características de las variables continuas). En el caso de variables discretas la descripción se efectuó utilizando proporciones y porcentajes. Para el caso de los análisis de asociación y teniendo en cuenta la eventual no independencia, se utilizaron métodos de regresión logística condicional. Para las pruebas de hipótesis de los coeficientes de regresión se utilizaron valores de significación del 5%. Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa STATA 11 y R.

3.7 Descripción de las intervenciones

Evaluación de los criterios de inclusión y de exclusión: El chequeo de los criterios de inclusión y exclusión de los pacientes del estudio fue realizado por los investigadores, con posterior revisión por parte del Grupo de Monitoría Clínica del área de investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología.

Comprobación del diagnóstico: Los investigadores del estudio con conocimiento sobre la enfermedad a estudio, confirmaron el diagnóstico mediante la información disponible en la historia clínica del sujeto seleccionado a través del sistema SAP (Software de Sistema, Aplicaciones y Productos) de la institución.

Las variables analizadas están descritas en la siguiente tabla:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	NATURALEZA	DESCRIPCIÓN
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Número entero de dos cifras.
Sexo	Género al que pertenece	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer
Fecha del diagnóstico	Fecha registrada en la historia clínica en aquellos pacientes con diagnóstico realizado de forma extrainstitucional. En los pacientes donde el diagnóstico se hizo en la institución corresponde a la fecha del reporte de patología.	Cuantitativa	00/00/0000
Variante histológica	Variante histopatológica definida al momento del diagnóstico o en la revisión institucional o en la confirmación histológica de la recaída	Cualitativa nominal	1. Linfoma de Hodgkin clásico: 1.1 Esclerosis nodular 1.2 Celularidad mixta 1.3 Rico en linfocitos 1.4 Depleción linfocitaria 2. Linfoma de Hodgkin no clásico (corresponde a la variante de predominio linfocítico nodular) 3. No disponible
Estadio diagnóstico	Se identificó la extensión del compromiso asociado a la presencia de síntomas B, enfermedad bultosa o compromiso extra linfático: Estadio + Categoría al momento del diagnóstico, agrupándolos en estadios temprano y avanzado. Estadíos: Estadio I: Compromiso aparente de una sola región ganglionar o un sólo órgano. Estadio II: Compromiso de dos o más regiones	Cualitativa nominal	Según el estadio registrado en la historia clínica, así: - Temprano: I y IIA - Avanzado: IIB, III y IV

12 Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído en el INC en el período 2013 a 2017

	<p>ganglionares adyacentes (al mismo lado del diafragma).</p> <p>Estadio III: Compromiso de varias regiones ganglionares en el cuello o en el abdomen (en ambos lados del diafragma).</p> <p>Estadio IV: Compromiso generalizado de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma y en otros órganos.</p> <p>Categorías:</p> <p>Categoría A: ausencia de fiebre, diaforesis y pérdida de peso.</p> <p>Categoría B: presencia de fiebre, diaforesis y pérdida de peso.</p> <p>Categoría X: enfermedad bultosa</p> <p>Categoría E: compromiso extranodal</p>		
Enfermedad bultosa	Presencia de una masa > 10 cm al momento del diagnóstico	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No disponible
Expresión de CD68	Inmunoquímica positiva para CD68 > o = a 20% reportada por patología en la biopsia del diagnóstico, revisión institucional o biopsia de confirmación histológica de la recaída	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Positivo 2. Negativo 4. No disponible
Primera línea	Protocolo de quimioterapia recibido como primera línea de tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. ABVD 2. Otro 3. No disponible
Radioterapia	Registro de tratamiento con radioterapia consolidativa durante la primera línea de tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No 3. No disponible
Respuesta 1ª línea	Respuesta lograda al completar la primera línea de tratamiento y registrada en la historia clínica	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Progresión 4. Enfermedad estable 5. No disponible
Tiempo a la 1ª recaída	Tiempo en meses desde el inicio del tratamiento de primera línea (fecha de aplicación del primer ciclo)	Cuantitativa continua	Número entero

	hasta la progresión o recaída (fecha de confirmación de la recaída o la progresión: histológica, imagenológica o clínica).		
Respuesta al 1º rescate	Respuesta lograda al completar la segunda línea de tratamiento	Cualitativa nominal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Progresión 4. Enfermedad estable
Paciente en condición de trasplante	Paciente con mínimo respuesta parcial candidato a recibir dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Trasplante autólogo	Paciente en condición de trasplante en quien se logra la infusión de progenitores hematopoyéticos	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Fecha del trasplante	Fecha de la infusión de los progenitores hematopoyéticos	Cuantitativa	00/00/0000
Respuesta al trasplante	Respuesta al día 100 post trasplante registrada en la historia clínica	Cualitativa nominal	1. Completa 2. Parcial 3. Enfermedad estable 4. Enfermedad progresiva 5. No valorada 6. No aplica
Número de líneas recibidas	Número total de líneas de tratamiento recibidas incluyendo tratamiento con intención paliativa	Cuantitativa	Numero entero
Fecha de la última valoración	Fecha de la última valoración por hematología u otro servicio registrada en la historia clínica En caso de pacientes fallecidos en el domicilio y que se haya registrado el certificado de defunción en el SAP, se determinará esta fecha como la última valoración.	Cuantitativa	00/00/0000
Estado en la última valoración		Cualitativa nominal	1. Vivo 2. Fallecido

Tabla 1. Caracterización de las variables

3.8 Definiciones:

- **Supervivencia global:** Medida en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa (ya sea reportado el evento de forma clínica o por registro estadístico de muerte en el domicilio reportada en el SAP); pacientes en que se desconoce si murieron en el último seguimiento se censuran a la fecha en que se conoce por última vez que estaban vivos.
- **Supervivencia libre de progresión:** medida en meses desde la fecha de aplicación del primer ciclo de quimioterapia de rescate hasta la fecha de aplicación de un siguiente rescate o fecha de la última valoración.
- **Respuesta completa:** Desaparición de todas las lesiones objetivo. De acuerdo al criterio clínico del médico tratante que de acuerdo a los investigadores haya sido evaluada con imágenes por tomografía o PET.
- **Respuesta parcial:** Al menos un 50% de disminución en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana. De acuerdo al criterio clínico del médico tratante que los investigadores hayan confirmado que se evaluó mediante imágenes por tomografía o PET.
- **Enfermedad progresiva:** Al menos un aumento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo. Cualquier compromiso de médula ósea. Aparición de una o más lesiones nuevas. De acuerdo al criterio clínico del médico tratante que los investigadores hayan confirmado que se evaluó mediante imágenes por tomografía o PET.
- **Enfermedad estable:** Disminución $\leq 20\%$ en la suma de los diámetros más largos de las lesiones diana. Cualquier hallazgo de FDG-PET o cualquier compromiso de médula ósea, sin aparición de nuevas lesiones. De acuerdo al criterio clínico del médico tratante que los investigadores hayan confirmado que se evaluó mediante imágenes por tomografía o PET.
- **Refractariedad:** progresión durante el tratamiento de inducción o dentro de los 90 días posteriores al final del tratamiento.

4. Resultados

4.1 Recolección de la información

Se revisaron 171 registros de patología con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin entre los períodos de enero de 2013 a diciembre de 2017, de los cuales se encontraron: ocho con otros diagnósticos, 26 pacientes tratados en otra institución, 34 pacientes menores de 18 años al momento del rescate, dos pacientes que en la recaída se documenta otro tipo histológico, cinco pacientes en quien se decidió cuidado paliativo, seis pacientes en quienes se perdió el seguimiento antes de evaluar la respuesta a la primera línea y seis pacientes con fallo al tratamiento de primera línea definida como muerte antes de completar la terapia, muerte antes de iniciar el rescate y toxicidad limitante. Finalmente, ingresan al análisis 23 pacientes refractarios a la primera línea de tratamiento y 21 pacientes recaídos.

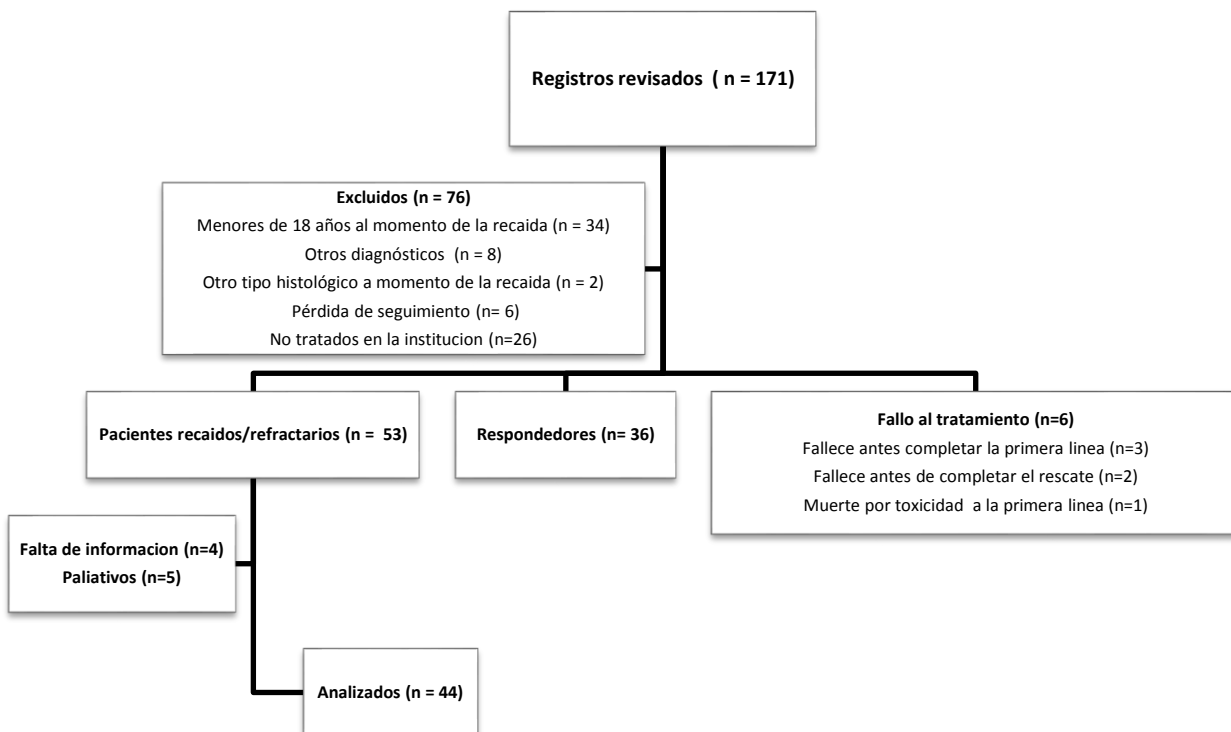


Figura 1. *Diagrama de inclusión de los pacientes*

4.2 Descripción de la población

4.2.1 Edad

Fueron incluidos en total 44 pacientes de los cuales 25 (56.8%) eran mujeres. La mediana de edad al momento de la recaída para todo el grupo fue de 35.4 años (RIC 31.2: 16.5-74). La mediana de edad no fue estadísticamente diferente entre hombres y mujeres (*Mann Whitne*, *p* 0.13). La distribución de frecuencias por edad se presenta en la *tabla 2*.

Edad en años (n=44)	Marca de clase	Frecuencia	Frecuencia absoluta	Frecuencia acumulada
9 - 18	13,5	7	0,16	0,16
19 - 28	23,5	12	0,27	0,43
29 - 38	33,5	6	0,14	0,57
39 - 48	43,5	7	0,16	0,73
49 - 58	53,5	5	0,11	0,84
59 - 68	63,5	7	0,16	1,00

Tabla 2. Edad de los pacientes al diagnóstico

4.2.2 Tipo histológico

De los 44 pacientes el tipo histológico estuvo disponible en 38, de los cuales 24 pacientes (76.16%) fueron del subtipo esclerosis nodular, siendo la variante histológica más frecuente. Los resultados se presentan en la *figura 2*. La información respecto a la expresión de CD68 estuvo disponible solamente en 26 pacientes de los cuales 23 (88.5%) presentaban una expresión mayor del 20%.

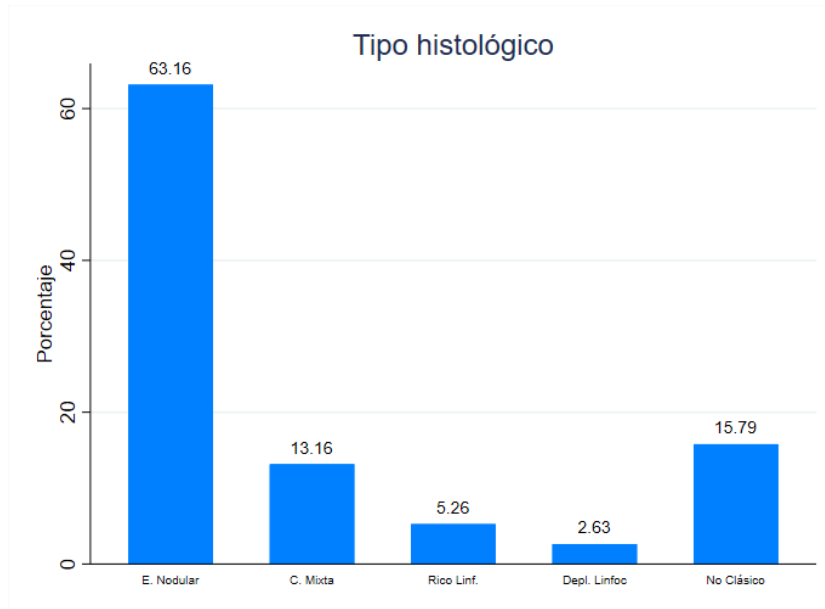


Figura 2. Tipo histológico

4.2.3 Estadificación

La información del estadio al momento del diagnóstico estuvo disponible en 40 pacientes de los cuales 30 (68.2%) se encontraban en estadio avanzado. La enfermedad bultosa al momento del diagnóstico se presentó en el 42 % de los 19 pacientes disponibles con esta información.

4.3 Tratamiento de primera línea

En total 40 pacientes que corresponde al 90.9% recibieron quimioterapia AVBD. De los 40 pacientes con información de la primera línea, 13 pacientes correspondientes al 29.5% recibió radioterapia.

La respuesta al tratamiento de primera línea estuvo disponible en 36 de los 44 pacientes: 14 pacientes, correspondiente al 38.8%, con respuesta completa y un paciente (2.78%) con respuesta parcial, para una ORR de 41.67%. Los datos se muestran en la *figura 3*.

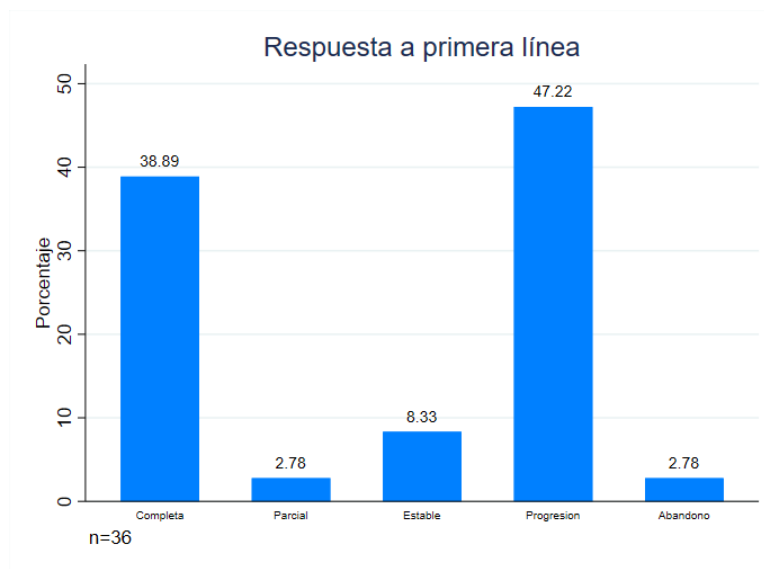


Figura 3. Respuesta a la primera línea de tratamiento

4.4 Tratamiento de rescate

El tratamiento de rescate utilizado con mayor frecuencia fue el protocolo DHAP (dexametasona, altas dosis de Ara C y cisplatino) en 21 pacientes (56.82%) y otros esquemas basados en platinos como se muestra en la *figura 4*. Seis pacientes (13.64%) recibieron un esquema basado en gemcitabina. La distribución de frecuencias por protocolo recibido se presenta en la *tabla 3*.

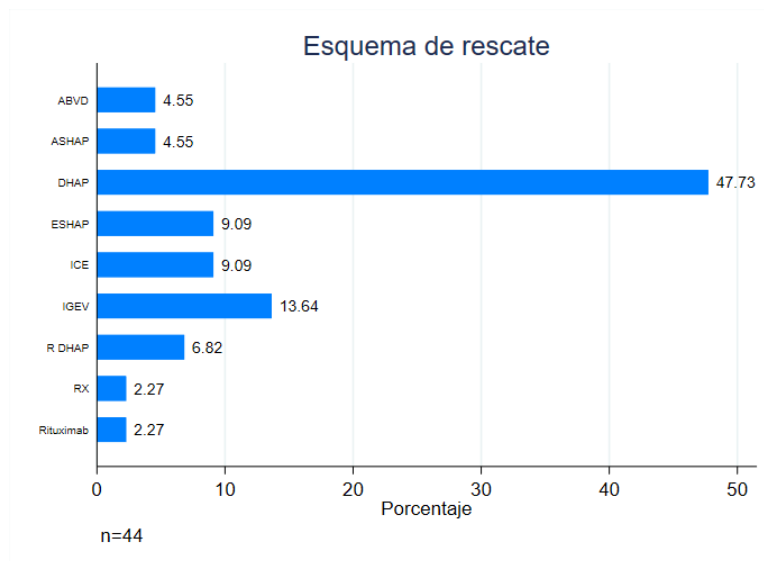


Figura 4. Esquema de rescate recibido

	Frecuencia absoluta.	Frecuencia Relativa.
Esquemas basados en gemcitabina	6	0,14
IGEY	6	0,14
Esquemas basados en platinos	34	0,77
ASHAP	2	0,05
DHAP	21	0,48
ESHAP	4	0,09
ICE	4	0,09
R DHAP	3	0,07
Otros	4	0,09
ABVD	2	0,05
Rituximab	1	0,02
RX	1	0,02
Total	44	1,00

Tabla 3. Distribución de frecuencias por protocolo de rescate recibido

La densidad de dosis recibida estuvo disponible en 35 pacientes siendo adecuada en diez pacientes (28.5%). En total, 25 pacientes tuvieron información sobre el tiempo de retraso entre los ciclos de tratamiento, siendo mayor a dos semanas en 15 pacientes, correspondiente al 60%.

La información respecto a la respuesta al esquema de rescate estuvo disponible en 42 pacientes de los cuales 23 (54.8%) lograron respuesta parcial o completa. En la *tabla 4* se muestra la respuesta obtenida con cada esquema de rescate.

De los 19 pacientes que alcanzaron menos de respuesta parcial, 54% correspondían a los pacientes refractarios a la primera línea.

20 Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído en el INC en el período 2013 a 2017

	Completa	Parcial	Estable	Progresión	ORR
Esquemas basados en gemcitabina	0	2	1	2	40%
IGEY		2	1	2	40%
Esquemas basados en platinos	10	7	4	12	51%
ASHAP				2	0
DHAP	6	3	4	7	45%
ESHAP	2	1		1	75%
ICE		3		1	75%
R DHAP	2			1	66%
Otros	4	0	0	0	100%
ABVD	2				100%
Rituximab	1				100%
RX	1				100%
Total (n=42)	14	9	5	14	

Tabla 4. Respuesta lograda por protocolo de rescate recibido

4.5 Trasplante

En 12 de los 24 pacientes en condición de trasplante, éste pudo ser llevado a cabo. El 58% de ellos alcanzaron respuesta completa (*figura 5*). La mediana de líneas de tratamiento fue de 2.3 (rango 2 a 6).

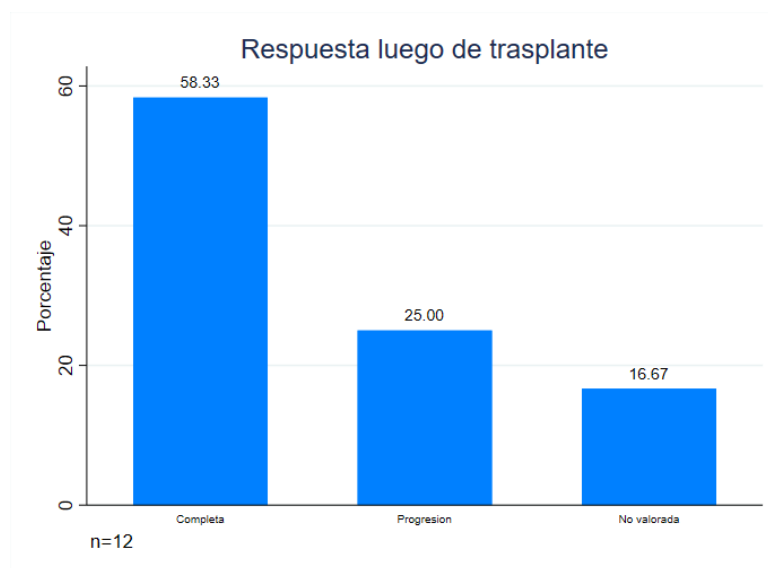


Figura 5. Respuesta posterior al trasplante

4.6 Supervivencia

La mediana de supervivencia global para toda la cohorte medida desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte o último contacto fue de 55.2 meses, como se muestra en la *figura 6*. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10.7 meses [IC 95%: 7.17 meses – NA] (*figura 7*).

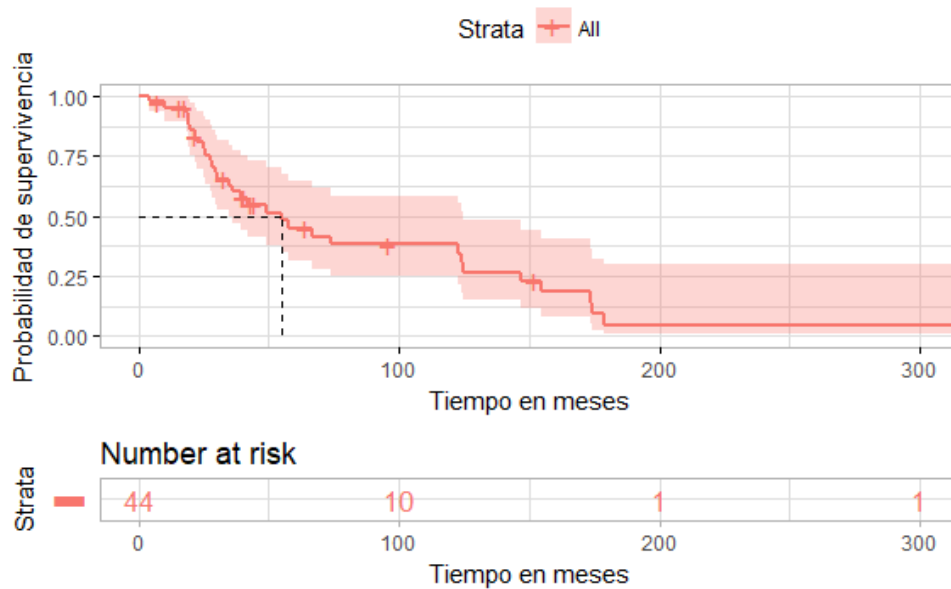


Figura 6. Supervivencia global de toda la población

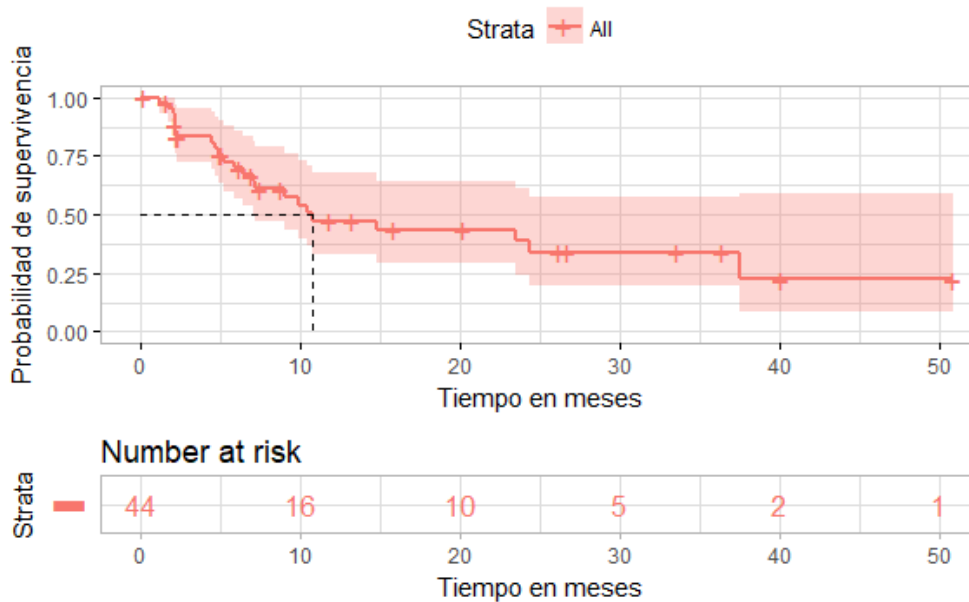


Figura 7. Supervivencia libre de progresión de toda la población

4.6.1. Supervivencia en pacientes recaídos vs refractarios

La mediana de supervivencia global para los pacientes que recayeron luego de lograr respuesta completa o parcial fue de 124 meses vs 29.2 meses en los pacientes con enfermedad refractaria, siendo ésta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.016$) (figuras 8 y 9).

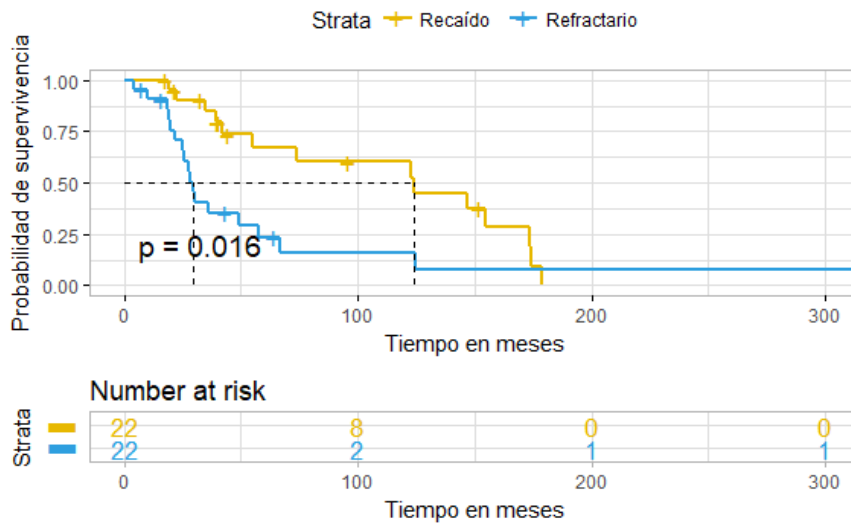


Figura 8. Supervivencia global de pacientes recaídos vs refractarios

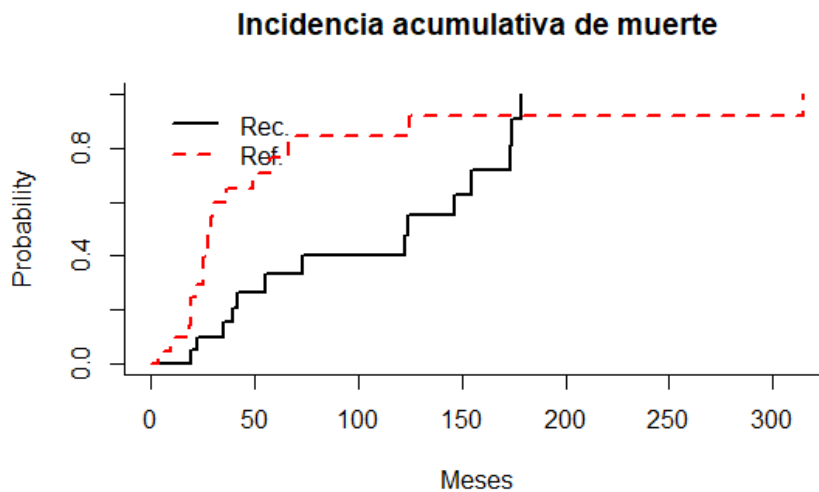


Figura 9. Incidencia acumulada de muerte de pacientes recaídos vs refractarios

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14.7 meses para el grupo de los pacientes recaídos y 7.1 meses para los refractarios ($p = 0.16$) (figura 10).

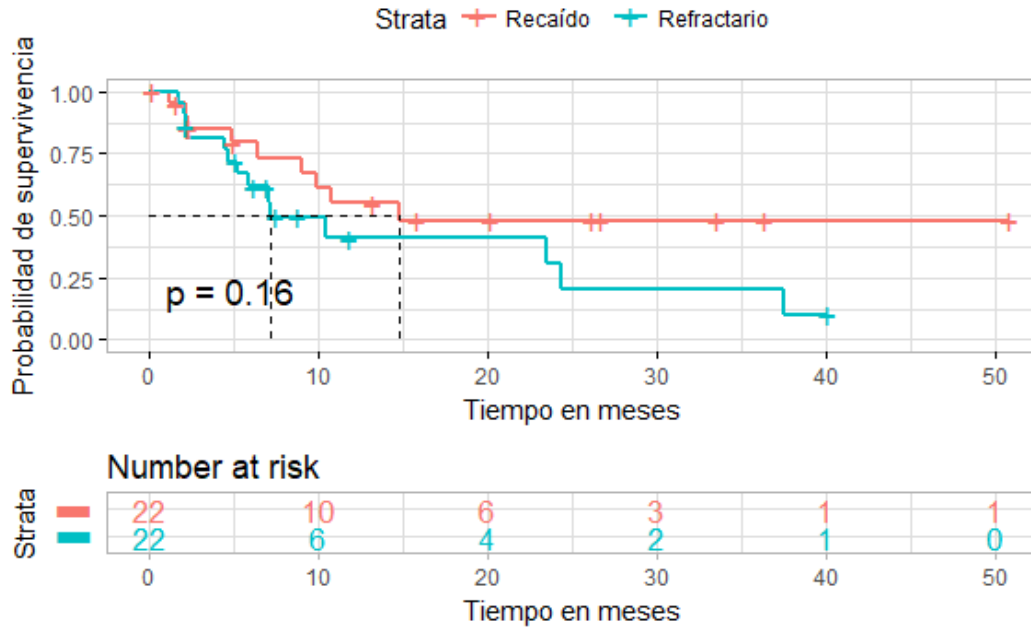


Figura 10. Supervivencia libre de progresión de pacientes recaídos vs refractarios

4.6.2. Supervivencia de acuerdo al trasplante

La mediana de supervivencia global en el grupo de pacientes trasplantados fue de 66.6 meses vs 36.3 meses en el grupo de los no trasplantados, sin significancia estadística ($p = 0.37$). Los datos se presentan en la figura 11.

La mediana de supervivencia libre progresión en los pacientes trasplantados fue de 24.4 meses vs 9 meses en los no trasplantados ($p = 0.057$). Datos presentados en la figura 12.

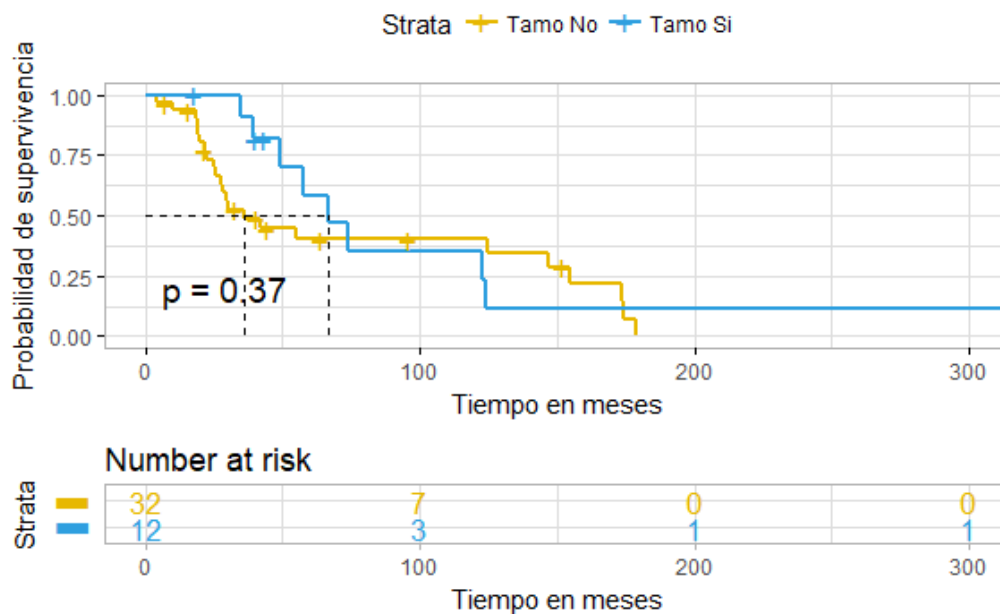


Figura 11. Supervivencia global en trasplantados vs no trasplantados

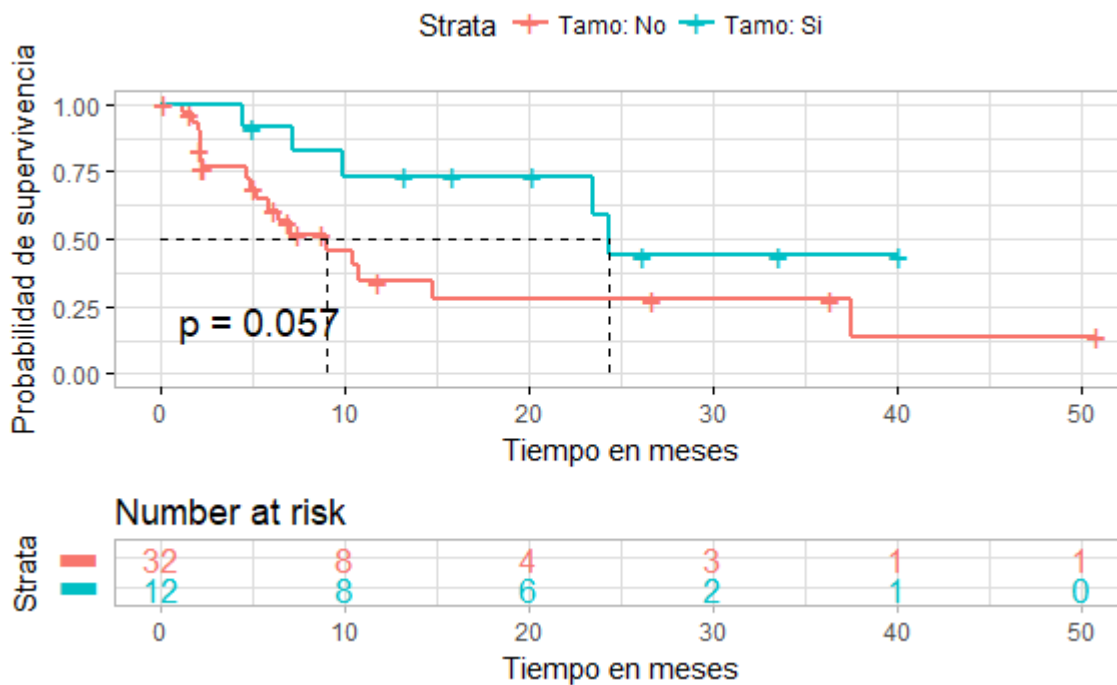


Figura 12. Supervivencia libre de progresión en trasplantados vs no trasplantados

5. Discusión

El Linfoma de Hodgkin es considerado una neoplasia potencialmente curable, sin embargo la población de pacientes que recaen o son refractarios a una primera línea de tratamiento constituye un escenario clínico desafiante. No existen comparaciones directas entre las diferentes combinaciones de fármacos disponibles y por lo tanto, no hay consenso sobre la quimioterapia de rescate estándar que permita la consolidación con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El régimen de rescate ideal en el contexto de un paciente candidato a trasplante autólogo debería ser aquel que produzca una respuesta profunda con una toxicidad hematológica y no hematológica aceptable y que no comprometa la capacidad de movilización y recolección de células madre en sangre periférica.

En el presente estudio, reportamos las características clínicas y los resultados de tratamiento de 44 pacientes con Linfoma de Hodgkin recaídos/refractarios, en una institución de referencia a nivel nacional en neoplasias hematológicas. Se documentó una población con edad de presentación similar a la reportada en la literatura al igual que con predominio de la variante histológica esclerosis nodular. Particularmente más del 60% de los pacientes fueron diagnosticados en estadios avanzados, sin discriminarse aquellos en estadios tempranos con factores de riesgo desfavorable (presencia de síntomas B, tres o más áreas nodales comprometidas, VSG elevada, edad avanzada y compromiso extranodal).

El 90% de los pacientes recibió terapia de primera línea con protocolo ABVD, documentándose una tasa de respuesta global inferior a la documentada en informes previos (42% vs 65-85%)²⁴. Una posible hipótesis a este hallazgo es la disminución en la densidad de la dosis recibida de ABVD (en los 35 pacientes en los que estuvo disponible la información, fue adecuada sólo en 28,5%, con 60% de los retrasos documentados mayores a dos semanas). Esta observación manifiesta las dificultades de acceso al tratamiento oportuno que se presentan en la población manejada en la institución del estudio y puede contribuir a la realización de análisis posteriores que evalúen el efecto de

la densidad de dosis sobre la respuesta alcanzada con la terapia de primera línea. Adicionalmente, intentar identificar los factores que conllevan a estos retrasos y diseñar estrategias que permitan superarlos.

La tasa de respuesta global a la terapia de rescate para toda la cohorte fue de 54.8%, sin encontrarse diferencias con significancia estadística entre las respuestas logradas con protocolos basados en gemcitabina y los basados en platinos, aunque se percibe una mayor respuesta con los protocolos basados en platinos, observación que no resulta conclusiva por el pequeño número de pacientes distribuidos en cada protocolo de tratamiento. Los reportes publicados suelen incluir una población heterogénea de pacientes con enfermedad refractaria primaria y recaída y en muchas ocasiones no es posible demostrar diferencias significativas en la respuesta al tratamiento de rescate debido a la falta de poder estadístico tal como ocurrió en nuestro estudio.

Una de los principales hallazgos del estudio fue justamente ratificar los pobres desenlaces en cuanto a respuesta y supervivencia de los pacientes refractarios primarios. La mediana de supervivencia tanto como global como libre de progresión para los pacientes con enfermedad refractaria fue significativamente inferior a la de aquellos que lograron al menos respuesta parcial [OS 29.2 meses vs 124 meses, ($p = 0.016$) y PFS de 7.1 meses vs 14.7 meses ($p = 0.16$)]. Gerrie y cols en la Universidad de Columbia²⁵ evaluaron doscientos cincuenta y seis pacientes recaídos ($n=166$) y refractarios ($n=90$) los cuales fueron sometidos a altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y libre de progresión entre los pacientes refractarios primarios y recaídos (OS a 10 años de 43% versus 72%, $p < 0,001$ y PFS a 10 años de 40% vs 67%, respectivamente, $p < 0,001$).

Dentro de los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de la refractariedad y la recaída se ha planteado el papel de las células no neoplásicas del microentorno tumoral, las cuales en la enfermedad de Hodgkin se ha encontrado que superan en número a las células neoplásicas y su distribución puede contribuir a la aparición de resistencia a la quimioterapia convencional²⁶. La infiltración por macrófagos CD68 + se considera un factor predictivo negativo en cuanto a OS y PFS después del tratamiento con ABVD, independiente del puntaje de pronóstico internacional. Se desconoce el mecanismo exacto que genera este efecto negativo pero se cree que estas células tienen un papel inmunosupresor y por lo tanto, pueden afectar las respuestas inmunitarias antitumorales²⁷. En el presente estudio la información sobre la expresión de CD68 sólo estuvo disponible en 26 pacientes de los cuales más del 80% presentaban una expresión mayor del 20% de

CD68. En estudios futuros se debe plantear la evaluación del valor predictivo de la expresión de CD68 en la respuesta a la quimioterapia de primera línea.

Otra observación relevante del estudio es que sólo en el 50% de los pacientes en condición de trasplante éste pudo ser llevado a cabo. Se presume una compleja interacción de factores socioeconómicos y de acceso a la atención en salud como posibles causales de este hallazgo. Adicionalmente sólo el 58% lograron respuesta completa post trasplante, situación que puede guardar relación con la presencia de pacientes con enfermedad metabólicamente activa no identificada previa al trasplante. Sobre este concepto de que aquellos pacientes que se trasplantan con enfermedad activa detectable mediante PET/TAC tienen un pronóstico desfavorable, García Sanz y cols del Grupo Español de Linfomas y Trasplante de Médula Ósea (GELTAMO)²⁸ plantean la adición de brentuximab Vedotin a la quimioterapia ESHAP para profundizar la respuesta pre trasplante. Se incluyeron 66 pacientes con HL R/R que lograron una ORR del 96% con respuesta completa y parcial del 70% y 26%, respectivamente con una supervivencia global proyectada al año del 90%. Debido al pequeño número de pacientes trasplantados en nuestro estudio no fue posible el análisis de respuestas ni de supervivencia estratificadas por recaída o refractariedad. Por su naturaleza retrospectiva y la fuente de información derivada del registro de historias clínicas, las principales limitaciones del estudio radican en la falta de algunos datos relevantes para el análisis clínico y el tamaño de muestra reducido que impidió obtener resultados por esquema de rescate individual.

En la última década, se ha generado un enorme conocimiento en la inmunoterapia del cáncer con el advenimiento de los inhibidores de los puntos de control inmune (*checkpoint inhibitors*, ICI por sus siglas en inglés), evento merecedor del premio Nobel en medicina en 2018²⁹. Tras la exposición a un antígeno y la activación de las células T, los puntos de control inmunitario se expresan en la superficie de las células T para inhibir su función y evitar el daño por la exposición crónica a antígenos, mecanismo que es adoptado por algunos tumores para escapar del control inmune. El punto de control inmune más relevante en el linfoma de Hodgkin es el PD-1 que se expresa no solo en las células HRS sino también en los macrófagos asociados a tumores conllevando al agotamiento de las células T³⁰. Los agentes anti PD1 nivolumab y pembrolizumab han mostrado resultados alentadores en estudios de fase 1 y 2, con población de pacientes refractarios, recaídos post trasplante autólogo y la mayoría tratados previamente con brentuximab. La opción terapéutica más novedosa propuesta por Herrera y cols³¹ en un estudio de fase 1/2 es la combinación de brentuximab vedotin y nivolumab como terapia de rescate inicial en 62 pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, reportando una respuesta completa del 61% con una ORR de 82%.

Estos nuevos agentes han generado un horizonte esperanzador pero se requiere una evidencia más sólida para definir el escenario en el cual generen el mayor beneficio clínico. Sin dudas, los estudios a futuro deben incluir la evaluación de los resultados con estas terapias que cada vez más se introducen en nuestra práctica clínica cotidiana.

6. Conclusiones

La recaída y refractariedad en Linfoma de Hodgkin son más frecuentes en los pacientes en estadios avanzados al momento del diagnóstico.

La enfermedad refractaria primaria genera desenlaces muy desfavorables en cuanto a respuesta y supervivencia con la quimioterapia convencional.

Tanto la supervivencia libre de progresión como la supervivencia global de los pacientes con Linfoma de Hodgkin recaídos/refractarios se ven fuertemente impactadas por las altas dosis de quimioterapia más el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

A. Anexo: Formato de recolección de datos

Formato de recolección de datos

1. Fecha de nacimiento: ____/____/____
2. Sexo: Hombre Mujer
3. Fecha de diagnóstico: ____/____/____
No disponible
4. Variante histológica:
 - Esclerosis nodular _1_
 - Celularidad mixta _2_
 - Rico en linfocitos _3_
 - Depleción linfocitaria _4_
 - No clásico _5_
 - No disponible _99_
5. Expresión de CD68: 20% Sí No No disponible _99_
6. Estadío diagnóstico por Historia: Emprano Avanzado No disponible _99_
7. Enfermedad bultosa (mayor 10cm): Sí _1_ No _2_ No disponible _99_
8. Primera línea de tratamiento: ABVD Otro Cual
9. Fecha administración primera línea: ____/____/____ No disponible _99_
10. Radioterapia previa: Sí _1_ No _2_ No disponible _99_
11. Respuesta primera línea:
 - Completa
 - Parcial
 - Estable
 - Progresión
 - Abandono
 - No disponible _99_
12. Fecha de la valoración final de tratamiento (1 línea): ____/____/____
13. Fecha de la recaída (fecha de la confirmación histológica, diagnóstico por imágenes o clínico) ____/____/____
14. Segunda línea de tratamiento:
 - Basado en platino Cual
 - Basado en Gemcitabina Cual
 - Otro Cual
15. Densidad de losis adecuada: Sí No Fechas no disponibles _99_
16. Del anterior opción: 1 semana: 2 semanas: 3 semanas: 4 semanas: 5 semanas:
17. Fecha administración del rescate (1 ciclo): ____/____/____
18. Respuesta de la segunda línea (determinada en la historia clínica):
 - Completa
 - Parcial
 - Estable
 - Progresión
 - Abandono
 - No disponible _99_
19. Fecha de inicio de una segunda terapia de rescate o pérdida de seguimiento: ____/____/____
20. Paciente en condición de trasplante: Sí No

(Paciente con mínimo respuesta parcial que es candidato a continuar tratamiento con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo)
21. Trasplante autólogo: Sí No
22. Fecha de trasplante: ____/____/____ No aplica _99_
23. Movilización fallida: Sí Exitosa No aplica _99_
24. Respuesta post trasplante: CR PR E P No valorada _99_ No aplica _99_
25. Número de líneas recibidas (totales (numero entero): ____
26. Estado final de seguimiento: Vivo _1_ Fallecido _2_ Pérdida de seguimiento _3_
27. Fecha de la última valoración: ____/____/____

Bibliografía

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 1374-1403.
2. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia, 2007-2011. Primera edición. Bogotá. D.C. Instituto Nacional de Cancerología, 2015, v.1.p. 148
3. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:607– 614.
4. Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;497–506.
5. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol* 1996; 7:151–156.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2065–2071.

34 Caracterización clínica y desenlaces del tratamiento de rescate en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o recaído en el INC en el periodo 2013 a 2017

7. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias, Instituto Nacional de Cancerología ESE - Guía de Práctica Clínica para la detección, tratamiento y seguimiento de linfoma Hodgkin y no Hodgkin en población mayor de 18 años. Colombia 2017.
8. Connors JM. State of the art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6400 - 6408.
9. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin Lymphoma: A review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin*. 2018 Mar;68(2):116-132
10. Barrington S, Mikhaeel N, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32(27):3048-3058.
11. Gallamini A, Barrington S, Biggi A, Chauvie S, et al. Predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014; 99(6): 1107–1113
12. Relapsed Hodgkin Lymphoma: management strategies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2014; 9(3): 284–293.
13. Prognostic implication of the absolute lymphocyte to absolute monocyte count ratio in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine or equivalent regimens. *The Oncologist*. 2016; 21:343–353

14. Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM y cols. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio recovery during ABVD treatment cycles predicts clinical outcomes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood Cancer Journal*. 2013; 3: e110.
15. Galvez-Silva J, Maher OM, Park M, Liu D, Hernández F, Tewari P, Nieto Y. Prognostic analysis of absolute lymphocyte and monocyte counts after autologous stem cell transplantation in children, adolescents, and young adults with refractory or relapsed Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23(8):1276-1281.
16. Moskowitz C. Risk-adapted therapy for relapsed and refractory lymphoma using ICE chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002; 49(Suppl 1):S9–12.
17. Josting A, Rudolph C, Reiser M, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2002; 13:1628–35
18. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, et al. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2014; 93(10):1745-53.
19. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Ifosfamida, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007; 92(1):35-41.
20. Younes A, Gopal A, Smith S, et al. Results of a Pivotal Phase II Study of Brentuximab Vedotin for Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–89.
21. LaCasce A, Bociek R, Matous J, et al. Brentuximab Vedotin in Combination with Bendamustine for Patients with Hodgkin Lymphoma who are Relapsed or Refractory after Frontline Therapy. *Blood* 2014; 124:293

22. Moskowitz A, Schoder H, Gerecitano JF et al, FDG-PET adapted sequential therapy with Brentuximab vedotin and augmented ICE followed by autologous stem cell transplant for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2013; 122: 2099.
23. Moskowitz CH, Nademanee A, Maaszi T, Agura E, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385 (9980):1853-62
24. Horning JS. Hodgkin's Lymphoma. In: Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, editors. *Abeloff's Clinical Oncology*. 4th ed. Churchill Livingstone; 2008. pp. 2353–69.
25. Gerrie AS, Power MM, Shepherd JD, Savage KJ, Sehn LH, Connors JM. Chemoresistance can be overcome with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol*. 2014; 25(11):2218-23.
26. Alvaro-Naranjo T, Lejeune M, Salvado-Usach MT, et al. Tumor-infiltrating cells as a prognostic factor in Hodgkin's lymphoma: a quantitative tissue microarray study in a large retrospective cohort of 267 patients. *Leuk Lymphoma*. 2005; 46(11):1581–1591.
27. Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 362(10):875–885.
28. Garcia-Sanz R, Sureda A, Gonzalez A, De la Cruz F et al. Brentuximab Vedotin Plus ESHAP (BRESHAP) Is a Highly Effective Combination for Inducing Remission in Refractory and Relapsed Hodgkin Lymphoma Patients Prior to Autologous Stem Cell Transplant: A Trial of the Spanish Group of Lymphoma and Bone Marrow Transplantation (GELTAMO). *Blood* Dec 2016, 128 (22) 1109.

-
29. The Nobel Assembly at Karolinska Institutet:
<https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/press-release/>
30. Pardoll, D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat. Rev. Cancer* 2012, 12, 252–264.
31. Herrera, A. F., Moskowitz, A. J., Bartlett, N. L., Vose, J. M., Ramchandren, R., Feldman, T. A., LaCasce, A. S., Ansell, S. M., Moskowitz, C. H., Fenton, K., Ogden, C. A., Taft, D., Zhang, Q., Kato, K., Campbell, M., & Advani, R. H. (2018). Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*, 131(11), 1183-1194.