

Experiencia del Grupo Cooperativo GATLA pediátrico en el tratamiento de niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin de Alto riesgo

The GATLA experience in the treatment of pediatric and adolescent patients with High Risk Hodgkin Lymphoma.

David A. Verón

Servicio de Hematología y Oncología Infantil. Hospital Nacional Posadas – Grupo Cooperativo GATLA

davidveronhonc@gmail.com



Avances en
Linfoma de Hodgkin

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 132 - 140
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin pediátrico, Linfoma de Hodgkin de Alto Riesgo, OEPA/COPDAC.

Keywords: Pediatric Hodgkin Lymphoma, High Risk Hodgkin Lymphoma, OEPA/COPDAC

Resumen

A pesar que la mayoría de los niños y adolescentes con reciente diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH) de alto riesgo lograrán la remisión y la cura, esto conlleva el significativo riesgo de toxicidades a largo plazo. La estrategia terapéutica se determina en virtud de la asignación de grupos de riesgo empleando para ello factores de riesgo clínicos predictivos redefinidos luego por la valoración de la respuesta interina al tratamiento. Ningún estudio hasta el momento ha demostrado cuáles son los factores necesarios para identificar los pacientes con el mayor riesgo de recaer y que se beneficiarán con intensificación en la terapia. Después de definir LH de alto riesgo, se revisarán las estrategias actuales para este selecto grupo de pacientes al mismo tiempo que los principales hallazgos en estudios realizados en

pacientes adultos que puedan aplicar a la población pediátrica. Finalmente se expondrá la experiencia del GATLA en el tratamiento de pacientes pediátricos con LH de alto riesgo.

Abstract

Although most of the children and adolescents with newly diagnosed high-risk Hodgkin lymphoma (HL) will achieve remission and cure, this runs the important risk of long term toxicities. The therapy is titrated on the basis of risk group stratification using clinical prognostic factors and then refined through assessment of interim chemotherapy response. No study has clearly demonstrated the factors that are sufficient in identifying the patients at highest risk for relapse that may benefit from therapy intensifi-

cation. After defining pediatric high-risk HL, current strategies for this selected group of patients will be reviewed along with key findings from studies in adults with high-risk HL that are applicable to the

pediatric population. Finally the GATLA experience in the treatment of pediatric patients with high-risk HL will be exposed.

Introducción

La tasa de curación para los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) se sitúa entre las más altas en hemato-oncología pediátrica. La estrategia terapéutica actual de modalidad combinada, basada en el riesgo del paciente y adaptada a la respuesta al tratamiento, permite que la mayoría de los pacientes de todos los grupos de riesgo se curen, incluyendo aquellos con enfermedad de Alto Riesgo (AR). Sin embargo, esta cura conlleva un significativo costo por el riesgo de efectos a largo plazo producidos por la terapia recibida, sobre todo teniendo en cuenta la edad al diagnóstico de nuestros pacientes. Por todo esto, a pesar que el LH en pacientes adultos y pediátricos puede inherentemente ser la misma enfermedad, el elevado riesgo de toxicidades tardías en los pacientes más jóvenes debido a la edad en el momento de exposición, ha permitido efectivamente el desarrollo de estrategias pediátricas específicas para el tratamiento del LH, diferenciándose de aquellas utilizadas en adultos. Estrategias que deben ser conoci-

das por los especialistas que tratan pacientes adultos debido a la población de adolescentes que compartimos. Se define entonces como tratamiento óptimo para LH aquel que está diseñado a medida según el riesgo particular de cada paciente. Pero este concepto implica algunos desafíos por resolver como son: mejorar la definición de factores de riesgo clínicos predictivos, mejorar la definición y estandarizar la forma en la que medimos la respuesta temprana al tratamiento y adaptamos la terapia en función de ella y finalmente incorporar marcadores pronósticos moleculares y genéticos.

¿Pero de qué estamos hablando cuando hablamos de Linfoma de Hodgkin de Alto Riesgo en niños y adolescentes? Si bien la mayoría cuando habla de LH de AR se refiere a la enfermedad en estadio avanzado, esta definición varía considerablemente entre distintos grupos cooperativos pediátricos, e incluso entre distintos protocolos de un mismo grupo cooperativo (**ver tabla I**)⁽¹⁾.

Tabla I

Grupo Cooperativo	Protocolo	Definición de Alto Riesgo
COG	C5942 C59704 P9425/P9426 AHOD0831	IV IIB/IIIB+bulk, IV IIB, IIIB, IV IIIB, IVB
EURONET	GPOH-HD95 GPOH-HD2002; PHL-C1	II _E B, III _E A/B, IIIB, IV
CONSORCIO STANFORD/ ST. JUDE/ DANA FARBER CANCER INSTITUTE	HOD 99 HOD 05 HOD 08	IIB, IIIB, IV

Acordar un consenso en esta definición es importante en virtud que impacta en la elección de la estrategia terapéutica y puede permitir o no, comparar los

resultados logrados por distintos grupos. Pero ningún estudio a la fecha ha demostrado claramente los factores de riesgo suficientes para identificar a los

pacientes con el mayor riesgo de recaer y que obtendrían un beneficio a través de la intensificación de la terapia. Respecto a los factores de riesgo clínicos predictivos, a lo largo de los estudios realizados en pacientes adultos por distintos grupos cooperativos se llegó al consenso acerca del concepto de LH de AR. En pediatría, sin embargo, no contamos hasta el momento con un sistema de estadificación uniforme para determinar el riesgo de un paciente en el momento del diagnóstico como sí cuentan los pacientes adultos a través del IPS (International Prognostic Score) desarrollado por Hasenclever y Diehl en 1998 en un esfuerzo por identificar mejor en el momento del diagnóstico a aquellos pacientes con un pronóstico pobre que se pueden beneficiar con la intensificación de la terapia⁽²⁾.

El IPS está compuesto por siete factores que están asociados significativamente con pronóstico desfavorable cuando se presentan en el momento del diagnóstico: albúmina < 4g/dL, hemoglobina < 10,5 g/dL, sexo masculino, edad > 45 años, estadio IV, leucocitosis > 15000/mm³, linfopenia < 600/mm³ y/o < 8% del recuento de glóbulos blancos. Un estudio evaluó similares factores pronósticos en 320 niños con LH encontrando que el sexo masculino, la enfermedad en estadios IIB, IIIB o IV, el recuento de glóbulos blancos > 11500/mm³ y la hemoglobina < 11g/dL estaban asociados con peor supervivencia libre de eventos (SLE) y supervivencia global (SG) (Smith y col, 2003)⁽³⁾. Recientemente, Cindy Schwartz mostró un estudio del Children's Oncology Group (COG) donde presentó "the Childhood Hodgkin International Prognostic Score" (CHIPS) para predecir supervivencia libre de eventos en niños y adolescentes con LH. El CHIPS está integrado por la enfermedad en estadio IV, fiebre, masa "bulky" mediastinal e hipoalbuminemia junto a la respuesta precoz al tratamiento⁽⁴⁾.

Este score pudo predecir una SLE cercana al 90% para aquellos pacientes con un CHIPS 0 o 1 (N=589) vs. 78% o 62% para aquellos con un CHIPS 2 o 3 respectivamente (N= 141 y 32)⁽⁵⁾. Actualmente este nuevo score está siendo validado por otros grupos cooperativos antes de su adopción uniforme de la misma manera que ocurrió con el IPS en pacientes adultos.

La mayoría de los grupos cooperativos entonces, clasifican hoy a los pacientes como de AR empleando criterios clínicos identificados al diagnóstico,

como el estadio de la enfermedad, la presencia de enfermedad "bulky" y de síntomas B. Pero comparar los resultados de distintos protocolos o grupos cooperativos se complica por el hecho de que la definición de enfermedad "bulky" y de síntomas B tampoco es uniforme y difiere entre grupos cooperativos. Si analizamos la definición actual de pacientes de AR, COG ha restringido este grupo a aquellos con enfermedad en estadio III o IV que presenten concomitantemente síntomas B. El Consorcio EURONET asigna como de AR a los pacientes en estadio II_EB, III_E A/B, IIIB, or IVA/B. Finalmente, el Consorcio integrado por Stanford, Dana Farber y St. Jude Children's Research Hospital definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Según ésta última, para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T <1/3 y <4 regiones nodales involucradas, sin masa "bulky" nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T ≥ 1/3, masa "bulky" nodal y ≥4 áreas nodales involucradas, y estadios IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV. Esta es la definición de grupos de riesgo que adoptó el grupo pediátrico del GATLA en su actual estrategia.

Terapia adaptada a la respuesta:

Hemos aprendido en los últimos años que la definición de AR gana mayor precisión incorporando la valoración de la respuesta interina al tratamiento quimioterápico a través de los cambios anatómicos y funcionales determinados por tomografía computada (TC) y FDG-PET scan respectivamente. El protocolo 8725 llevado a cabo por el entonces Paediatric Oncology Group (POG) fue uno de los primeros estudios clínicos realizados en pacientes de alto riesgo que demostró que la respuesta precoz a la quimioterapia definida como remisión completa luego de 3 meses de terapia estaba asociada con mejor pronóstico (Weiner et al, 1997)⁽⁶⁾. A pesar de que este protocolo empleara drogas que no son consideradas hoy de elección en la primera línea terapéutica en LH en niños y adolescentes ya que incluía melcloretamina, vincristina, prednisona, procarbazona (MOPP) / doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD), la observación de que la SLE

a 5 años era significativamente superior en los rápidos respondedores respecto a aquellos que respondían lentamente (92,7% vs. 76,7%; $P = 0,006$) direccionó de manera importante los ensayos clínicos que vinieron a continuación. Años después, Gallamini y Hutchings en 2007, demostraron en pacientes adultos con LH, que la persistencia de avidéz en el PET luego de 2 ciclos de ABVD es el único factor predictivo significativo de mal pronóstico en un análisis multivariante que incluyó al IPS⁽⁷⁾. Este trabajo llevó luego a tratamientos abreviados omitiendo ciclos de quimioterapia e incluso radioterapia (RT) en los pacientes adultos en virtud de la remisión completa lograda tempranamente. Pero esto último no puede extenderse a niños y adolescentes ya que carecemos al día de hoy de un score pronóstico uniforme como lo es el IPS. Al momento, el consenso para los pacientes pediátricos que responden lentamente es que reciban una intensificación en la terapia. En tanto que en los pacientes pediátricos de AR que responden precozmente al tratamiento no hay hasta hoy evidencia que avale omitir ciclos de quimioterapia y menos aún radioterapia. Será interesante comparar en el futuro dentro del grupo cooperativo GATLA los resultados en los pacientes adolescentes de AR que fueron incluidos en los protocolos para pacientes adultos o pediátricos y que recibieron tratamiento abreviado si tuvieron buena respuesta luego de 3 ciclos de ABVD o tratamiento combinado respectivamente.

Pero aun utilizando la respuesta al tratamiento en la estadificación del riesgo, hay diferencias importantes entre grupos cooperativos en lo que respecta al momento en que debe ser realizada y la forma de definirla. Recientes resultados de un importante estudio fase III del COG sugieren que la respuesta a la quimioterapia evaluada por la combinación de TC y FDG-PET es la mejor forma de identificar y predecir al grupo de pacientes con mayor riesgo de recaer. (Friedman et al, 2010)⁽⁸⁾. Actualmente tanto el COG como el Consorcio EURONET incorporan ambas determinaciones para definir la respuesta en la valoración interina considerando a los pacientes en remisión completa si hay una reducción mayor del 80% del volumen de la masa inicial, y el FDG-PET scan es negativo. La interpretación del estudio FDG-PET en relación al linfoma de Hodgkin se estableció primero en el International Harmonization Project (IHP) del 2007⁽⁹⁾, revisado después en el pri-

mer Workshop internacional de FDG-PET scan interino del 2009 donde se establecieron los criterios de Deauville⁽¹⁰⁾.

Allí los expertos definieron que el criterio de respuesta más importante es la reducción del volumen tumoral, sobre todo cuando analizaban linfomas que no tenían una avidéz tan importante a la FDG que no es el caso del linfoma de Hodgkin. Sin embargo, aunque infrecuente, puede darse el caso de que pacientes con LH se presenten con masas sin avidéz en el PET-TC inicial previo a comenzar el tratamiento. A pesar de los consensos establecidos a la hora de interpretación del FDG-PET/TC scan y la aparición de los criterios de Deauville, la subjetividad inevitable en la interpretación del operador se evidencia en el porcentaje significativo de estudios cuyos informes cambian en la revisión centralizada de imágenes¹¹. Para intentar evitar esto, Hasenclever y colaboradores del Consorcio EURONET publicaron una herramienta de software que permite calcular el qPET. Este concepto se obtiene calculando el cociente entre la máxima captación de la masa residual y la captación promedio del hígado. Así se propuso un método semi-automático para medir la captación residual y la captación fisiológica relevante en orden para definir el valor de qPET que se constituye como extensión del score de Deauville en una escala continua y nos permite investigar la distribución de la respuesta en una población numerosa de pacientes. Esta novedosa herramienta necesita ser validada a través de distintos estudios clínicos en niños y adolescentes⁽¹²⁾.

El concepto importante a resaltar es que cualquier nódulo sospechoso en la valoración, cuya respuesta no puede ser determinada categóricamente por imágenes y su positividad o no tiene implicancias terapéuticas, debe ser biopsiado en la medida de las posibilidades.

Marcadores pronósticos moleculares y genéticos:

Existe un gran interés actualmente acerca de la posibilidad de que, de la misma manera que sucede en otras enfermedades malignas pediátricas como la leucemia linfoblástica aguda y el neuroblastoma, puedan encontrarse en LH marcadores biológicos que permitan mayor exactitud en la estadificación del riesgo más allá de los factores de riesgo clínicos. Se han descrito marcadores asociados con la evolución clínica de pacientes adultos⁽¹³⁾, pero ninguno

ha tenido hasta el momento la fuerza suficiente de la evidencia como para impactar modificando el manejo clínico de los pacientes. En parte, esto es debido a la falta de validación en cohortes independientes de pacientes. Así se han mencionado en pacientes adultos: el porcentaje de macrófagos CD68+ en el microambiente celular del LH que se relaciona de manera inversamente proporcional con el pronóstico (Steidl y col, 2010)⁽¹⁴⁾, la activación de la vía NF-kB con la rápida respuesta al tratamiento (Horton y col, 2010)⁽¹⁵⁾ y la velocidad de reducción de los niveles séricos de TARC (thymus and activation-regulated chemokine) que se correlacionan con la actividad de la enfermedad⁽¹⁶⁾. Estos factores están siendo validados hoy en grupos pediátricos.

Definidos los pacientes con LH de AR, ¿cuál es la mejor estrategia terapéutica para ellos?

Si analizamos en primer lugar el rol de la RT, considerando el paradigma actual de lograr disminuir el costo de curación y los problemas relacionados con la RT para los pacientes con LH pediátricos y adolescentes, a lo largo de los años se buscó disminuir el volumen irradiado, la dosis de radiación y combinar la RT con quimioterapia agresiva pasando de RT sobre campos extendidos (EFRT) a RT sobre campos comprometidos (IFRT). Sin embargo, luego de una década de experiencia en el tratamiento de niños con LH tratados con bajas dosis de IFRT (15-25.5 Gy) y quimioterapia, Sarah Donaldson de Stanford publicó en 2009 que el riesgo de segundas neoplasias aún estaba presente⁽¹⁷⁾. En el futuro quizá la RT esté solamente dirigida a los ganglios comprometidos. Esta estrategia presentada por el European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group y el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, permanece bajo investigación, aunque están emergiendo datos clínicos iniciales. Este enfoque define el volumen de tratamiento mediante el uso del PET/TC al debut, el cual se obtiene con el paciente posicionado de manera similar a la posición que se usará durante la RT. El volumen final de tratamiento solo incluye los ganglios inicialmente comprometidos con un margen típico de 2 cm y requiere un trabajo interdisciplinario desde un comienzo entre imagenólogos, radioterapeutas y hemato-oncólogos⁽¹⁸⁾. Lo cierto es que cuando revisamos el rol de la radioterapia adyuvante, éste ha sido demostrado en la mayoría de los estudios

para pacientes pediátricos con LH de Ato Riesgo. Excepto un trabajo holandés realizado en 1984 con drogas que ya no utilizamos y cuyos resultados no han podido reproducirse⁽¹⁹⁾, el resto de los grupos cooperativos incluyendo los grupos americano y alemán han evidenciado una caída en la SLE en los pacientes con LH de AR cada vez que han intentado omitir la RT^(20,21,22). Por ello, hasta el momento no hay evidencia que justifique omitir la RT en el tratamiento. Actualmente en el marco de estudios de investigación se está buscando dilucidar si el perfil de toxicidad es más favorable intensificando los esquemas de quimioterapia versus IFRT adyuvante y si esto no impacta en la sobrevida libre de enfermedad. Lo que si se advierte es que se deberá determinar con la mayor precisión posible quienes son los pacientes con LH de AR candidatos a omitir la RT ya que entre los pacientes que más se perjudicaron en las experiencias previas cuando se ha querido omitir la RT se encuentran los pacientes con LH clásico escleronodular.

A la hora de analizar el rol de la quimioterapia, surge sin duda la necesidad de contar con algo más que el ABVD para pacientes con LH de AR, ya que desafortunadamente un 30% de los pacientes con enfermedad avanzada experimentará progresión o recaída a pesar del ABVD. Más allá del consenso mundial de que la procarbazona debe evitarse en los esquemas de primera línea para LH en niños y adolescentes por la elevada toxicidad reproductiva que conlleva, el riesgo de segundas neoplasias del BEACOPP no lo convierte en la opción al ABVD en el universo pediátrico. Es más, el valor del esquema BEACOPP respecto al ABVD fue establecido en un estudio clínico randomizado conducido por la EORTC y presentado en ASCO en 2012 que halló para pacientes adultos una sobrevida equivalente para cualquiera de los dos esquemas aunque el BEACOPP registró mayor toxicidad⁽²³⁾. Por otra parte el régimen STANFORD V ya había demostrado no ser superior al ABVD para pacientes de AR e incluye drogas como las mostazas nitrogenadas que hemos intentado dejar en el pasado⁽²⁴⁾. En esta búsqueda, el Pediatric Oncology Group llevó a cabo un ensayo de terapia adaptada al riesgo y a la respuesta precoz al tratamiento, utilizando ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido-prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estadio avanzado y desfavorable combinado con IFRT. Los

hallazgos principales fueron que la SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC, respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación permitiendo reducir la exposición a la quimioterapia en 63%. Lo más importante de la experiencia norteamericana fue que con un esquema diferente al AVBD y sin mayor toxicidad se logró superar la SLE previamente esperada para pacientes del AR⁽²⁵⁾. El grupo pediátrico alemán GPOH-HD mientras tanto, sustituyó en una primera parte en los varones, la procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) y por dacarbazina en la combinación COPP (COPDAC) logrando una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA-COPP y este resultado se relacionó además con un riesgo más bajo de

toxicidad gonadal (empleando una dosis acumulada de etopósido de 1250 mg/m² lejos de la dosis leucemogénica de 2000 mg/m²) y ningún caso de leucemia secundaria fue registrado. En una segunda parte debido a la superposición de los resultados obtenidos en niñas y varones se universalizó el régimen OEPA-COPDAC para todos los pacientes pediátricos obteniéndose una sobrevida libre de progresión a 5 años de 87,4+/-2,2% y una sobrevida libre de eventos a 5 años de 86,9+/-2,3%. A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de una terapia adaptada al riesgo y la SLE lograda con sus estrategias actuales que supera a la esperada con ABVD con un perfil de toxicidad más favorable como se puede observar en la tabla de dosis acumulativas (**Tabla II**).

Tabla II (unidades expresadas en mg/m²)

	ABVD	BEACOPP	STANFORD V	OEPA/ COPDAC	ABVE/PC 5 CICLOS
ADRIAMICINA	300	280	150	160	300
BLEOMICINA	120	80	30	-	75
VINBLASTINA	72	-	36	-	-
DACARBAZINA	4500	-	-	3000	-
MECLORETAMINA	-	-	18	-	-
VINCRISTINA	-	12	9	21	14
VP-16	-	4800	360	1250	1875
PREDNISONA	-	4480	2800	3920	4480
PROCARBAZINA	-	5600	-	-	.
CICLOFOSFAMIDA	-	9000	-	4000	4000

En Argentina, el Grupo Cooperativo GATLA tiene una experiencia de más de 46 años desarrollando estudios cooperativos para el tratamiento de los linfomas. En todo este tiempo, el trabajo cooperativo y la inclusión de pacientes en protocolos de investigación clínica han permitido mejorar progresiva y sostenidamente los resultados en Argentina. Des-

de su creación en 1967, 1110 pacientes pediátricos han sido registrados en 7 protocolos consecutivos.²⁶ Inicialmente eran incluidos en protocolos diseñados tanto para pacientes adultos como pediátricos. Desde 1996 se diseñaron estrategias exclusivamente pediátricas. La experiencia 7-P-HD-96 incluyó 351 pacientes. Los pacientes con LH de AR recibieron

COPP-ABV x 6 + IFRT (enfermedad voluminosa y respuesta parcial: 20/25 Gy según la edad) logrando una SLE a 5 años de 67% y SG a 5 años de 85%. En 2010 se estableció según el protocolo EHP- 10 que los pacientes del AR debían recibir 6 ciclos de ABVD + IFRT (30 Gy). El reclutamiento de pacientes en esta última experiencia fue escaso debido a oposición de los investigadores a tratar a los pacientes con una estrategia que conlleva una tasa de recaídas y progresión del 30% por lo que se cerró precozmente. Recientemente iniciamos un trabajo de cooperación internacional con St. Jude Children's Research Hospital adoptando la estrategia OEPA/COPDAC en el protocolo 11-EHP-12 cuyas características más importantes son: haber recuperado el consenso en el Grupo, ser accesible, no poseer procarbazona, seguir los estándares internacionales, proponer menos radioterapia que las experiencias previas y contar con consultores internacionales. Se proponen como objetivos: eliminar la necesidad de radioterapia en pacientes de bajo riesgo, disminuir la necesidad de radioterapia en pacientes de riesgo intermedio y mejorar la SLE y SG en pacientes del alto riesgo. Los criterios de inclusión son sencillos: diagnóstico histológicamente confirmado de LH, sin terapia previa, edad menor a 19 años y serología negativa para VIH. Los pacientes con LH y AR reciben 2 ciclos de OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, y doxorubicina) y 4 ciclos de COPDAC (ciclofosfamida, vincristina, prednisona, y dacarbazina) seguidos de IFRT. La dosis de IFRT según la respuesta luego de 2 ciclos de OEPA es 20 Gys si la remisión es completa (RC) o 25 Gys si la remisión es parcial (RP). Fueron elegibles todos los pacientes con estadio IIB, IIIB y IV con diagnóstico confirmado histológicamente de LH a partir de noviembre de 2012. Hasta Julio de 2015 ingresaron 54 pacientes, todos fueron evaluables. Sexo: V/M: 35/18 (V:66,6%). La media de edad: 12 años (rango 4-18). Histopatología: esclerosis nodular (65,8%), celularidad mixta (24,4%), rico en linfocitos (2,4%), depleción linfocitaria (2,4%) y predominio linfocítico nodular (5%). Estadio: II B: 24,4%, III B: 26,8%, IVB: 34%, IVA: 14,8%. Valoración interina por PET/TC: 80%. Remisión completa (RC) luego del segundo OEPA: 76%. Con una mediana de seguimiento de 16 meses: 3 recaídas (2 tempranas, 1 tardía), 1 respuesta nula, 2 muertes (una por toxicidad y otra por causa no relacionada al tratamiento

al inicio de la introducción del régimen terapéutico en el Grupo). El régimen OEPA/COPDAC ha sido bien tolerado con una toxicidad aceptable. La temprana muerte en inducción por toxicidad no volvió a ocurrir una vez que los investigadores se familiarizaron con el tratamiento. Esperamos mejorar la SLE para pacientes con LH de AR con este protocolo respecto a nuestra experiencia previa, sin embargo y pesar que es necesario un tiempo mayor de seguimiento, se evidencia una tendencia que supera a la experiencia precedente para los pacientes del AR.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 157 (1): 3-13.
2. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1506-1514.
3. Smith RS, Chen Q, Hudson MM., Link MP, Kun L, Weinstein H, Billett A, Marcus KJ, Tarbell NJ and Donaldson SS. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 2026-2033.
4. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2009; 114 (10): 2051-9.
5. Program: Oral and Poster Abstracts Session: 621. Hodgkin Lymphoma - Biology, excluding Therapy: Poster III Monday, December 12, 2011, 6:00 PM-8:00 PM Hall GH (San Diego Convention Center).

6. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, Marcus RB, Cantor A, Gieser PW, Ternberg JL, Behm FG, Wharam MD, Chauvenet AR. Randomized study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IV Hodgkin's disease in pediatric patients. A Pediatric Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology* 1997; 15: 2769–2779.
7. Gallamini A, Hutchings M et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-Dglucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 3746–3752.
8. Friedman DI, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald TJ, De Alarcon PD, Chen AR, Hutchison R, Ehrlich P, Koberinsky NL, Higman M, Hogan S, Roll, Trippett T and Schwartz C. AHOD0031: a phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2010; 116:abstract, 766.
9. Cheson BD et al. International Harmonization Project on lymphoma: revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25: 579–586.
10. Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1257–60.
11. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin Lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trial? *Blood* 2012; 120: 4913-4920.
12. Hasenclever D et al. qPET – a quantitative extension of the Deauville scale to assess response in interim FDG-PET scans in lymphoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:1301–1308
13. Steidl, C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 1812–1826.
14. Steidl C et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2010; 362: 875–885.
15. Horton TM et al. Coordinate regulation of NF- κ B subunit expression in pediatric Hodgkin lymphoma patients with rapid early response to therapy, but not slow early response to therapy. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: abstract 2680.
16. Plattel W et al. Mid-treatment plasma levels of thymus activated and regulated chemokine (TARC) predict treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma patients. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2010; 116: abstract 748.
17. O'Brien MM, Donaldson SS, Whittemore M et al. Second malignant neoplasms among survivors of pediatric Hodgkin disease treated with low dose radiation (15-25.5 Gy) and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:519s.
18. Girinsky T et al. Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines. *Radiother Oncol* 2006; 79 (3): 270-7.
19. Hakvoort-Cammel FG et al. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-Protocol. *Pediatric Blood and Cancer* 2004; 43: 8–16.
20. Schellong G et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian Multicenter Trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1999; 17: 3736–3744.
21. Mauz-Koerholz, C et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 3680–3686.

22. Nachman JB et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2002; 20: 3765–3771.
23. Carde PP et al. ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles \geq baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma: First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial. ASCO Annual Meeting 2012. Abstract 8002. Presented June 2, 2012.
24. Gordon L et al. A randomized phase III trial of ABVD vs Stanford V +/- radiation therapy in locally extensive and advanced stage Hodgkin's Lymphoma: an intergroup study coordinated by the ECOG. *Blood* 2010; 116:185, abstract 415.
25. Schwartz CL et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2010, 114, 2051–2059.