



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

# PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMA HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA

# **PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMA HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES**

República Dominicana  
Septiembre, 2024



© Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

**Título original:**

Protocolo de Manejo de Linfoma Hodgkin en Niños, Niñas y Adolescentes

**Coordinación editorial**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico**

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

**eISBN:** 978-9945-644-68-5

**Primera Edición**

Septiembre 2024

Santo Domingo, República Dominicana

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**

Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**

Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**

Viceministro de Salud Colectiva

**Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**

Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Licda. Raysa Bello Arias de Peña**

Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**

Viceministro de Salud Pública

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia Milagros Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos  
**Lic. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **SOCIEDAD DOMINICANA DE HEMATOLOGÍA**

**Dra. Wendy C. Gómez García.** Gerente Centro Oncológico Pediátrico, Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) & Coordinadora Unidad de Oncología Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Dominga Reyes.** Hematóloga Peditra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Wendy P. García Calderón.** Hematóloga-Pediatra, Hospital Regional Infantil Dr. Arturo Grullón

**Dra. Gladis Paulino.** Hematóloga Peditra, Hospital General Plaza de la Salud (HGPS)

**Dra. Leyri Jorge.** Onco-hematóloga Peditra, Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Omageline Taveras Rodríguez.** Oncóloga Peditra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Margarita Montero.** Hemato-Oncóloga Peditrica, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

## **ASESORÍA METODOLÓGICA SANITARIA Y DE VIABILIDAD JURÍDICA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora técnico legal

**Dra. Ibsen Veloz Suárez.** Encargada del Departamento de Reglamentación Sanitaria

**Dra. Madhelin L. Delgado Habot.** Analista de documentación sanitaria

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de documentación

## RESOLUCIÓN MINISTERIAL



### MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

#### **Resolución Núm. 0017-2024.**

**Que pone en vigencia los Documentos Normativos y Técnicos Sanitarios para Diversos Eventos Clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, Institución Estatal organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de la Administración Pública No. 247-12, G.O.Núm.10691, del catorce (14) de agosto del año dos mil doce (2012) y la ley General de Salud No. 42-01, de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001), debidamente provista de su Registro Nacional de Contribuyente (RNC) Núm. 401007398, con domicilio y asiento social principal en la avenida Héctor Homero Hernández Vargas, esquina avenida Tiradentes, ensanche la Fe, debidamente representado por el Ministro **Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la cédula de identidad y electoral No. 001-0974857-4, médico de profesión, con domicilio y residencia en esta ciudad de Santo Domingo, Distrito Nacional.

**Considerando (1):** Que la rectoría del Sistema Nacional de Salud está a cargo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, y sus expresiones territoriales, locales y técnicas. Esta rectoría será entendida como la capacidad política del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS), de máxima autoridad nacional en aspectos de salud, para regular la producción social de la salud, dirigir y conducir políticas y acciones sanitarias, concertar intereses, movilizar recursos de toda índole, vigilar la salud y coordinar acciones de las diferentes instituciones públicas y privadas y de otros actores.

**Considerando (2):** Que los Ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo. g

**Considerando (3):** Que la Ley General de Salud No. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social No. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, las cuales son asignadas al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (4):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (5):** Que una de las funciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como ente rector del sector salud, establecidas por la Ley General de Salud No. 42-01, es la de formular todas las políticas, medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes.

**Considerando (6):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (7):** Que es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Considerando (8):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**Considerando (9):** Que, el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (10):** Que, la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**Vista:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha del 13) de junio de 2015.

**Vista:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha 14 de agosto del 2012.

**Vista:** La Ley General de Salud, No.42-01 del 8 de marzo de 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, N0. 87-01 de fecha 8 de mayo del 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, No. 1-12 de fecha 25 de enero del 2012.

**Vista:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, No. 166-12 del 19 de junio de 2012.

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, No. 123-15 de fecha 16 de julio de 2015.

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Visto:** El Decreto No. 434-07, que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, de fecha 18 de agosto del 2007.

**En virtud de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud, dicto la siguiente:**

**RESOLUCIÓN**

**Primero:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**Segundo:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Normas Generales para la Implementación de la Revista Dominicana de Salud
2. Manual Operativo de la Dirección de Inmunoprevenibles por Vacuna
3. Guía para comunicación sobre Vacunación Segura
4. Manual Integrado de supervisión Monitoreo y Evaluación
5. Procedimientos de cuidados de enfermería en la canalización umbilical
6. Procedimientos de cuidados en personas viviendo con diabetes y enfermedad periodontal
7. Protocolo de atención para cirugía de reconstrucción mamaria con implantes y expansores tisulares
8. Protocolo de atención sobre criterios de seguridad en cirugía plástica de liposucción
9. Protocolo de manejo de Linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
10. Protocolo de manejo de Linfomas No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
11. Protocolo de Manejo de Linfoma Hodgkin en adultos
12. Protocolo de Manejo de la Otitis Media Aguda
13. Guía para el llenado y uso correcto de la Cedula de Salud del niño y la niña menor de 5 años
14. Guía de Atención de las embarazadas con VIH en la República Dominicana (Actualización)

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Tercero:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**Cuarto:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**Quinto:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONGs.

**Sexto:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información a publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

En Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, a los catorce (14) días del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro (2024).

  
**Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

## CONTENIDO

SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	11
0. INTRODUCCIÓN.....	12
1. OBJETIVO.....	13
1.1 Objetivos específicos.....	13
2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS.....	13
3. USUARIOS DEL PROTOCOLO.....	13
4. POBLACIÓN DIANA.....	13
5. CIE-10.....	13
6. DEFINICIÓN.....	13
6.1 Epidemiología de la enfermedad.....	14
7. HISTORIA CLÍNICA.....	14
7.1 Antecedentes y examen físico.....	14
7.2 Síntomas sistémicos.....	15
8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO.....	15
8.1. Evaluación diagnóstica.....	15
8.1.1 Laboratorio.....	15
8.2. Estadiaje.....	17
8.2.1 Estratificación del riesgo.....	18
8.2.2 Designaciones aplicables a cualquier etapa <sup>82</sup> .....	18
8.3 Patología.....	19
9. TRATAMIENTO.....	22
9.1. Plan de Tratamiento.....	23
9.1.1 Esquema terapéutico en el Grupo 1 (Bajo Riesgo) <sup>85</sup> .....	23
9.1.2 Esquemas de tratamiento por grados de malignidad.....	23
9.1.3 Esquemas para pacientes de Riesgo Alto.....	24
9.1.4 Esquemas para pacientes con Linfomas CD 20 positivos.....	27
10. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	35
11. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y LA FAMILIA.....	36
12. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	36
13. ALGORITMOS.....	37
14. INDICADORES.....	39
BIBLIOGRAFÍA.....	40

## SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>AR</b>	Alto Riesgo
<b>ABVD</b>	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina
<b>BEACOPPesc</b>	Sulfato de bleomicina, fosfato de etopósido, clorhidrato de doxorubicina, ciclofosfamida, sulfato de vincristina, clorhidrato de procarbazona y prednisona en dosis escaladas
<b>BR</b>	Bajo Riesgo
<b>BO</b>	Biopsia Ósea
<b>CM</b>	Celularidad Mixta
<b>CTR</b>	Quimioterapia
<b>DL</b>	Depleción Linfocitaria
<b>EN</b>	Esclerosis Nodular
<b>EORTC</b>	Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (por sus siglas en inglés)
<b>FIL</b>	Fundación Italiana de Linfoma
<b>FR</b>	Falta de Respuesta
<b>GHSg</b>	Grupo alemán de estudio Hodgkin (por sus siglas en inglés)
<b>ISRT</b>	Radioterapia de sitios involucrados (por sus siglas en inglés)
<b>LDH</b>	Lactato Deshidrogenasa
<b>LH</b>	Linfoma de Hodgkin
<b>LHPLNL</b>	linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos nodulares
<b>LYSA</b>	Asociación de Estudios de Linfomas (por sus siglas en inglés)
<b>MO</b>	Medula Ósea
<b>PE</b>	Progresión de Enfermedad
<b>PET</b>	Tomografía de Emisión de Positrones (por sus siglas en inglés)
<b>RC</b>	Respuesta Completa
<b>RI</b>	Riesgo Intermedio
<b>RL</b>	Rico en linfocitos
<b>RP</b>	Respuesta Parcial
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SPD</b>	Suma del producto de los diámetros
<b>TAC (TC)</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>OEPA</b>	Protocolo o régimen de aplicación de OEPA (por sus siglas en inglés) Incluye los medicamentos sulfato de vincristina (Oncovin), etopósido, prednisona y clorhidrato de doxorubicina (Adriamicina)
<b>VES</b>	Velocidad de Eritrosedimentación

## **0. INTRODUCCIÓN**

El linfoma de Hodgkin, también llamado enfermedad de Hodgkin, es un tipo de cáncer que se produce en los tejidos linfáticos.

Este protocolo pretende compilar todo lo relacionado a la fisiopatología, la presentación clínica, el diagnóstico histopatológico, las modernas técnicas de investigación, las más recientes estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo y el uso, así como el efecto de nuevos medicamentos.

En un intento por reducir las complicaciones, las estrategias de tratamiento actuales aplican principios de estratificación del riesgo inicial basados en ciertos factores del hospedador y del tumor para ayudar a asignar a los pacientes el grupo de riesgo apropiado y adaptar la terapia según la respuesta a la quimioterapia (CTR). La radioterapia (RT) solo se administra a ciertos grupos de pacientes que mostraron una respuesta subóptima a la CTR.

Finalmente, por lo antes expuesto, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en colaboración con la Sociedad Dominicana de Hematología, ponen a su disposición esta valiosa herramienta, misma que servirá para estandarizar el manejo y las prestaciones vinculadas al diagnóstico y tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH).

## 1. OBJETIVO

Disponer de un protocolo a nivel nacional para el tratamiento del LH, estableciendo medidas de soporte destinadas a evitar o disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad o a su tratamiento, contribuyendo a reducir la mortalidad.

### 1.1 Objetivos específicos

- Realizar la estratificación del riesgo para proporcionar terapia correspondiente.
- Disminuir el riesgo de recaída, toxicidad y secuelas secundarias a quimioterapéuticos antineoplásicos.
- Eliminar la tasa de abandono en pacientes diagnosticados con la enfermedad bajo tratamiento, con fines curativos.

## 2. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS

- Milovic V, Shanley C, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento; 2023. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_2023.asp](https://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2023.asp)
- Amil B, Nacional Z, BAZNAS, et al. Guía Linfomas 2020. J Chem Inf Model. 2020;21(1):1-9.

## 3. USUARIOS DEL PROTOCOLO

El abordaje del LH deberá realizarse por un equipo multidisciplinario compuesto por:

- Médicos Hematólogos y Oncólogos
- Radioterapeutas
- Patólogos
- Radiólogos
- Cirujanos oncólogos pediátricos
- Cirujanos pediátricos
- Pediatras

## 4. POBLACIÓN DIANA

Pacientes entre 0 y 17 años con diagnóstico de LH.

## 5. CIE-10

C81 Enfermedad de Hodgkin<sup>5</sup>

## 6. DEFINICIÓN

Es un cáncer del tejido linfático. Este tejido se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y el tejido linfoide asociado a mucosas.<sup>1</sup>

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia linfoproliferativa B clonal, potencialmente curable. Su distribución de incidencia etaria se sitúa mayoritariamente en el adolescente y adulto joven (entre los 15 y los 30 años).<sup>1</sup>

## 6.1 Epidemiología de la enfermedad

El linfoma de Hodgkin (LH, anteriormente llamado enfermedad de Hodgkin) es un cáncer que representa aproximadamente el 7% de los cánceres infantiles y el 1% de las muertes por cáncer infantil en los Estados Unidos<sup>1</sup>. La incidencia varía según la edad, de modo que el LH es extremadamente raro en los lactantes, pero es el cáncer infantil más común en el grupo de edad de 15 a 19 años. Los niños y adolescentes con LH tienen una supervivencia a cinco años del 95% desde el 2018, en comparación con una supervivencia del 81% a principios de la década de 1970<sup>2</sup> cuando comenzaron a ser medidos estos datos.<sup>1</sup>

La incidencia general de LH en adolescentes es mayor en mujeres que en hombres (proporción de hombres a mujeres de 0,8:1) sin embargo, en los niños menores de 15 años tienen una mayor incidencia de hasta cinco veces más en los niños que en las niñas. La incidencia de LH es similar entre los niños blancos y afroamericanos menores de 10 años, pero aumenta entre los niños blancos en comparación con los afroamericanos mayores de 10 años (proporción de 1,4:1).<sup>4</sup>

## 7. HISTORIA CLÍNICA

### 7.1 Antecedentes y examen físico

Los síntomas y signos de presentación comunes incluyen linfadenopatías, molestias sistémicas y masa mediastínica. Los resultados de los estudios de grupos cooperativos muestran que del 80 al 85% de los pacientes pediátricos con LH se presentan sólo con compromiso de los ganglios linfáticos y/o esplénico (estadios I a III)<sup>6</sup>. Los restantes tienen compromiso del hígado, pulmón o médula ósea y están en estadio IV.

Linfadenopatía: la mayoría de los niños (80%) con LH presentan linfadenopatía indolora, generalmente cervical, supraclavicular, axilar o con menos frecuencia, inguinal. Los ganglios linfáticos afectados suelen sentirse gomosos y más firmes que la adenopatía inflamatoria y pueden ser sensibles a la palpación si han crecido rápidamente. Las "linfadenopatías voluminosas" (agregados de ganglios linfáticos  $\geq 6$  cm de diámetro) se consideran en la estratificación del riesgo para el tratamiento.<sup>82</sup>

Masa mediastínica: hasta el 75% presentan masa mediastínica en la radiografía de tórax al diagnóstico. Son más comunes entre los niños mayores de 12 años, y aproximadamente el 30% presentan masas mayores de un tercio del diámetro de la cavidad intratorácica. Esta enfermedad mediastínica "voluminosa" puede causar disfagia, disnea, ortopnea, tos, estridor o síndrome de la vena cava superior.

Los niños con LH intratorácico rara vez pueden presentar osteoartropatía hipertrófica, caracterizada clínicamente por dedos en palillo de tambor y periostosis dolorosa de los huesos tubulares.<sup>3,7,8</sup>

## 7.2 Síntomas sistémicos

Pueden presentar síntomas sistémicos inespecíficos como son: fatiga, anorexia y pérdida de peso.<sup>82</sup>

La fiebre ( $>38,0$  °C), los sudores nocturnos abundantes y la pérdida de peso (pérdida  $\geq 10\%$  en los seis meses anteriores al diagnóstico), clasificados como síntomas "B", tienen implicaciones importantes para la estadificación y el pronóstico.<sup>82</sup>

Como en los adultos, se han descrito el prurito y el dolor inducido por el alcohol, que normalmente se resuelven con tratamiento.

Otros: puede haber agrandamiento hepático y/o esplénico en pacientes con LH en estadio avanzado.

En raras ocasiones, los pacientes presentan trastornos autoinmunitarios como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia o neutropenia.<sup>3,7,8</sup>

## 8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

### 8.1. Evaluación diagnóstica

Es obligatoria una evaluación completa de los pacientes con sospecha de LH antes de comenzar el tratamiento. El objetivo es evaluar la extensión de la enfermedad, determinando el estadio clínico y patológico, para de esta manera tomar decisiones sobre el tratamiento y el pronóstico.

Historia clínica: la evaluación de rutina de un paciente con sospecha de LH debe incluir una historia clínica completa, con énfasis en síntomas constitucionales como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, infecciones previas, exposición familiar a toxinas y riesgos laborales de los padres, así como evidencia de inmunodeficiencias subyacentes y cáncer familiar, incluido el linfoma de Hodgkin.

Examen físico: un examen físico completo incluye la evaluación de la salud general, la medición de la altura y el peso, y la documentación del tamaño y la ubicación de la linfadenopatía, el tamaño del hígado y el bazo, las infiltraciones cutáneas, los hallazgos pulmonares y los signos neurológicos. Las amígdalas, la base de la lengua y la nasofaringe (es decir, el anillo de Waldeyer) deben incluirse en esta evaluación.<sup>82</sup>

#### 8.1.1 Laboratorio

- Hemograma
- Velocidad de Eritrosedimentación (VES)
- Función hepática (bilirrubinas: directa e indirecta, Transaminasas oxalacética y pirúvica, gama-glutamil transferasa)
- Función renal (creatinina, nitrógeno ureico, uroanálisis)
- Fosfatasa alcalina
- Lactato Deshidrogenasa (LDH) sérica

### 8.1.2 Gabinete imágenes

El objetivo de las imágenes es definir la extensión de la enfermedad y guiar la biopsia de tejido. Deben obtenerse los siguientes estudios:

- Radiografía de tórax (anteroposterior y lateral): proporciona información inmediata sobre las estructuras intratorácicas, la extensión de la afectación mediastínica y la permeabilidad de las vías respiratorias.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) (ya sea como PET/CT integrado o como estudio de PET separado), es más sensible para detectar tanto la enfermedad nodular como la difusa, y puede ser más sensible que la biopsia de médula ósea para detectar la afectación de la misma.<sup>9,10</sup>
- En ausencia de PET/CT se plantean otros estudios de TAC contrastados que incluyan las medidas de las lesiones encontradas, y que proporcionan información sobre los sitios extraganglionares de la enfermedad, incluido el parénquima pulmonar, la pared torácica, pleura y pericardio. 3,8 A continuación los estudios:
  - ✓ TAC de cuello
  - ✓ TAC de tórax
  - ✓ TAC de abdomen y pelvis
- La resonancia magnética de cuello, tórax, abdomen y pelvis con gadolinio.
- Ecocardiograma antes de iniciar la terapia y al final de esta.
- Funcionalidad endocrinológica de base.
- Funcionalidad respiratoria.
- Biopsia de Médula ósea bilateral (Cresta iliaca postero-superior) en todo paciente con síntomas B no importando estadio.
- Gammagrafía ósea (en niños con sospecha de metástasis óseas).
- Biopsia de ganglio linfático y/o de lugar donde se sospeche enfermedad. Se utiliza uno de los siguientes tipos de biopsia:
  - ✓ Biopsia por escisión: extracción completa de un ganglio linfático.
  - ✓ Biopsia por incisión: extracción de parte de un ganglio linfático.
  - ✓ Biopsia por punción con aguja gruesa: extracción de tejido de un ganglio linfático mediante una aguja ancha.<sup>11</sup>

**Nota:** al inicio no se realizará en ningún paciente laparotomía exploratoria ni linfangiografía.

## Criterios de riesgo y pronóstico

El tratamiento y el pronóstico se basan en el estadio de la enfermedad, tal como lo define actualmente el sistema de estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds.

### 8.2. Estadiaje

**Tabla 1. Clasificación de Lugano para la estadificación de linfomas (derivada de la estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds)**

<b>Etapa I</b>	Afectación de una sola región de los ganglios linfáticos (p. Ej., Cervical, axilar, inguinal, mediastínico) o estructura linfoide como el bazo, el timo o el anillo de Waldeyer.
<b>Etapa II</b>	Afectación de 2 o más regiones de ganglios linfáticos o estructuras de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma. Los ganglios hiliares deben considerarse "lateralizados" y, cuando están afectados en ambos lados, constituyen una enfermedad en estadio II. A los efectos de definir el número de regiones anatómicas, se considera que toda enfermedad ganglionar dentro del mediastino es una única región ganglionar y la afectación hilar constituye un sitio adicional de afectación. El número de regiones anatómicas debe indicarse mediante un subíndice (p. Ej., II-3).
<b>Etapa III</b>	En los ganglios linfáticos, el bazo o ambos y a ambos lados del diafragma: Afectación de las regiones de los ganglios linfáticos o las estructuras linfoides en ambos lados del diafragma. Este se puede subdividir en estadio III-1 o III-2: el estadio III-1 se usa para pacientes con afectación del bazo o de los ganglios hiliares, celíacos o porta esplénicos; y el estadio III-2 se usa para pacientes con compromiso de los ganglios paraaórticos, ilíacos, inguinales o mesentéricos. El linfoma de Hodgkin se encuentra en áreas de ganglios linfáticos a ambos lados (superior e inferior) del diafragma (III). <sup>90</sup> El linfoma de Hodgkin se encuentra en los ganglios linfáticos que están por encima del diafragma, y en el bazo. <sup>90</sup>
<b>Etapa IV</b>	El linfoma de Hodgkin se ha propagado ampliamente a por lo menos un órgano fuera del sistema linfático, como el hígado, la médula ósea, o los pulmones. <sup>90</sup> Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos extraganglionares o tejido más allá del designado "E", con o sin compromiso asociado de los ganglios linfáticos.
Todos los casos se subclasifican para indicar la ausencia (A) o la presencia (B) de los síntomas sistémicos de fiebre inexplicable significativa, sudores nocturnos o pérdida de peso inexplicable superior al 10% del peso corporal durante los 6 meses anteriores al diagnóstico.	

La designación "E" se refiere a extensión contigua extraganglionar (es decir, enfermedad extraganglionar proximal o contigua) que puede incluirse dentro de un campo de irradiación apropiado para enfermedad ganglionar de la misma extensión anatómica. La enfermedad extraganglionar más extensa se denomina estadio IV.

Enfermedad voluminosa: una sola masa ganglionar, en contraste con múltiples ganglios más pequeños, de 10 cm o 1/3 del diámetro transtorácico en cualquier nivel de las vértebras torácicas según lo determinado por TC; registre la medición más larga por tomografía computarizada. El término "X" (utilizado en el sistema de estadificación de Ann Arbor) ya no es necesario.

El subíndice "RS" se utiliza para designar la etapa en el momento de la recaída.

**Adaptado de:** Protocolo Centroamericano de Linfoma de Hodgkin <sup>85</sup> y American Cancer Society. <sup>(90)</sup>

### **8.2.1 Estratificación del riesgo**

Se utiliza un enfoque de tratamiento adaptado al riesgo, según el estadio de la enfermedad y la presencia o ausencia de enfermedad voluminosa. Tenga en cuenta que, para los niños, un conglomerado ganglionar  $\geq 6$  cm se considera enfermedad de bulky.

Se utiliza el enfoque, basado en los criterios del Children's Oncology Group:

- Enfermedad de bajo riesgo: enfermedad no voluminosa en estadio IA o IIA
- Enfermedad de riesgo intermedio: enfermedad en estadio IB o IIB sin masa; enfermedad voluminosa en estadio IA o voluminosa en estadio IIA; estadio IIAE y estadio IIIA, independientemente del volumen
- Enfermedad de alto riesgo: estadio IIB con enfermedad a granel, estadio IIIB o estadio IV

Los pacientes con LH con predominio de linfocitos nodulares parecen tener un mejor pronóstico y requieren una consideración específica. Para todos los grupos de riesgo, la elección entre los regímenes con resultados equivalentes se basa en gran medida en la experiencia del médico, la preferencia del centro de cáncer y las toxicidades esperadas.<sup>12,13</sup>

### **8.2.2 Designaciones aplicables a cualquier etapa <sup>82</sup>**

A. Sin síntomas.

B. Fiebre (temperatura  $>38,0$  °C); sudores nocturnos abundantes, pérdida inexplicable de  $>10\%$  del peso corporal en los 6 meses anteriores.<sup>82</sup>

E. Afectación de un único sitio extra ganglionar contiguo o próximo al sitio ganglionar conocido, no hace que el estadio avance.<sup>82</sup>

S. Afectación esplénica.

### 8.3 Patología

El esquema de clasificación morfológica más ampliamente aceptado es el sistema de clasificación de Rye, el cual define 4 subtipos histológicos:<sup>14</sup>

#### *Clasificación celular y marcadores biológicos del LH infantil*

- Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (LHPLN): se caracteriza por un número variable de células gigantes multinucleadas características (células de Reed-Sternberg) o variantes celulares mononucleares grandes (células linfocíticas e histiocíticas) con un fondo de células inflamatorias que comprenden linfocitos pequeños, histiocitos, histiocitos epitelioides, neutrófilos, eosinófilos, células plasmáticas y fibroblastos. Hay diferentes proporciones de células inflamatorias según el subtipo histológico. Se ha demostrado de manera concluyente que las células de Reed-Sternberg o las células linfocíticas e histiocíticas representan una población clonal. Casi todos los casos de linfoma de Hodgkin surgen de células B del centro germinal.<sup>6,15</sup>

Las características histológicas y los síntomas clínicos del LH se atribuyeron a numerosas citocinas, quimiocinas y productos de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral (R-FNT) secretados por las células de Reed-Sternberg, así como a la señalización celular dentro del microambiente tumoral.<sup>16-18</sup>

En el LHPLN, las células de Reed-Sternberg con frecuencia son mononucleares con un núcleo lobulado y notablemente contorneado (células en forma de palomitas de maíz). Esta variante de las células de Reed-Sternberg, también conocida como células linfocíticas e histiocíticas, no expresa CD30, pero sí expresa CD20, lo que indica que desde el punto de vista biológico son diferentes de otros subtipos de linfoma de Hodgkin. El CD20 es una proteína que usualmente se halla en las personas a las que se les diagnosticó linfoma no Hodgkin de células B.<sup>19</sup> Este tipo de linfoma a menudo recibe un tratamiento diferente que el del LHC.

La mayoría de los casos de LH clásico se caracterizan por expresión de R-FNT y sus ligandos, así como por una producción desequilibrada de linfocitos T auxiliares tipo 2 (Th2), citocinas y quimiocinas. La activación de R-FNT da lugar a la activación constitutiva del factor nuclear  $\kappa$  B en las células de Reed-Sternberg, lo que puede evitar la apoptosis y brindar una ventaja de supervivencia.<sup>20</sup>

Los reordenamientos cromosómicos de CIITA producen un descenso en la expresión de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II<sup>21</sup>, y la amplificación de 9p24.1 conlleva una sobreexpresión de los ligandos de la proteína de muerte programada 1 (PD-1) y su inducción por JAK2.<sup>22</sup>

El genotipado usando DNA libre circulante y DNA genómico, capturado por microdissección láser de células de Reed-Sternberg de pacientes pediátricos con LH, reveló

la presencia de variantes de un solo nucleótido, translocaciones, o inserciones y deleciones en 63 genes en 72 de los 96 pacientes. Las variantes de SOCS1 y de otros genes reguladores de las vías JAK/STAT fueron las detectadas con mayor frecuencia. El número de equivalentes genómicos tumorales fue más alto en los pacientes de enfermedad con gran masa tumoral.<sup>23</sup>

El linfoma de Hodgkin se puede dividir en las siguientes dos clases generales desde el punto de vista anatomopatológico<sup>24</sup> (la clasificación REAL/OMS):

- El LH de predominio linfocítico, que se caracteriza histológicamente por el predominio de linfocitos (PL) malignos.
- Linfoma de Hodgkin clásico. Se divide en cuatro subtipos. Estos subtipos se definen de acuerdo con el número de células de Reed-Sternberg, las características del medio inflamatorio, y la presencia o ausencia de fibrosis.<sup>82</sup> Las características de los subtipos histológicos del linfoma de Hodgkin clásico son las siguientes:

\*Rico en linfocitos: pocas células de Reed-Sternberg pero muchas células B.<sup>91</sup>

\*Celularidad mixta: cantidad moderada de células de Reed-Sternberg con un infiltrado basal mixto.<sup>91</sup>

\*Depleción linfocítica: numerosas células de Reed-Sternberg más fibrosis extensa.<sup>91</sup>

\*Esclerosis nodular: tejido fibroso denso que rodea nódulos de tejido afectado por Hodgkin.<sup>91</sup>

Las características detalladas de estos 4 subtipos histológicos del linfoma de Hodgkin clásico se desglosan a continuación:

- a) Linfoma de Hodgkin rico en linfocitos. El linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos suele tener aspecto nodular, pero el análisis inmunofenotípicos permite distinguir entre esta forma del linfoma de Hodgkin y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. Las células del linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos expresan CD15 y CD30.<sup>82</sup>
- b) Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Es más común en niños de corta edad que en adolescentes y adultos, y representa cerca de 20 % de los casos en menores de 10 años, pero solo cerca de 9 % en niños mayores y adolescentes de 10 a 19 años. Es frecuente que se encuentre células de Reed-Sternberg en un trasfondo de abundantes células reactivas normales (linfocitos, células

plasmáticas, eosinófilos e histiocitos). La interleucina 5 quizás sea la causa de la eosinofilia en el linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Este subtipo a veces es difícil de diferenciar del linfoma no Hodgkin.<sup>84</sup>

- c) Linfoma de Hodgkin con depleción de linfocítico. El linfoma de Hodgkin con depleción linfocítico es poco frecuente en los niños. Es común en pacientes adultos con VIH. Este subtipo se caracteriza por la presencia de numerosas células malignas grandes y atípicas, muchas células de Reed-Sternberg y escasos linfocitos. La fibrosis difusa y la necrosis son comunes. Muchos casos que se diagnosticaban antes como linfoma de Hodgkin con depleción linfocítico ahora se reconocen como linfoma difuso de células B grandes, linfoma anaplásico de células grandes o linfoma de Hodgkin clásico con esclerosis nodular y depleción de linfocítico.<sup>26</sup>
- d) Linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular. El tipo histológico de linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular representa cerca de 80% de los casos de linfoma de Hodgkin en niños mayores y adolescentes, pero solo 55% de los casos en niños de más corta edad.<sup>25</sup> Este subtipo se distingue por la presencia de bandas colagenosas que dividen el ganglio linfático en nódulos, los cuales suelen contener una variante de células de Reed-Sternberg llamadas células lagunares.<sup>82</sup> El factor de crecimiento transformante  $\beta$  parece ser la causa de la fibrosis en el subtipo del linfoma de Hodgkin con esclerosis nodular.<sup>84</sup> Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular. La frecuencia del linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular en la población pediátrica oscila entre 5 y 10 % en diferentes estudios, con una frecuencia mayor en menores de 10 años que entre los 10 y 19 años<sup>27</sup>. El linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular es más común en varones menores de 18 años.<sup>28</sup>

Las características en los pacientes con LH con predominio linfocítico nodular son las siguientes (signos y presentación clínica):

- ✓ Los pacientes por lo general presentan linfadenopatía periférica localizada, no voluminosa, que usualmente no afecta el mediastino.<sup>28,29</sup>
- ✓ Casi todos los pacientes son asintomáticos.

El LH con predominio linfocítico nodular se caracteriza por diferenciación de linaje B según los hallazgos moleculares e inmunofenotípicos y tiene las siguientes características distintivas:

- Este tipo de linfoma tiene células grandes con núcleos multilobulados, conocidas como células en forma de palomitas de maíz. Estas células expresan antígenos de

células B, como CD19, CD20, CD22 y CD79A, pero no expresan CD15, y, en algunos casos expresan CD30.<sup>30</sup>

- Resulta problemático diferenciar el linfoma no Hodgkin de los subtipos difusos de linfoma de Hodgkin con células linfocíticas e histiocíticas situadas contra un fondo difuso de células T reactivas.<sup>31</sup>
- Puede ser difícil distinguir el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular de la transformación progresiva de centros germinales o del linfoma linfocítico B rico en linfocitos T.<sup>32</sup>
- Las variantes histológicas e inmunofenotípicas (incluso la expresión de CD30 e inmunoglobulina D) inciden en la supervivencia sin complicaciones.<sup>33</sup>
- Los pacientes pediátricos tienen un mejor desenlace que los adultos, incluso cuando se ajusta con respecto a otros factores pronósticos.<sup>29</sup>

La quimioterapia o la radioterapia surten efectos excelentes en la supervivencia sin progresión a largo plazo y la supervivencia general en pacientes de linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular; sin embargo, no se debe considerar solo la radioterapia para los pacientes pre-púberes porque las dosis comprobadas científicamente, que son necesarias para controlar el tumor, conllevan deterioro osteomuscular. En la administración de radiación con quimioterapia, dosis de radiación más bajas son eficaces. Se notificaron recidivas tardías hasta 10 años después del tratamiento inicial.<sup>33-36</sup>

Las muertes de personas con linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular se deben con más frecuencia a complicaciones del tratamiento o la aparición de neoplasias subsiguientes (incluso linfoma no Hodgkin) que, en enfermedad resistente al tratamiento, lo cual subraya la importancia del uso sensato de la quimioterapia y la radioterapia en la presentación inicial y después de la recidiva de la enfermedad.<sup>34,35</sup>

El LH infantil no es una enfermedad biológicamente distinta. Se diferencia del LH en adultos principalmente en la incidencia del tipo histológico de la enfermedad. Los niños preadolescentes tienen más probabilidades de desarrollar Celularidad Mixta y LH nodulares con predominio de linfocitos.<sup>8</sup>

## **9. TRATAMIENTO**

El LH es uno de los cánceres pediátricos y de adultos más curables, con tasas de supervivencia a largo plazo que ahora superan el 80-90% después del tratamiento con quimioterapia sola o combinada con radioterapia (RT).<sup>37,38</sup>

- Los sobrevivientes de LH pediátrico tienen un alto riesgo de padecer segundos cánceres potencialmente limitantes y enfermedad cardiovascular asociada al tratamiento. El paradigma moderno es lograr la mejor adaptación al tratamiento, basada en la respuesta y preservación de la toxicidad a través de la reducción o eliminación de la RT y la adaptación de la quimioterapia para disminuir el riesgo de una segunda neoplasia.

- Se logra una alta eficacia del tratamiento utilizando quimioterapia de dosis densa.
- El proceso es de suma importancia para estandarizar la estratificación del riesgo terapéutico y las definiciones de respuesta, así como para mejorar la atención de los niños con LH en entornos con recursos limitados.

## 9.1. Plan de Tratamiento

### 9.1.1 Esquema terapéutico en el Grupo 1 (Bajo Riesgo) <sup>85</sup>

Para el grupo de bajo riesgo (todos aquellos pacientes en el grupo I) recibirán este protocolo de tratamiento.

Esquemas para cada ciclo según las necesidades de cada paciente con el criterio del médico experto.

La remisión se comprobará al final de este. En los pacientes con Respuesta Parcial (RP) >50%, al final de 4 ciclos, se les dará radioterapia a sedes Residuales a una dosis de 20 Gy, cuatro semanas después de terminado el tratamiento con quimioterapia, pero previo se hará una discusión con el grupo de trabajo. Si después de 4 ciclos hay RP <50% debe salir de este protocolo, y si hay Respuesta Completa (RC) se da por finalizado el tratamiento sin Radioterapia.

### 9.1.2 Esquemas de tratamiento por grados de malignidad

**Tabla 2. Tratamiento adaptado al riesgo del linfoma de Hodgkin recién diagnosticado en niños y adolescentes**

<b>Enfermedad de bajo riesgo</b>	ABVD x 4 ciclos
<b>Enfermedad de riesgo intermedio</b>	AVBD x 6 ciclos
<b>Enfermedad de alto riesgo</b>	OE*PA x 2 ciclos + COPDAC x 4 ciclos

Adaptado de: Protocolo Centroamericano de Linfoma de Hodgkin<sup>85</sup>

### Descripción de cada protocolo según se necesite<sup>85</sup>

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (SI <10 Kg la dosis es 0.67 mg/Kg/dosis).<sup>85</sup>
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (Sí <10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis).<sup>85</sup>

- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (Si <10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis).<sup>85</sup>
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m<sup>2</sup> IV en Infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG 5%, días 1 y 14. (Si <10 Kg la dosis es 10 mg/kg/dosis).<sup>85</sup>

Este ciclo se repite cada 4 semanas por un total de 6 ciclos; se deben hacer estudios para valorar respuesta después de 2 ciclos en RI, si RC (dar cuatro ciclos más) y 4 semanas luego de terminada la quimioterapia (termina el tratamiento).<sup>85</sup>

Si RP >50% después de 2 ciclos, dar 4 ciclos más y 4 semanas después de terminada quimioterapia dar RT a sedes residuales a la evaluación temprana y sedes Bulky a 20 Gy y hacer estudios de fin de tratamiento 4 semanas después de terminada la radioterapia, si persiste en RP después de RT hacer comprobación histológica de enfermedad por BIOPSIA. Para la radioterapia se usará Acelerador lineal de electrones, de acuerdo con disponibilidad del centro. En los pacientes que no responden al final del tratamiento, la conducta quedará a discreción de cada grupo tratante para escoger la terapia de salvamento. Es importante la discusión de cada caso con el grupo de trabajo, para definir la RC o RP después de 2 ciclos de ABVD, así como la zona a irradiar.<sup>85</sup>

#### **Cada Ciclo<sup>85</sup>**

- Adriamicina (ADRIA) 25 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (Si <10 Kg la dosis es 0.67 mg/Kg/dosis)
- Bleomicina (BLEO) 10 U/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (Si <10 Kg la dosis es 0.33 U/Kg/dosis)
- Vinblastina (VINBLA) 6 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo, días 1 y 14. (Si <10 Kg la dosis es 0.2 mg/Kg/dosis)
- Dacarbazina (DTIC) 375 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión de 30 minutos en 50 a 100 cc de SG5%, días 1 y 14. (si <10 Kg la dosis es 10 mg/kg/dosis).

#### **9.1.3 Esquemas para pacientes de Riesgo Alto**

**Este grupo corresponde a los pacientes de Riesgo Alto.** En estos niños se usará el esquema OEPA/COPDAC.<sup>85</sup>

#### **Planes De Quimioterapia**

El primer ciclo de OEPA inicia inmediatamente después de haber completado el estadiaje, en raros casos de estadificación por laparoscopia, el primer ciclo de OEPA podría iniciar alrededor de 5 días después de la cirugía. Detalles de la administración de quimioterapia están disponibles en monografías de las drogas en los apéndices.<sup>85</sup>

El ciclo de quimioterapia posterior comienza el día 29 de cada ciclo, cuando se cumplan los siguientes criterios:<sup>85</sup>

- Condición general satisfactoria
- Leucocitos arriba de 2,000/mm<sup>3</sup>
- Conteo absoluto de neutrófilos arriba de 500/mm<sup>3</sup>
- Plaquetas arriba de 80,000/mm<sup>3</sup>
- No contraindicaciones para la prescripción de alguna de las drogas.

Efectos secundarios severos no son esperados con OEPA o COPDAC. La quimioterapia podría ser interrumpida solo en caso de infecciones severas intercurrentes.<sup>85</sup>

Paralelamente a la quimioterapia, los pacientes pueden recibir hiperhidratación con 2.5-3 L/m<sup>2</sup> por día con solución salina glucosada.<sup>85</sup>

### OEPA (vincristina, prednisona, etopósido, doxorubicina)<sup>85</sup>

Calendario de aplicación y dosis de drogas citotóxicas en cada ciclo se muestran en la tabla 3. Después de cada ciclo hay un intervalo libre de tratamiento entre el día 16 y 28. El próximo ciclo inicia el día 29.<sup>85</sup>

**Tabla 3. Esquema OEPA**

<b>Prednisona/prednisolona</b> 60 mg/m <sup>2</sup> /día p.o. dividido en 3 dosis Día 1 - 15	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	x
<b>Vincristina</b> 1.5 mg/m <sup>2</sup> i.v. max. SD 2mg Día 1 + 8 + 15	x							x								x
<b>Doxorubicina</b> 40 mg/m <sup>2</sup> en 1-6 horas infusión Día 1 + 15	x															x
<b>Etopósido</b> 125 mg/m <sup>2</sup> en 1-2 horas infusión Día 1 - 5	x	x	x	x	x											
<b>Días</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

**Adaptado de:** Protocolo Centroamericano de Linfoma de Hodgkin<sup>85</sup>

### COPDAC

El esquema y dosis de aplicación de las drogas citostáticas durante cada ciclo se muestran en la Tabla 4. Después de cada ciclo hay un intervalo libre de tratamiento entre el día 16 y 28, el próximo ciclo inicia en el día 29.<sup>85</sup>

Para minimizar la toxicidad sobre el tracto urinario está la opción de usar un uroprotector, Mesna, a lo largo de toda la administración de la ciclofosfamida.<sup>85</sup>

La Dacarbacina es altamente emetizante, Sin embargo, los antagonistas 5-HT3 posiblemente acompañados con Dexametasona (opcional) o neurolépticos (e.g. Levomepromazina) son recomendados como antieméticos.<sup>86</sup>

**Tabla 4. Esquema COPDAC**

<b>Prednisona/prednisolona</b> 40 mg/m <sup>2</sup> /día p.o. dividido en 3 dosis Día 1 - 15	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
<b>Dacarbazina</b> 250 mg/m <sup>2</sup> en 15 - 30 min infusión Día 1 - 3	x	x	x													
<b>Vincristina</b> 1.5 mg/m <sup>2</sup> i.v. max. SD 2mg Día 1 + 8	x							x								
<b>Ciclofosfamida</b> 500 mg/m <sup>2</sup> , 60 min infusión Día 1 + 8 Hidratación intravenosa con solución salino- glucosada a rangos de 3l/m <sup>2</sup> /24 horas	x							x								
<b>Días</b>	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	

Adaptado de: Protocolo Centroamericano de Linfoma de Hodgkin<sup>85</sup>

### 9.1.4 Esquemas para pacientes con Linfomas CD 20 positivos

LH nodular con predominio de linfocitos (LHPL)<sup>46</sup>

Las opciones de tratamiento para el LHPL en estadios II o IV incluyen R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), eBEACOPP guiado por PET provisional.

Respuesta parcial post 2 ciclos OEPA: se dará radioterapia a todas las sedes nodales positivas al diagnóstico a 20 Gy.\*

Respuesta Total post 2 ciclos de OEPA: se dará radioterapia a todas las sedes nodales positivas al diagnóstico a 25 Gy.\*

\*Los expertos temáticos del presente protocolo recomiendan que: Se deberá discutir cada caso con radio-oncología.

**Tabla 5. Esquema de tratamiento R-CHOP para pacientes CD 20+**

Fármaco	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Día
Rituximab	375 mg/m <sup>3</sup> IV	1 (previo a CHOP)
Ciclofosfamida	750 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Doxorubicina	50 mg /m <sup>2</sup>	1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> bolus (dosis máx 2 mg)	1
PDN	100 mg VO	1-5
GCSF	4-5 mcg/Kg / día	De 3 a 5 días c 3 semanas/6-8 ciclos

\*La consideración de RT, de ser necesaria, comenzará 3 semanas después del último ciclo de R-CHOP

Fuente: Milovic V, Shanley C, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento; 2023.<sup>1</sup>

### 9.2. Evaluación de la respuesta

Al menos tres semanas después del final de la quimioterapia o de 8 a 12 semanas después de la radioterapia, la respuesta clínica debe documentarse mediante la historia clínica, el examen físico, los estudios de laboratorio (hemograma completo, velocidad de sedimentación globular y perfil bioquímico) y estudios de imágenes.<sup>47</sup>

El protocolo para las imágenes de seguimiento puede variar entre instituciones, pero un enfoque común es la PET a los 6 y 12 meses sin tratamiento y posiblemente a los 18 meses sin tratamiento en pacientes de alto riesgo.<sup>48</sup>

La respuesta a la enfermedad se determina utilizando los criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional. El objetivo inmediato del tratamiento inicial es lograr una respuesta completa. Si no se logra una respuesta completa, se debe impulsar un tratamiento adicional para la enfermedad refractaria.

**Tabla 6. Criterios de respuesta del Grupo de Trabajo Internacional para el linfoma de Hodgkin**

Categoría de respuesta	Definición
<b>Remisión completa</b>	<p>Respuesta mayor de un 85% de las zonas nodales positivas al diagnóstico</p> <p>No hay evidencia clínica de enfermedad o síntomas relacionados con la enfermedad.</p> <p>Se permite una masa residual postratamiento de cualquier tamaño siempre que sea PET negativa.</p> <p>El bazo y el hígado deben ser no palpables y sin nódulos.</p> <p>Si una biopsia de médula ósea previa al tratamiento fue positiva, se debe eliminar el infiltrado de una biopsia de médula ósea adecuada (con un tamaño de núcleo de al menos 20 mm) del mismo sitio; si está indeterminado por morfología, la inmunohistoquímica debe ser negativa.</p>
<b>Remisión parcial</b>	<p>Respuesta menor de un 85% de las zonas nodales positivas al diagnóstico</p> <p>Una disminución de al menos un 50 por ciento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares más grandes (SPD) de hasta seis de las lesiones medibles más grandes.</p> <p>PET postratamiento debe ser positiva en al menos un sitio previamente afectado.</p> <p>No debe haber aumento en el tamaño de otros ganglios, hígado o bazo ni nuevas áreas de enfermedad.</p> <p>Los nódulos esplénicos o hepáticos deben disminuir al menos en un 50 por ciento en el SPD (o en el diámetro transversal mayor para nódulos únicos).</p> <p>Los resultados de la biopsia de médula ósea no son útiles para determinar la RP. Sin embargo, si el paciente se ajusta a los criterios de RC, pero tiene una biopsia de médula ósea positiva, el paciente se etiqueta como con PR.</p>
<b>Enfermedad estable</b>	<p>No lograr una RC o PR sin evidencia de enfermedad progresiva. La PET posterior al tratamiento debe ser positiva en los sitios anteriores de la enfermedad y no deben aparecer nuevos sitios en la PET o la TC.</p>

**Modificado de:** Cheson, BD., et al<sup>47</sup> y Hematología Clínica. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Linfoma de Hodgkin del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.<sup>87</sup>

Los criterios de respuesta del International Working Group para el LH definen la remisión completa, la remisión parcial, la enfermedad estable y la enfermedad progresiva según los hallazgos de la historia clínica, el examen físico, la tomografía computarizada (TC), la tomografía por emisión de positrones (PET) y la biopsia de médula ósea (en los casos apropiados).<sup>87</sup>

### 9.3. Enfermedad en recaída o refractaria

El LH refractario (resistente) se define como aquellos pacientes que no logran obtener una respuesta completa con la terapia inicial o aquellos que recaen dentro de los tres meses posteriores al final de la terapia inicial.<sup>87</sup>

Por el contrario, HL recidivante describe la reaparición de HL más de tres meses después de la consecución de una respuesta completa.<sup>87</sup>

La decisión de utilizar un enfoque de tratamiento más agresivo en el LH recidivante o refractario se basa típicamente en la presencia de predictores de mal pronóstico.<sup>87</sup>

Los siguientes son factores predictivos de mal pronóstico en pacientes que recaen:

- Síntomas B presentes.
- Recaída entre 3 y 12 meses después del final del tratamiento.
- Mala respuesta al tratamiento de segunda línea.<sup>49,50</sup>
- Los pacientes que recaen después de 12 meses desde el final de la terapia inicial o que recibieron quimioterapia de dosis reducida y ninguna radioterapia tienen un mejor resultado cuando se tratan con quimioterapia convencional más intensiva.

Los pacientes que recaen con LH en estadio temprano (estadios IA, IIA sin enfermedad voluminosa o síntomas B) que habían sido tratados previamente con quimioterapia sola pueden tener respuestas a largo plazo a la quimioterapia más IFRT.

### 9.4 Trasplante autólogo de células hematopoyéticas

Los pacientes que han pasado la pubertad a veces se tratan con radioterapia sola, aunque en la actualidad esto es menos común debido a la preocupación por los posibles efectos tardíos. Los pacientes tratados inicialmente por LH en estadio avanzado y los que recaen dentro de los tres meses posteriores a la finalización del tratamiento necesitan quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de células hematopoyéticas (TACM).<sup>51,52</sup>

### 9.5 Manejo de la recaída

Aproximadamente del 30 al 50 por ciento de los pacientes que recaen después de la quimioterapia e IFRT responderán a la terapia de segunda línea.<sup>82</sup> La tasa de respuesta es probablemente más alta para los pacientes que recaen después de la quimioterapia sola, en particular si la recaída se limita a un sitio de compromiso inicial de la enfermedad. La elección del régimen de quimioterapia depende de la terapia previa, pero generalmente implica el uso de quimioterapia combinada sin resistencia cruzada.<sup>82</sup>

Una variedad de protocolos de quimioterapia que utilizan agentes que no forman parte de los regímenes de tratamiento inicial incluyen:

- ICE (Ifosfamida, carboplatino y etopósido)<sup>53</sup>
- Ifosfamida y Vinorelbina<sup>54</sup>
- Vinorelbina y gemcitabina<sup>55</sup>

IEP/ABVD/COPP (Ifosfamida, etopósido, prednisona/doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina/ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona)<sup>56</sup>

- APE (citarabina, cisplatino, etopósido)<sup>57</sup>
- EPIC (etopósido, prednisolona, Ifosfamida y cisplatino)<sup>58</sup>
- MIED (dosis altas de metotrexato, Ifosfamida, etopósido y dexametasona)<sup>59</sup>

Rituximab (para pacientes con LH CD20 positivo, como NLPHL) solo o con otra quimioterapia de segunda línea.<sup>60</sup>

Brentuximab vedotina (BV) es un anticuerpo monoclonal que ataca CD30 (que se expresa comúnmente en las células HRS) conjugado con el agente antitubulínico monometil Auristatina E.

Se informó un estudio de fase I/II de BV más gemcitabina realizado por el COG (AHD1221, MCT01780662) 57% de RC (24 de 42 pacientes) en los primeros cuatro ciclos<sup>61</sup>. La tasa global de RC fue del 67 por ciento, porque 4 de 13 pacientes con RP o enfermedad estable alcanzaron posteriormente puntuaciones de Deauville  $\leq 3$ .

La vaginosis bacteriana más bendamustina ha mostrado excelentes resultados en pacientes adultos con LH refractario/recidivante y ahora se está estudiando en niños con LH refractario/recidivante.<sup>62</sup>

Los inhibidores de PD-1 y PDL-1 incluyen nivolumab y pembrolizumab. Las células HRS evaden la detección inmune al utilizar la vía de muerte programada 1 (PD-1). Los ligandos de PD-1 se sobre expresan en el LH clásico.

Los inhibidores de la vía PD-1 se están evaluando para detectar LH refractario/recidivante en niños. El pembrolizumab está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) para el tratamiento de niños con LH clásico refractario o enfermedad que ha recaído después de  $\geq 2$  líneas de terapia.

Si los pacientes desarrollan enfermedad refractaria durante el tratamiento o recaen  $< 1$  año después de completar el tratamiento, la quimioterapia de segunda línea va seguida de quimioterapia de dosis alta y posterior (TACM).<sup>63,64</sup>

El origen del trasplante autólogo se remonta a la necesidad de administrar dosis elevadas de quimioterapia en pacientes pediátricos con tumores quimiosensibles para mejorar su supervivencia; sin embargo, la toxicidad hematológica secundaria (neutropenia, anemia y trombopenia) es un factor que limita el uso de dosis altas de estos fármacos. Este problema puede obviarse recogiendo células progenitoras hematopoyéticas del propio paciente en las fases iniciales del tratamiento, conservándolas en frío e infundiéndolas tras administrar altas dosis de quimioterapia con el fin de restituir la hematopoyesis en el niño.<sup>65</sup>

El TCH autólogo se prefiere al TCH alogénico en la mayoría de los pacientes debido al aumento de la mortalidad relacionada con el trasplante con este último<sup>66</sup>. Se han informado tasas de supervivencia del 45 al 70 por ciento y tasas de supervivencia sin progresión del

30 al 89 por ciento. Para los pacientes en los que falla el (TACM) o que tienen una enfermedad resistente a la quimioterapia, un TCH alogénico es la mejor terapia.

Los pacientes con enfermedad refractaria primaria tienen malos resultados con el tratamiento de segunda línea, incluso si se emplean HCT y radiación. Como ejemplos:

Un estudio de 82 pacientes con LH refractario informó que la terapia agresiva de segunda línea (quimio radioterapia de dosis alta) seguida de un (TACM), dio como resultado una tasa de supervivencia global a cinco años del 49 por ciento.<sup>67</sup>

- En otro estudio, los pacientes con LH refractario primario tratados con quimioterapia más radioterapia tuvieron tasas de supervivencia general y sin complicaciones a 10 años del 41% y 51%, respectivamente.<sup>56</sup>
- Los pacientes con LH refractario primario que es quimiosensible a la quimioterapia de segunda línea de dosis estándar tienen tasas de supervivencia superiores (66% de supervivencia general) que aquellos que permanecen refractarios (17% de supervivencia general).<sup>68</sup>
- La terapia de consolidación con VB después de un TCH autólogo puede proporcionar beneficios para los pacientes con LH refractario/recidivante de alto riesgo.<sup>69</sup>

**Tabla 7. Los esquemas de tratamiento de segunda línea más utilizados**

Esquema	Fármaco	Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Día
DHAP	Dexametasona	40 mg VO	1 -4
	Cisplatino	100 mg/m <sup>2</sup> IV en IC de 24 hrs	1
	Ara-C + G-CSF	2.2g/m <sup>2</sup> /12 hrs IV por 2	c/ 21-28
ESHAP	Etopósido	40 mg/m <sup>2</sup> IV en IC	1-4
	Cisplatino	25 mg/m <sup>2</sup> IV en IC	1-4
	Ara-C	2g/m <sup>2</sup> IV	5
	PDN + GCSF	200 mg IV	1-5 c/ 21-28
BEACOPP escalado	Bleomicina	10 mg/m <sup>2</sup>	8
	Etopósido	200mg/m <sup>2</sup>	1-3
	Adriamicina	35mg/m <sup>2</sup>	1
	Ciclofosfamida	1200 mg/m <sup>2</sup>	1
	Vincristina	1.4mg/m <sup>2</sup> IV (máx. 2mg)	8
	Procarbazona	100mg /m <sup>2</sup> VO o	1-7
	Clorambucilo	6mg/m <sup>2</sup> VO	1-7
	PDN + GCSF		1-14 c/22

**Fuente:** GATLA Protocolo 08-LH-05, Pavlovsky S.<sup>70</sup>

## **Factores de crecimiento G-CSF (Filgrastim)**

Dosis: 5 microgramos/Kg. subcutáneo, salvo que las plaquetas sean menores de 20.000/ml, que se administrará IV.

Momento de administración: Días 16 al 25 inclusive de todos los ciclos. Control el día 22. Si los Neutrófilos totales son >3000/ml se suspende. Si son menores, se continúa hasta el día 25.<sup>14</sup>

## **9.6 Radioterapia en LH NAYA**

- Radioterapia aislada 36-40 (Gy)
- Radioterapia combinada 15-25 (Gy)<sup>71</sup>

## **9.7. Manejo de toxicidades relacionadas con tratamientos**

### **9.7.1 Toxicidad Aguda<sup>72,73</sup>**

Los efectos agudos del tratamiento del LH pediátrico dependen de los agentes quimioterapéuticos específicos utilizados, la dosis total de radioterapia y el volumen irradiado.

Efectos de la radiación: los efectos de la radiación aguda dependen de la dosis total administrada y del volumen irradiado. La radiación de campo afectado de dosis baja que se utiliza en el tratamiento del LH pediátrico suele ser bien tolerada. Los efectos tóxicos, que generalmente son autolimitados y reversibles, incluyen:

- Eritema y/o hiperpigmentación de la piel irradiada
- Adelgazamiento transitorio del cabello en campos expuestos
- Síntomas gastrointestinales leves
- Sequedad de boca o alteración del gusto
- Neutropenia
- Trombocitopenia

Efectos de la quimioterapia: los niños que reciben múltiples agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del HL pueden desarrollar náuseas y vómitos. Estos efectos pueden modularse con antagonistas del receptor de serotonina y antieméticos antagonistas del receptor de la sustancia P/neuroquinina 1 (NK1), así como con el pretratamiento con benzodiazepinas.

La alopecia reversible es otro efecto agudo de los regímenes de quimioterapia del HL. Otros efectos agudos están relacionados con agentes particulares. Como ejemplos, la vincristina está asociada con neurotoxicidad; bleomicina con toxicidad pulmonar; y doxorubicina con toxicidad cardíaca.

Mielodepresión e inmunosupresión: la mielosupresión es la toxicidad aguda limitante de la dosis más común de la quimioterapia multifarmacológica. Con frecuencia se administran

factor estimulante de colonias de granulocitos y transfusiones. La administración de hemoderivados y el tratamiento empírico de las infecciones deben manejarse como en otros cánceres infantiles.

El sistema inmunológico celular, incluida la función disminuida de las células T y las células NK, puede verse afectada al inicio del estudio y más comprometida por la mielosupresión, lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones por herpes zóster y varicela. La profilaxis posterior a la exposición se puede utilizar para prevenir el desarrollo de la infección por varicela en niños que no recibieron la vacuna contra la varicela antes de someterse a la quimioterapia. La terapia antiviral debe iniciarse rápidamente en pacientes que desarrollen infección por varicela o varicela zóster.

Los pacientes que se han sometido a esplenectomía o irradiación esplénica tienen un riesgo particular de contraer una infección bacteriana grave y deben recibir antibióticos profilácticos y pautas a seguir durante una enfermedad febril.

Las vacunas deben administrarse antes de la esplenectomía/irradiación esplénica y quimioterapia, cuando sea posible.

### ***9.7.2 Conceptos generales del manejo de la náusea asociada a la quimioterapia***

Se encuentran disponibles varias clases de fármacos antieméticos que antagonizan los receptores de neurotransmisores que se sabe están implicados en la fisiología de las náuseas y los vómitos.

Los fármacos antieméticos se clasifican según su acción principal; algunos agentes afectan a múltiples receptores.

- Los antagonistas de la serotonina constituyen la piedra angular de la terapia para el control de la emesis aguda con agentes quimioterapéuticos con potencial emetógeno de moderado a alto. Actualmente, en Estados Unidos se han aprobado cuatro antagonistas del receptor 5-HT<sub>3</sub>: ondansetrón, granisetron, dolasetron y palonosetrón.
- Los antagonistas del receptor NK1 (p. Ej., El agente oral aprepitant y su versión parenteral fosaprepitant; netupitant, que está disponible como una combinación de dosis fija que contiene palonosetrón [NEPA]; y rolapitant) se utilizan en la prevención de enfermedades agudas y retardadas inducidas por quimioterapia. emesis (ver 'Antagonistas del receptor de neuroquinina' más arriba). Se usan en combinación con un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> y un glucocorticoide, típicamente para pacientes que reciben quimioterapia altamente emética.
- El antagonista del receptor muscarínico M1, la escopolamina, es el principal fármaco anticolinérgico que es un antiemético eficaz. Se utiliza principalmente como profilaxis contra el mareo por movimiento.
- Los antihistamínicos se utilizan principalmente para el mareo por movimiento. Los agentes disponibles incluyen difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina y

prometazina. La sedación es un efecto secundario común con cualquiera de estos medicamentos.

- Las fenotiazinas fueron el primer grupo de fármacos que demostró una actividad sustancial en la prevención de la emesis inducida por quimioterapia. La proclorperazina es el antiemético más utilizado de esta clase. Los principales efectos adversos de las fenotiazinas son reacciones extrapiramidales como distonía y, con el uso prolongado, discinesia tardía.
- Las butirofenonas son tranquilizantes importantes que potencian las acciones de los opioides y tienen un efecto antiemético cuando se usan solas. El droperidol es un fármaco de acción corta, mientras que el haloperidol tiene una vida media considerablemente más prolongada (alrededor de 18 horas), lo que limita su uso. El perfil de efectos secundarios y la eficacia antiemética de las butirofenonas parecen ser similares a los de las fenotiazinas.
- La metoclopramida es una benzamida que causa antagonismo central y periférico de la dopamina D2 en dosis bajas y bloqueo débil de 5-HT3 en las dosis más altas utilizadas para la emesis causada por la terapia con medicamentos citotóxicos. También estimula los receptores colinérgicos en las células del músculo liso gástrico y mejora la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. En dosis estándar, la metoclopramida tiene un efecto antiemético modesto. Sin embargo, se ha asociado con discinesia tardía irreversible.

Otras dos benzamidas son trimetobenzamida y domperidona. La principal ventaja de la domperidona es que no atraviesa la barrera hematoencefálica y, por tanto, carece de los efectos secundarios neurológicos de la metoclopramida. Está disponible en los Estados Unidos solo a través de un programa de investigación de nuevos medicamentos.

- Los glucocorticoides son antieméticos eficaces y bien tolerados para la emesis inducida por quimioterapia. Su mecanismo de acción queda por dilucidar. El insomnio, el aumento de la energía y los cambios de humor son efectos secundarios comunes<sup>74,75,76,77-80</sup>.

## 9.8 Seguimiento

Los pacientes se seguirán hasta un máximo de 10 años y si la enfermedad no reaparece se consideran curados.<sup>(85)</sup>

### 1. Durante el tratamiento<sup>81</sup>

#### 1.A. Al inicio de cada ciclo quimioterápico:<sup>81</sup>

Clínico

- Hemograma, VES
- Bioquímica elemental: Función renal y hepática.

### 1.B. En las evaluaciones de respuesta y remisión Clínico

- Hemograma, VES y bioquímica elemental: Función renal y hepática.
- Estudio de imagen: Repetir las exploraciones necesarias para demostrar la situación del enfermo (RC, RP, EP etc.)

### 1. C. Durante la RT

- Exploración física y hemograma semanal.

### 1.2. A la finalización del tratamiento (6-8 semanas tras la RT)

#### Clínico

- Hemograma, VSG, bioquímica elemental.
- Repetición de todas las pruebas y estudios de imagen que en la evaluación de la remisión fuera patológicas.

**Tabla 8. Seguimiento posterior**

	1º y 2º Año	3º y 4º Año	Desde el 5º
Exploración física Hemograma VES Rx tórax Eco abdominal	Cada 3 meses	Cada 6 meses	Anual
TC tórax si afectación inicial	Cada 6 meses	Anual	Si indicación especial
T4.T4 libre TSH	Anual	Anual	Anual
Testosterona o estradiol Prueba de LH- RH	Niños: a la edad de 16-20 años: 1 vez al año Niñas: en caso de amenorrea, a partir de los 15 años		

**Adaptado de:** Protocolo Nacional para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin en Niños y Adolescentes. Papadakis, M. A., et al <sup>81</sup>

## 10. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

El tratamiento en estos pacientes dependerá del pronóstico y estadificación de la enfermedad y sigue un curso ambulatorio, de acuerdo, al tratamiento oncoespecífico seleccionado, solo se realizará ingreso hospitalario, a menos que, presente algún proceso infeccioso. En nuestro país estos pacientes son admitidos en unidades oncológicas ambulatorias conocidas como, “Hospital de Día”, las cuales son destinadas a la administración de terapias ambulatorias. Los criterios para ser admitidos en esta unidad son:

- Todos los niños entre 0 y 17 años (por tratarse de la unidad onco-pediátrica) con 11 meses con LH comprobada histológicamente.
- El estadio de los pacientes se hará de acuerdo con la clasificación de Ann Arbor.
- El diagnóstico se deberá hacer siguiendo los lineamientos establecidos en el protocolo.
- Al paciente también se le pudo haber realizado la biopsia en otro hospital diferente al centro donde recibirá el tratamiento, pero la histología debe ser confirmada por el equipo tratante.
- El intervalo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia debe de ser tan corto como sea posible.

## **11. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y LA FAMILIA**

### **11.1 Expectativas (pronóstico)<sup>88</sup>**

El linfoma de Hodgkin es uno de los tipos de cáncer con más posibilidades de curarse. La cura es incluso más probable si este se diagnostica y se trata en sus etapas iniciales. A diferencia de otros tipos de cáncer, el linfoma de Hodgkin también es muy curable en sus estadios tardíos.

Es necesario hacer evaluaciones periódicas durante años después del tratamiento. Esto le ayuda a su médico a buscar signos de reaparición del cáncer y para cualquier efecto a largo plazo del tratamiento.

### **11.2 Posibles complicaciones**

Los tratamientos para el linfoma de Hodgkin pueden tener complicaciones. Las complicaciones a largo plazo de la quimioterapia o la radioterapia incluyen:<sup>88</sup>

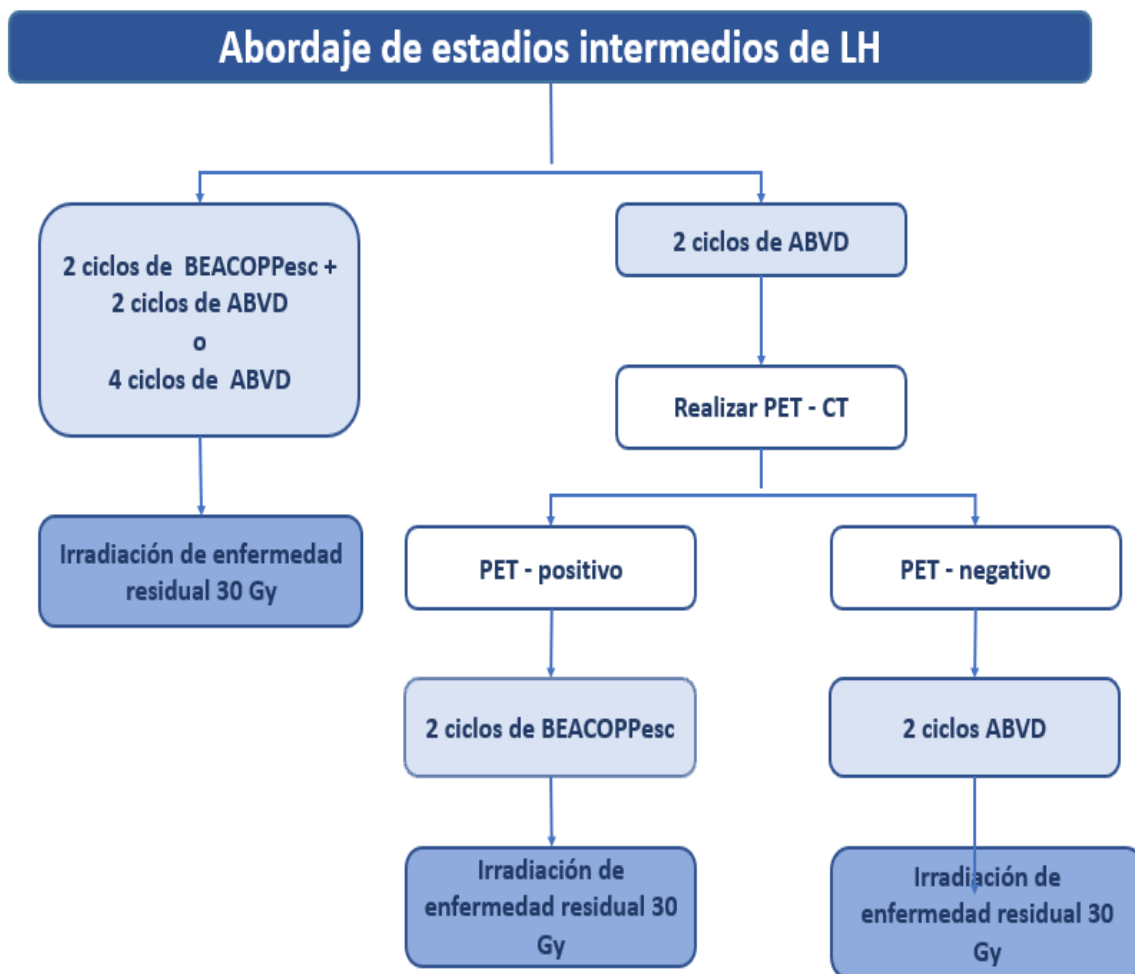
- Enfermedades de la médula ósea (como leucemia)
- Enfermedad del corazón
- Incapacidad para tener hijos (esterilidad)
- Problemas pulmonares
- Otros cánceres
- Problemas tiroideos

## **12. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- En el caso de los niños (por tratarse de la unidad onco-pediátrica); No serán elegibles aquellos pacientes que hayan tenido tratamiento previo o que no tengan diagnóstico histológico de LH o que se utilice una estadificación quirúrgico-patológica en lugar de clínica.<sup>85</sup>

### 13. ALGORITMOS

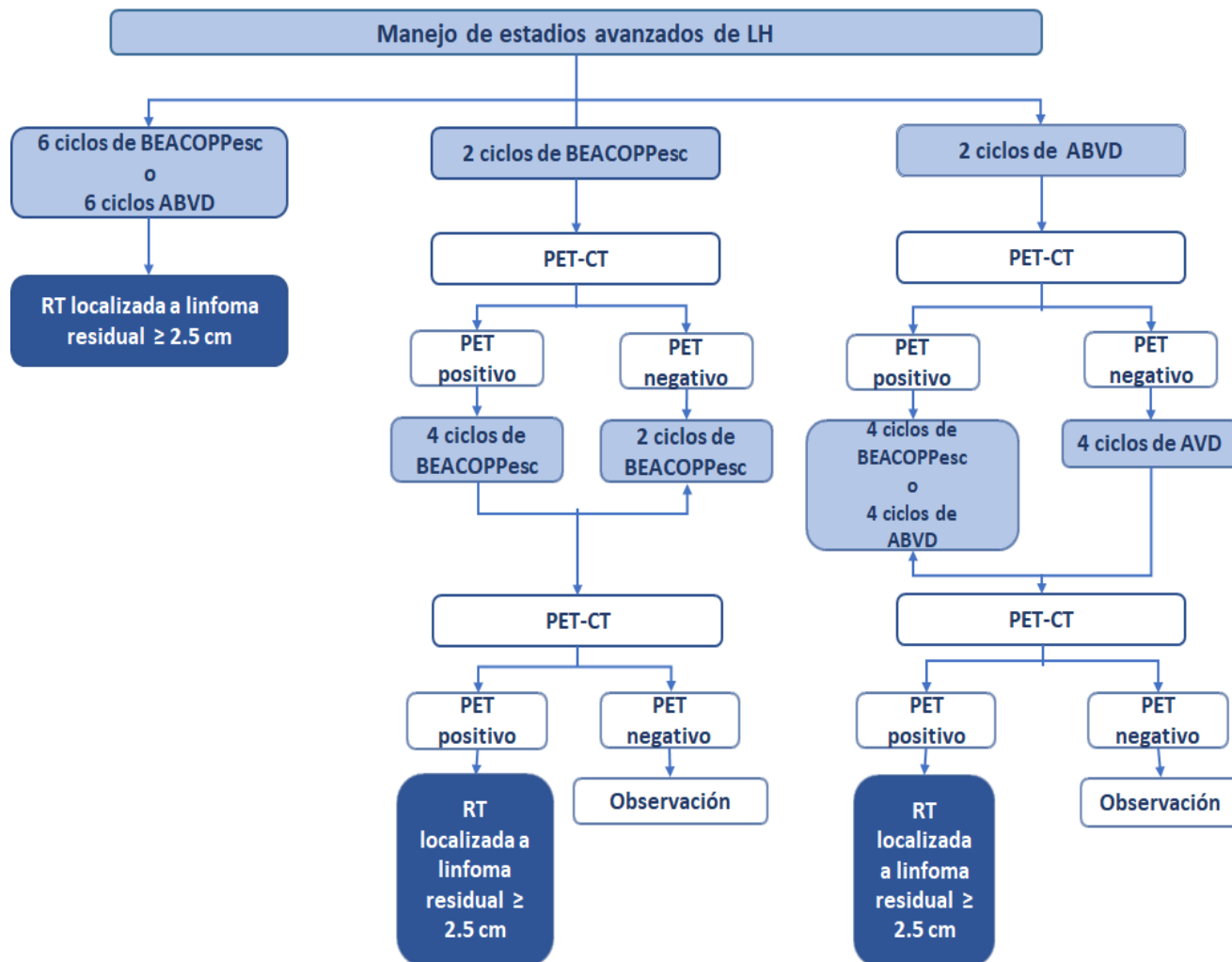
Figura 1. Algoritmo terapéutico para el diagnóstico de LH en estadio intermedio



**Adaptado de:** Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eichenauer DA, et al<sup>82</sup>

**Nota:** Se puede sustituir el PET-CT con Tomografías de Cuello, Tórax, Abdomen y Pelvis y luego de evaluación, ofrecer 4 ciclos más de ABVD seguidos de radioterapia de consolidación de tratamiento

**Figura 2. Algoritmo terapéutico para el diagnóstico de LH en estadio avanzado (2da línea)**



**Adaptado de:** Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Eichenauer DA, et al<sup>82</sup>

**Nota:** para pacientes de Alto Riesgo está disponible como línea primaria el Protocolo Internacional OE\*PA/COPDAC

## 14. INDICADORES

Proceso de atención	Indicador
Diagnóstico	Número de pacientes a los que se les realizó diagnóstico y estadiaje de LH bajo los criterios establecidos en el presente protocolo.
Tratamiento	Número de pacientes a los que se les realizó tratamiento bajo los criterios establecidos en el presente protocolo.
Seguimiento	Número de pacientes que se le da seguimiento, debido a la incidencia de recidivas, tomando en cuenta la periodicidad establecidos en el presente protocolo para control de esta patología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Milovic V, Shanley C, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento (Guia\_SAH\_2023). [Internet]. 2023; SAH.org.ar. pgs. 897. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_2023.asp](https://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2023.asp)
2. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol*. 2010;28(15):2625-2634. doi:10.1200/JCO.2009.27.0421
3. Abbas A, Almaghraby H. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Advances in pathology, diagnosis, and treatment strategies. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2020;41(4):492-509. doi:10.4103/ijmpo.ijmpo\_135\_20
4. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents - Pediatric Monograph - SEER Publications 1975-1995. Accessed August 16, 2021. <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/>
5. Organización Panamericana de la Salud. *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados Con La Salud*. Vol 1.; 1995.
6. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, 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. *J Clin Oncol*. 2002;20(18):3765-3771. doi:10.1200/JCO.2002.12.007
7. Linfoma de Hodgkin - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019. Accessed August 4, 2021. <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-hodgkin>
8. Kahn JM, Kelly KM. Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):1-19. doi:10.1002/pbc.27033.
9. Robertson VL, Anderson CS, Keller FG, et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):324-332. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.02.002
10. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):733-738. doi:10.1007/s00431-013-1993-8
11. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del linfoma de Hodgkin en adultos (PDQ®)–Versión para pacientes. Instituto Nacional del Cáncer. Published 2021. Accessed August 5, 2021. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/paciente/tratamiento-hodgkin-adultos-pdq>

12. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-1636. doi:10.1200/JCO.1989.7.11.1630
13. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: The lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3067. doi:10.1200/JCO.2013.54.8800
14. García Gómez W. *Protocolo de Atención de Linfoma de Hodgkin*. AHOPCA.; 2020.
15. Mathas S. The Pathogenesis of Classical Hodgkin's Lymphoma: A Model for B-Cell Plasticity. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(5):787-804. doi:10.1016/j.hoc.2007.06.016
16. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of hodgkin's lymphoma: Increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*. 2011;29(14):1812-1826. doi:10.1200/JCO.2010.32.8401
17. Diefenbach C, Steidl C. New strategies in Hodgkin lymphoma: Better risk profiling and novel treatments. *Clin Cancer Res*. 2013;19(11):2797-2803. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3064
18. Re D, Küppers R, Diehl V. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6379-6386. doi:10.1200/JCO.2005.55.013
19. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Patologia (Mex)*. 2009;47(1):35-45.
20. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2002;99(12):4283-4297. doi:10.1182/blood-2002-01-0099
21. Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers. *Nature*. 2011;471(7338):377-383. doi:10.1038/nature09754
22. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268-3277. doi:10.1182/blood-2010-05-282780
23. Desch AK, Hartung K, Botzen A, et al. Genotyping circulating tumor DNA of pediatric Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2020;34(1):151-166. doi:10.1038/s41375-019-0541-6
24. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, et al. Hodgkin's lymphoma: The pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*. 2002;55(3):162-176. doi:10.1136/jcp.55.3.162
25. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: An analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2198-2207.

doi:10.3109/10428194.2010.525724

26. Slack GW, Ferry JA, Hasserjian RP, et al. Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma: An evaluation with immunophenotyping and genetic analysis. *Leuk Lymphoma*. 2009;50(6):937-943. doi:10.1080/10428190902930488
27. Bazzeh F, Rihani R, Howard S, Sultan I. Comparing adult and pediatric Hodgkin lymphoma in the Surveillance, Epidemiology and End Results Program, 1988-2005: An analysis of 21 734 cases. *Leuk Lymphoma*. 2010;51(12):2198-2207. doi:10.3109/10428194.2010.525724
28. Hall GW, Katzilakis N, Pinkerton CR, et al. Outcome of children with nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma - A Children's Cancer and Leukaemia Group report. *Br J Haematol*. 2007;138(6):761-768. doi:10.1111/j.1365-2141.2007.06736.x
29. Gerber NK, Atoria CL, Elkin EB, Yahalom J. Characteristics and outcomes of patients with nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma versus those with classical Hodgkin lymphoma: A population-based analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;92(1):76-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.02.012
30. Shankar A, Daw S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents - a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Br J Haematol*. 2012;159(3):288-298. doi:10.1111/bjh.12055
31. Boudová L, Torlakovic E, Delabie J, et al. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma with nodules resembling T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma: Differential diagnosis between nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma and T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3753-3758. doi:10.1182/blood-2003-02-0626
32. Kraus MD, Haley J. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: The use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(8):1068-1078. doi:10.1097/00000478-200008000-00004
33. Untanu RV, Back J, Appel B, et al. Variant histology, IgD and CD30 expression in low-risk pediatric nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1). doi:10.1002/pbc.26753
34. Chen RC, Chin MS, Ng AK, et al. Early-stage, lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: Patient outcomes from a large, single-institution series with long follow-up. *J Clin Oncol*. 2010;28(1):136-141. doi:10.1200/JCO.2009.24.0945
35. Jackson C, Sirohi B, Cunningham D, Horwich A, Thomas K, Wotherspoon A. Lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma-clinical features and treatment outcomes from a 30-year experience. *Ann Oncol*. 2010;21(10):2061-2068.

doi:10.1093/annonc/mdq063

36. Appel BE, Chen L, Buxton AB, et al. Minimal treatment of low-risk, pediatric lymphocyte-predominant hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2372-2379. doi:10.1200/JCO.2015.65.3469
37. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al. Pediatric hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-2985. doi:10.1200/JCO.2014.59.4853
38. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol*. 2019;184(1):45-59. doi:10.1111/bjh.15614
39. Overview of Hodgkin lymphoma in children and adolescents - UpToDate. Accessed August 16, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?source=history\\_widget#H735857](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?source=history_widget#H735857)
40. Donaldson SS, Link MP, Weinstein HJ, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2007;25(3):332-337. doi:10.1200/JCO.2006.08.4772
41. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, De Alarcon PA, Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(2):198-202. doi:10.1002/pbc.20546
42. Dörffel W, Albrecht M, Lüders H, et al. Multinational trial for treatment of Hodgkin's disease in childhood and adolescence GPOH-HD 95. Interim report after 2 1/4 years. *Klin Padiatr*. 1998;210(4):212-219. doi:10.1055/s-2008-1043881
43. Friedman DL, Chen L, Wolden S, et al. Dose-intensive response-based chemotherapy and radiation therapy for children and adolescents with newly diagnosed intermediate-risk Hodgkin lymphoma: A report from the children's oncology group study AHOD0031. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3651-3658. doi:10.1200/JCO.2013.52.5410
44. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, 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. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-3686. doi:10.1200/JCO.2009.26.9381
45. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: A report from the Children's Oncology Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-2603. doi:10.1182/blood-2010-05-285379
46. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *J Clin Med*. 2021;10(5):1125. doi:10.3390/jcm10051125


47. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586. doi:10.1200/JCO.2006.09.2403
48. Rathore N, Eissa HM, Margolin JF, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma: Are we over-scanning our patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(5):415-423. doi:10.3109/08880018.2012.684198
49. Harker-Murray PD, Drachtman RA, Hodgson DC, Chauvenet AR, Kelly KM, Cole PD. Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(4):579-586. doi:10.1002/pbc.24851
50. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: Analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616-623. doi:10.1182/blood.V97.3.616
51. Wirth A, Corry J, Laidlaw C, Matthews J, Liew KH. Salvage radiotherapy for Hodgkin's disease following chemotherapy failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(3):599-607. doi:10.1016/S0360-3016(97)00352-0
52. Gorde-Grosjean S, Oberlin O, Leblanc T, et al. Outcome of children and adolescents with recurrent/refractory classical Hodgkin lymphoma, a study from the Société Française de Lutte contre le Cancer des Enfants et des Adolescents (SFCE). *Br J Haematol*. 2012;158(5):649-656. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09199.x
53. Cairo MS, Shen V, Krailo MD, et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin, and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: A children's cancer group report. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(1):30-38. doi:10.1097/00043426-200101000-00008
54. Bonfante V, Viviani S, Santoro A, et al. Ifosfamide and vinorelbine: An active regimen for patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol*. 1998;103(2):533-535. doi:10.1046/j.1365-2141.1998.00989.x
55. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, Alarcon PA de, Chen L, Trippett TM. Phase II Study of Weekly Gemcitabine and Vinorelbine for Children With Recurrent or Refractory Hodgkin's Disease: A Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol*. 2009;27(9):1456. doi:10.1200/JCO.2008.20.3778
56. Schellong G, Dörffel W, Claviez A, et al. Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: Results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):6181-6189. doi:10.1200/JCO.2005.07.930
57. Wimmer RS, Chauvenet AR, London WB, Villaluna D, De Alarcon PA, Schwartz CL. APE chemotherapy for children with relapsed Hodgkin disease: A pediatric oncology group trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(3):320-324. doi:10.1002/pbc.20563

58. Shankar A, Hayward J, Kirkwood A, et al. Treatment outcome in children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma - results of the UK HD3 relapse treatment strategy. *Br J Haematol*. 2014;165(4):534-544. doi:10.1111/bjh.12768
59. Sandlund JT, Pui CH, Mahmoud H, et al. Efficacy of high-dose methotrexate, ifosfamide, etoposide and dexamethasone salvage therapy for recurrent or refractory childhood malignant lymphoma. *Ann Oncol*. 2011;22(2):468-471. doi:10.1093/annonc/mdq348
60. Schulz H, Trelle S, Reiser M, Sieber M, Diehl V, Engert A. Rituximab in Relapsed Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease (LPHD). Long-Term Results of a Phase-II Study from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Blood*. 2005;106(11):1503-1503. doi:10.1182/BLOOD.V106.11.1503.1503
61. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al. Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(9):1229-1238. doi:10.1016/S1470-2045(18)30426-1
62. LaCasce AS, Bociek RG, Sawas A, et al. Brentuximab vedotin plus bendamustine: a highly active first salvage regimen for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;132(1):40-48. doi:10.1182/BLOOD-2017-11-815183
63. Harris RE, Termuhlen AM, Smith LM, et al. Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Children with Refractory or Relapsed Lymphoma: Results of Children's Oncology Group Study A5962. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(2):249-258. doi:10.1016/j.bbmt.2010.07.002
64. Lieskovsky YYE, Donaldson SS, Torres MA, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: Results and prognostic indices. *J Clin Oncol*. 2004;22(22):4532-4540. doi:10.1200/JCO.2004.02.121
65. Barrett D, Fish JD, Grupp SA. Autologous and Allogeneic Cellular Therapies for High-Risk Pediatric Solid Tumors. *Pediatr Clin North Am*. 2010;57(1):47. doi:10.1016/J.PCL.2010.01.001
66. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: Allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(8):667-678. doi:10.1038/sj.bmt.1703891
67. Morabito F, Stelitano C, Luminari S, et al. The role of high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with primary refractory Hodgkin's lymphoma: A report from the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi (GISL). *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(3):283-288. doi:10.1038/sj.bmt.1705235

68. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol.* 2004;124(5):645-652. doi:10.1111/j.1365-2141.2003.04828.x
69. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, 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):1853-1862. doi:10.1016/S0140-6736(15)60165-9
70. Pavlovsky S. *GATLA Protocolo 08-LH-05 Evaluación Del PET-TC Como Factor Pronóstico y Terapia Futura Luego de Tres Ciclos de ABVD En Linfoma de Hodgkin Estadío I-IV A y B Sin Tratamiento.* GRUPO ARGENTINO DE TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA (G. A. T. L. A.); 2005.
71. Tratamiento del cáncer en pediatría: principios de la terapia multimodal. Accessed August 16, 2021. <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2012-09/tratamiento-del-cancer-en-pediatria-principios-de-la-terapia-multimodal/>
72. Ragoonanan D, Khazal SJ, Abdel-Azim H, et al. Diagnosis, grading and management of toxicities from immunotherapies in children, adolescents and young adults with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021 187. 2021;18(7):435-453. doi:10.1038/s41571-021-00474-4
73. Ehrhardt MJ, Flerlage JE, Armenian SH, Castellino SM, Hodgson DC, Hudson MM. Integration of pediatric hodgkin lymphoma treatment and late effects guidelines: Seeing the forest beyond the trees. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(6):755-764. doi:10.6004/jnccn.2021.7042
74. Tavorath R, Hesketh PJ. *Drug Treatment of Chemotherapy-Induced Delayed Emesis.* Vol 52.; 1996.
75. Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al. Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of. *J Clin Oncol.* 1994;12(5):1050-1057. doi:10.1200/JCO.1994.12.5.1050
76. Hesketh P, Navari R, Grote T, et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1996;14(8):2242-2249. doi:10.1200/JCO.1996.14.8.2242
77. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single

- doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003;14(10):1570-1577. doi:10.1093/annonc/mdg417
78. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved Prevention of Moderately Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Palonosetron, a Pharmacologically Novel 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonist: Results of a Phase III, Single-Dose Trial Versus Dolasetron. *Cancer.* 2003;98(11):2473-2482. doi:10.1002/cncr.11817
  79. Marty M, Kleisbauer JP, Fournel P, et al. Is Navoban (tropisetron) as effective as Zofran (ondansetron) in cisplatin-induced emesis? The French Navoban Study Group. *Anticancer Drugs.* 1995;6(1):15-21. Accessed August 16, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7749165/>
  80. Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol.* 1995;13(5):1242-1248. doi:10.1200/JCO.1995.13.5.1242
  81. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow M. Protocolo Nacional para el Diagnostico y Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin en Niños y Adolescentes Eh-SEOP.003. [Internet]; 2017; [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq>.
  82. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(May):iv19-iv29. doi:10.1093/annonc/mdy080. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)31690-4/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)31690-4/fulltext)
  83. Tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil (PDQ®) [Internet]. Cancer.gov. 2024 [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq>
  84. Cancer Resources from OncoLink, Treatment, Research, Coping, Clinical Trials, Prevention. Tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil (PDQ®) (Health professionals) [Internet]. Oncolink.org. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://es.oncolink.org/profesionales-de-la-salud/nci/pqid-cdr0000256736>
  85. Gamboa Y, Alevi S, Nieves R. & cols. Protocolo Centroamericano para el Tratamiento de La Enfermedad de Hodgkin en Niños y Adolescentes. 2012 D [Internet]. Studocu. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.studocu.com/latam/document/universidad-de-panama/epidemiologia/protocolo-hodgkin-3-2012-d/49319505>
  86. Siguantay A. Atención Farmacéutica Dirigida a Pacientes con Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin de la Unidad Nacional de Oncología Pediátrica. 2009; [Internet]; Edu.gt. [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_2855.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2855.pdf)

87. Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja- SUB Unidad de Atención Integral Especializada del Paciente de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos – Hematología Clínica. Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Linfoma de Hodgkin [Internet]. Gob.pe.] [citado el 19 de junio de 2024]. Disponible en: [https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4768000/RD\\_%20N%C2%B0%20000079-2022-DG-INSNSB%20GPC%20DE%20DIAGNOSTICO%20Y%20TRATAMIENTO%20DE%20LINFOMA%20DE%20HODGKINGkegl.pdf?v=1687883327](https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/4768000/RD_%20N%C2%B0%20000079-2022-DG-INSNSB%20GPC%20DE%20DIAGNOSTICO%20Y%20TRATAMIENTO%20DE%20LINFOMA%20DE%20HODGKINGkegl.pdf?v=1687883327)
88. Guía sobre el linfoma - Información para pacientes y cuidadores. La guía sobre el linfoma [Internet]. LLS.org. pgs:1-48; [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_lymphomaguide.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_lymphomaguide.pdf)
89. Wendy C, Gómez G. Plan Nacional de Cáncer Infantil Linfoma de Hodgkin. [Internet]. Dominicana R. 2020. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/2330/9789945644319.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
90. American Cancer Society. [internet]; [Actualizado 11 de junio 2024; citado agosto 2024]. 4 pgs. aprox. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-hodgkin/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
91. MSD MANUAL/ Versión para profesionales. [internet]. [Actualizado marzo 2024; citado agosto 2024]. 9 pgs. aprox. Disponible en: [https://www.msmanuals.com/es-do/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-hodgkin#Diagn%C3%B3stico\\_v975481\\_es](https://www.msmanuals.com/es-do/professional/hematolog%C3%ADa-y-oncolog%C3%ADa/linfomas/linfoma-de-hodgkin#Diagn%C3%B3stico_v975481_es)



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA

