

Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del Programa Nacional de Cáncer del Adulto

M Elena Cabrera C¹, Hernán García L², Vivian Lois V³,
Alvaro León R⁴, Karina Peña N⁵, Alberto Rossle S⁶,
Berta Cerda A⁷, Hernán Rojas R⁸, Pedro Meneses C⁹,
Carlos Merino M¹⁰, Augusto Aspillaga M¹¹,
Cecilia Vittini de R¹², Jacqueline Oliva L¹³,
Cecilia Hales D¹⁴, Janet Rosas H¹⁵, por el Programa
Nacional de Cáncer del Adulto, Ministerio de Salud.

Hodgkin lymphoma in Chile. Experience of the national adult cancer program

Background: Hodgkin lymphoma is a highly curable disease. **Aim:** To evaluate the clinical characteristics and the treatment results of Hodgkin lymphoma patients of the National Cancer Program in Chile. **Patients and methods:** Prospective assessment of 682 patients treated in 18 adult cancer centers. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were calculated. Median follow up was 127, 95, 87, 72 and 50 months for C-MOPP, radiotherapy (RT), C-MOPP/ABV, NOVP and ABVD, respectively. **Results:** Median age was 37 years (15-84). Nodular sclerosis and mixed cellularity were equally expressed. Advanced stages (III & IV) were present at diagnosis in 61% of cases. Age over 40 was an adverse prognostic factor ($p < 0.001$). The rate of PFS at 5 and 10 years for early stages was 73% and 66% with RT, 80% and 74% with C-MOPP+RT, 73% and 71% with C-MOPP/ABV, 59% and 59% with NOVP+RT, and 81% with ABVD+RT, at 5 years, being significantly lower for NOVP ($p = 0.02$). The rate of OS at 5 and 10 years for advanced stages was 82% and 70% with RT, 82% and 76% with C-MOPP+RT, 82% and 80% with C-MOPP/ABV, 68% and 60% with NOVP, and 85% with ABVD at 5 years, also significantly lower for NOVP ($p = 0.04$). For advanced stages, the rate of PFS at 5 and 10 years was 49% and 43% with C-MOPP, 69% and 62% with C-MOPP/ABVD or C-MOPP/ABV, and 71% at 5 years with ABVD, significantly lower for C-MOPP ($p = 0.01$). The rate of OS at 5 and 10 years was 52% and 46% with C-MOPP, 70% and 63% with C-MOPP/ABVD or C-MOPP/ABV and 76% with ABVD at 5 years, significantly lower for C-MOPP ($p = 0.0002$). **Conclusions:** Age over 40 years was an adverse prognostic factor. C-MOPP/ABVD, C-MOPP/ABV and ABVD had comparable results and reached a high tumor control and overall survival in both early and advanced stages (Rev Méd Chile 2007; 135: 341-50).

(Key words: Antineoplastic protocols; chemotherapy, adjuvant; Hodgkin disease; Radiotherapy).

Recibido el 23 de junio, 2006. Aceptado el 12 de octubre, 2006.

¹Hospital del Salvador. ²Hospital San Borja Arriarán. ³Hospital Barros Luco Trudeau. ⁴Hospital Regional de Valdivia. ⁵Hospital San Juan de Dios. ⁶Hospital Regional de Concepción. ⁷Instituto Nacional del Cáncer. ⁸Hospital Dr. Sótero del Río. ⁹Hospital Van Buren. ¹⁰Hospital Gustavo Fricke. ¹¹Hospital Regional de Talca. ¹²Hospital Regional de Temuco. ¹³Hospital de Talcahuano. ¹⁴Hospital de Arica. ¹⁵Hospital Regional de Osorno. Chile.

Correspondencia a: Dra. M. Elena Cabrera C. Servicio de Medicina, Sección de Hematología, Hospital del Salvador. Santiago, Chile. Teléfono: 3404347. Fax: 3404632. E mail: mecabrera@vtr.net

El linfoma de Hodgkin constituye una de las neoplasias más curables hoy día, cifra que alcanza a 60%-70% de los pacientes¹. En la década 1960-69, la radioterapia constituyó el primer tratamiento efectivo en los casos de enfermedad localizada y luego, en la década 1970-79, la quimioterapia combinada logró curación en casos avanzados. En los años siguientes, se usó de rutina la combinación de ambos tratamientos. Sin embargo, la aparición de efectos adversos a largo plazo, como segundas neoplasias, infertilidad o enfermedades cardiovasculares, en pacientes que son curados de su enfermedad de base, ha llevado a un replanteamiento de las estrategias terapéuticas en los últimos 20 años²⁻⁴. Los campos y dosis de irradiación se han reducido considerablemente en etapas precoces^{5,6}. En etapas avanzadas no se utiliza, excepto ocasionalmente, debido a que ningún estudio ha demostrado que la radioterapia complementaria tenga ventaja en la sobrevida, incluso, puede reducirla, al aumentar sustancialmente el riesgo de segundas neoplasias^{7,8}. Más aún, hay publicaciones recientes que utilizan quimioterapia exclusiva, en etapas precoces favorables, con resultados similares al tratamiento combinado^{9,10}. En el otro extremo, existe un grupo de pacientes en etapas avanzadas de alto riesgo, que requieren terapias más agresivas, como BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) y Stanford V (vinblastina, doxorubicina, vincristina, bleomicina, mostaza nitrogenada, etopósido, prednisona)^{11,12}. Finalmente, la intensificación de la quimioterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos del propio paciente (trasplante autólogo), tiene probada utilidad en aquellos con respuesta parcial o segunda remisión, capaz de curar más de la mitad de estos casos¹³⁻¹⁶.

El Programa de Cáncer del Adulto (PANDA) se inició en Chile en 1988, como un programa del Ministerio de Salud, que financia las drogas para el tratamiento de enfermedades neoplásicas, en centros acreditados a lo largo de todo el país, con esquemas de reconocida eficacia a nivel mundial.

En 1990 se realizó una evaluación preliminar con 59 pacientes¹⁷.

Debido a la escasez de datos nacionales y a la mejoría que ha experimentado la salud pública en Chile en los últimos años, el objetivo del presente

trabajo fue actualizar las características epidemiológicas, clínicas y los resultados de los pacientes con linfoma de Hodgkin, tratados en el Programa de Cáncer del Adulto desde 1988 hasta 2003, en los 18 centros del país.

MATERIAL Y MÉTODO

Elegibilidad. Se incluyó pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, tratados en los centros acreditados para el tratamiento de cáncer del adulto, del Sistema de Servicios de Salud de Chile, entre enero 1988 y diciembre 2003.

Tratamiento. Los pacientes fueron incluidos en diversos protocolos, dependiendo de la etapa clínica y período. La etapificación incluyó hemograma, sedimentación y perfil bioquímico, radiografía de tórax, ecografía abdominal o tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis (cuando estuvo disponible) y biopsia ósea al menos unilateral. En las etapas localizadas I y II, se identificaron 2 grupos pronósticos: favorable y desfavorable, según las recomendaciones de la *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)¹⁸. Para el tratamiento se utilizó diferentes esquemas de acuerdo al protocolo en curso, la etapa clínica y grupo de riesgo. El grupo favorable recibió radioterapia (RT) exclusiva en campos extendidos 40 Gy, manto + barra lumboaórtica y bazo, para localización supra diafragmática; o bien 40 Gy en Y invertida y bazo para localización infradiafragmática en el período 1988-1999. El grupo desfavorable recibió 3 esquemas diferentes: período 1988-1995: C-MOPP 3 ciclos + RT campos extendidos 40 Gy o C-MOPP/ABV 3 ciclos + RT campos extendidos 40 Gy; período 1995-1999: NOVP 3 ciclos + RT campos extendidos 40 Gy y, desde 1999 a diciembre 2003: ABVD 4 ciclos + RT campos comprometidos 40 Gy.

Las etapas avanzadas III y IV recibieron: período 1988-1994, 2 alternativas: C-MOPP 3 ciclos + RT campos extendidos 40 Gy + C-MOPP 3 ciclos o C-MOPP/ABVD alternos (6 ciclos cada uno); período 1994-1998: C-MOPP/ABV híbrido 8 ciclos y desde 1999 a diciembre 2003: ABVD 6-8 ciclos, sin RT¹⁹.

Criterios de respuesta. Se definió remisión completa (RC) a la desaparición de todas las anomalías

des, clínicas y radiológicas, atribuidas al linfoma, por al menos 4 semanas después de terminado el tratamiento y la negativización de la biopsia ósea cuando era positiva. Remisión parcial (RP), una reducción mayor a 50% de las masas medibles, por al menos 4 semanas. Fracaso, una reducción menor a 50% de las masas medibles o muerte durante el tratamiento.

Evaluación. Sobrevida libre de progresión (SLP) se midió desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de recaída, progresión o muerte. Sobrevida global (SG) se midió desde el inicio del tratamiento hasta la muerte por cualquier causa o último control.

Seguimiento. Los pacientes se controlaron cada 3 meses el primer año, cada 4 meses el segundo y tercer año, cada 6 meses el cuarto y quinto año y anualmente del quinto al décimo año.

Estadística. Para el análisis de sobrevida se excluyó 9 pacientes con serología positiva para HIV, 2 pacientes tratados con CHOP y 1 paciente de 81 años que no recibió tratamiento.

La diferencia entre las tasas de respuesta completa y la sobrevida entre esquemas de tratamiento, se calculó usando el test *log-rank*. Las curvas de SLP y SG se calcularon por el método de Kaplan y Meier. Se realizó análisis multivariado por método de Cox para evaluar el significado pronóstico de edad, sexo, histología, etapa clínica y esquema de quimioterapia. La comparación de variables dicotómicas se realizó mediante la prueba de χ^2 o prueba de Fisher, con p significativo <0,05.

RESULTADOS

Se evaluaron 682 pacientes, tratados entre enero 1988 y diciembre 2003. Los pacientes fueron tratados en los siguientes centros acreditados: Arica: 12 casos, Antofagasta 15, La Serena 10, Van Buren 25, Gustavo Fricke 27, Talca 28, Concepción 58, Talcahuano 17, Temuco 17, Valdivia 81, Osorno 9, San José 24, Instituto Nacional de Cáncer 40, San Juan de Dios 70, San Borja Arriarán 37, Del Salvador 78, Barros Luco 105, Sótero del Río 29.

Características clínicas. Las características clínicas se detallan en la Tabla 1. La relación varón/mujer

fue de 1,3:1. La edad media de las mujeres fue 35,7 años y de los hombres 38,2 años, las primeras significativamente más jóvenes (p <0,037). En la distribución etaria se esbozó una curva bimodal (Figura 1), con un leve aumento de pacientes entre 60 y 70 años. La mitad de las mujeres (51%) se presentó con histología esclerosis nodular (EN), en cambio, 47% de los varones celularidad mixta (CM). Los pacientes menores de 40 años presentaron una mejor sobrevida global, en comparación con los mayores de 40 años (p <0,001), sin diferencia en sobrevida libre de progresión (p =0,11). No se consignó la presencia o ausencia de síntomas B. En 64 pacientes se realizó estudio inmunohistoquímico y la distribución histológica fue similar: EN (43%) y CM (48%). En 150/266 pacientes de etapa clínica localizada, se consignó el riesgo, siendo favorable 34 y desfavorable 116. Se observó una fuerte asociación entre género, etapa clínica e histología: las mujeres se presentaron con mayor frecuencia en etapa clínica II e histología esclerosis nodular, a diferencia de los

Tabla 1. Características clínicas de 682 pacientes

Característica	Resultado
Edad, años	
Media	37
Rango	15-84
>60 (%)	17
Sexo	
relación M:F	1,27:1
Etapa clínica - n° (%)	
I	41 (6)
II	225 (33)
III	211 (31)
IV	205 (30)
Histología - n° (%)	
Predominio linfocítico	54 (8)
Esclerosis nodular	280 (41)
Celularidad mixta	283 (41)
Depleción linfocitaria	61 (9)
No clasificable	4 (1)
Compromiso extraganglionar - n° (%)	
Médula ósea	82 (12)
Hígado	55 (8)
Pulmón	34 (5)

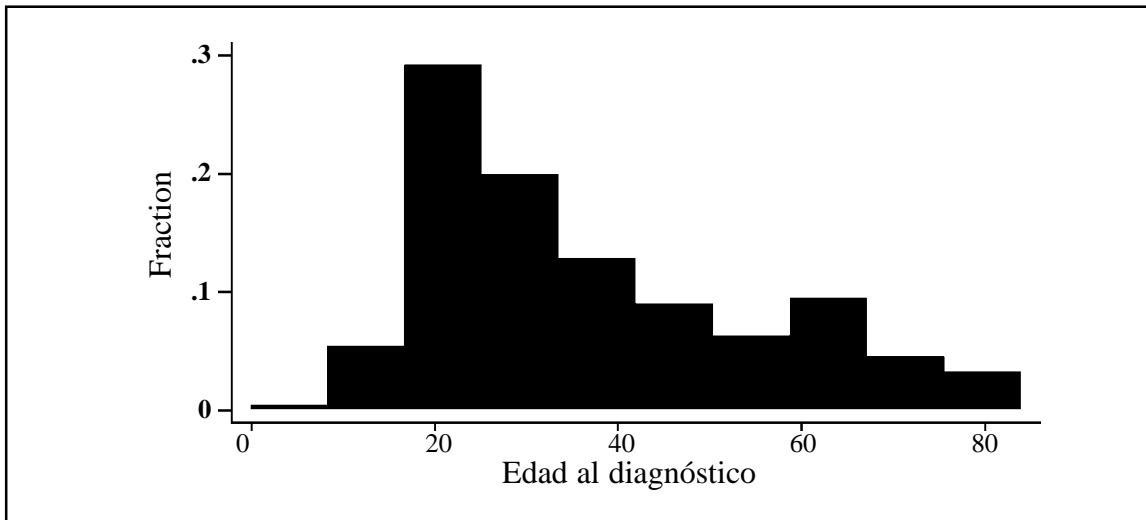


Figura 1. Distribución por grupo etario (n=682).

varones que se diagnosticaron en etapas más avanzadas e histología celularidad mixta. Nueve pacientes presentaron serología positiva para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Respuesta al tratamiento. El resultado del tratamiento de las etapas localizadas y avanzadas se observa en la Tabla 2.

Toxicidad. La principal causa de muerte registrada durante el tratamiento fue infecciosa, en 11/14 casos (78%), en especial en personas de mayor edad (media 61 años) con los primeros esquemas utilizados: C-MOPP o C-MOPP/ABV (Tabla 2). Las complicaciones tardías fueron 4 casos de linfoma no Hodgkin, 3 de alto grado, a los 12, 48 y 54 meses del diagnóstico y 1 MALT a los 9 años; 2 casos de neumonitis actínica, uno de ellos letal; 4 casos de hipotiroidismo; 1 melanoma y 1 cáncer de pulmón en un fumador.

Se registró 4 partos en mujeres tratadas con quimioterapia, C-MOPP/ABV o ABVD, 1-4 años del inicio de la quimioterapia.

Sobrevida. El seguimiento medio fue 127 meses para aquellos tratados con C-MOPP, 95 meses con radioterapia exclusiva, 87 meses con C-MOPP/

ABV, 72 meses con NOVP y 50 meses con ABVD.

El análisis de SLP a 5 y 10 años según tipo de tratamiento en las etapas localizadas, fue 73% y 66% con RT exclusiva, 80% y 74% con C-MOPP+RT, 73% y 71% con C-MOPP/ABV, 59% y 59% con NOVP, respectivamente y 81% a 5 años con el último esquema, ABVD+RT. No hubo diferencias entre tratamientos, excepto con el esquema NOVP, que fue significativamente inferior a los otros tres ($p=0,02$) (Figura 2, A). La SG a 5 y 10 años fue 82% y 70% con RT exclusiva, 82% y 76% con C-MOPP+RT, 82% y 80% con C-MOPP/ABV, 68% y 60% con NOVP, respectivamente y 85% a 5 años con ABVD (Figura 2, B). Sólo se observó una leve superioridad de ABVD sobre NOVP ($p=0,04$). Del grupo de 150 pacientes que fueron clasificados por riesgo, el grupo favorable presentó una SLP y SG a 10 años significativamente superior, en comparación con el grupo desfavorable ($\log rank p < 0,018$).

Por su parte, la SLP a 5 y 10 años en las etapas avanzadas fue 49% y 43% con C-MOPP, 69% y 62% con C-MOPP/ABVD alternos o C-MOPP/ABV híbrido, respectivamente y 71% a 5 años con ABVD (Figura 3, A). No hubo diferencia entre C-MOPP/ABV y ABVD, pero sí entre estos 2 esquemas y C-MOPP, siendo éste significativamente inferior (\log

Tabla 2. Respuesta y sobrevida de acuerdo a etapa clínica. (A) localizada (n =266). (B) avanzada (n =416), por tipo de tratamiento

A. Localizada					
Variable	RT exclusiva (n=25)	C-MOPP +RT (n=61)	C-MOPP/ ABV+RT (n=50)	NOVP +RT (n=70)	ABVD +RT (n=60)
RC %	96*	70	75	63**	89
Mortalidad %	0	7	4	0	0
SLP y SG 5 años	73 y 82	80 y 82	73 y 82	59 y 68	81 y 85
SLP y SG 10 años	66 y 70	74 y 76	71 y 80	59 y 60	
Abreviaciones: RT, radioterapia. C-MOPP, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, dacarbazina. ABV, doxorubicina, bleomicina, vinblastina. NOVP, mitoxantrona, vincristina, vinblastina, prednisona. ABVD, doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina. RC, remisión completa. SLP, sobrevida libre de progresión. SG, sobrevida global.					
*Subió a 100% después de rescatar 1 paciente con ABVD. **Subió a 79% después de rescatar 11 pacientes con C-MOPP/ABV o ABVD.					
B. Avanzada					
Variable	C-MOPP (n =83)	C-MOPP/ABV (n =226)		ABVD (n =107)	
RC %	55	73		76	
Mortalidad %	14	4		0,9	
SLP y SG 5 años	49 y 52	69 y 70		71 y 76	
SLP y SG 10 años	43 y 46	62 y 63			

rank p <0,01). La SG a 5 y 10 años fue 52% y 46% con C-MOPP, 70% y 63% con C-MOPP/ABV, respectivamente y 76% a 5 años con ABVD, siendo C-MOPP significativamente inferior (p =0,0002). (Figura 3, B).

La mayoría de los pacientes VIH positivos se presentaron en etapas avanzadas (7/9), con histología desfavorable (7/9) y sólo uno logró RC, y se mantiene vivo a 9 años del diagnóstico. El resto tuvo una sobrevida media de sólo 18 meses.

Tratamiento de pacientes en remisión parcial o recaída. El tiempo medio de recaída fue 34 meses. Ciento cuatro pacientes evaluables fueron tratados con esquemas de rescate según el protocolo en curso: C-MOPP, híbrido, ABVD y ESHAP/MINE. No hubo diferencia entre los 3 primeros esquemas (SG a 5 años de 80%, 70% y 82%

respectivamente), pero fue significativamente inferior para ESHAP/MINE (SG a 5 años 39%).

DISCUSIÓN

Este estudio cooperativo incluye un gran número de pacientes tratados en diferentes hospitales públicos de todo Chile. Se demuestra que existe diferencias epidemiológicas con otros países occidentales y que se ha logrado sobrevida prolongada y probablemente curación, en más de la mitad de los pacientes tratados, cifra inferior a la de países desarrollados²⁰⁻²².

La mayor diferencia epidemiológica fue la menor proporción de la histología esclerosis nodular (EN). Esta proporción era aún mayor en estudios chilenos previos, en los cuales esta

variedad histológica representaba sólo 20%-37% de los casos^{17,23-25}. Es ampliamente conocido que la distribución histológica del linfoma de Hodgkin, varía dependiendo del nivel socioeconómico y ubicación geográfica. Así, en países latinoamericanos como Perú y México, la histología EN constituye 18% y 27%, respectivamente^{26,27}, mientras que en India, ésta llega sólo a 9%²⁸, variedad menos asociada al virus de Epstein Barr (VEB). En forma inversa, la CM es la forma predominante en estos países y una fuerte asociación patogénica con infección precoz en la vida por el VEB, como postula un estudio epidemiológico en el Reino Unido²⁹. Así, en países desarrollados, más de dos tercios de los casos corresponden a la variedad EN³, cuya etiología no es clara aún. La distribución de los tipos histológicos del Hodgkin en Chile, nos ubica entre los países de desarrollo intermedio, junto a Argentina³⁰.

Este estudio demostró que 40% de los pacientes se presentó en etapas localizadas al diagnóstico, en comparación con 33% del primer informe PANDA¹⁷, lo que demuestra un diagnóstico más oportuno en los últimos años.

Al analizar los resultados del tratamiento en etapas localizadas, se observó que no hubo diferencias entre los esquemas empleados, excepto con NOVP+RT, cuyos resultados fueron desalentadores. La introducción de este esquema se basó en la publicación de trabajos que mostraban resultados similares al C-MOPP pero con menor toxicidad^{31,32}. Las cifras de RC llegaban a 96%, con SLE a 3 años de 88%, pero con seguimiento muy corto. Nuestros resultados fueron francamente inferiores, logrando RC de sólo 63%. Afortunadamente, la mitad de estos pacientes fue rescatada con otros esquemas, elevando la cifra de RC a 79%. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo de estos pacientes fue inferior a las otras opciones terapéuticas. Debido a estos resultados, este esquema fue discontinuado en 1999.

Los mejores resultados se observaron con los esquemas C-MOPP/ABV+RT y ABVD+RT, sin diferencia entre ellos. El esquema ABVD+RT es el tratamiento estándar, actual-

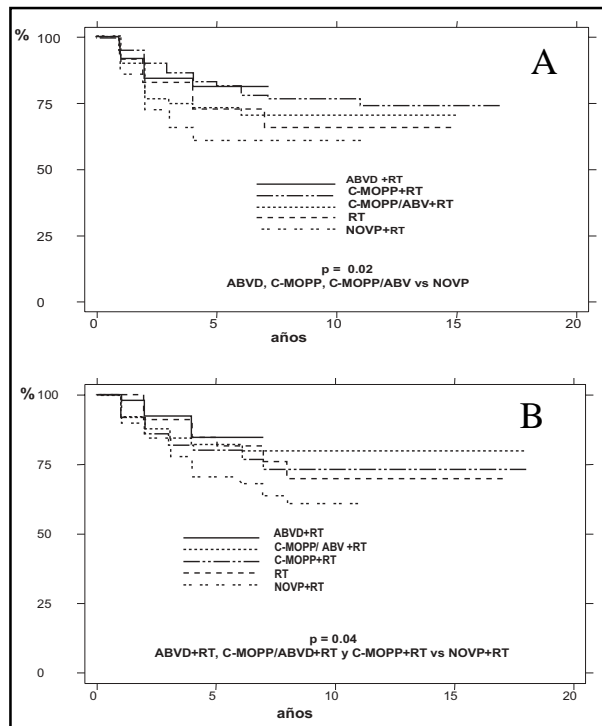


Figura 2. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) de pacientes en etapas localizadas (n =266), comparación por tipo de tratamiento (test log-rank).

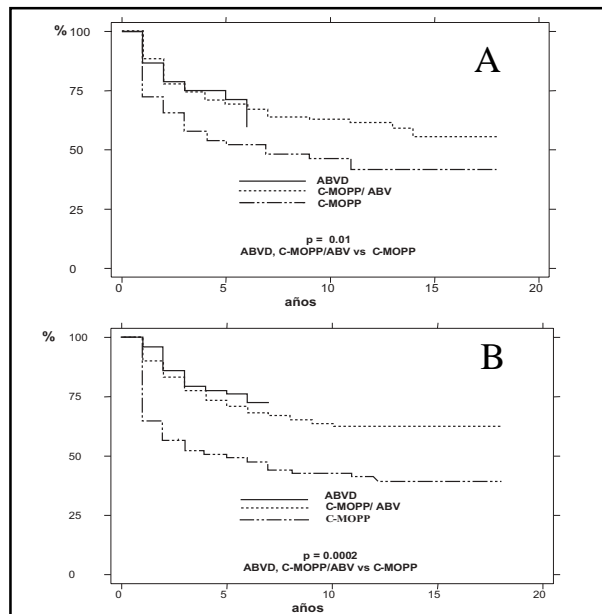


Figura 3. Supervivencia libre de progresión (A) y supervivencia global (B) de pacientes en etapas avanzadas (n =416), comparación por tipo de tratamiento (test log-rank).

mente en uso. Ambos tratamientos son una buena alternativa, con la ventaja que este último no utiliza agentes alquilantes, responsables de potenciales complicaciones como infertilidad, mielodisplasia y leucemia secundaria²¹. La SLP a 5 años de 81% con este esquema pudiera mejorarse, sin embargo, hay que considerar que en este grupo están incluidos los pacientes en etapa II desfavorable, que en otros estudios se incluyen dentro de las etapas avanzadas. En nuestro estudio, hubo una clara diferencia entre el grupo favorable y desfavorable, apoyando la opinión que estos casos deben tratarse como etapas avanzadas.

Una evaluación del Programa Nacional en Suecia, de 308 pacientes en etapa I a IIIA tratados con RT exclusiva o C-MOPP/ABVD, mostró SLP y SG a 10 años de 74% y 85%, respectivamente³³. En general, la literatura publica sobrevida global alrededor de 75% a 10 años. Nuestro estudio muestra resultado similar con el esquema híbrido, 80% a 10 años, y esperamos que la cifra sea similar con ABVD, con mayor seguimiento.

El uso exclusivo de quimioterapia en las etapas localizadas favorables, aún no constituye un tratamiento estándar. Es probable que la evaluación con imágenes como tomografía de emisión de positrones (PET), pueda identificar pacientes en los cuales pueda evitarse la irradiación³⁴.

En los casos de etapa avanzada, el esquema C-MOPP tuvo una baja remisión completa, debido principalmente a una elevada mortalidad (14%), principalmente por infecciones fatales secundarias a neutropenia, debido a la inexperiencia de los centros en el manejo de estas complicaciones. La mortalidad ha descendido con los esquemas siguientes, llegando actualmente a menos de 1% con ABVD, cifras similares a la literatura.

Los resultados del esquema C-MOPP/ABV y ABVD fueron homologables a los descritos en la literatura. Un estudio aleatorio comparando ABVD y MOPP/ABV híbrido, realizado por un grupo norteamericano-canadiense³⁵ mostró igual eficacia entre ambas combinaciones, careciendo el ABVD de la toxicidad aguda y tardía del híbrido. Estudios de centros en Italia, Estados Unidos de Norteamérica o España, muestran cifras similares,

con SG a 5 años de 67%-76%³⁶⁻³⁹, comparable con 76% del esquema ABVD de nuestro estudio.

En los últimos años, se ha intentado mejorar los resultados, intensificando y acortando el intervalo entre ciclos, como el esquema BEACOPP-21 y BEACOPP-14 del grupo alemán¹¹ o el esquema Stanford V de California¹². Sin embargo, ambos son francamente más tóxicos, introducen agentes alquilantes y radioterapia. Estos esquemas pueden ser una opción para el subgrupo de pacientes de mayor riesgo: índice pronóstico internacional de Hasenclever 4-7, en uso en los últimos años⁴⁰.

La respuesta al tratamiento de los pacientes con recaída, dependió del tratamiento previo. Aquellos tratados con C-MOPP híbrido y ABVD, tuvieron una sobrevida similar (SG a 5 años de 70%-82%), a diferencia de aquellos tratados con ESHAP/MINE (39%), francamente inferior. La explicación radica en el tratamiento previo, que fue menos intenso (RT sola o C-MOPP) en los que recibieron los 3 primeros esquemas como rescate, en comparación con aquellos tratados con ESHAP/MINE (híbrido o ABVD). Aún así, ESHAP/MINE logró sobrevida de más de un tercio de los casos, como se describe en la literatura.

Actualmente, se ha incorporado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos a las alternativas terapéuticas del sistema público de salud. Su indicación radica en pacientes con enfermedad residual mínima o en segunda remisión completa¹³⁻¹⁶.

En suma, este estudio multicéntrico nacional muestra que los pacientes tratados en el sistema público de salud, reciben el tratamiento estándar aceptado a nivel mundial y que un número significativo de pacientes con linfoma de Hodgkin logran sobrevida prolongada o son curados de su enfermedad. Se observa una evolución en las características epidemiológicas del linfoma de Hodgkin en Chile que lo acerca a países de mayor desarrollo. Debemos intentar mejorar nuestros resultados, cumpliendo las dosis y los tiempos de administración de las drogas recomendados.

Nuestro objetivo será curar el mayor número de pacientes, con el tratamiento de menor toxicidad aguda y tardía.

Apéndice

Los siguientes centros y personas participaron con pacientes en este estudio:

Arica: Dra. Cecilia Hales D; Antofagasta: Drs. Hernán López, Víctor Zambrano L; La Serena: Drs. Ninette Blanchard, Ricardo Vacarezza E; Hospital Gustavo Fricke: Drs. Carlos Merino M, Ismelda Toro; Hospital Van Buren: Drs. Pedro Meneses C, Bernardita Rojas M; Talca: Dr. Augusto Aspillaga M; Concepción: Drs. Annemarie Fahrenkrog C, Alberto Rossle S, Guido Bancalari B, Angela Fernández S, César García S, Max Schorwer W, Carlos Pérez A; Talcahuano: Dra. Jacqueline Oliva L; Temuco: Drs. Cecilia Vittini de R, Eduardo Yáñez R, Ana Peña Q, Consuelo Rodríguez B; Valdivia: Drs. Alvaro León R, Lilian Pilleux C, Susan Calderón A, Pilar Salas T, Blas Lesina B, Claudio Zapata O, Bernardita Cardemil J, Nilda Zumelzu D, Mariela Silva M; Osorno:

Drs. Janet Rosas H, M Luisa González; Punta Arenas: Dr. Bogdam Liberón L; Instituto Nacional del Cáncer: Drs. Berta Cerda A, Wladimir Klivandenko, Antonio Sola V; Hospital San José: Dra. Carmen Cao P; Hospital San Juan de Dios: Drs. Karina Peña N, Lucía Puente S, Lucía Bronfman F, Mónica Torrens P, Jorge Gutiérrez C; Hospital del Salvador: Drs. M Elena Cabrera C, M Soledad Undurraga S, Ana María Gray H, Bárbara Puga L, Carolina Guerra C, Ricardo Vacarezza Y, Raúl Etcheverry B, Germán Ducach G; Hospital San Borja Arriarán: Drs. Hernán García L, Ana María Riquelme F, Hernán Corvalán; Hospital Barros Luco Trudeau: Drs. Vivian Lois V, Isaac Con R, Lina Muñoz R, M. Isabel Bustos G, Juan Luis Castro G, Federico Liendo P, Guido Osorio S, Daniel Araos H, Timoleón Anguita C; Hospital Sótero del Río: Drs. Hernán Rojas R, Denis Suárez.

REFERENCIAS

1. CANELLOS GP. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med* 2002; 346: 1417-8.
2. DeVITA VT. Hodgkin's disease. Clinical trials and travails. *N Engl J Med* 2003; 348: 2375-6.
3. YUNG L, LINCH D. Hodgkin's lymphoma. Seminar. *The Lancet* 2003; 361: 943-51.
4. AISENBERG AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 1999; 93: 761-79.
5. BONADONNA G, BONFANTI V, VIVIANI S, DI RUSSO A, VILLANI F, VALGUSSA P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2835-41.
6. LOEFFLER M, DIEHL V, PFREUNDSCHUH M, RUHL H, HASENCLEVER D, NISTERS-BACKES H ET AL. Dose-response relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in intermediate-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2275-87.
7. LOEFFLER M, BROSTEANU O, HASENCLEVER D, SEXTRO M, ASSOULINE D, BARTOLUCCI AA ET AL. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-29.
8. ALEMAN BM, RAEMAEEKERS JM, TIRELLI U, BORTOLUS R, VAN'TVEER MB, LYBEERT ML ET AL. On behalf of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group. *N Engl J Med* 2003; 348: 2396-406.
9. STRAUS DJ, PORTLOCK CS, QIN J, MYERS J, SELENTZ AD, MOSCOWITZ C ET AL. Results of prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine and dacarbacyne (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II and IIIA non-bulky Hodgkin's disease. *Blood* 2004; 104: 3483-9.
10. MEYER RM, GOSPODAROWICZ M, CONNORS J, PEARCEY RG, BEZIAK A, WELLS WA ET AL. Randomized comparison of ABVD strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4634-42.
11. DIEHL V, FRANKLIN J, PFREUNDSCHUH M, LATHAN B, PAULUS U, HASENCLEVER D ET AL. On behalf of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 2386-95.

12. HORNING SJ, HOPPE RT, ADVANI R. Efficacy and late effects of Stanford V chemotherapy and radiotherapy in untreated Hodgkin's disease: Mature data in early and advanced stage patients. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004; 104: 308.
13. LAZARUS HM, LOBERIZA FR, ZHANG MJ, ARMITAGE JO, BALLEEN KK, BASHEY A ET AL. Autotransplant for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry (AMBTR). *Bone marrow Transplant* 2001; 27: 387-96.
14. SUREDA A, ARRANZ A, IRIONDO E, CARRERAS JJ, LAHUERTA J, GARCÍA-CONDE I 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 medula ósea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1395-404.
15. AVIVI I, GOLDSTONE AH. Autologous stem cell transplantation in Hodgkin's disease. Symposium article. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 1): 122-7.
16. TARELLA C, CUTTICA A, VITOLO U, LIBERATI M, DI NICOLA M, CORTELAZZO S ET AL. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin's lymphoma: a multicenter study of the Intergruppo Italiano Linfoma showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer* 2003; 97: 2748-59.
17. GUTIÉRREZ J, OSORIO G, GARCÍA H, VACAREZZA R, CAO C. Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin. Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas: informe preliminar. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 11-21.
18. EORTC LYMPHOMA COOPERATIVE GROUP AND GELA. Trial H9 protocol: prospective controlled trial in clinical stages I-II supradiaphragmatic Hodgkin's disease- evaluation of treatment efficacy, (long term) toxicity and quality of life in two different prognostic subgroups. Brussels: Lymphoma Cooperative group and GELA, 1999: EORTC protocol 20982. Available at <http://www.eortc.be>.
19. *Protocolo Nacional Drogas Antineoplásicas del Adulto*, Ministerio de Salud 1998, 2001, 2004.
20. SPECHT L, GRAY RG, CLARKE MJ, PETO R, FOR THE INTERNATIONAL HODGKIN'S DISEASE COLLABORATIVE GROUP. Influence of more extensive radiotherapy and adjuvant chemotherapy on long-term outcome of early-stage disease Hodgkin's disease: a meta-analysis of 23 randomized trials involving 3.888 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 830-43.
21. CANELLOS GP, ANDERSON JR, PROPERT KJ, NISSEN N, COOPER MR, HENDERSON ES ET AL. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327: 1478-84.
22. PROSNITZ LR, FARBER LR, KAPP DS, SCOTT J, BERTINO JR, FISCHER JJ ET AL. Combined modality therapy for advanced stage Hodgkin's disease: 15 year follow-up data. *J Clin Oncol* 1988; 6: 603-12.
23. OSORIO G, GUTIÉRREZ J, BAEZA R. Protocolo de estudio y tratamiento de la enfermedad de Hodgkin en: Osorio G, Liendo F, Gutiérrez J, Anguita T eds. *Hematología, Diagnóstico y Terapéutica*. Santiago: Mediterráneo, 1986; 250-78.
24. LARRAÍN C, CUCHACOVICH M, CONTE G. Efecto de la quimioterapia C-MOPP en enfermedad de Hodgkin en etapas IIIB y IVB. *Rev Méd Chile* 1987; 115: 842-6.
25. GIANNINI O, BAEZA R, OSORIO G. Tratamiento del Linfoma de Hodgkin. *Rev Méd Chile* 1989; 117: 392-400.
26. CHANG KL, ALBUJAR PF, CHEN YY, JOHNSON RM, WEISS LM. High prevalence of Epstein-Barr virus in the Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease occurring in Peru. *Blood* 1993; 81 :496-501.
27. SORIANO J, LAZOS M, ROJO J, MANRIQUE JJ, HERRERA D. Hodgkin's disease in the Hospital General de México. Study of 309 cases. *Sangre (Barc)* 1990; 35: 447-50.
28. CANADA L, KUMAR L, KOCHUPILLAI V, DAWAR R, SINGH R. Hodgkin's disease: a retrospective analysis of 15 years experience at a large referral centre. *Natl Med J India* 1998; 11: 212-7.
29. JARRETT RF, KRAJEWSKI AS, ANGUS B, FREELAND J, TAYLOR RP, TAYLOR GM ET AL. The Scotland and Newcastle epidemiological study of Hodgkin's disease: impact of histopathological review and EBV status on incidence estimates. *J Clin Pathol* 2003; 56: 811-6.
30. DE MATTEO E, BARON AV, CHABAY P, PORTA J, DRAGOSKY M, PRECIADO MV. Comparison of Epstein-Barr virus presence in Hodgkin lymphoma in pediatric versus adult Argentine patients. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1325-9.
31. HAGEMEISTER FB, FULLER L, McLAUGHLIN P, RODRÍGUEZ M, ROMAGUERA J, SWAN F ET AL. NOVP and radiotherapy for early-staged Hodgkin's disease

- se: an interim analysis. *Ann Oncol* 1992; 3 Suppl 4: 87-90.
32. PRETI A, HAGEMEISTER FB, McLAUGHLIN P, SWAN F, RODRÍGUEZ A, BESA P ET AL. Hodgkin's disease with a mediastinal mass greater than 10 cm: results of four different treatment approaches. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 97-100.
 33. MOLIN D, ENBLAND G, GUSTAVSSON A, EKMAN T, ERLANSON M, HAAPANIEMI E ET AL. Early and intermediate stage Hodgkin's lymphoma. Report from the Swedish National Care Programme. *Eur J Haematol* 2003; 70: 172-80.
 34. CANELLOS GP. Chemotherapy alone for management of early Hodgkin's lymphoma. ASCO 2006. Educational book. 491-3.
 35. 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; 21: 583-5.
 36. BRUSAMOLINO E, ORLANDI E, MORRA E, CASTELLI G, PAGNUCCO G, LIVRAGHI A ET AL. Analysis of long-term results and prognostic factors among 138 patients with advanced Hodgkin's disease treated with alternating MOPP/ABVD chemotherapy. *Ann Oncol* 1994; 5 Suppl 2: 53-7.
 37. SALVAGNO L, SORARU M, SOTTI G, AVERSA S, CHIARION SILENI V, MAZZAROTTO R ET AL. Hybrid MOPP/ABVD and radiotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1995; 6: 173-9.
 38. GLICK JH, YOUNG ML, HARRINGTON D, SCHILSKY RL, BECK T, NEIMAN R ET AL. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure-free and overall survival: the 8-year results of the intergroup trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 19-26.
 39. MONTOTO S, CAMOS M, LÓPEZ-GUILLERMO A, BOSCH F, CERVANTES F, BLANDE J ET AL. Hybrid chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, doxorubicine, bleomycin, and vinblastine (C-MOPP/ABV) as first-line treatment for patients with advanced Hodgkin disease. *Cancer* 2000; 88: 2142-8.
 40. HASENCLEVER D, DIEHL V. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. International Prognostic Factors Project on advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1506-14.

Agradecimientos

A la Dra. Bárbara Puga L, por su valiosa colaboración en la revisión y comentarios a este manuscrito.