

# Linfoma Hodgkin Avanzado: Br-ECADD 4-6 cursos adaptado a PET-TC es el nuevo estandar terapéutico

EL PRESENTE DEBATE ES UN DEBATE ACADEMICO Y NO REPRESENTA  
NECESARIAMENTE LA OPINION DEL DISERTANTE, NI UNA  
RECOMENDACION TERAPEUTICA

Carolina Mahuad MD, PhD

Servicio de Hematología

Hospital Alemán

cmahuad@hospitalaleman.com



HOSPITAL ACREDITADO  
JOINT COMMISSION  
INTERNATIONAL



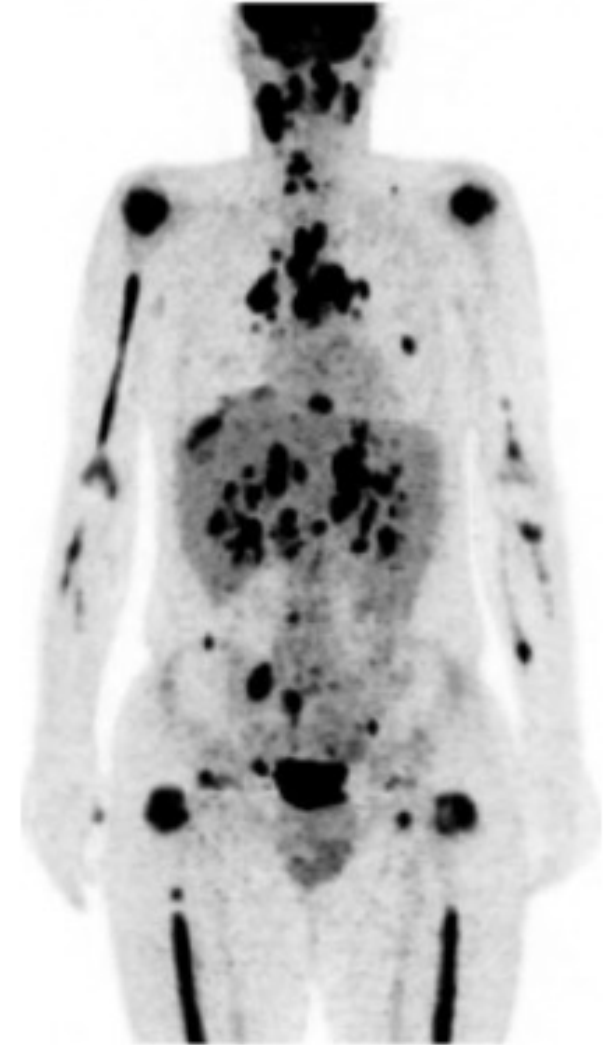
# Declaración de conflictos de interés

<b>CATEGORÍA</b>	
Empleado	No
Consultor	Takeda
Propiedad accionaria	No
Fondos de investigación	No
Honorarios por conferencia	Roche, Raffo, Janssen, Takeda, AZ, Sandoz, BGB
Formar parte del grupo de oradores	Takeda, Roche, AZ, Sandoz, Janssen
Formar parte del comité asesor	Takeda, Roche, Raffo, AZ, BGB
Fondos para un miembro de mi equipo de trabajo	No
Becas para asistencia a congresos/ actividades científicas formativas	Novartis, Roche, Takeda, Pfizer, Janssen, Abbvie, AZ, Sandoz
Otros	No

# Caso clínico

---

- Mujer 32 años con LHc (escleronodular)
- E IV (sudoración nocturna de 1 mes de evolución)
- PET CT compromiso mediastínico, ganglionar supra e infradiaphragmático, hepático, óseo



# Caso clínico

- Mujer 32 años con LHc (escleronodular)
- E IV (sudoración nocturna de 1 mes de evolución)
- PET CT compromiso mediastínico, ganglionar supra e infradiafragmático, hepático, óseo
- **Hasenclever 4:** Albumina 3.8 gr/dl, E IV, Hb

Hasenclever IPS para LH avanzado	
Hb < 10.5 mg/dL	✓
Edad > 45 años	
Linfopenia < 600/mL	✓
Estadio IV	✓
Recuento leucocitario >15.000/mL	
Albumina < 4 g/dL	✓
Sexo masculino	

Nro de factores de riesgo	SLP a 5 años
0	84%
1	77%
2	67%
3	60%
4	51%
≥5	42%

- ¿Cuál es el objetivo terapéutico en esta enferma?
- ¿Cuáles son las estrategias terapéuticas con las que cuento y en qué nivel de evidencia se apoyan?
- ¿Cuál es su eficacia y seguridad?
- ¿Cuál de las estrategias con las que cuento, es la mejor para mi paciente y por qué?

# Recomendaciones terapéuticas actuales

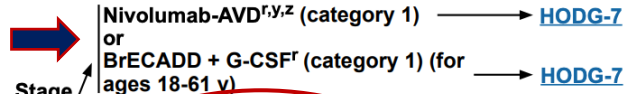


## NCCN Guidelines Version 2.2025 Hodgkin Lymphoma (Age 18–60 years)

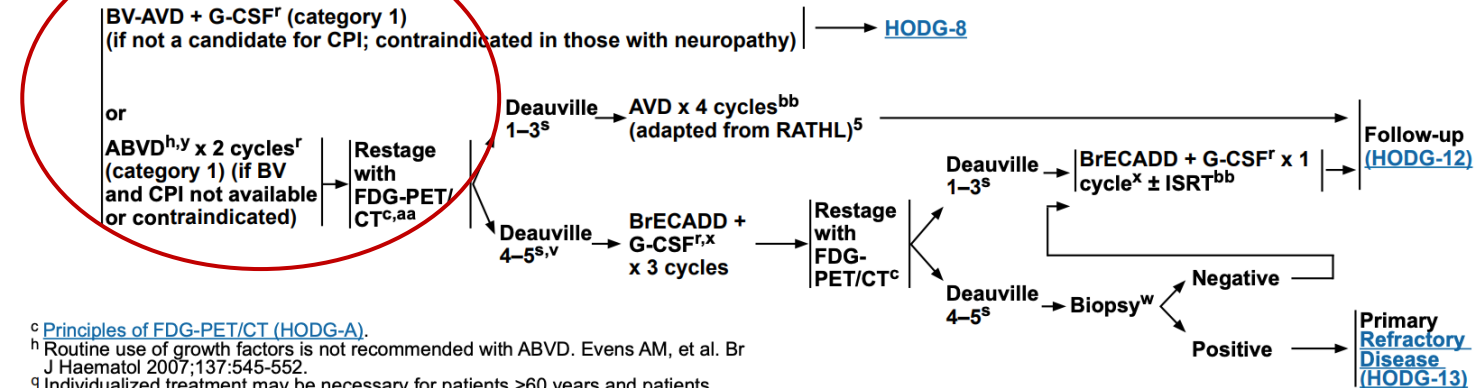
[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**CLINICAL PRESENTATION:**  
**Classic Hodgkin Lymphoma: Stage III–IV**  
**PRIMARY TREATMENT<sup>a</sup>**

**Preferred regimens:**



**Useful in Certain Circumstances**



**<sup>v</sup>Special considerations for Deauville 4–5 after ABVD x 2 cycles:**

- The degree of abnormality of a Deauville 4 score is quite variable and may influence further therapy. If only focally positive on interim FDG-PET, it may be appropriate to continue with ABVD and then repeat the FDG-PET scan. Scans that remain positive warrant a biopsy and/or treatment escalation. If a post-chemotherapy FDG-PET is only focally positive, consolidation RT may be considered if a biopsy is not feasible. See [Principles of Radiation Therapy \(HODG-C 2 of 13\)](#).
- A Deauville 5 score would warrant a biopsy to inform subsequent therapy. If a biopsy is not feasible, patients should be treated as having refractory disease.

<sup>c</sup> [Principles of FDG-PET/CT \(HODG-A\)](#).

<sup>h</sup> Routine use of growth factors is not recommended with ABVD. Evens AM, et al. Br J Haematol 2007;137:545-552.

<sup>q</sup> Individualized treatment may be necessary for patients >60 years and patients with concomitant disease. See [Management of CHL in Adults Age >60 Years or Adults Unfit for Intensive Therapy \(HODG-9\)](#).

<sup>r</sup> [Principles of Systemic Therapy \(HODG-B 1 of 8\)](#).

<sup>s</sup> [FDG-PET 5-Point Scale \(Deauville Criteria\) \(HODG-A, 2 of 2\)](#).

<sup>w</sup> A Deauville 5 score would warrant a biopsy to inform subsequent therapy. If a biopsy is not feasible, patients should be treated as having primary refractory disease.

<sup>x</sup> While BrECADD + G-CSF has not been formally tested in this setting, its use as escalation therapy is reasonable given its improved safety profile compared to escalated BEACOPP in the frontline setting for advanced-stage CHL. Borchmann P, et al. Lancet 2024;404:341-352.

<sup>y</sup> Neutropenia is not a factor for delay of treatment or reduction of dose intensity with ABVD or nivolumab-AVD.

<sup>z</sup> In the SWOG S1826 trial, growth factor support was optional. N Engl J Med 2024;391:1379-1389.

<sup>aa</sup> The value of interim FDG-PET imaging is unclear for many clinical scenarios. All measures of response should be considered in the context of management decisions.

<sup>bb</sup> Consider ISRT to initially bulky or remaining FDG-PET–positive sites at the end of therapy. See [Principles of Radiation Therapy \(HODG-C\)](#).

**Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.**

**Reference 5 on**  
**[HODG-8A](#)**  
**HODG-6**

# Recomendaciones terapéuticas actuales

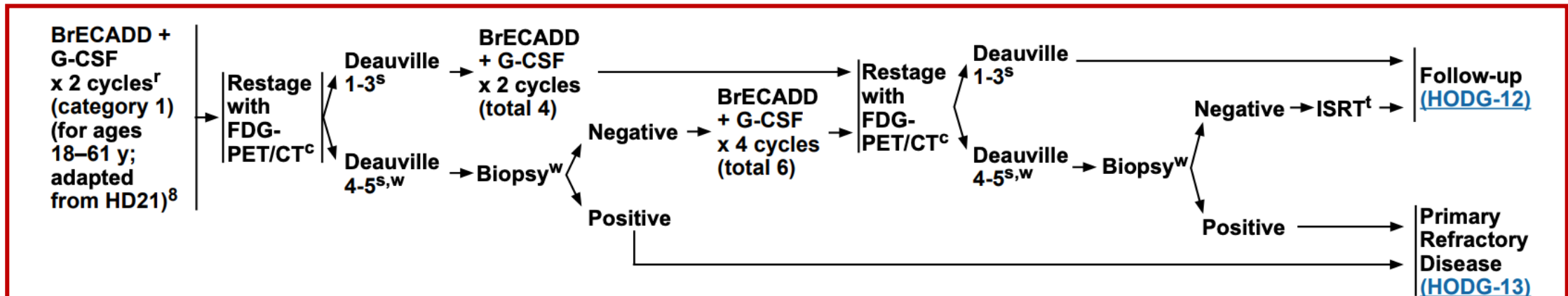
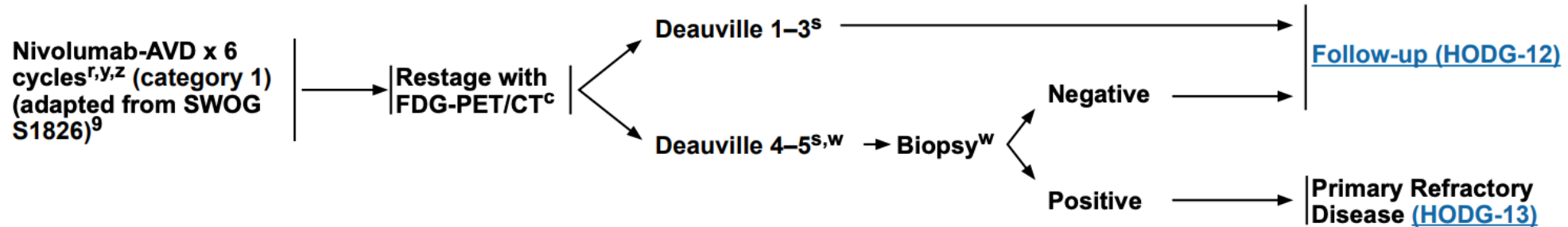


## NCCN Guidelines Version 2.2025 Hodgkin Lymphoma (Age 18–60 years)

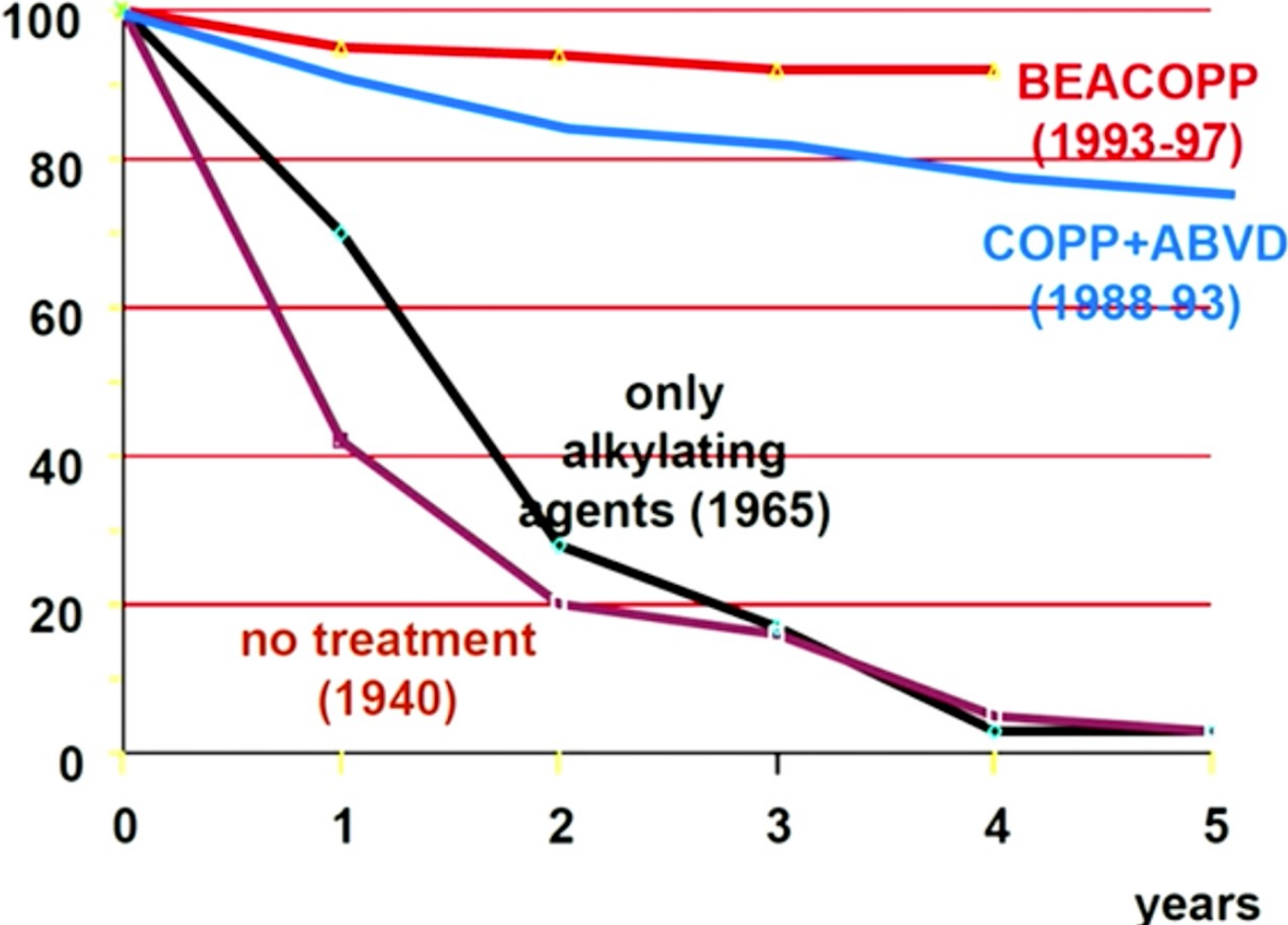
[NCCN Guidelines Index](#)  
[Table of Contents](#)  
[Discussion](#)

**CLINICAL PRESENTATION:**  
Classic Hodgkin Lymphoma: Stage III–IV<sup>q</sup>

**PRIMARY TREATMENT<sup>q</sup>**  
(continued from [HODG-6](#))

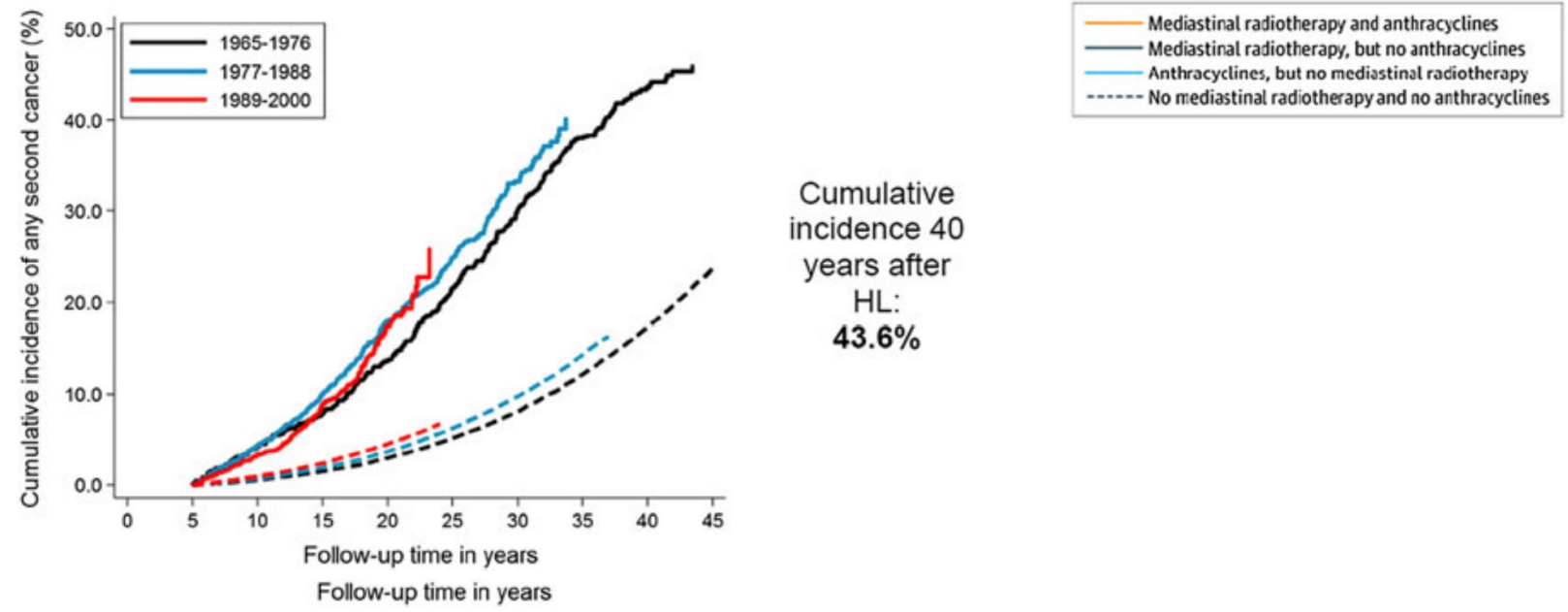


# Progreso en el tratamiento del LHC en estadios avanzados desde 1940

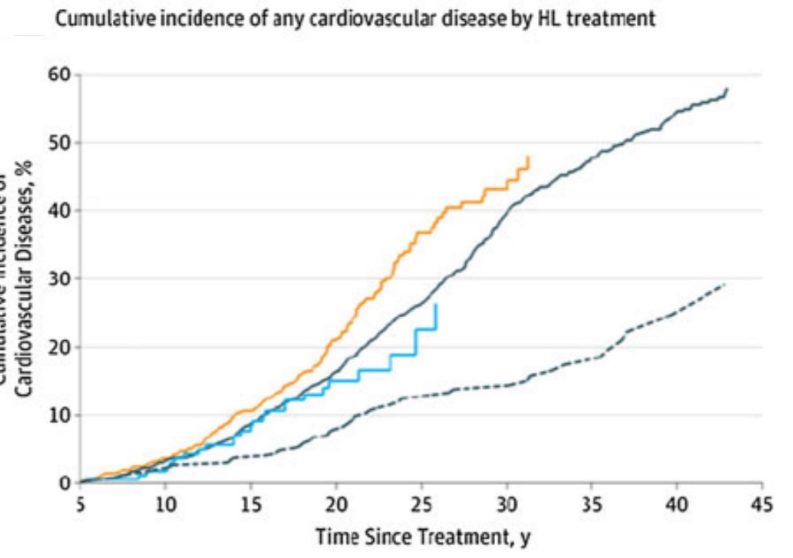


# Secuelas tardías en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Incidencia acumulada de neoplasias sólidas luego del tratamiento del LH de acuerdo al momento del tratamiento



Incidencia de enfermedad cardiovascular luego del tratamiento del LHc



Risk of lung cancer in patients with Hodgkin lymphoma according to type of treatment and smoking category<sup>a</sup>

Treatment for hodgkin disease		RR (95% CI) by smoking category (no. of case patients; control patient) <sup>b</sup>	
Radiation ≥5 gy	Alkylating agents	Nonsmoker, light, other <sup>c</sup>	moderate-heavy <sup>d</sup>
No	No	1.0 <sup>e</sup>	6.0 (1.9-20.4)
Yes	No	7.2 (2.9-21.2)	20.2 (6.8-68)
No	Yes	4.3 (1.8-11.7)	16.8 (6.2-53)
Yes	Yes	7.2 (2.8-21.6)	49.1 (15.1-187)

# Secuelas tardías en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Prevalence of late effects affecting function in Hodgkin lymphoma survivors

Diagnosis	N (%)
<b>Neuromuscular</b>	
Myelopathy	83 (83%)
Radiculoplexopathy	93 (93%)
Mononeuropathy	95 (95%)
Myopathy	93 (93%)
<b>Other neurologic</b>	
Sexual dysfunction	8 (8%)
Cognitive impairment	11 (11%)
Gait dysfunction	39 (39%)
<b>Musculoskeletal</b>	
Dropped head syndrome	83 (83%)
Cervicalgia	79 (79%)
Shoulder girdle dysfunction	73 (73%)
Dysphagia	42 (42%)
Trismus	3 (3%)

Prevalence of late effects affecting function in Hodgkin lymphoma survivors

Diagnosis	N (%)
<b>Visceral</b>	
Cardiovascular dysfunction	70 (70%)
2 Cardiovascular impairments	15 (15%)
3 Cardiovascular impairments	7 (7%)
4 Cardiovascular impairments	2 (2%)
Valvular	43 (43%)
Arrhythmia	27 (27%)
Coronary artery disease	13 (13%)
Pericardial dysfunction	7 (7%)
Congestive heart failure	6 (6%)
Myocardial dysfunction	4 (4%)
Baroreceptor failure	4 (4%)
Carotid stenosis	3 (3%)
Pulmonary fibrosis	44 (44%)
Endocrine dysfunction	63 (63%)
Hypothyroidism	59 (59%)
Osteopenia/osteoporosis	17 (17%)
Gastrointestinal dysfunction	29 (29%)
Dyspepsia	17 (17%)
Bowel dysmotility	12 (12%)
Genitourinary dysfunction	11 (11%)
Lymphedema	21 (21%)
<b>Oncologic</b>	
Secondary malignancy	30 (30%)
Cancer recurrence	22 (22%)
<b>Subjective functional impairments</b>	
Pain	71 (71%)
Fatigue	45 (45%)
Dyspnea	43 (43%)

Note: The average time from initial cancer diagnosis to report of late effect symptom onset was 25.4 years.

Therapy referrals for Hodgkin lymphoma survivors

Therapy referrals	N (%)
Any discipline	95 (95%)
Two disciplines	28 (28%)
Three disciplines	7 (7%)
Four disciplines	1 (1%)
Physical therapy	94 (94%)
Speech language pathology	21 (21%)
Occupational therapy	15 (15%)
Lymphedema therapy	12 (12%)

**FERTILIDAD**

# Mortalidad en sobrevivientes del tratamiento del LHc

Chemotherapy Agents Used in Hodgkin Lymphoma Treatment and Their Associated Late Effects<sup>17</sup>

Drug Class	Drugs	Late Effects of Concern
Antitumor antibiotics	Doxorubicin (an anthracycline) <sup>a, b, c, d</sup> Bleomycin <sup>a, b, c, d</sup>	Cardiac toxicity (including cardiomyopathy) Pulmonary toxicity (including interstitial pulmonary fibrosis)
Vinca alkaloids	Vinblastine <sup>a, d</sup> Vincristine <sup>b, c, d, e</sup>	Peripheral neuropathy
Epipodophyllotoxins	Etoposide <sup>b, c, d</sup>	Second malignancy (including leukemia)
Alkylating agents	Dacarbazine <sup>a</sup> Procarbazine <sup>c, e</sup> Cyclophosphamide <sup>b, c</sup> Mechlorethamine <sup>d, e</sup>	Second malignancy, possible gonadal damage
Corticosteroids	Prednisone <sup>b, c, d, e</sup>	

<sup>a</sup>Used in the ABVD chemotherapy regimen, which is in current use.

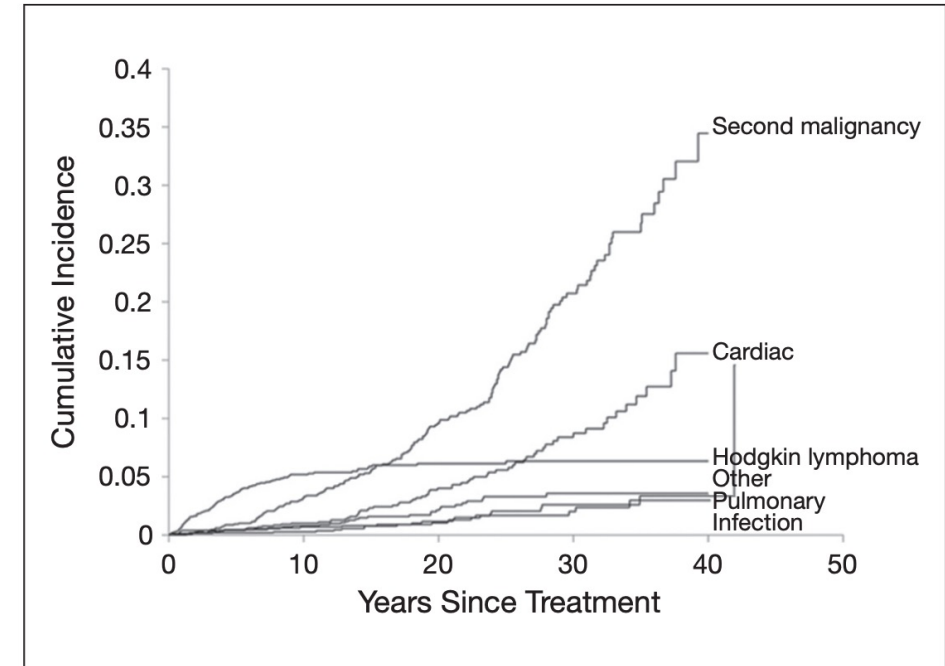
<sup>b</sup>Used in the ABVE-PC chemotherapy regimen, which is in current use.

<sup>c</sup>Used in the BEACOPP chemotherapy regimen, which is in current use.

<sup>d</sup>Used in the Stanford V chemotherapy regimen, which is in current use.

<sup>e</sup>Used in the MOPP chemotherapy regimen, which was replaced by ABVD in the early 1990s.

Cumulative Incidence of Cause-Specific Mortality Among Long-Term Hodgkin Lymphoma Survivors



Reprinted with permission from Ng AK. Current survivorship recommendations for patients with Hodgkin lymphoma: focus on late effects. *Blood* 2014;124(23):3373-9.

**Objetivo: MEJOR TRATAMIENTO CON MENOR MORBILIDAD/MORTALIDAD → CALIDAD DE VIDA**

# Tratamiento del LHc avanzado (pre 2018)

---

Abordaje pediátrico

Abordaje adultos

ABVE-PC +/- RT

ABVD (PET adaptado)

BEACOPP (PET adaptado)

- Estrategias adaptadas a PET-TC → estándar terapéutico
- Globalmente el tratamiento de adultos y niños difiere → unificación de criterios
  - 55-60% de pacientes pediátricos con RT de consolidación

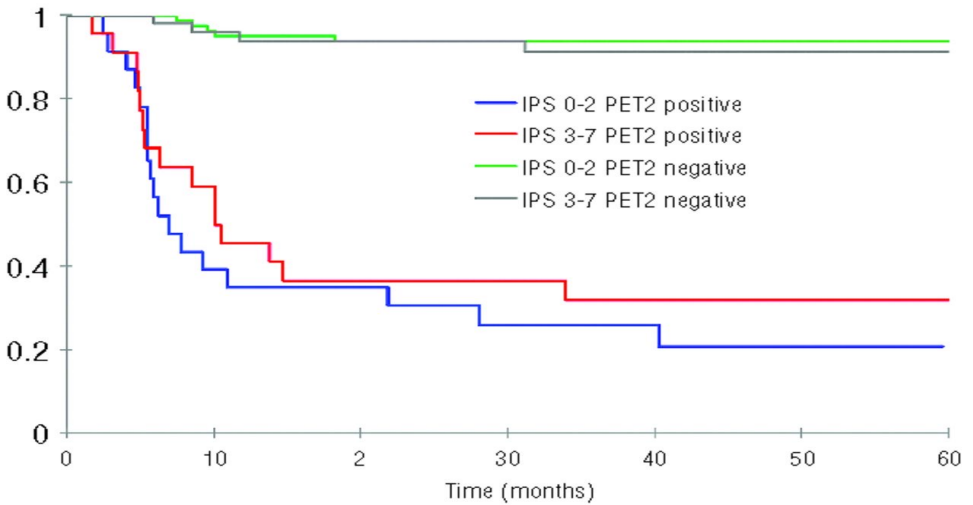
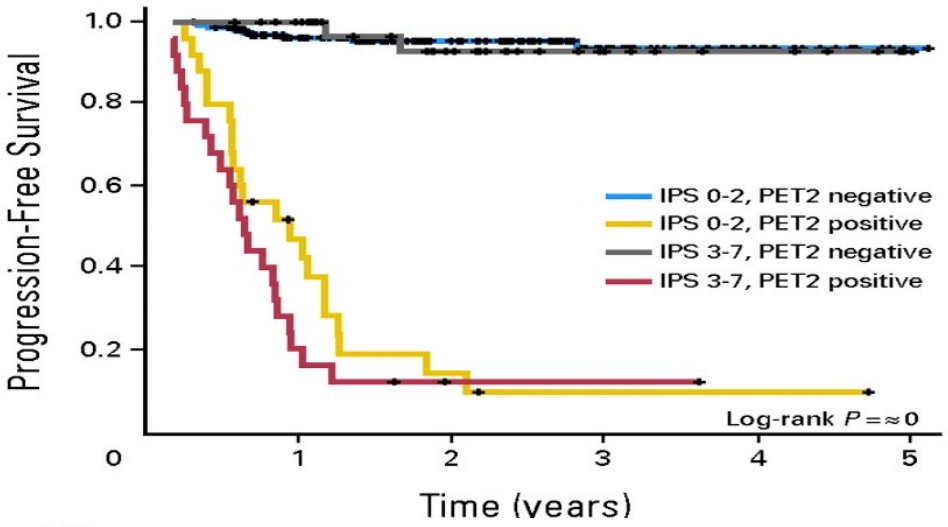
# Manejo del LH avanzado

- Regímenes más comunes en 1L
  - ✓ ABVD
  - ✓ BV-AVD
  - ✓ escBEACOPP
- escBEACOPP se asocia a una **mejor SLP**
  - ✓ A expensas de **alta toxicidad y aumento de riesgo de 2das neoplasias**
- **BV-AVD** asociado a una ligera superioridad en SLP vs ABVD, pero único esquema que demostró **beneficio en SG** contra ABVD en un estudio cabeza a cabeza
  - ✓ Mayores tasas de neuropatía y neutropenia febril (Requiere G-CSF)
- Estrategia terapéutica adaptada a PET agrega un balance entre eficacia y toxicidad a largo plazo



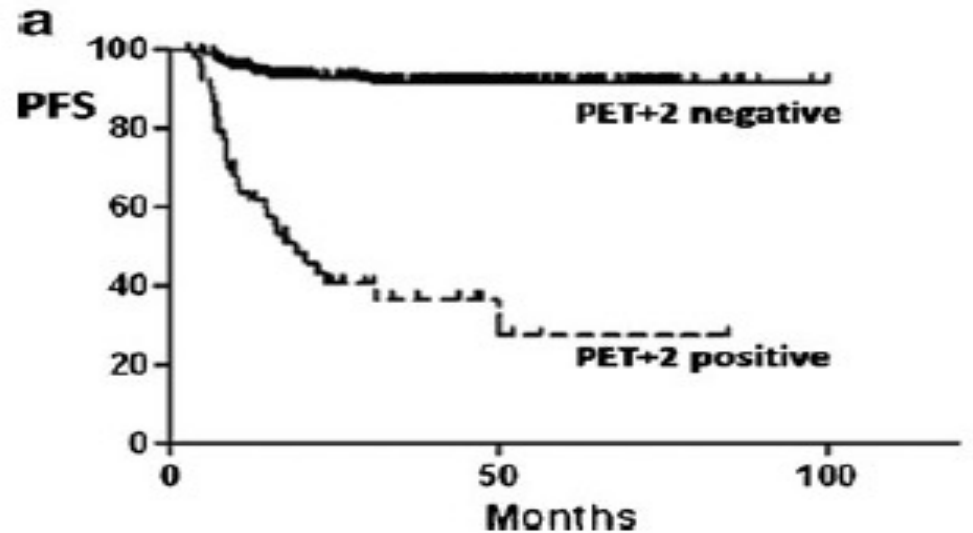
# LH en estadio avanzado: Desenlace por IPS y PET-2

PET-2



PET-2  
DS  
Neg 1-3  
Pos 4-5

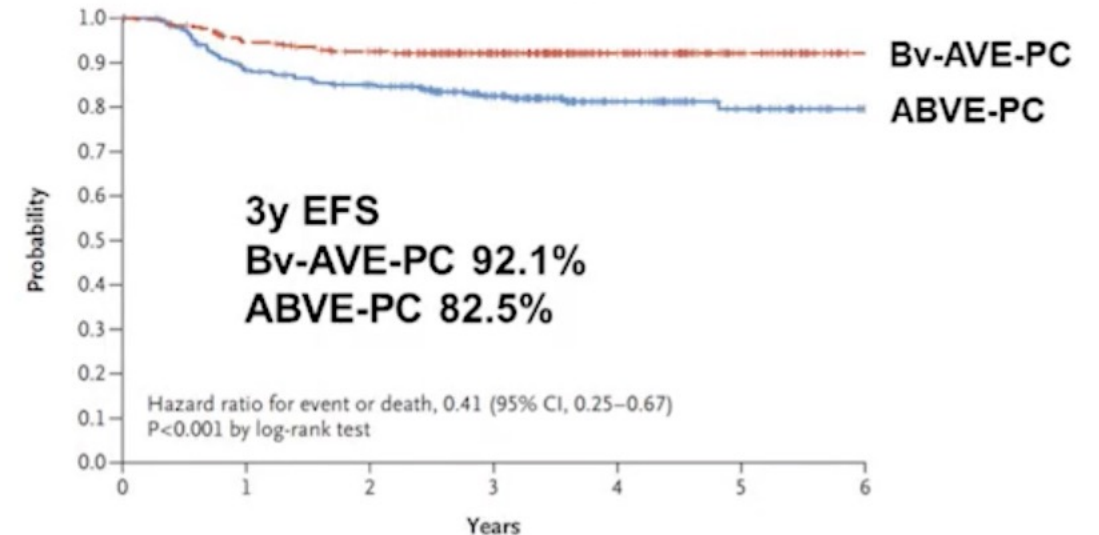
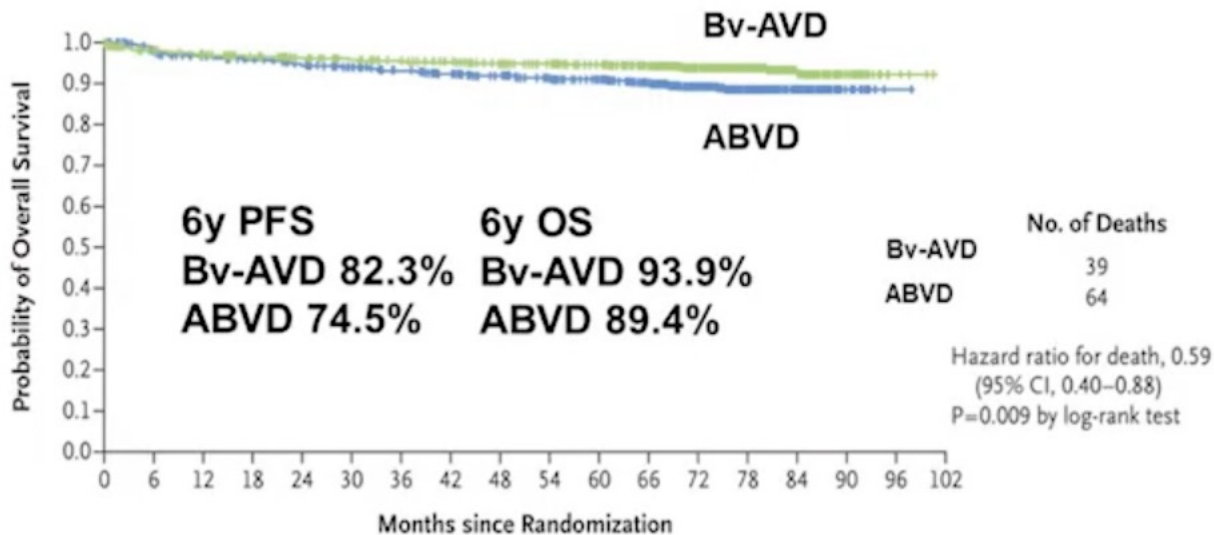
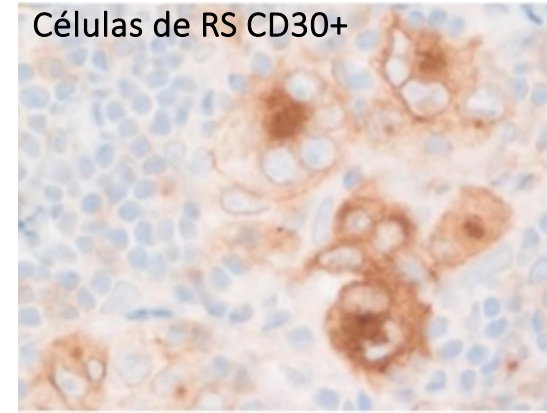
PET-2



PET-2 predice la SLP a largo plazo de  
90-95% si negativo  
30-35% si positivo

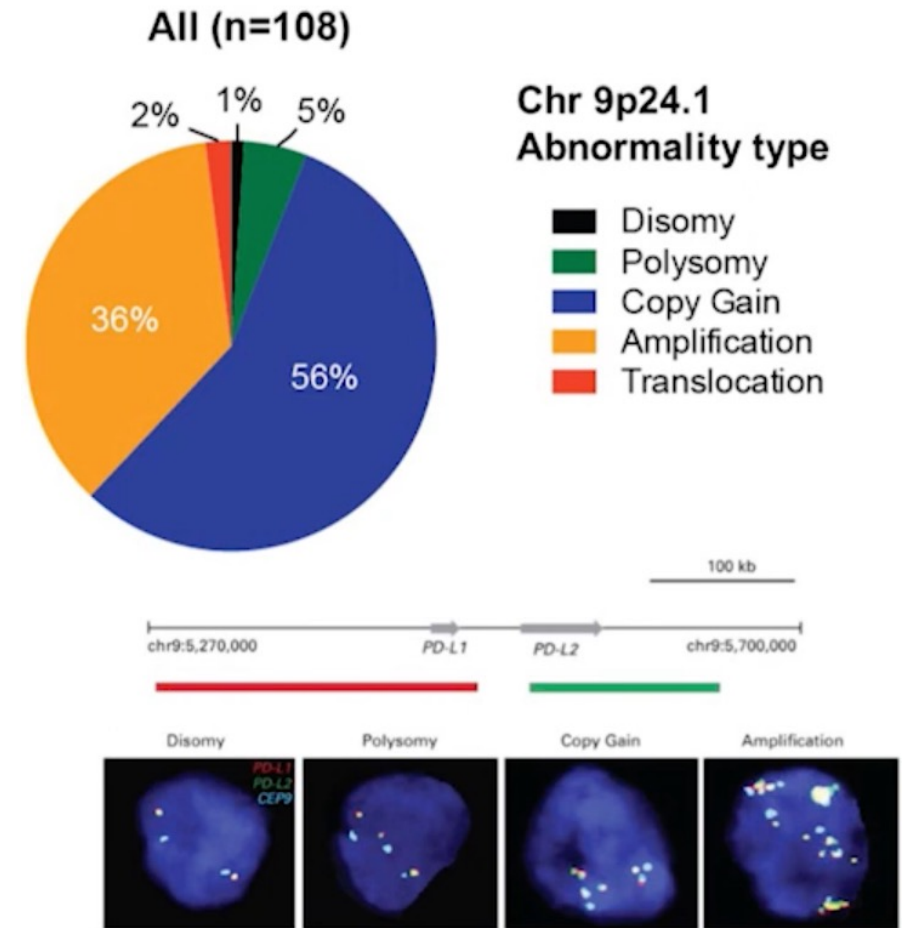
# Rol de Bv en enfermedad avanzada

- Bv → anticuerpo anti CD-30 conjugado
- Bv-AVD en 1L en adultos con enfermedad avanzada  
ECHELON-1 → mejora SG y en pediatría vs ABVE-PC, la SLE



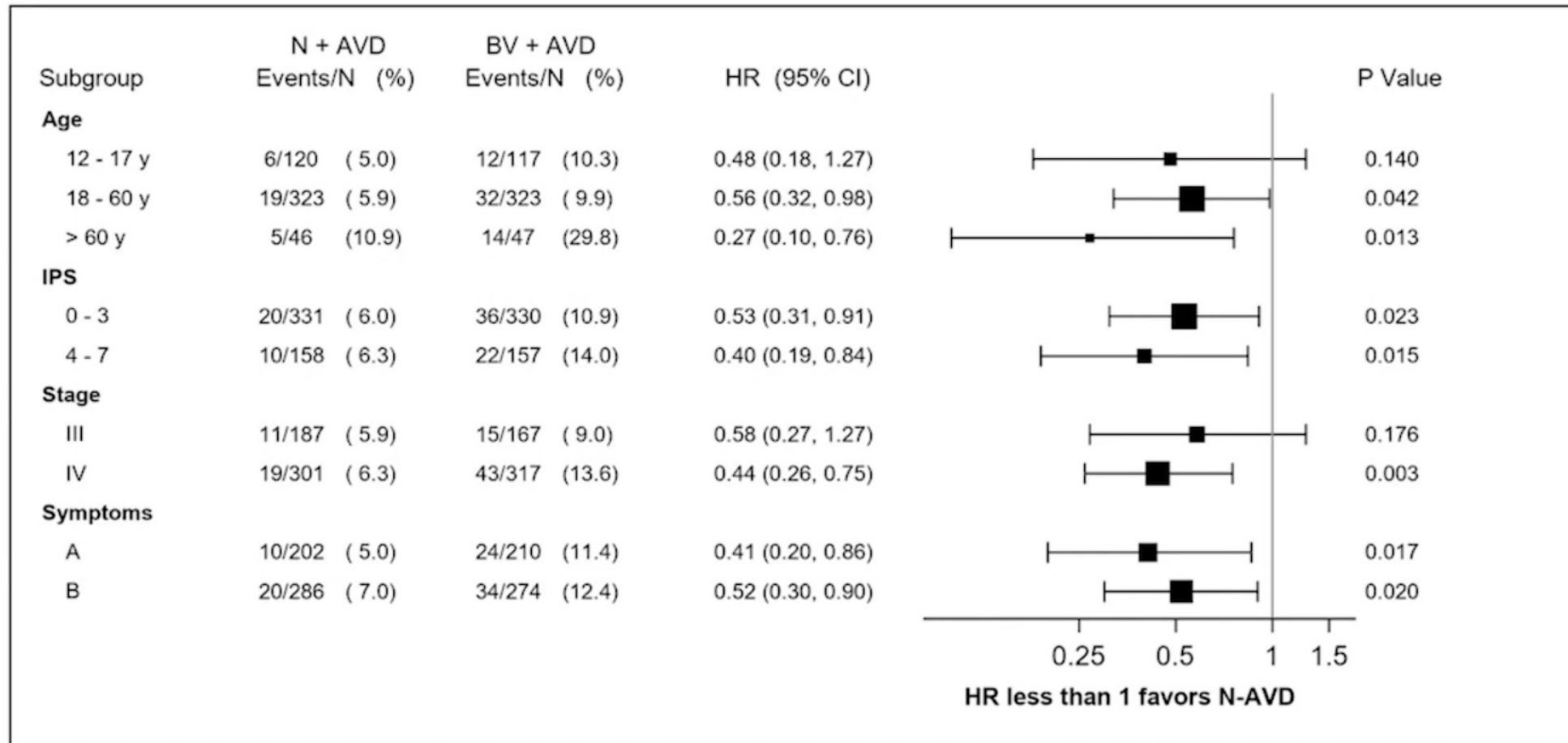
# Racional del uso de ICP en LHc

- ¿Las alteraciones genéticas en el ligando de PD-1 (chr 9p24.1) son centrales para la patogénesis del LHc?
- Se observan más alteraciones genéticas en 9p24.1 en el LHc avanzado
- Mayor alteración en 9p24.1 → peor desenlace con terapia estándar?
- Nivolumab → altamente efectivo en LHc R/R (RG ~70%)

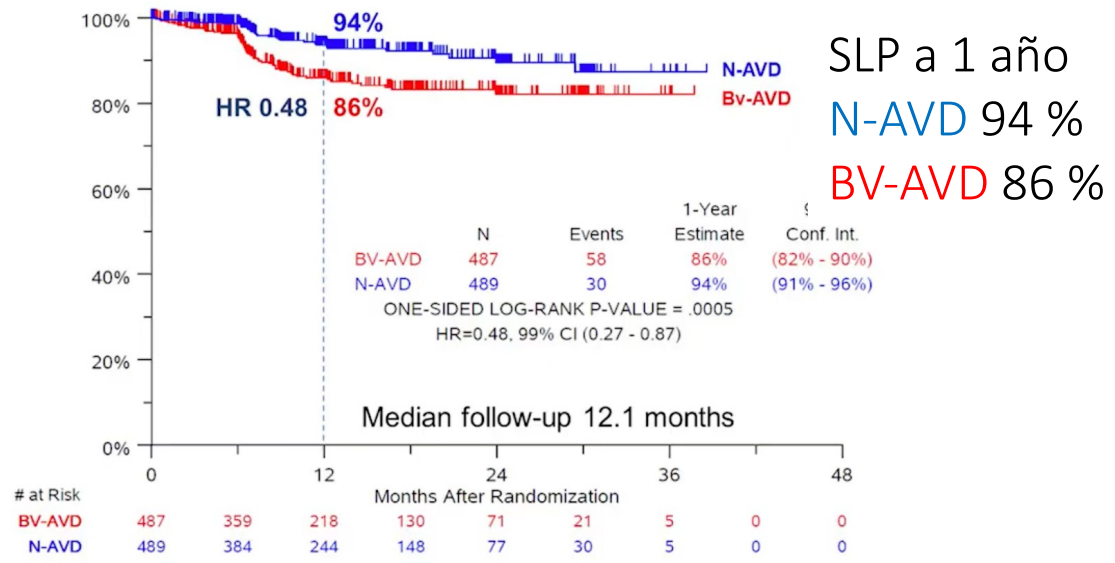


# Un estudio aleatorizado comparando Nivo-AVD vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826)

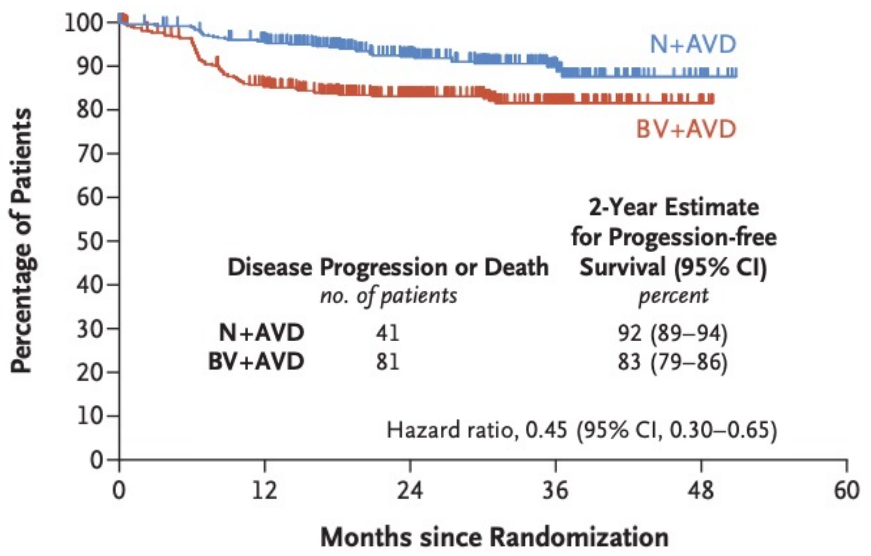
N-AVD: Beneficio en la SLP en todos los grupos



# Nivo-AVD mejora la SLP vs Bv-AVD en LHc avanzado (SWOG S1826): seguimiento a 2.1 años



SLP a 2 años  
**N-AVD** 92 % (IC del 95 %, 89 a 94)  
**Bv-AVD** 83 % (IC del 95 %, 79 a 86)  
 Riesgo de progression o Muerte 0,45; IC95%: 0,30 a 0,65)



N-AVD vs Bv-AVD aún sin diferencia en SG

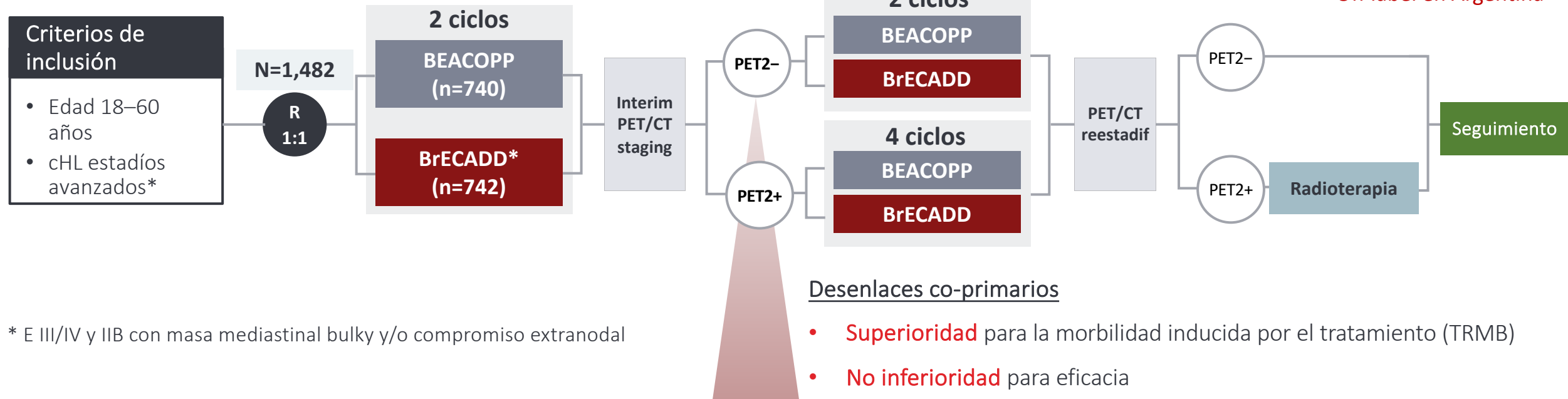
# BrECADD vs BEACOPP en cHL estadíos avanzados (GHSB HD21)

## Actualización de eficacia a 4 años de seguimiento

EHA 2024  
Abstract S225

Estudio de fase 3, internacional, abierto, randomizado y ongoing (NCT02661503)<sup>1,2</sup>

Off label en Argentina



\* E III/IV y IIB con masa mediastinal bulky y/o compromiso extranodal

- Mediana de edad 31.1 años (rango 18–60)
- 44% fueron mujeres

**64% de los pacientes fueron PET2-negativo y fueron tratados con 4 ciclos (12 Semanas)<sup>2</sup>**

# Remodelando escBEACOPP con brentuximab vedotin

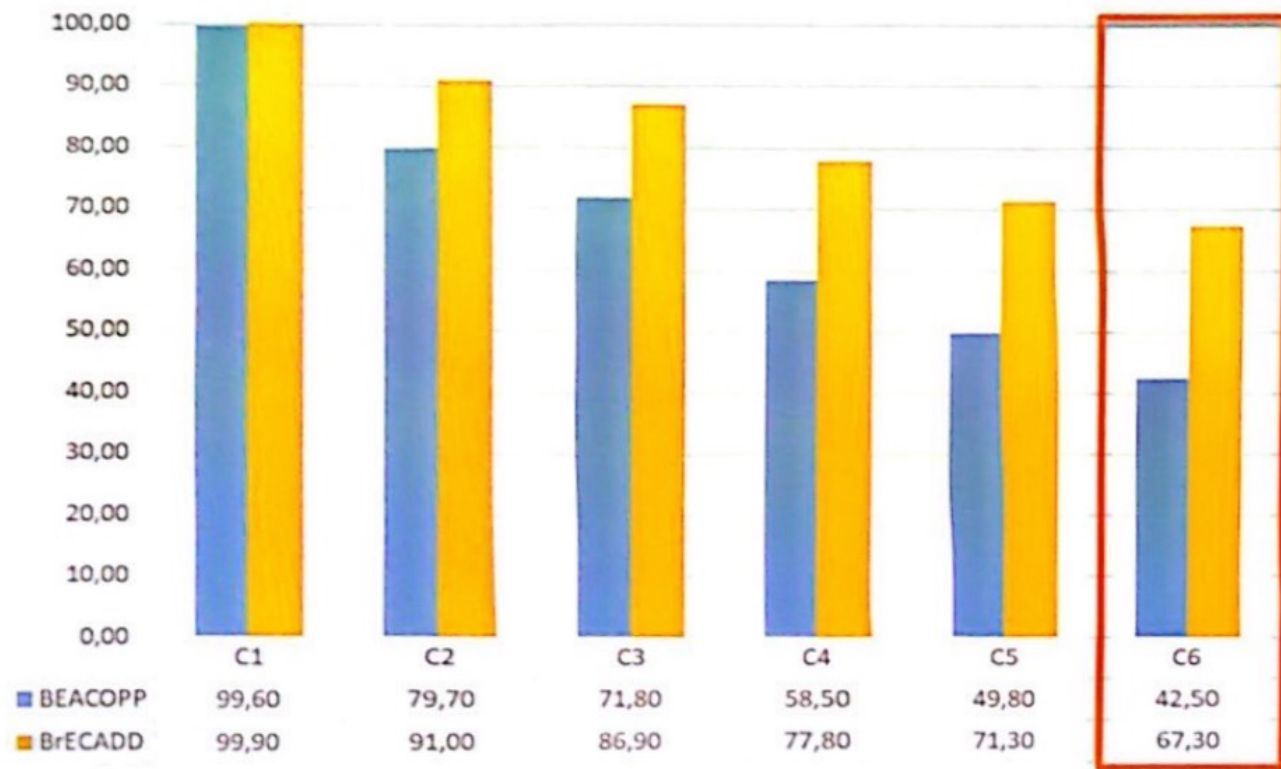
Droga	Día	escBEACOPP <sup>1</sup> Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	BrECADD Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	Mejoría potencial
Bleomicina	8	10	-	Toxicidad pulmonar
Etoposido	1-3	200	150	Tox hem, frecuencia de transfusiones
Doxorubicina	1	35	40	
Ciclofosfamida	1	1,250	1,250	
Vincristina	8	1.4	-	Neuropatía
Brentuximab vedotin	1	-	1.8 mg/kg	
Procarbazina	1-7	100	-	Tox gonadal, LMA/SMD
Prednisona	1-14	40	-	Complicaciones óseas, infecciones
Dacarbazina	2-3	-	250	
Dexamethasone	1-4	-	40	

1. Diehl V et al. *N Engl J Med* 2003;348:2386-9.

Borchmann P et al. Oral presentation 317. Presented at the 64th American Society of Hematology Annual Meeting, December 10-13, 2022

# HD21: ¿Hay algún impacto en la tolerancia y factibilidad?

Porcentaje de pacientes tratados con dosis plenas (ciclo, doxo, etoposido) por ciclo (%)



Δ 20%

Δ 25%

Finalización temprana de inhibidores de tubulina:  
vincristina y Bv

Bv en BrECADD:  
18/738 pacientes                      2.4%

Vincristina en escBEACOPP:  
132/732                      18.4

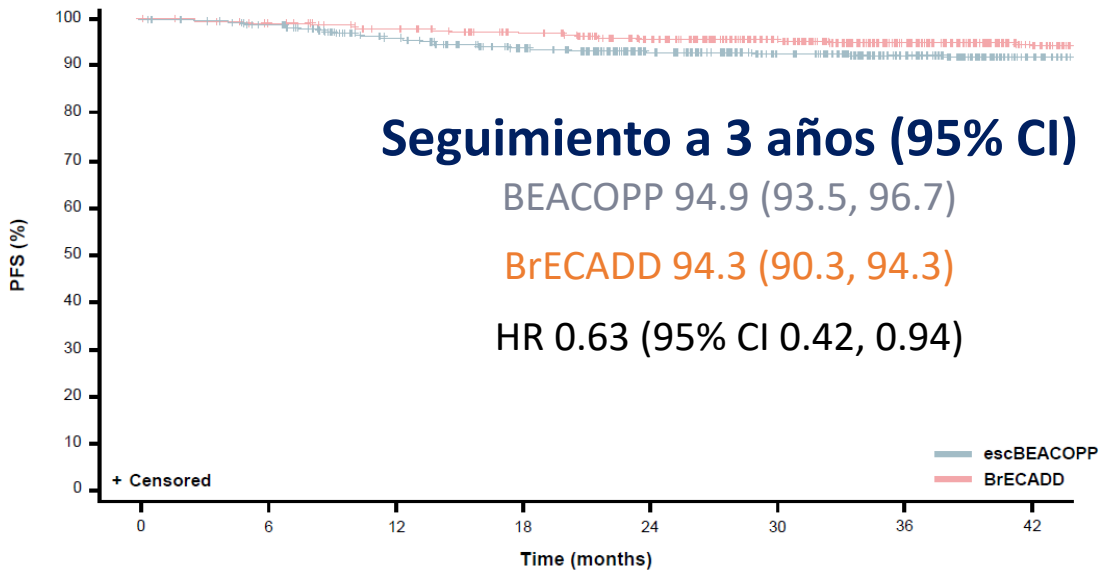
Δ 15.6%

# BrECADD vs BEACOPP en cHL estadíos avanzados (GHSB HD21) Actualización de eficacia a 4 años de seguimiento

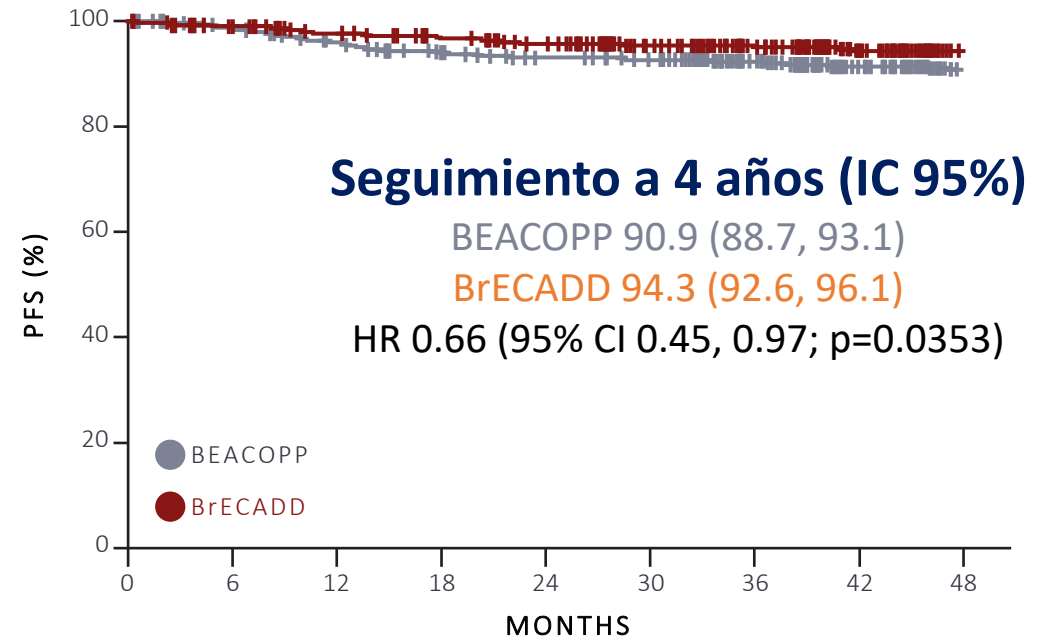
EHA 2024  
Abstract S225

Off label en Argentina

### SLP (mediana de seguimiento 40 meses)<sup>1</sup>



### SLP (mediana de seguimiento a 48 meses)<sup>2</sup>

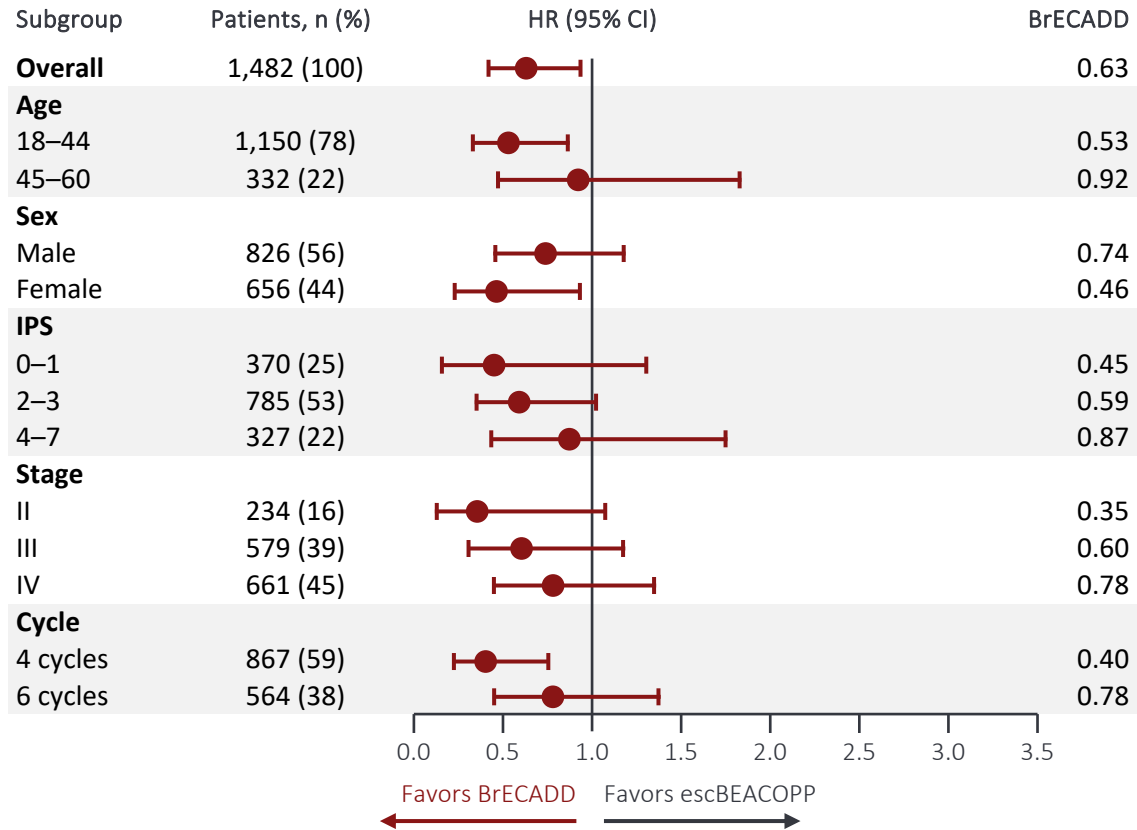


El desenlace co-primario de NO inferioridad en SLP fue alcanzado a los 40 meses de seguimiento<sup>1</sup>;  
pero la SLP fue superior para BrECADD vs BEACOPP en un seguimiento a 48 meses<sup>2</sup>

1. Borchmann P, et al. ICML 2023 [oral #LBA5]; 2. Borchmann P, et al. EHA 2024 [oral #S225]; see the [abstract](#)

# BrECADD vs BEACOPP en cHL estadios avanzados (GHSg HD21)

## SLP por subgrupos (mediana de seguimiento 40 meses)<sup>1</sup>



## Datos de sobrevida a 4 años (48 meses)<sup>1</sup>

El beneficio en SLP de BrECADD se tradujo en reducción en:<sup>2</sup>

- Fallas de tratamiento tempranas (progresión dentro de los 3 meses): **5 vs 15**
- Recaídas tempranas (entre 3 y 12 meses): **11 vs 23**

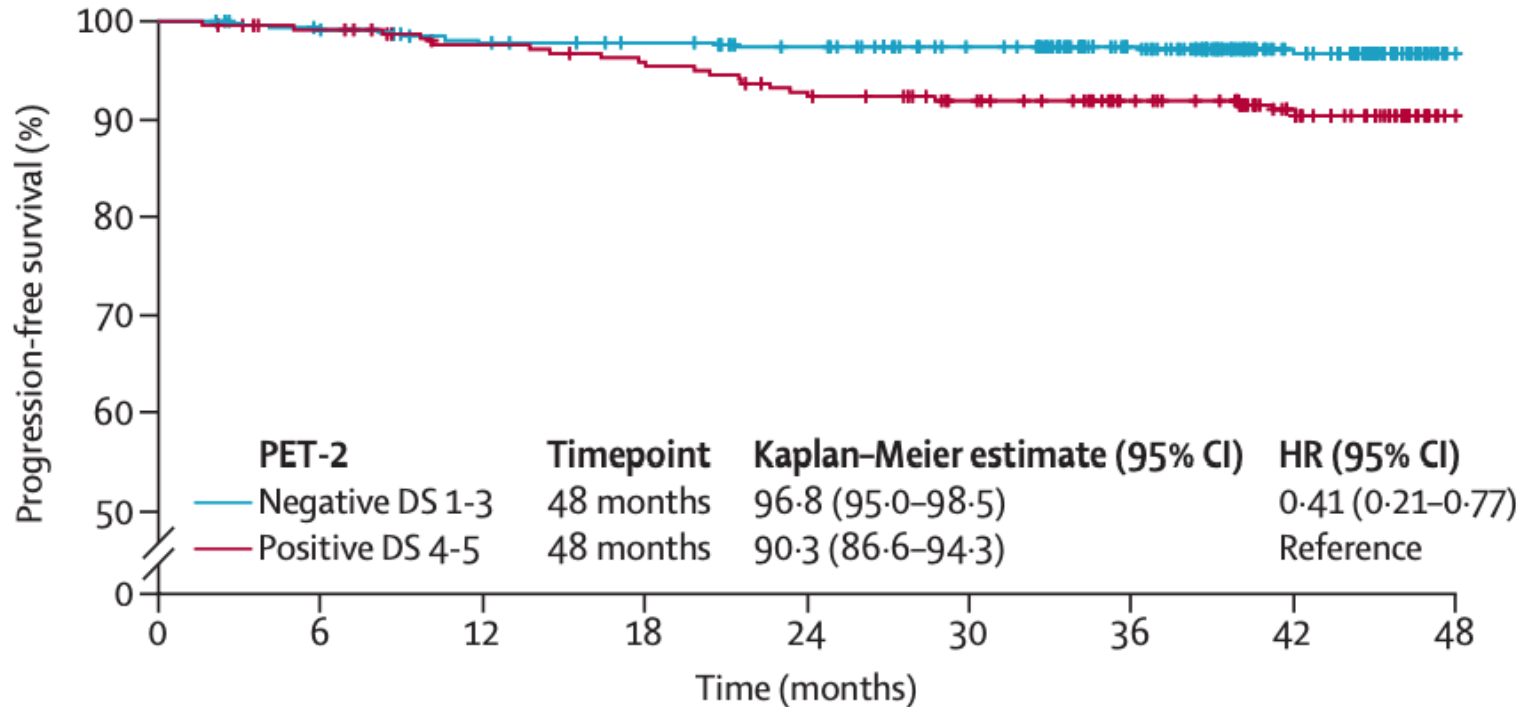
La SLP a 4 años en pacientes PET neg vs PET2-pos en el brazo de **BrECADD**: 95.5% vs 92.5%<sup>2</sup>

La SG a 4 años para BrECADD vs BEACOPP: **98.5%** vs **98.2%**<sup>2</sup>

Off label en Argentina

El beneficio en SLP de BrECADD se observó en todos los subgrupos, incluyendo edad, género e IPS<sup>1,2</sup>

# HD21: SLP con BrECADD según status de PET-TC

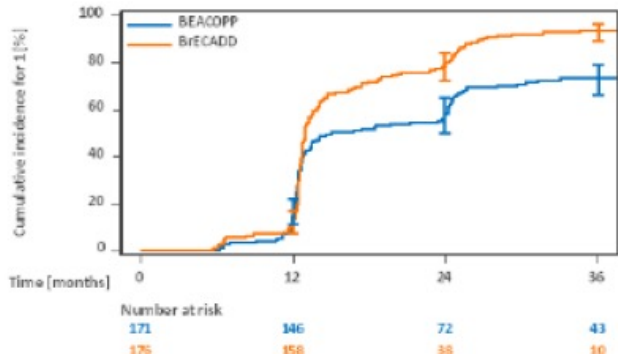


Los pacientes con PET-TC negativo recibirán su tratamiento en 12 semanas y tendrán una SLP a 4 años del 97%

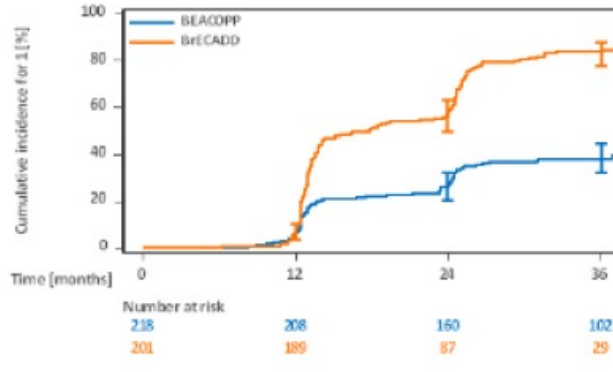
# BrECADD vs BEACOPP en cHL estadíos avanzados (GHSg HD21)

## Función gonadal y fertilidad en pacientes con capacidad reproductiva, n=1,183

Recuperación FSH mujeres (n=347)



Recuperación FSH en hombres (n=419)



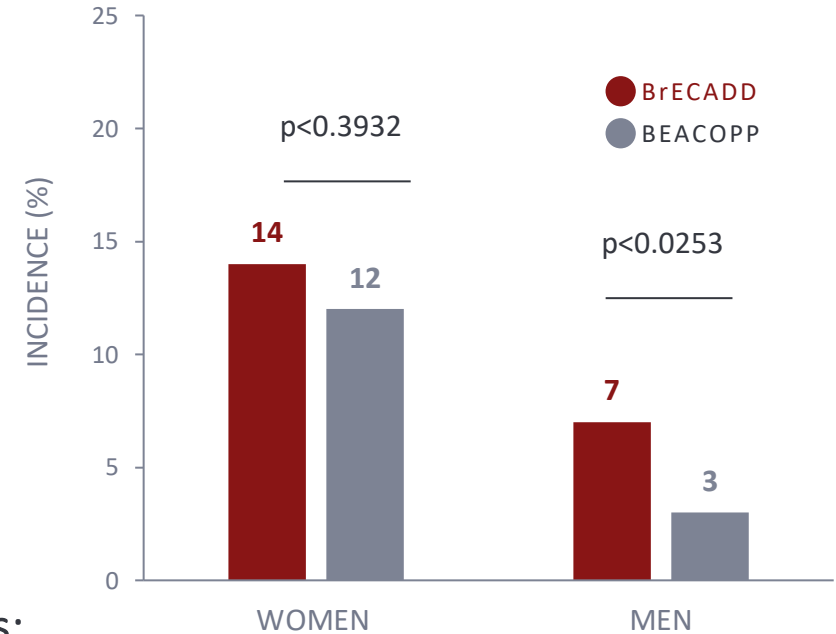
### Recuperación gonadal a 3 años

%	BrECADD	BEACOPP	p-value
Mujeres	94	73	<0.0001
Mujeres >35 años	83	23	<0.0001
Hombres	84	38	<0.0001

### Luego del tto con 6 vs 4 ciclos:

- BrECADD: 95% vs 91%; p=0.1797
- BEACOPP: 64% vs 79%; p=0.0494

## Incidencia ≥1 nacimiento



**BrECADD mejoró la recuperación gonadal y tuvo significativamente más casos de paternidad vs eBEACOPP**

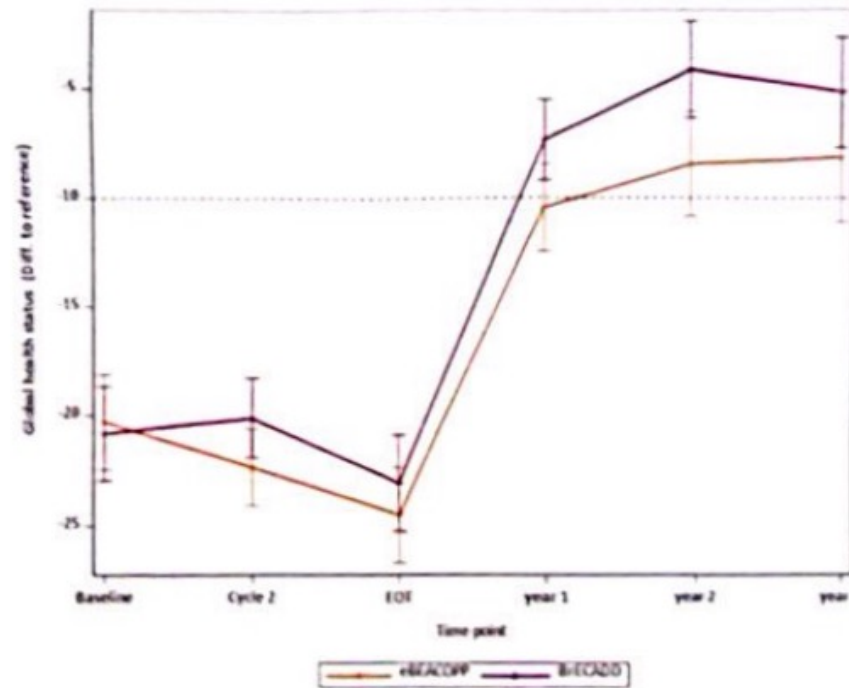
# BrECADD: aspectos clave en la optimización de la tolerancia

Resolución completa de EA a 12 meses de seguimiento en 675/677 pacientes (>99%)

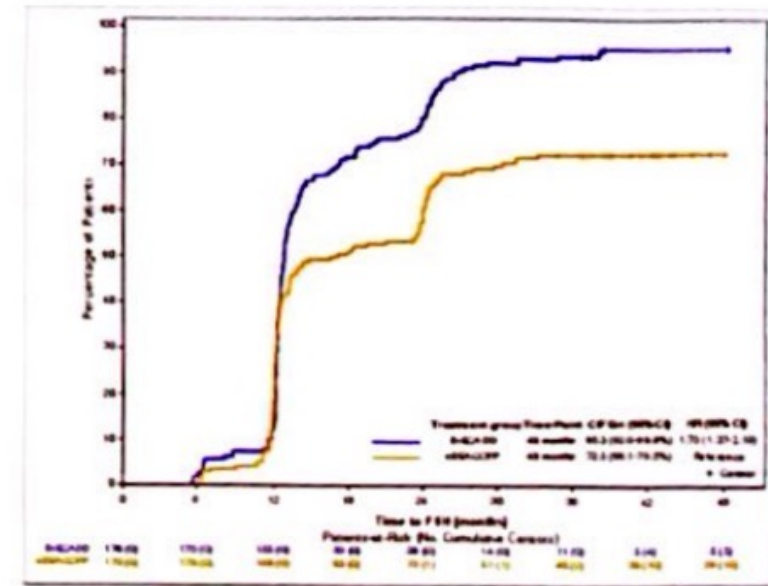
Morbilidad asociada al tratamiento	BrECADD (n=677)
Anemia, trombocitopenia o infección (CTCAE G4)	0 (0)
Toxicidad orgánica (CTCAE G3-4)	2 (<1%)
Morbilidad relacionada al tratamiento	2 (<1%)

- 2/742 LMA<sub>t</sub>/SMD (<1%)
- sin muertes vinculadas al tratamiento

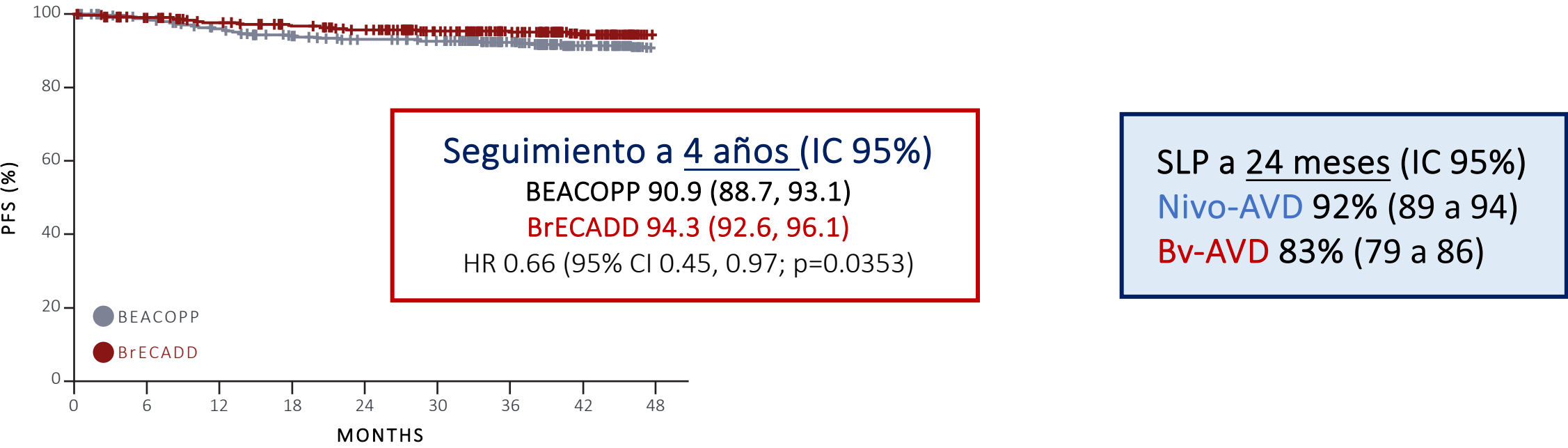
Normalización de la condición de salud genera a partir de los 12 meses de finalizado el tratamiento



Recuperación de la función gonadal y tasa normal de nacimientos (comparado con controles sanos)



# GHSB HD21: SLP mediana de seguimiento 48 meses



Las tasas de SLP observadas con BrECADD son las más altas reportadas a la fecha, en un ERC en pacientes con LHc avanzado de reciente diagnóstico

## BrECADD vs Nivo-AVD, diferencias en las poblaciones

	Nivo-AVD	BrECADD
Edad media	27 (12-83)	31 (18-60; >40 28%)
Rasa negra	6%	0%
HIV	2%	0%
E IV	62%	45%
E II	0%	16%
IPS 4+	32%	21%
Radioterapia	0.6%	14%

# BrECADD vs N-AVD, diferencias en la tolerancia

	Nivo-AVD	BrECADD
Anemia >G3	6%	30%
Neutropenia febril	6%	28%
	G-CSF no es mandatorio	G-CSF mandatorio
Trombocitopenia >G3	2%	55%
Infección >G3 / sepsis	2%	20%
Costo	\$\$\$	\$\$(\$)

Las comparaciones directas entre ambos regimens es limitada por la heterogeneidad de las poblaciones, el uso de RT y G-CSF y las diferencias en el seguimiento

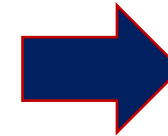
# Tratamiento adaptado al PET-TC en enfermedad avanzada

Dos aproximaciones:

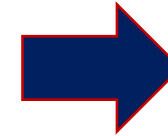
- Comenzar con ABVD → escalar si PET2-positivo
- Comenzar con escBEACOPP → descasar si PET2-negativo



**Hoy cambiaría a:**



Nivo-AVD



BrECADD

¿Nivo-AVD y BrECADD son regimens competitivos u opciones superadoras coexistentes disponibles según el caso particular?

# ¿Qué opciones terapéuticas tenemos para el tratamiento del LHc avanzado? ¿Cómo elegimos?

---

- Al menos 3 regímenes opcionales/superadores en cuanto a **eficacia** a ABVD para pacientes con LHc avanzado (y factores de mal pronóstico)
  - Bv-AVD (mejor SG que ABVD, no comparado contra esc-BEACOPP, **claramente menos tóxico**)
  - Nivo-AVD (mejor SLP, SG?, menos tóxico que Bv-AVD, **corto seguimiento**)
  - BrECADD (**no inferior** y **menos tóxico** que esc-BEACOPP, **más tóxico que ABVD, ¿Nivo-AVD, Bv-AVD?**)
- Con la mejoría en eficacia → disminución de la toxicidad aspecto más relevante → determina la calidad de vida que tendrán nuestros pacientes

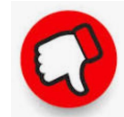
# Rol de BrECADD en 1L terapéutica del LHc avanzado

---

¿Contamos con evidencia de buena calidad que documenta su eficacia y seguridad?



¿Es la evidencia lo suficientemente madura para posicionar una estrategia por sobre otra?



&



# ¿Qué herramientas utilizo para elegir BrECADD sobre N-AVD en 1L en pacientes con LHc avanzado?

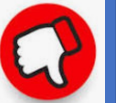
---

- Complejidad del centro tratante
- Deseo del paciente de realizar un tratamiento acotado
- Costos y acceso (BrECADD potencialmente permite administrar solo 4 ciclos en casi el 70% de los pacientes)
- Antecedentes del paciente: historia de autoinmunidad, neuropatía
- Condición clínica del paciente y funciones orgánicas
- Madurez de los datos

# Conclusiones

- ¿Trataría a todos los pacientes con LHc avanzado en 1L con BrECADD?

NO



- ¿Trataría a algunos pacientes con LHc avanzado de reciente diagnóstico?

SI



- ¿Cuál sería el objetivo del tratamiento?

Aumentar eficacia, ↓ morbilidad y mortalidad inducida por el tratamiento, ↑ SLP, SG y calidad de vida. Preferencias del paciente

- ¿Con qué trataría a pacientes con LHc avanzado y factores de mal pronóstico?

1<sup>ra</sup> opción ensayo clínico  
2<sup>da</sup> BrECADD / N-AVD  
(individualizar)

- ¿Piensa que N-AVD y BrECADD coexistirán en 1L como opciones alternativas?

SI



# Conclusiones



- Mujer 33 años con LHc
- E IV
- Hasenclever 4 (SLP a 5 años 51%)

¿Trataría a esta enferma con BrECADD

HOY en 1L de tener acceso?

**SI**

Gracias!!