

Factores pronósticos del trasplante autólogo en pacientes con Linfoma de Hodgkin

Prognostic factors for autologous transplantation in patients with Hodgkin Lymphoma

Calixto Hernández Cruz^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-6719-8566>

José Carnot Uria¹ <https://orcid.org/0000-0003-0721-3730>

Jorge Muñío Perurena¹ <https://orcid.org/0000-0003-1311-2848>

Aliette García García¹ <https://orcid.org/0000-0003-2023-5432>

Oliday Ríos Jiménez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9914-9611>

Yusaima Rodríguez Fraga¹ <https://orcid.org/0000-0001-9517-8685>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. calixtohdez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos es una terapéutica aplicable en determinadas situaciones a pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Objetivo: Evaluar la influencia de factores pronósticos seleccionados en los resultados del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos en pacientes con Linfoma de Hodgkin.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de 57 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin trasplantados en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” entre 1991 y 2018. La influencia de varios factores desfavorables fue evaluada según sobrevida libre de enfermedad a los cinco años de forma univariada y multivariada.

Resultados: Se comprobó una sobrevida libre de enfermedad menor para todos los grupos con las categorías desfavorables. El análisis univariado indicó que el haber recibido tres o más líneas de tratamiento previas, aumentó como promedio 3,48 veces la probabilidad de recaída. En la evaluación múltiple, aumentó de forma significativa la probabilidad de recaída la existencia de enfermedad activa al momento del trasplante ($p=0,023$) y el no recibir radioterapia en el tratamiento acondicionante ($p=0,010$).

Conclusiones: Se demostró la importancia de conocer los factores desfavorables. Notable importancia tuvo evitar enfermedad activa al trasplante y realizar una correcta evaluación de riesgos y beneficios en cuanto a la posible inclusión de la radioterapia en el tratamiento acondicionante.

Palabras clave: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; Linfoma de Hodgkin; factores pronósticos.

ABSTRACT

Introduction: Autologous hematopoietic stem cell transplantation is a therapy used in certain situations to patients with Hodgkin's Lymphoma.

Objective: To evaluate the influence of selected prognostic factors on the results of autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with Hodgkin's Lymphoma.

Methods: A retrospective study of 57 patients with a diagnosis of Hodgkin Lymphoma transplanted at Hermanos Ameijeiras Clinical Surgical Hospital from 1991 to 2018 was carried out. The influence of several unfavorable factors was evaluated according to univariate and multivariate disease-free survival at five years.

Results: A lower disease-free survival was found for all groups with unfavorable categories. Univariate analysis indicated that receiving three or more previous lines of treatment increased the probability of relapse on average 3.48 times. In the multiple evaluation, the probability of relapse was significantly increased by the existence of active disease at the time of transplantation ($p = 0.023$) and by not receiving radiotherapy in the conditioning treatment ($p = 0.010$).

Conclusions: The importance of knowing the unfavorable factors was established. It was of noteworthy importance to avoid active disease at transplantation and to carry out a correct evaluation of risks and benefits regarding the possible inclusion of radiotherapy in the conditioning treatment.

Keywords: autologous hematopoietic stem cell transplantation; Hodgkin's lymphoma; prognostic factors.

Recibido: 06/12/2020

Aprobado: 09/03/2021

Introducción

El Linfoma de Hodgkin (LH) es una de las hemopatías malignas en las que se ha alcanzado resultados terapéuticos muy alentadores. A pesar de ello, un grupo de pacientes no logra un control efectivo de la enfermedad con el tratamiento de inducción, (también conocido como fallo de inducción) o recaen después de haber alcanzado la remisión completa. Esto motivó, en ambas situaciones, la introducción del Trasplante Autólogo de Progenitores Hematopoyéticos (TAPH).^(1,2)

Este es un procedimiento complejo en el que se aplican altas dosis de quimioterapia acompañada o no de radioterapia (RT). Dicha parte del trasplante se denomina tratamiento acondicionante (TA) y tiene como principal propósito

eliminar todos los elementos tumorales residuales que puedan persistir al momento del TAPH; seguido del rescate hematológico mediante la infusión de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) autólogas.⁽³⁾

En aproximadamente el 50 % de los casos se consigue la cura de la enfermedad luego de aplicado el TAPH, pero este resultado no es uniforme entre todos los grupos de pacientes, y por ello numerosas investigaciones han logrado identificar varios factores conllevan a la recaída pos-TAPH. Entre ellos se encuentran: la existencia de afectación extranodal, la presencia de gran masa tumoral, síntomas B y de estadios avanzados tanto al diagnóstico como al momento de la recaída; el no mantener la remisión completa por más de un año, haber recibido varios esquemas de tratamiento antes del TAPH, el no empleo de la RT en el TA y llegar al trasplante con una enfermedad aún activa. La influencia del período en que se ejecuta este procedimiento también ha sido objetivo de análisis.

Otros elementos de mal pronóstico señalados han sido la anemia, los niveles bajos de albúmina, la linfopenia así como factores dependientes de cambios genéticos y biológicos en la célula de Reed-Sternberg y de las células del microambiente que la rodea.^(4,5,6,7,8,9)

Una identificación acertada de todos aquellos posibles factores que puedan afectar el resultado del TAPH, puede permitir reajustar oportunamente la estrategia de tratamiento pre-TAPH y ponderar con más exactitud el riesgo de recaída de los pacientes.

En el Servicio de Hematología del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” el TAPH se inició en el año 1985 y en nuestra casuística los linfomas en general constituyen la primera indicación de este tipo de tratamiento, contando con un número significativo de casos trasplantados con LH. El propósito de este estudio fue realizar una evaluación de la influencia de diversos factores desfavorables en los resultados del TAPH.

Métodos

Se realizó un estudio explicativo con carácter retrospectivo en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. Estos pacientes fueron sometidos a TAPH en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”, durante el período comprendido entre enero de 1991 y noviembre de 2018.

De un total de 63 casos, se seleccionaron 57 de ellos para el estudio de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión: tener entre 17 y 60 años de edad, haber presentado fallo de inducción o recaída quimio-sensible y pacientes con un seguimiento mínimo de tres meses pos-TAPH. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con sepsis activa, pacientes refractarios a tratamiento (quimio-resistentes) y pacientes con datos incompletos para los efectos de la presente investigación.

El diagnóstico histológico se basó en la clasificación de la OMS del 2016⁽¹⁰⁾ y la estadia de los casos siguió las recomendaciones de Ann Arbor.⁽¹¹⁾

La evaluación del estado de la enfermedad se hizo de acuerdo a los criterios del Consenso del subcomité de revisión de los criterios de respuesta de 2007.⁽¹²⁾

Los factores pronósticos y su forma de evaluación se realizaron del siguiente modo:

1. Estadío

- a) Favorable: estadios I-II
- b) Desfavorable: estadios III-IV

2. Síntomas B: Cualquier combinación o presencia aislada de fiebre recurrente $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en el mes previo no relacionada con procesos infecciosos o inflamatorios crónicos, pérdida de peso $\geq 10\%$ durante los 6 meses previos y/o presencia de sudoraciones nocturnas profusas, al momento del diagnóstico.

- a) Favorable: ausencia de síntomas B.
- b) Desfavorable: existencia de síntomas B.

3. Estado de la enfermedad al momento del TAPH: Referido al control alcanzado de la enfermedad antes del TAPH.

- a) Favorable: enfermedad en remisión completa (RC)
- b) Desfavorable: enfermedad activa o en remisión parcial

4. Cantidad de esquemas de tratamiento recibidos previo al TAPH: Considerando como válido cualquier esquema de poliquimioterapia que haya recibido el paciente al menos por 3 ciclos; así como la radioterapia, ya sea en campo extendido o afecto.

- a) Favorable: hasta dos líneas de tratamiento.
- b) Desfavorable: tres o más líneas de tratamiento.

5. Duración de la remisión inicial: Considerando el tiempo de duración de la primera RC alcanzada.

- a) Favorable: un año o más de duración.
- b) Desfavorable: menos de un año de duración.

6. Tipo de TA recibido en el TAPH: Empleo de la RT como parte del TA.

- a) Favorable: haberla incluido.
- b) Desfavorable: su no inclusión.

7. Período en que se realizó el TAPH: Si se realizó antes o a partir del año 2005, año en el que se actualizan y modifican los protocolos de trasplante hematopoyético.

- a) Favorable: realizado a partir del año 2005.
- b) Desfavorable: realizado antes del año 2005.

A todos los pacientes se les realizó una exhaustiva evaluación pretrasplante, en la que se debió constatar la presencia de funciones cardíaca, hepática, renal y pulmonar normales, además de la ausencia de focos sépticos.

En todos los casos se empleó el TA, que consistió en la aplicación de muy altas dosis de quimioterapia acompañado o no de RT tipo irradiación corporal total. Las drogas empleadas estuvieron de acuerdo a la condición clínica individual de cada caso y a la disponibilidad del fármaco en cuestión al momento del TAPH.

Las CPH, ya sea de médula ósea o de sangre periférica, se conservaron a 4°C, sin criopreservación. La técnica de extracción e infusión de médula ósea no criopreservada fue la descrita desde la década de los años 80⁽¹³⁾ y en los trasplantes cuyas CPH se obtuvieron de sangre periférica, se empleó el método comunicado por Ruiz-Argüelles y otros.⁽¹⁴⁾

En todos los casos el día de la infusión de las CPH se consideró el día cero. Posterior a ello, a los pacientes se les inició un aislamiento protector en cuartos simples, con filtro de aire de alta eficiencia y con una alimentación estéril. De acuerdo a la disponibilidad, después del trasplante se empleó el factor estimulante de colonias granulocíticas para acortar el período de neutropenia. La antibioticoterapia de amplio espectro se utilizó cuando los pacientes presentaron una neutropenia febril. Se mantuvo un apoyo racional con hemocomponentes (concentrado de hemáties y de plaquetas) de acuerdo a la condición clínica de los casos. La recuperación hematológica estuvo determinada por un conteo absoluto de neutrófilos mayor a 500 x mm³ durante tres días consecutivos.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) se consideró desde el día cero del trasplante hasta la recaída, muerte o fecha de última consulta.

Para el análisis estadístico se empleó la información de las historias clínicas de los pacientes y se utilizó una base de datos en Excel. Se describió la muestra de pacientes evaluados a través de todas las variables clínicas estudiadas. Los resultados se presentaron en tablas resúmenes. La frecuencia absoluta y el porcentaje se calcularon por cada categoría descrita.

Para evaluar la SLE, se construyeron curvas por el método de Kaplan-Meier.⁽¹⁵⁾ Se especificó la tasa de SLE a los cinco años.

La relación entre los factores pronóstico evaluados y el tiempo de supervivencia libre de enfermedad se analizó de forma univariada y múltiple. Se describió la tasa acumulada a los cinco años para las categorías de cada factor y se representó en un gráfico *forest plot* la relación de riesgos instantáneo (hazard ratio, HR) de recaída entre los niveles de cada factor pronóstico para la variable sobrevida libre de enfermedad. Se realizó asimismo un análisis múltiple mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se evaluó previamente la proporcionalidad y la colinealidad entre las variables. Se estimaron los HR y se calculó el intervalo de confianza al 95 %.

Para estos análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18.0 y el programa EPIDAT versión 3.0, además del REvMAN para el gráfico *forest plot*.

La revisión de historias clínicas y el procesamiento de datos tuvo un carácter científico, anónimo y sin implicar perjuicio a los pacientes.

Resultados

En un total de 57 pacientes fue posible evaluar la influencia de siete factores pronósticos seleccionados sobre los resultados del TAPH, en términos de SLE a los cinco años, lo que representó la mayor muestra en nuestro país hasta el momento.

Predominaron los casos que debutaron en estadios avanzados (56,1 %) y con síntomas B (61,4 %) al diagnóstico de la enfermedad. El 50,8 % de los pacientes se trasplantaron con una enfermedad aún activa en tanto el 78,9 % de los casos habían recibido al menos tres líneas de tratamiento previo al TAPH. En relación con la duración de la primera RC, se observó que en la mayoría de los afectados esta fue menor a un año (59,6 %). Los TA más utilizados resultaron aquellos que solo incluían quimioterapia (63,1 %) y la mayor parte de los pacientes se trasplantaron a partir del año 2005 (77,1 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes según factores pronósticos

| Factor pronóstico | Nº | % |
|---|----|------|
| Estadio al debut de la enfermedad | | |
| I-II | 25 | 43,8 |
| III-IV | 32 | 56,1 |
| Presencia de síntomas B al debut de la enfermedad | 35 | 61,4 |
| Estado de la enfermedad al momento del TAPH | | |
| RC | 28 | 49,1 |
| Enfermedad en actividad | 29 | 50,8 |
| Número de líneas de tratamiento empleadas previo al TAPH | | |
| ≤2 | 12 | 21,0 |
| ≥3 | 45 | 78,9 |
| Duración de la 1era RC (meses) | | |
| <12 meses | 34 | 59,6 |
| ≥12 meses | 23 | 40,3 |
| Tratamiento acondicionante empleado | | |
| Quimioterapia | 36 | 63,1 |
| Quimioterapia + Radioterapia Corporal Total | 21 | 36,8 |
| Período de realizado el TAPH | | |
| <2005 | 13 | 22,8 |
| ≥2005 | 44 | 77,1 |

Los factores analizados de la SLE a los cinco años es menor en los pacientes que tienen las categorías de peor pronóstico (tabla 2).

Tabla 2 - Resúmenes del análisis de las curvas de SLE

| Factor pronóstico según categorías | Nº | SLE 5 años |
|--|----|------------|
| Estadio al diagnóstico | | |
| III-IV | 32 | 45,0 |
| I-II | 25 | 60,1 |
| Síntomas B al diagnóstico | | |
| Sí | 35 | 43,6 |
| No | 22 | 64,1 |
| Estado de la enfermedad al momento del TPHa | | |
| Enfermedad en actividad | 29 | 39,1 |
| RC | 28 | 64,7 |
| Líneas de tratamiento recibidas previamente | | |
| ≥3 | 45 | 45,1 |
| ≤2 | 12 | 78,6 |
| Duración de la primera RC | | |
| <12 meses | 34 | 50,9 |
| ≥12 meses | 23 | 52,4 |
| RT en tratamiento acondicionante | | |
| No | 36 | 46,6 |
| Sí | 21 | 59,6 |
| Período de realizado el TPHa | | |
| <2005 | 13 | 46,2 |
| ≥2005 | 44 | 54,4 |

La figura muestra las estimaciones de la razón de riesgos instantáneos de recaída para cada factor analizado. El valor estimado de HR en casi todos los factores analizados es mayor a uno; lo que evidencia que el riesgo de recaída es mayor en los pacientes que están clasificados en la categoría de peor pronóstico. Se aprecia un mayor riesgo de recaída entre aquellos que presentaron síntomas B al debut (HR 1,96), el tener enfermedad activa al momento del TAPH (HR 2,01) y el haber recibido tres o más líneas previas de tratamiento con una probabilidad de recaer 3,48 veces superior.

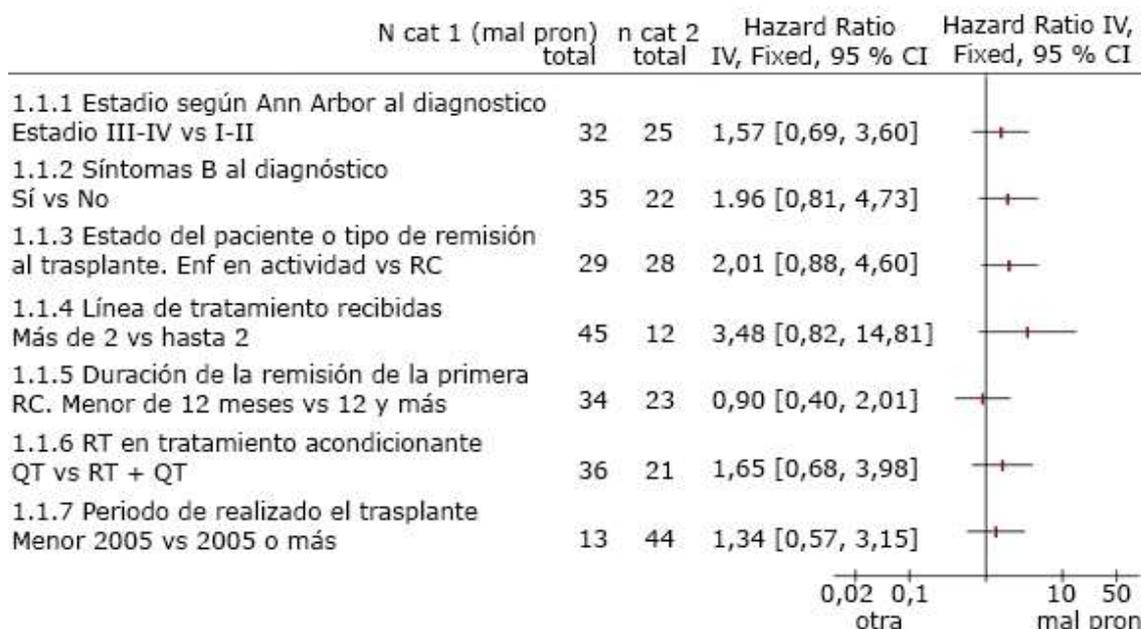


Fig. - Razón de riesgos instantáneos de recaída post-TAPH entre niveles de cada factor pronóstico.

Al evaluar en conjunto todos los factores que influyen en el riesgo de recaída (Tabla 3), se obtuvo que en los pacientes analizados que tienen síntomas B y estadio III-IV al diagnóstico, así como enfermedad en actividad al momento del trasplante y no usar RT en el TA, se incrementó la probabilidad de recaer posterior al trasplante. La asociación para estas dos últimas variables fue significativa ($p=0,023$ y $p=0,010$, respectivamente).

Tabla 3 - Resultados del análisis conjunto de los factores que influyen en el riesgo de recaída

| Factor pronóstico | HR (IC 95 %) | P |
|--|--------------------|-----------|
| Estadio al diagnóstico III- IV vs I-II | 2,4 (1,0; 6,0) | 0,0 50 |
| Síntomas B al diagnóstico Sí vs no | 2,4 (1,0; 6,1) | 0,0 50 |
| Estado de la enfermedad Enfermedad en actividad vs RC | 2,8 (1,2; 6,7) | 0,0 23 |
| Radioterapia durante acondicionamiento No vs Sí | 3,8 (1,4; 10,5) | 0,0 10 |

Discusión

La evaluación de los resultados de procedimientos terapéuticos resulta de gran importancia en general, pero es de particular relevancia cuando se trata de modalidades de tratamiento agresivas. Los resultados aquí analizados van

encaminados en esa dirección y podrán ayudar a lo toma de decisiones en el futuro cuando se trate del empleo del TAPH en pacientes con LH.

Dentro de la cohorte estudiada predominaron los pacientes con estadios avanzados y con síntomas B, lo que está en relación con que sean estos los tipos de casos que con mayor frecuencia tienen recaídas tributarias de incluir al TAPH en la estrategia posterior de tratamiento.

Un número importante de pacientes se trasplantaron con enfermedad en actividad, en recaída precoz y que habían recibido tres o más líneas de tratamiento previas, todos ellos indicadores de los criterios que usualmente se manejan para recomendar el TAPH como alternativa terapéutica, que pueda solucionar la enfermedad en estas situaciones.

En cuanto al momento de ejecución del TAPH, se observa que el mayor número de procedimientos se implementaron a partir del año 2005, hecho en lo que pudo influir el mejoramiento de los recursos, servicios e instalaciones encargadas de sostener este tipo de actividad, lo que incluyó un incremento de la cantidad de camas dedicadas a trasplante.

En relación con los TA utilizados, predominaron los que solo contemplaron el empleo de la quimioterapia en sus diversas combinaciones. La RT se vio limitada en su uso por el hecho de que muchos casos habían estado irradiados previamente como parte de los protocolos de tratamiento combinados que habitualmente se emplean en los estadios iniciales de la enfermedad.

En las estimaciones de SLE a los cinco años según la presencia o no de factores señalados como desfavorables, destacó que la existencia de estadios avanzados al diagnóstico de la enfermedad, el no haber recibido RT durante el TA, recibir el TAPH antes del año 2005 y haber sufrido una recaída precoz se reflejaron en menores SLE. Más pronunciadas y evidentes resultaron estas diferencias de SLE cuando los casos presentaban síntomas B al debut, se trasplantaron con enfermedad en actividad y habían recibido tres o más líneas de tratamiento previo al TAPH.

Este efecto deletéreo se resalta también cuando se hace el análisis univariado de cada factor de forma aislada. Las existencias de las categorías negativas para cada factor muestran una probabilidad de recaída mayor para todos ellos, con la sola excepción de la duración de la primera RC, en la que no se logra apreciar este efecto de forma clara y que puede responder a limitaciones estadísticas determinadas por el tamaño de la cohorte motivo del actual estudio. Es especialmente llamativo lo que sucede cuando se analizan los factores relativos a las líneas de tratamiento previo recibidas y el estado de la enfermedad al momento del TAPH; el haber recibido más de dos líneas de tratamiento puede incrementar como promedio 3,4 veces más la probabilidad de recaída de los pacientes (llegando a ser tan alta como 14 veces), y el haberse trasplantado con una enfermedad no controlada totalmente y con síntomas B al inicio lo aumenta como promedio aproximadamente dos veces.

Similar tendencia se logra demostrar también en el análisis multivariado, apuntando a que la presencia de los estadios III-IV y de síntomas B al debut, el trasplantarse con enfermedad en actividad y el no haber recibido RT se comportan de manera adversa. El hecho de tener elementos de actividad de la enfermedad al momento del TAPH y el no haber recibido RT en el TA resultaron significativas ($p=0,023$ y $p=0,010$).

Todos ellos son factores reconocidos por investigaciones previas que pueden predecir una más alta probabilidad de recaída en el contexto del período post-TAPH, y que se comportaron de forma similar en la muestra estudiada.

El grupo alemán de estudio del LH en una investigación que incluyó 422 pacientes logró identificar como factores adversos la duración corta de la remisión inicial (menor a 12 meses) además de la existencia de estadios avanzados (estadios III y IV).⁽⁶⁾

Así mismo, investigadores canadienses han señalado como factor adverso la necesidad de aplicar más de un esquema de quimioterapia previo al TPHA.⁽⁴⁾

Otro informe dado a conocer en 2005 en una serie de 357 pacientes coincide en señalar la importancia de la duración de la remisión inicial, y añade otros elementos de mal pronóstico como el hecho de haber empleado radioterapia previamente (impidiendo su uso como parte del régimen condicionante del TAPH) y el existir enfermedad activa al momento del trasplante.⁽⁷⁾

En el presente estudio también se apreció el beneficio de usar la RT. Se evidencia sus efectos positivos innegables sobre el control de la enfermedad, aunque los eventos adversos generadores de toxicidad a órganos y tejidos, segundas neoplasias e infertilidad hayan ocasionado un empleo menor de esta. La sustitución por TA es equivalente en efectividad y están asociados a menor incidencia de estos EA, en especial la ocurrencia de segundas neoplasias.

En otros resultados publicados del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* de Estados Unidos, se identificaron como factores que predicen un pronóstico desfavorable de forma independiente, la remisión inicial menor a un año y la presencia de síntomas B.⁽⁹⁾

En relación con el período en que se evalúan los diferentes resultados debe tenerse en cuenta que a lo largo de los años han mejorado los TA, las infraestructuras necesarias y la experiencia acumulada por los diferentes equipos dedicados a esta actividad. Por ello no es de extrañar que al analizar grupos de casos que abarcan períodos prolongados en el tiempo, se haya comprobado un impacto diferenciado del momento de realización del TAPH en los resultados ulteriores, como sucede también en el grupo de casos aquí analizado.^(8,16)

No obstante, de todos estos factores señalados anteriormente, hay que destacar la importancia del estado de la enfermedad al momento de ejecutar el TAPH, está reconocido que este es el primordial factor que determina el resultado de este tratamiento. La presencia de una enfermedad activa, ya sea por elementos clínicos o demostrado por estudios más sofisticados como el PET/CT, incrementa

notablemente las probabilidades de recaída pos-TAPH,^(1,17,18,19) hecho en el que coincide también el actual estudio.

Esta investigación corrobora que la presencia de varios factores desfavorables puede tener efectos negativos en el TAPH, lo que contribuye a una menor SLE y por tanto a un aumento de las recaídas. En particular, es necesario hacer énfasis en que la existencia de una enfermedad activa al momento del TAPH debe evitarse al máximo y que el empleo de la RT en el TA necesita un apropiado balance de los riesgos y beneficios de la misma. Todo ello ayudaría a una selección más óptima de los casos con criterio de TAPH y de una estrategia terapéutica más consecuente.

Referencias bibliográficas

1. Broccoli A, Zinzani PL. The role of transplantation in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2019;184(1):93-104. <https://doi.org/10.1111/bjh.15639>
2. Vassilakopoulos TP, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, Angelopoulou MK. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies. *Ther Adv Hematol*. 2020;11:1-31. <https://doi.org/10.1177/2040620720902911>
3. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, *et al*. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1975[acceso: 26/11/2020];292(16):832-902. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM197504172921605?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
4. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, *et al*. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: Long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*. 2005; 106(4):1473-8. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-12-4689>
5. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, *et al*. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2002;13(9):1370-7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdf228>
6. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, *et al*. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2002[acceso: 26/11/2020];20(1):221-30. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.1.221?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
7. Sureda A, Constans M, Iriando A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, *et al*. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol*. 2005;16(4):625-33. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi119>

8. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, *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):616-23. <https://doi.org/10.1182/blood.V97.3.616>
9. Chan FC, Mottok A, Gerrie AS, Power M, Nijland M, Diepstra A, *et al.* Prognostic Model to Predict Post-Autologous Stem-Cell Transplantation Outcomes in Classical Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3722-33. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2017.72.7925>
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, *et al.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127(20):2375-90. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
11. Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res.* 1971[acceso: 26/11/2020];31(11):1860-1. <https://cancerres.aacrjournals.org/content/31/11/1860.long>
12. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, *et al.* The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007;21(5):841-54. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.011>
13. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, *et al.* Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: Report of an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 2003[acceso: 26/11/2020];21(4):607-14. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2003.12.086?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
14. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, *et al.* Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2003[acceso: 26/11/2020];348(24):2386-95. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa022473?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov
15. Goel MK, Khanna P, Kishore J. Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res.* 2010[acceso: 26/11/2020];1(4):274-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3059453/>
16. Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, *et al.* Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: Results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 2001;19(5):1395-404. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.5.1395?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

17. Fatobene G, Linardi CDCG, Moreira F, GMF Targueta, Santos FM, Velásquez RD. Reassessment of risk factors and long-term results of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol.* 2019;37(3):310-3. <https://doi.org/10.1002/hon.2604>
18. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol.* 2019;37(1):87-91. <https://doi.org/10.1002/hon.2589>
19. Bentolila G, Pavlovsky A. Relapse or refractory Hodgkin lymphoma: determining risk of relapse or progression after autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2020;61(7):1548-54. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1732959>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Calixto Hernández Cruz y José Carnot Uria: Interpretación de resultados y confección de la discusión y conclusiones. Revisión y aprobación de la versión final del documento.

Jorge Muñio Perurena: Selección de la muestra del estudio. Revisión y aprobación de la versión final del documento.

Aliette García García: Procesamiento estadístico. Revisión y aprobación de la versión final del documento.

Oliday Ríos Jiménez: Coordinación con los contactos de otras instituciones. Revisión y aprobación de la versión final del documento.

Yusaima Rodríguez Fraga: Selección de la muestra del estudio. Revisión y aprobación de la versión final del documento.