

# El linfoma de Hodgkin (LH) recaído-refractario (R/R) en pediatría y la necesidad de diseñar un tratamiento hecho a la medida de cada paciente

Hodgkin's lymphoma (LH) relapse-refractory (R/R) in pediatrics and the need to design a treatment tailored to each patient

Veron DA

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica.  
Hospital Universitario Austral. Pilar, Buenos Aires, Argentina.*

daveron@cas-austral.edu.ar

Fecha recepción: 12/03/2018  
Fecha aprobación: 20/03/2018



PEDIATRÍA

HEMATOLOGÍA  
Volumen 22 n° 1: 86-94  
Enero - Abril 2018

**Palabras claves:** linfoma de Hodgkin pediátrico,  
linfoma de Hodgkin pediátrico recaído-refractario.

**Keywords:** pediatric Hodgkin lymphoma,  
refractory-relapsed pediatric Hodgkin lymphoma.

## Resumen

A pesar de los avances logrados en el tratamiento del linfoma de Hodgkin en pediatría sabemos que un porcentaje de pacientes se comportará como refractarios al tratamiento o recayendo en un tiempo variable. Sin embargo, en virtud de los cambios acontecidos en los últimos años en la terapia de primera línea y en las herramientas disponibles para el rescate de estos pacientes, este escenario merece discutirse y redefinirse.

## Abstract

Despite the advances made in the treatment of Hodgkin's lymphoma in pediatrics, we know that a percentage of patients will behave as refractory to treatment or relapse in a variable time. However, in view of the changes that have occurred in recent years in first-line therapy and in the tools available for the rescue of these patients, this scenario deserves to be discussed and redefined.

## Definiciones

Se consideran con enfermedad refractaria a aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial logrando una regresión de la enfermedad que supere el 50%, o progresan intra-tratamiento o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo.

Se denomina enfermedad progresiva cuando existe una prueba histopatológica de enfermedad en un área previamente sana o aumento en el tamaño de lesiones previamente conocidas y afectadas por el LH. Llamamos recaída a la situación clínica donde existe evidencia del crecimiento de la masa tumoral en las áreas inicialmente comprometidas por el linfoma, se ha realizado una biopsia y se ha confirmado por anatomía patológica el compromiso por la enfermedad de Hodgkin, luego de haber logrado la remisión completa (RC).

**La definición de refractariedad o recaída requiere la confirmación por biopsia por tres razones principales además de la necesidad de documentarla, éstas son: la posibilidad de un diagnóstico inicial erróneo, la posibilidad de transformación y eliminar la posibilidad de falsos positivos de los estudios por imágenes.**

La recaída será temprana o tardía según ocurra antes o después de los 12 meses de lograda la remisión completa con el tratamiento de primera línea.

**En la práctica, los pacientes refractarios o que recaen tempranamente antes del año se incluyen en el mismo enfoque.**

Si bien el tiempo a la recaída se ha establecido como el principal factor pronóstico, otros factores también se han identificado: el estadio avanzado en el momento de la recaída, la presencia de síntomas B, la recaída sobre territorios previamente irradiados, la presencia de enfermedad extranodal y el estado funcional.

**Se entiende entonces que no puede existir tampoco en este caso un único tratamiento para el universo de estos pacientes que será más frecuente entre aquéllos que tuvieron un estadio avanzado y alto riesgo al momento del diagnóstico inicial. Es de destacar que pocas enfermedades oncológicas dan una segunda oportunidad. El linfoma de Hodgkin afortunadamente es una de ellas. Así, en el escenario del linfoma de Hodgkin recaído/refractario, la elección racional entre las herramientas disponibles de rescate debe estar basada en las características particulares del pa-**

**ciente. Esto determinará, entre otros factores, si nuestro paciente podrá tomar su “chance” y no deteriorar de manera progresiva su estado funcional con sucesivas líneas terapéuticas que no eran idealmente para él o no fueron empleadas racionalmente.**

En pediatría menos del 10% de los pacientes sufren de enfermedad refractaria.

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 3 años. Existen recaídas tardías que pueden ocurrir hasta 10 años después, sobre todo en el LHPLN (linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular) y luego de un trasplante autólogo.

El espectro de las recaídas abarca desde los pacientes que tuvieron una RC prolongada, presentan enfermedad localizada y recibieron previamente terapia reducida, que constituyen un grupo con enfermedad curable, hasta aquellos pacientes que presentan una enfermedad refractaria, que recibieron tratamiento intensivo y que probablemente padezcan una enfermedad incurable.

**La estrategia de rescate debe ser como la confección un traje a medida.**

**Factores que se deben considerar en la recaída:**

- **si el tipo de afectación es localizada o diseminada;**
- **la modalidad del tratamiento previo: quimioterapia (QT), radioterapia (RT) o tratamiento de modalidad combinada (TMC);**
- **la intensidad del tratamiento previo (alta o baja);**
- **la respuesta a la terapia primaria: enfermedad quimiosensible o enfermedad refractaria;**
- **el tiempo a la recaída: enfermedad progresiva (< 3 meses de finalizado el tratamiento, temprana (< 12 meses), tardía (> 12 meses) o muy tardía (> 5 años).**

Con quimioterapia solamente, pocos pacientes logran curarse, incluyendo los que tienen más probabilidades como son aquéllos cuyas recaídas ocurrieron más allá de los 12 meses de lograda la RC.

Las altas dosis de quimioterapia y el rescate con trasplante autólogo de médula ósea (TAMO) han demostrado ser en pacientes adultos una estrategia superior a la quimioterapia sola.

**La remisión completa es el gran objetivo a lograr en LH R/R.**

Para ello es necesario encontrar la combinación de fármacos que logren vencer la resistencia y lograr una **RESPUESTA TEMPRANA** y **COMPLETA** al esquema de segunda línea.

**El tiempo en el que se logra la remisión completa es FACTOR PRONÓSTICO.**

**¿Podemos establecer al momento del diagnóstico inicial quiénes serán los pacientes con LH R/R?**

Sabemos que los resultados en pacientes con enfermedad avanzada son inferiores, incluso luego de un iPET/TC (i: interino) negativo. La posibilidad de que en el futuro nuevos biomarcadores mejoren la funcionalidad del iPET/TC permitirá identificar los pacientes con alto riesgo de padecer LH R/R incluso después de un iPET/TC negativo y encontrar así mejores formas de tratar esta enfermedad desde un comienzo, incluyendo por supuesto a aquéllos con iPET/CT positivo.

**Preguntas que se buscará responder:**

- ¿Cuál es la situación actual de sobrevida en niños con LH en recaída?
- ¿Qué función desempeña hoy el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas?
- ¿Cuáles son los tratamientos de rescate más eficaces?
- ¿Qué función cumple la radioterapia en pacientes recaídos?

La experiencia publicada en 2005 por Schellong y col. del grupo alemán GPOH-HD [1986-2003] incluyó de manera retrospectiva 176 pacientes (51 refractarios y 125 recaídos) y determinó que **el factor de riesgo más importante es el tiempo**, con valores de sobrevida libre de enfermedad a 5 años del 86% para recaída tardía (68 pacientes analizados), 55% para recaída temprana (57 pacientes analizados) y

41% para enfermedad refractaria (51 pacientes analizados). 53 de los 176 pacientes recibieron TAMO que quedó reservado para el escenario de recaída temprana o refractariedad<sup>(1)</sup>.

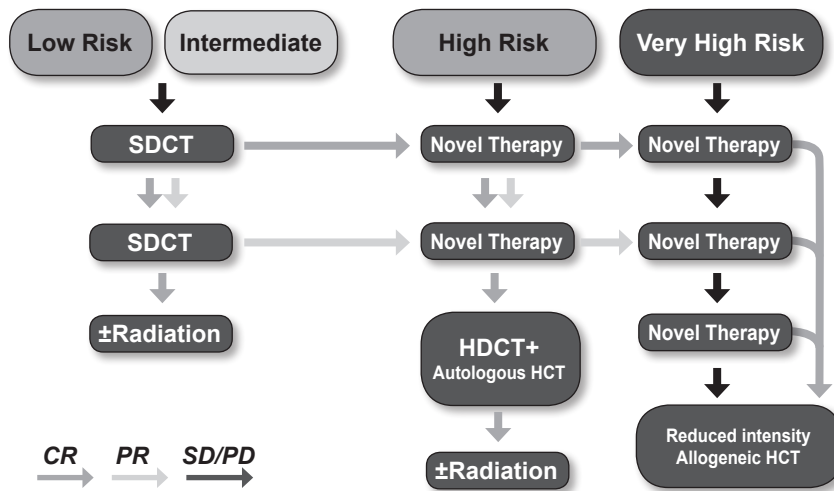
La experiencia del grupo inglés publicada en 2014 por Shankar y col. en el estudio UK-HD3 [2000-2005] analizó retrospectivamente 80 pacientes (11 refractarios, 69 recaídos). La estrategia de rescate definió para pacientes en estadio I: EPIC x 6 (etopósido, prednisona, ifosfamida, cisplatino) + IFRT (“*involved-field radiation therapy*”), para pacientes en estadios II-III: EPIC x 6, si RC o muy buena RP después de 4 x -> IFRT o TAMO para los respondedores pobres, y para pacientes en estadio IV: EPIC x 6 y si RC o muy buena remisión parcial (RP) después de 4 x -> IFRT seguida de TAMO. 43 de 80 pacientes recibieron TAMO. La sobrevida global y libre de progresión para todo el grupo a 5 años con esta estrategia fue de 76% y 60% respectivamente. **Los factores de riesgo más importantes fueron el tiempo a la recaída, la enfermedad diseminada a la recaída y la presencia de síntomas B en el momento del diagnóstico primario**<sup>(2)</sup>.

En 2008, Claviez y col. publicaron datos del IBMT revisando los resultados en pacientes pediátricos que recibieron TAMO en el marco de 9 estudios publicados de Europa y los Estados Unidos. La sobrevida libre de eventos se encuentra en esta revisión entre 31 y 70% y la sobrevida global entre 43 y 95%. **Los factores de riesgo más importantes en este trabajo fueron: la quimiosensibilidad, la progresión de la enfermedad (< 3 meses del final de tratamiento) y la recaída temprana (< 12 meses del final de tratamiento)**<sup>(3)</sup>.

En 2014 Harker-Murray y col. publicaron en Pediatric Blood and Cancer un sistema de estratificación de riesgo de las recaídas de LH en pediatría para proponer un uso racional de los recursos disponibles en el rescate.

Estadio al diagnóstico	Tiempo a la recaída (meses)	Enfermedad "E" o síntomas B	Riesgo de categoría de recaída
IA, IIA	>12	No	Bajo
IB, IIB, IIIA, IVA	>12	No	Intermedio
IA, IIA	>3	Sí	Alto
IB, IIB, IIIA, IVA	>12	Sí	Alto
Cualquier	3-12	+/-	Alto
IIIB, IVB	>3	+/-	Alto
Cualquier	<3	+/-	Muy alto

Y proponen según esta clasificación de riesgo el siguiente algoritmo:



ABREVIATURAS: **SDCT**: quimioterapia a dosis estándar; **HDCT**: altas dosis de quimioterapia; **HCT**: trasplante de progenitores hematopoyéticos, **CR**: remisión completa, **PR**: remisión parcial, **SD/PD**: enfermedad estable o progresiva.

Con este algoritmo el TAMO estaría reservado para aquellos pacientes de alto riesgo en RC, para pacientes de riesgo bajo e intermedio que lograron la RC luego de recibir nuevas terapias al no haber respondido a quimioterapia en dosis estándar. El rescate para pacientes de riesgo bajo e intermedio se propone inicialmente con quimioterapia a dosis estándar más radioterapia sin TAMO.

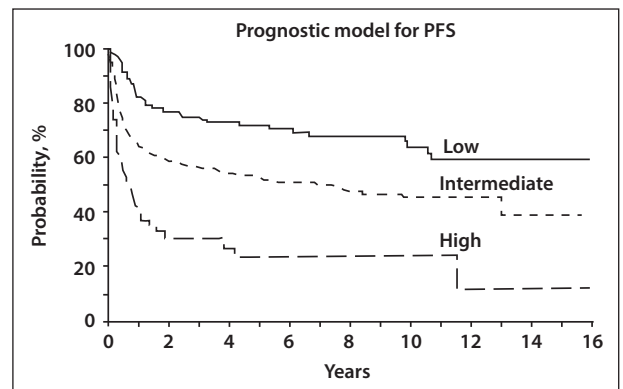
Para pacientes de muy alto riesgo, es decir pacientes con recaída antes de los 3 meses con o sin enfermedad extranodal o síntomas B, propone, luego de lograr la RC con nuevas terapias, consolidar con trasplante alogénico de médula ósea con régimen de acondicionamiento con dosis reducidas<sup>(4)</sup>.

Según datos extraídos del “Center for International Bone Marrow Transplant Research (CIBMTR)” [1995-2010], sobre 606 pacientes menores de 30 años que recibieron TAMO con confirmación histológica de LH R/R, se pudo elaborar un **puntaje pronóstico** teniendo en cuenta los siguientes ítems:

- Karnovsky o Lansky < 90%: 1 punto
- tiempo del diagnóstico a la recaída < 1 año: 1 punto
- enfermedad extranodal al auto-TPH: 1 punto
- enfermedad quimiorresistente al auto-TPH: 1 punto

Teniendo en cuenta estos ítems, si el paciente presenta 0 puntos: el riesgo es bajo. Si presenta 1-2 puntos: el riesgo es intermedio. Si presenta 3-4 puntos: el riesgo es alto<sup>(5)</sup>.

La probabilidad de supervivencia libre de progresión se ve a continuación:



Satwani et al. BMT 2015.

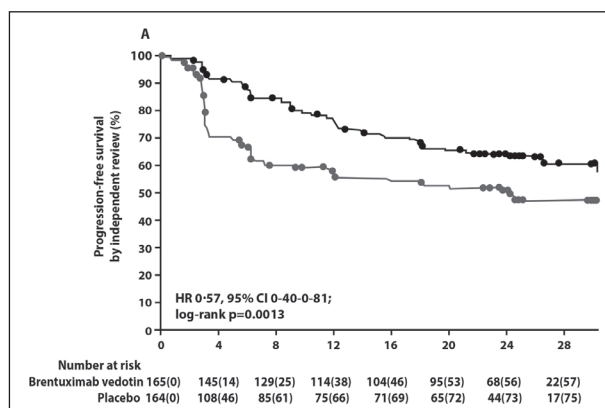
En 2016, Gayoso y col. publicaron en BMT la experiencia de trasplante haploidéntico en LH R/R. Los criterios de elegibilidad para el análisis fueron: edad >16 y < 60 años, LH refractario, LH con recaídas múltiples, incluyendo después de trasplante previo. El **régimen de acondicionamiento** elegido fue: fludarabina, ciclofosfamida y busulfán. Y se definió como remisión completa a la respuesta metabólica completa por PET.

Características de la población analizada:

Características	N=43
Edad promedio	31 (17-53) años
Género M/F	29/14
LH refractario	14
Recaídas múltiples	29
Donante	
Hermano	19
Madre	20
Padre	3
Hijo	1
Tipo de producto	
CP/MO	11/32
Enfermedad	
RC/no RC	14/29

Los resultados fueron una sobrevida global a 2 años de 58% y una sobrevida libre de eventos de 48%. **Cuando el análisis evaluaba si los pacientes habían logrado o no la remisión completa, la sobrevida global era de 86% y 46% respectivamente<sup>(6)</sup>.** El estudio AETHERA (brentuximab vedotin como consolidación después de auto-TPH) publicado por Moskowitz y col. en Lancet en 2015 randomizó a 329 pacientes a recibir brentuximab vedotin versus placebo por 12 meses como consolidación post-TAMO. **Se eligieron pacientes mayores de 18 años, con LH refractario (sin jamás haber conseguido RC), con LH en recaída < 12 meses después del diagnóstico y con enfermedad extranodal a la recaída.** Este estudio importante demostró que la consolidación temprana con brentuximab vedotin luego del trasplante autólogo de médula ósea mejoró la sobrevida libre de progresión en pacientes con LH R/R que presentaban factores de riesgo para recaer o progresar luego del trasplante. Esta estrategia aporta entonces una opción terapéutica importante para los pacientes que recibirán un trasplante autólogo.

**Una observación muy importante a destacar en el estudio AETHERA es que el beneficio de esta estrategia se produce sobre todo cuando es incorporada tempranamente en el post-trasplante, ya que, como se observa en las curvas a continuación, la mayoría de los eventos en el grupo placebo ocurren en los primeros tres meses post-TAMO, luego las curvas son paralelas<sup>(7)</sup>.**



Moskowitz et al. Lancet 2015

### Nuevos blancos biológicos que deben ser considerados a futuro:

- antígenos de EBV: linfocitos T citotóxicos selectivos contra la proteína latente de membrana (LMP);
- receptores celulares (CD23, CD30 ó CD25);
- anticuerpos monoclonales vinculados a toxinas o radio-isótopos;
- factores de transcripción NFκB “upregulated” en células de Reed-Sternberg con mayor inhibición de apoptosis;
- inmunomoduladores.

### ¿Qué planteos existen a resolver en el futuro?

- Entender mejor cuáles son los pacientes que realmente se benefician del TAMO;
- analizar críticamente la función del trasplante alogénico de médula ósea;
- evaluar los resultados del uso de mantenimiento con brentuximab vedotin después del TAMO;
- incorporación de los blancos biológicos dentro de las terapias de primera línea para disminuir la necesidad de RT y rescate posterior.

### ¿Cómo llevar a la remisión a los pacientes con LH R/R?: El primer desafío.

Entre los esquemas de quimioterapia de rescate en los pacientes refractarios/recaídos se pueden mencionar que, más allá de las opciones, los esquemas que incluyen gemcitabina son los más utilizados actualmente por su tasa de respuesta global y tasa de RC comparable con los regímenes previos con la ventaja de su aplicación ambulatoria, su baja toxicidad y el hecho de no comprometer la colecta de progenitores hematopoyéticos.

**Esquema gemcitabina + vinorelbina:**

La actividad aditiva entre gemcitabine y vinorelbine en modelos preclínicos, el leve incremento de la toxicidad con la asociación en un amplio rango de dosis, los mecanismos de acción diferentes y las toxicidades no superponibles (evidenciado en estudios de adultos con cáncer de mama y pulmón) llevaron al COG a conducir un estudio no randomizado, de un único brazo entre enero de 2005 y abril de 2007 en pacientes con LH recaído o refractario tratados con al menos 2 líneas terapéuticas previas. Se eligieron menores de 30 años, con enfermedad radiológicamente detectable, con un Karnofsky de 0, 1 ó 2, con recuperación de la toxicidad de los esquemas previos, con una expectativa de vida mayor a 2 semanas y adecuada función renal, hepática, pulmonar y de la médula ósea. Los pacientes recibían cada 21 días un ciclo de gemcitabina 1 g/m<sup>2</sup> los días 1 y 8, y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8. A continuación recibían G-CSF. La respuesta se evaluaba al finalizar cada ciclo de 21 días. Al lograr la respuesta objetiva, el paciente tenía la chance de ir a trasplante o salir del estudio.

Ingresaron 33 pacientes. No se registraron muertes por toxicidad. La incidencia de neutropenia febril fue del 21%. Se observó además una elevación transitoria de las transaminasas y anemia. Entre los pacientes que habían recibido previamente irradiación mediastinal existió un riesgo de padecer efusión pleural. La respuesta objetiva fue del 76%. La respuesta fue mejor en aquéllos con recaídas tardías y se observó mejoría de la respuesta con el transcurrir de los ciclos. La SLE a 1 año fue del 59,5% y la SG del 86%. No comprometió la colecta<sup>(8,9,10)</sup>.

El esquema ifosfamida + vinorelbina demostró su eficacia en linfomas resistentes previamente tratados. Estudios de fase 2 evidenciaron tasas de respuesta del 35 al 90% en pacientes que recibieron vincristina, vinblastina o etopósido. En altas dosis puede sortear la resistencia a los agentes alquilantes. La infusión continua de 4 días permite incrementar la dosis sin incrementar significativamente la mielotoxicidad. En un estudio conducido en menores de 65 años que fracasaron a la inducción o recayeron, con función renal y hepática normales, recibieron ifosfamida 3 g/m<sup>2</sup>/día por 4 días y vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 5, prednisona 50 mg/día 1 a 5 y G-CSF 5 mcg/kg día 7 a 14 de cada ciclo. Los ciclos se repetían cada 21 días y los pacientes

consolidaban con radioterapia en sitios previamente no irradiados. El esquema IV demostró ser seguro y con alta actividad terapéutica. La tasa de respuesta fue menor cuando existían síntomas sistémicos, enfermedad extranodal y más de tres sitios involucrados<sup>(11,12)</sup>.

La estrategia pediátrica actual del Grupo Cooperativo GATLA para el rescate de pacientes con LH R/R propone dos ciclos del esquema gemcitabina + vinorelbina (GV) continuando con 2 ciclos del esquema ifosfamida + vinorelbina para los pacientes que luego de 2 ciclos de GV no logran RC pero evidencian quimiosensibilidad.

Un estudio de fase 1/2 de **brentuximab vedotin en pacientes pediátricos con LH R/R (Ensayo: NCT01492088)** determinó la seguridad, eficacia y la dosis de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin cada 21 días en pacientes pediátricos (Blood 2013 122:4378)<sup>(13)</sup>.

Luego, el estudio **AHOD1221 del COG fase 1/2 de brentuximab vedotin en combinación con gemcitabina para pacientes pediátricos y adultos jóvenes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario** se inició el 14/1/14 hasta el 18/1/15 y reclutó 16 pacientes. Determinó la dosis recomendada para la fase 2. La fase 2 inició el 20/2/15 y espera reclutar 75 pacientes. Los criterios de elección son: pacientes de 12 meses a 30 años, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que han sido resistentes a la terapia de primera línea o que han recaído dentro del año de finalizada la primera línea con o sin enfermedad en la médula ósea. Reciben brentuximab vedotin el día 1 y gemcitabina los días 1 y 8, cada 21 días. La duración de cada ciclo es de 21 días. Se evaluará la respuesta al tratamiento mediante PET/TC y función respiratoria cada 2 ciclos. Los pacientes con compromiso de médula ósea también necesitarán una valoración mediante BMO bilateral. Si logran la remisión completa luego de 2 ciclos el paciente prosigue con TAMO. El resto de los pacientes reciben 2 ciclos más y revaloración (16 ciclos).

**Tomando en cuenta que la mayoría de los pacientes con LH R/R se encuentran entre aquéllos con enfermedad avanzada inicial, que la mayoría son adolescentes y adultos jóvenes, que la mayoría quiere atravesar una sola vez en la vida por un tratamiento oncológico más allá de que exista una segunda oportunidad y al costo de curación**

**que implica la necesidad de ser rescatado en la refractariedad o recaída, en los Estados Unidos hoy, tanto el COG como St. Jude Children's Research Hospital están llevando a cabo estudios fase III en primera línea con brentuximab vedotin para pacientes de alto riesgo inicial:**

1) Ensayo fase 3, ensayo abierto, prospectivo, randomizado, de brentuximab vedotin para pacientes pediátricos y adolescentes recientemente diagnosticados con linfoma de Hodgkin clásico: AHOD1331 que se inició el 3/9/15. Espera reclutar 600 pacientes aproximadamente. Los criterios de elegibilidad son: pacientes de 2 a 18 años y la confirmación de linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo recientemente diagnosticado. Los pacientes serán randomizados entre: ABVE-PC (rama conocida) y Bv-AVEPC (rama experimental). Quimioterapia: las mismas medicaciones que en el brazo estándar excepto: brentuximab vedotin (Bv), menores dosis de vincristina y sin bleomicina para la rama experimental. Todos los pacientes recibirán 5 ciclos de quimioterapia. Un ciclo cada 21 días. Radioterapia: sobre los sitios que no evidencien una respuesta **rápida** luego de 2 ciclos y para toda enfermedad "*bulky*" mediastinal al inicio. Se espera aprender si la adición de brentuximab vedotin y la disminución de la radioterapia lograrán menor toxicidad a largo plazo y se mantienen o mejoran las altas tasas de curación para LH AR. Se analizarán también el impacto en la calidad de vida y los costos.

2) En el estudio HLHR13 del St. Jude Children's Research Hospital (SJCRH) para linfoma de Hodgkin de alto riesgo, se incluyen pacientes hasta los 18 años inclusive y sin tratamiento previo. Reciben A(Adcetris)EPA en lugar de OEPA que se repite cada 28 días por 2 ciclos consecutivos.

Los pacientes reciben:

- brentuximab vedotin días 1, 8 y 15
- etoposido días 1 a 5
- prednisona 3 veces al día días 1 a 15
- doxorubicina días 1 y 15

Luego reciben CA(Adcetris)PDac: se repiten cada 21-28 días por 4 ciclos.

Los pacientes reciben:

- ciclofosfamida los días 1 y 8
- brentuximab vedotin los días 1 y 8
- prednisona tres veces al día del día 1 al 15
- dacarbazina días 1, 2 y 3

Radioterapia: solamente para aquéllos que no lograron la remisión completa luego de los 2 ciclos AEPA.

Respecto a los Anti PD1, en 2016, la FDA aprobó nivolumab (Opdivo) para pacientes con LH clásico que recaen o progresan luego de haber recibido TAMO y Bv. En 2017 la FDA aprobó pembrolizumab (Keytruda) para pacientes adultos y pediátricos con LH refractario o que recayeron después de tres o más líneas terapéuticas.

Estas nuevas terapias inmunomoduladoras abren además el desafío de la correcta interpretación de los estudios por imágenes, hecho que llevó a redefinir los criterios de respuesta en este contexto<sup>(14)</sup>. También será muy importante, en caso que nuestro paciente reciba estas medicaciones como puente a un trasplante alogénico, respetar el tiempo en el que deben ingresar a la unidad de trasplante para no incrementar la toxicidad relacionada al trasplante.

Con la misma filosofía con la que se ha incorporado Bv a la primera línea de tratamiento en estudios fase 3 en curso, una posible estrategia futura será investigar si la adición de un Anti PD1 en pacientes de alto riesgo que luego de 2 ciclos presentan un iPET/TC positivo conlleva o no un beneficio a largo plazo.

**Concluyendo, se puede decir entonces que el linfoma de Hodgkin recaído o refractario aún es una enfermedad curable. No todos los pacientes requieren de auto-TPH para ser curados. La RT aún tiene un papel importante en el rescate. El trasplante alogénico parece tener cada vez más una función en determinados pacientes. Las terapias dirigidas están cambiando la cara de los regímenes de rescate. Ante un paciente pediátrico con LH R/R, lo primero que debe imponerse es la confirmación por biopsia. Una vez confirmada, la elección del esquema de rescate debe hacerse en función de las características del paciente. No todos los pacientes requerirán TAMO. No insistir con el mismo esquema si luego de dos ciclos no se evidenció respuesta, y anticipar el uso de nuevas terapias cuanto mayor sea el riesgo del paciente.**

**El objetivo es la RC metabólica, y el tiempo en que se logra es importante. En un paciente con alto riesgo de recaer luego del trasplante es importante considerar el mantenimiento con brentuximab vedotin luego del TAMO.**

Finalmente, es muy importante destacar una situación que no siempre se expone cuando se habla de lo desarrollado hasta ahora.

La mortalidad después de haber padecido LH en la edad pediátrica según datos del CCSS (Childhood Cancer Survivor Study) en el período 1970-1986 es un 15% mayor respecto a la población general a 30 años del diagnóstico<sup>(15)</sup>.

**Este dato lleva a preguntarnos si la mortalidad prematura de estos ciudadanos curados de LH genera o no un costo para la sociedad.**

Sobre la premisa de que cada muerte relacionada al cáncer en una persona apta para trabajar representa una pérdida económica para la sociedad, en 2015, Hanly y col. analizaron el costo de la pérdida de productividad debida a una muerte prematura relacionada al cáncer en Europa (tomaron en cuenta el tipo de cáncer, sexo, región y país entre los 15-64 años). Determinaron así que los costos originados en la pérdida de productividad en Europa en el 2008 fueron de €75 mil millones.

El costo promedio por cada muerte relacionada al cáncer fue de €219,241 y para linfoma de Hodgkin de €306,628<sup>(16)</sup>.

Es más, en la cohorte de pacientes del proyecto SJLIFE (St. Jude LIFE) se estima que a los 45 años el 96% de los pacientes curados de LH padecerá por lo menos una enfermedad crónica y el 81% con carácter debilitante o grave<sup>(17)</sup>.

**Estas terribles consecuencias, que constituyen quizás la peor contraparte de una enfermedad con una tasa de curación tan alta, han mejorado con los años y la mortalidad en los sobrevivientes se ha reducido progresivamente y lo continuarán haciendo seguramente gracias a los cambios en los esquemas de primera línea, el refinamiento de la definición de estadio y respuesta, a las mejoras en radioterapia que usamos hoy y, sobre todo, a que cada vez menos niños reciben radioterapia.**

**Declaración de conflictos de interés:**

El autor declara haber recibido honorarios de parte de Takeda y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

## Bibliografía

1. Schellong et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *JCO*. 2005 Sep 1;23(25):6181-9.
2. Shankar et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma--results of the UK HD3 relapse treatment strategy. *BJH*. 2014 May;165(4):534-44.
3. Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *BMT*. 2008 Oct;42 Suppl 2: S16-24.
4. Harker-Murray P et al. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *PBC*. 2014 Apr;61(4):579-86.
5. Satwani et al. A Prognostic Model Predicting Autologous Transplantation Outcomes in Children, Adolescents and Young Adults with Hodgkin Lymphoma. *BMT*. 2015 Nov; 50(11): 1416-1423.
6. Gayoso J et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *JCO*. 2017 Oct 20;35(30):3425-3432.
7. Moskowitz 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 May 9;385(9980):1853-62.



8. Cole P, Schwartz CL, Drachtman R, de Alarcón P, Chen L, Trippett TM. Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a COG report. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20; 27(9): 1456-61.
9. Arai S, Letsinger R, Wong RM, Johnston LJ, Laport GG, Lowsky R, Miklos DB, Shizuru JA, Weng WK, Lavori PW, Blume KG, Negrin RS, Horning SJ. Phase I/II trial of GN-BVC, a gemcitabine and vinorelbine-containing conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplantation in recurrent and refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Aug;16(8):1145-54.
10. Cole P, McCarten K, Drachtman R, de Alarcon P, Chen L, Trippett T and Schwartz CL. Early FDG-PET-based Response Evaluation After Treatment with Gemcitabine and Vinorelbine for Refractory Hodgkin Disease: A Children's Oncology Group Report. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010 November; 27(8): 650-657.
11. Santoro A, Magagnoli M, SpinaM, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, Nozza A, Sarina B, Morengi E, Castagna L, Tirelli U, Balzarotti M. Ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Hematologica*. 2007 Jan;92(1):35-41.
12. Bonfante V, Viviani S, Santoro A, Devizzi L, Di Russo A, Zanini M, Soncini F, Soto Parra H, Valagussa P, Bonadonna G. Ifosfamide and vinorelbine: an active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 1998 Nov;103(2):533-5.
13. Locatelli et al. Phase 1/2 Study Of Brentuximab Vedotin In Pediatric Patients With Relapsed Or Refractory (R/R) Hodgkin Lymphoma (HL) Or Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma (sALCL): Preliminary Phase 2 Data For Brentuximab Vedotin 1.8 Mg/Kg In The HL Study Arm. *Blood*. 2013 122:4378.
14. Cheson et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy. *Blood*. 2016 128: 2489-2496.
15. Armstrong et al. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *JCO*. 2009 May 10;27(14):2328-38.
16. Hanly et al. Measuring the societal burden of cancer: the cost of lost productivity due to premature cancer-related mortality in Europe. *Int J Cancer*. 2015 Feb 15;136(4): E136-45.
17. Hudson et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA*. 2013 Jun 12;309(22):2371-2381.