

Protocolo

ENFERMEDAD DE **HODGKIN**

Hospital Donostia

18

**ENFERMEDAD DE
HODGKIN. 2004**

ÍNDICE

Revisión de la Enfermedad de Hodgkin

1. Clasificación histológica de la enfermedad de Hodgkin	5
2. Técnicas de estadiaje y de valoración de respuesta	5
3. Factores pronósticos de la enfermedad de Hodgkin	8
4. Tratamiento	12
4.1. Hodgkin nodular predominio linfocítico.	12
4.2. Hodgkin clásico	12
4.2.1. Enfermedad localizada.	12
4.2.2. Enfermedad de extensión intermedia.	14
4.2.3. Enfermedad extensa	16
4.3. Enfermedad de Hodgkin resistente.	19
5. Efectos secundarios a largo plazo	21
6. Tratamiento profiláctico de la esterilidad	25
7. Enfermedad de Hodgkin en la edad avanzada	26
8. Métodos de seguimiento y de detección de recaídas	27

Protocolo de la Enfermedad de Hodgkin 2004

1. Pruebas complementarias	35
2. Tratamiento	35
2.1. Profilaxis de la esterilidad	35
2.2. Definición de Factores de riesgo	35
2.3. Estadios I/II-A nodular predominio linfocítico favorable	35
2.4. Estadios precoces favorables	35
2.5. Estadios precoces desfavorables	35
2.6. Estadios avanzados	35
2.7. Pacientes mayores de 60 años	36
3. Pautas de seguimiento	36

Apéndice

1. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

La clasificación de la OMS de los tumores hematopoyéticos y de las neoplasias linfoides, publicada en 2001, divide la enfermedad de Hodgkin en dos grandes grupos: el linfoma Hodgkin nodular de predominio linfocítico y el linfoma de Hodgkin variante clásica. Esta variante incluye cuatro subtipos: Hodgkin rico en linfocitos, Hodgkin esclerosis nodular, Hodgkin celularidad mixta y Hodgkin depleción linfocítica (1).

La forma nodular representa aproximadamente el 5 % de todos los casos de Hodgkin, afecta sobretodo a varones, se presenta en estadios localizados y es de lenta evolución, con frecuentes recaídas que responden sucesivamente al tratamiento, de tal manera que recuerdan la evolución de un linfoma no Hodgkin de bajo grado (1, 2 y 3).

La variante clásica de enfermedad de Hodgkin constituye el 95% de los casos con dos picos de incidencia, en pacientes jóvenes y en pacientes de edad avanzada. Los ganglios cervicales son los más frecuentemente afectados y la mitad de los pacientes están en estadios localizados en el momento del diagnóstico. Sólo un 5% de los casos tienen afectación de médula ósea y el 60%, la mayoría con la variante esclerosis nodular, tienen afectación mediastínica. Los diferentes subtipos de la forma clásica no tienen influencia pronóstica(1).

2. TÉCNICAS DE ESTADIAJE Y DE VALORACIÓN DE RESPUESTA

Yung, en su reciente revisión, comenta el abandono definitivo de la laparotomía con esplenectomía, pues además de producir morbilidad y mortalidad, no tiene influencia en la supervivencia (4). Sigue recomendando la clasificación de Ann Arbor con las modificaciones del simposio Costwold. Como técnica de imagen señala la TAC como estándar, aunque cita la posible superioridad de la PET (4).

En la revisión publicada en Blood Reviews en 2002 (2) recomiendan las siguientes pruebas para el estadiaje: hemograma con VSG, bioquímica general con función renal y hepática, LDH y biopsia ósea (a excepción de los estadios I-A y II-A). Citan numerosos trabajos sobre la PET y la recomiendan tanto en el estadiaje como para la valoración de la enfermedad residual (2). En este último caso, recomiendan no realizarla antes de tres semanas de la finalización del tratamiento (4).

Spaepen (5) y Becherer (6) valoraron la utilidad de la PET para predecir la duración de la respuesta tras un tratamiento de intensificación con autotrasplante con células progenitoras de sangre periférica (csp). La primera serie de pacientes (5) estaba constituida por 41 linfomas no hodgkinianos y 19 hodgkin y la PET fue realizada antes del ATMO. De los 30 pacientes en que la PET fue negativa, 25 con-

tinuaron en RC un tiempo medio de 1.510 días. De los 30 pacientes en que la PET fue positiva, 26 progresaron. Tanto la Supervivencia Libre de Progresión como la Supervivencia Global fueron significativamente diferentes entre ambos grupos de pacientes. La serie de Becherer tiene unos resultados similares con un grupo más reducido de pacientes (6).

Nauman (7) valoró la utilidad del PET en las masas residuales de 58 casos de linfomas, 43 Hodgkin y 15 no-Hodgkin, que fueron seguidos durante un tiempo medio de 35 meses. Los pacientes con un PET positivo tuvieron una tasa de recaídas del 62,5%, mientras que esta tasa fue del 4% en los casos en que el PET fue negativo. No hubo recaídas en los 39 casos de Hodgkin en los que la PET había sido negativo (valor predictivo negativo de 100%). En la enfermedad de Hodgkin hubo un 7% de falsos positivos, lo que unido al escaso número de recaídas, dio lugar a un valor predictivo positivo del 25%. La esternotomía previa y las infecciones condicionaron los falsos positivos. En cualquier caso, la sensibilidad y la especificidad fueron superiores en la enfermedad de Hodgkin que en los linfomas no-Hodgkin.

Wirth (8) comparó la utilidad de la PET, el Galio 67 y el estadiaje convencional en 50 pacientes de linfoma, 19 Hodgkin y 31 no-Hodgkin. El Galio y la PET aumentaron el estadio en el 14% de los casos y dieron lugar a un cambio terapéutico en el 18% de los pacientes en el caso de la PET y en el 14% mediante el Galio. La tasa mayor de positividad se dio con la PET. Los resultados de la PET y el Galio fueron concordantes en 31 pacientes y discordantes en 19. No realizaron comprobación biopsica de las lesiones detectadas.

En la editorial que acompaña al trabajo anterior, Kaplan (9) sugiere la realización de PET en los casos en los que pueda suponer un cambio terapéutico. No duda en recomendarla para la valoración de las masas residuales, aunque no aclara si sólo debe realizarse cuando el TAC es positivo.

Un estudio similar al anterior fue publicado por Kostakoglu en 2002 (10). Realizaron 51 PET y gammagrafías con Galio en 38 linfomas no-Hodgkin y 13 Hodgkin. De 44 pacientes que tenían realizada una PET y una gammagrafía con Galio67, la PET fue positiva en 126 lugares y el Galio67 en 81. En 22 lugares en los que la PET había sido positiva en 10 pacientes el Galio67 fue negativo. En comparación con el Galio67, la PET aumentó el estadio en 13 pacientes. Hubo concordancia entre PET y TAC en el 93% de los casos. En 10 localizaciones en 7 pacientes la PET fue positiva y la TAC negativa. En uno de estos lugares se comprobó la afectación por biopsia y en los demás lugares se negativizó la PET tras el tratamiento.

En febrero de 2003, la revista francesa "Bulletin du Cancer" ha publicado las indicaciones de la PET en los linfomas (11).

En primer lugar, valoran la utilidad de la PET en el estudio de extensión para lo cual recogen 12 trabajos de la literatura y analizan separadamente la afectación ganglionar y la extraganglionar.

En cuanto a la afectación ganglionar, en todos los trabajos la PET detecta un mayor número de afectaciones que la TAC. En uno de los trabajos de 9 lesiones que eran PET(+) TAC (-) que fueron biopsiadas, 7 fueron verdaderos positivos y 2 falsos positivos. De 29 discordancias que fueron verificadas histológicamente en otros trabajos, 22 fueron verdaderos positivos y 7 verdaderos negativos.

En cuanto a la afectación extraganglionar también la PET es capaz de detectar un mayor número de lesiones que la TAC. Ciñéndonos también en este apartado a las lesiones que habían sido biopsiadas encontramos en uno de los trabajos de la revisión que de 15 lesiones PET (+) TAC (-) 14 fueron verdaderos positivos, mientras que de 7 lesiones que eran TAC (+) PET (-) y 6 fueron falsos positivos. En otro de los trabajos en los que fueron biopsiadas 11 discordancias PET/TAC, 4 fueron verdaderos positivos, 4 verdaderos negativos y 3 falsos positivos.

Los falsos positivos suelen deberse a lesiones inflamatorias o infecciones. La utilización de G-CSF puede provocar también falsos positivos. En este sentido se recomienda la interrupción del G-CSF al menos 5 días antes de la realización de la PET.

En cuanto a la afectación ósea, la sensibilidad y la especificidad de la PET son superiores a la de la gammagrafía ósea y similar a la de la biopsia ósea. En este sentido resulta útil para la realización de biopsias óseas dirigidas (11).

A la vista de estos datos, en cuanto al estudio de extensión, concluyen afirmando que la PET es superior al TAC en cuanto a la detección de lesiones ganglionares y extraganglionares. Añaden también que la ausencia de estudios multicéntricos impiden por el momento prescindir de las otras técnicas de estadía.

En cuanto al valor pronóstico de la PET, algunos estudios señalan que cuanto mayor es la fijación tumoral antes de la quimioterapia peor es el resultado terapéutico. También se ha comprobado que cuanto mas rápidamente se produce la negativización mejor es el pronóstico. Todos los autores coinciden en la superioridad de la PET sobre el TAC en la valoración de las masas residuales.

Recientemente P. Carde revisa el tema del estadiaje de la enfermedad de Hodgkin (12). Comenta que como sigue siendo imprescindible la radioterapia en los estadios iniciales son imprescindibles las técnicas de localización de la afectación ganglionar. Dicho autor recomienda la realización de TAC y PET en el estadiaje inicial y la técnica de fusión PET/TAC para la delimitación de los campos de radioterapia.

Carde recomienda también los criterios de Cheson de los linfomas para la valoración de la respuesta que fundamentalmente son:

- a) Tras el tratamiento, los ganglios considerados normales no deben exceder de 1,5 cms de diámetro.

- b) Se considera RC a una reducción en más del 75% en la suma de los productos de los diámetros máximos.
- c) Se considera RCu cuando persiste una masa residual no activa, con una reducción del 75% o más de la masa inicial.
- d) Se debe de realizar el TAC T.A.P. para la valoración de la respuesta.
- e) Para la valoración de la respuesta se debe de considerar la supervivencia libre de evento considerando como evento la progresión, recaída o muerte por cualquier causa.

En dicha revisión se comenta también que MEDICARE en EEUU admite la utilidad de la PET, tanto en el estadiaje como en la valoración de las masas residuales, desde julio de 2001. Más específicamente la admite en aquellas situaciones clínicas en las que su realización implique un cambio terapéutico.

3. FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DE HOGKIN

La clasificación de Ann Arbor, con las modificaciones del simposio de Costwold, sigue siendo fundamental en el momento de establecer el pronóstico de la enfermedad de Hodgkin (Tabla I).

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> I. Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoide. II. Afectación de dos o más regiones linfoides al mismo lado del diafragma. III. Afectaciones ganglionarea ambos lados del diafragma. <ul style="list-style-type: none"> III1. Afectación esplénica, celíaca o portal. III2. Afectación paraórtica, ilíaca o mesentérica IV. Afectación extranodal a distancia. <ul style="list-style-type: none"> A. Sin síntomas. B. Fiebre, sudoración nocturna o pérdida de más del 10% del peso. X. Enfermedad tumoral <ul style="list-style-type: none"> Ensanchamiento mediastínico mayor de 1/3 Masa de diámetro mayor de 10 cms E. Afectación extranodal por contigüidad. |
|---|

Tabla I.- Clasificación de Ann Arbor

Las tablas II y III recogen los grupos pronósticos de la EORTC y del grupo alemán para los estadios precoces (2,4,13).

FAVORABLE
<i>Cumple todos los siguientes criterios:</i> Estadio clínico I o II de Ann Arbor Máximo de tres áreas afectas. Edad menor de 50 años. VSG menor de 50 sin síntomas B o menor de 30 con síntomas B. Relación mediastino/tórax mayor de 0,35
DESFAVORABLE
<i>Presencia de al menos uno de los siguientes datos:</i> Estadio II con al menos 4 áreas ganglionares afectas. Edad mayor de 50 años VSG mayor de 50 en paciente asintomático o de 30 con síntomas B Relación mediastino/tórax mayor de 0,35.

Tabla II.- Criterios de la EORTC para estadios precoces

A. PRONÓSTICO MUY FAVORABLE
Cumple todos los siguientes criterios: Estadio I-A. Mujer. Edad menor de 40 años. Predominio linfocítico o esclerosis nodular. Relación mediastino/tórax menor de 0,35.
B. PRONÓSTICO FAVORABLE
Situaciones entre A y C.
C. PRONÓSTICO DESFAVORABLE
Relación mediastino/tórax mayor de 0,35. VSG elevada como en los criterios de la EORTC. Tres o más áreas ganglionares afectas. Afectación esplénica masiva.

Tabla III.- Criterios del grupo alemán de estudio de la enfermedad de Hodgkin para los estadios precoces

En 1998 Hasenclever recogió los datos clínicos de 5.141 pacientes de 25 centros (14). Todos los pacientes eran estadios avanzados. El 75% habían sido tratados con esquemas que incluían adriamicina y el 20% con esquemas tipo MOPP. El tratamiento se había administrado entre los años 1983 y 1992. La gran mayoría de los pacientes habían recibido ABVD, MOPP/ABVD o esquemas híbridos. Tras el análisis multivariante, recogieron 7 factores con un valor pronóstico independiente similar, que fueron: la tasa de albúmina menor de 4, la tasa de Hb inferior a 10,5 gr,

el sexo masculino, la edad igual o superior a 45 años, el estadio IV de Ann Arbor, la leucocitosis superior a 15.000 y la linfocitopenia inferior a 600 o menor del 8% de los leucocitos totales o ambos.

La tabla IV señala la Supervivencia Global (S) y la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) de los pacientes a los cinco años, según el número de factores pronósticos:

Nº de factores	% de los pacientes	SLP	S
0	7	84%	89%
1	22	77%	90%
2	29	67%	81%
3	23	60%	78%
4	12	51%	61%
5 o más	7	42%	56%

Tabla IV

A pesar de que la S osciló entre el 56% y el 89%, no se identificó un grupo de especial mal pronóstico tras el tratamiento inicial.

Resulta muy demostrativo el hecho de que con los tratamientos actuales ha desaparecido prácticamente la influencia de los factores pronósticos (15). Las figuras 1 y 2 tomadas del trabajo anterior muestran la Supervivencia Libre del Fallo Terapéutico (SLFT) y la Supervivencia Global (S) en los estadios precoces, intermedios y avanzados de la enfermedad de Hodgkin. Las curvas se superponen con una S de alrededor del 90% a los 5 años y una SLFT superior al 85%.

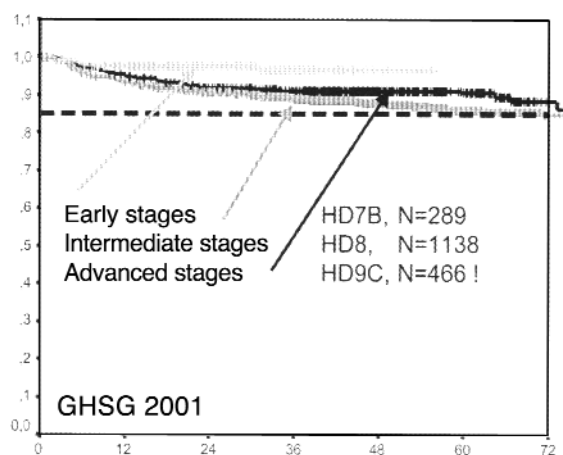


Figura 1. Supervivencia libre de progresión en estadio precoz, intermedio y avanzado con los mejores protocolos quimioterápicos del Grupo Alemán del Estudio de la Enfermedad de Hodgkin. *Ann Oncol*, 2001; 13:76.

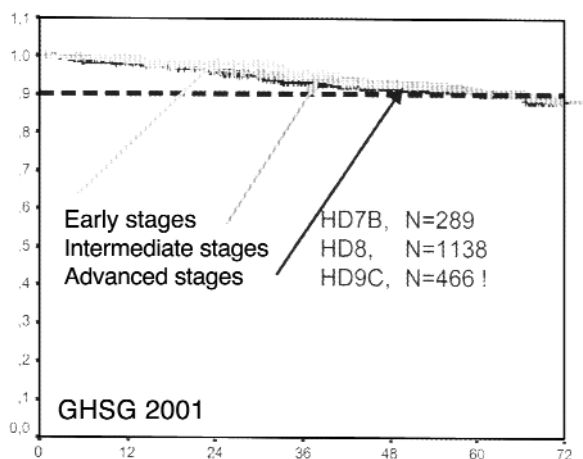


Figura 2. Supervivencia global en estadio precoz, intermedio y avanzado con los mejores protocolos quimioterápicos del Grupo Alemán del Estudio de la Enfermedad de Hodgkin. *Ann Oncol*, 2001; 13:76.

El Índice de Hasenclever (14) es significativo cuando se utiliza el COPP/ABVD y no lo es cuando se utiliza el BEACOPP o el BEACOPP intensificado. Por otro lado, sabemos que si utilizamos este último esquema, muchos pacientes van a ser sobretratados y expuestos a efectos tóxicos no despreciables.

En 2001 Josting trató de identificar factores pronósticos tras la recaída de la enfermedad de Hodgkin (16). Para ello, analizó los resultados del tratamiento de 422 recaídas que se habían producido entre los años 1988 y 1999. La distribución de las 422 recaídas era la siguiente: 107 recaídas tras radioterapia, 133 tras tratamiento combinado y 182 tras quimioterapia y radioterapia de zonas tumorales. La mediana de seguimiento de los pacientes tras la recaída fue de 45 meses y el análisis estadístico identificó como variables pronósticas independientes: la duración de la respuesta previa (mayor de un año), el estadio III/IV en el momento de la recaída y la anemia (Hb menor de 12 gr en el hombre y de 10,5 gr en la mujer).

A los cuatro años, los que tenían los tres factores desfavorables, la SLFT y la S fueron del 17% y el 27% respectivamente, mientras que dichas cifras fueron del 48% y 83% en el grupo de pacientes sin alguno de los tres.

El mismo autor analizó durante el mismo período los resultados terapéuticos de un grupo de 206 pacientes en los que había fracasado el tratamiento inicial (17). Consideraron fracaso terapéutico a la ausencia de respuesta o bien a la instauración de una respuesta de menos de tres meses de duración. La mediana de edad de los pacientes era de 34 años. De los 206 pacientes, 57(29%) estaban en estadio intermedio y 149 (72%) en estadio avanzado.

En cuanto al tratamiento administrado, 153 (74%) recibieron quimioterapia, 70 con autotrasplante, 47 (23%) radioterapia y 6 (3%) no recibieron tratamiento por la rápida progresión de la enfermedad.

La Supervivencia Libre de la Segunda Progresión y la Supervivencia Global a los cinco años fueron del 17% y del 26% respectivamente. En el caso del auto-trasplante, estas cifras fueron del 31% y 43%. El análisis multivariante identificó como factores pronósticos un Índice de Karnofsky menor de 90, la edad por encima de 50 años y la ausencia de una respuesta temporal con el primer tratamiento. A los cinco años, la Supervivencia de los pacientes que no tenían ningún factor pronóstico fue del 55%, frente al 0% en los que tenían los tres factores.

4. TRATAMIENTO

4.1. Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Dado que se considera que esta forma histológica tiene mejor pronóstico, algunos autores consideran suficiente la extirpación del ganglio afecto cuando se trata de un estadio I laterocervical alto (1).

Con el fin de conocer si este tipo de enfermedad de Hodgkin tiene unas características clínicas y una respuesta al tratamiento diferente a las otras variantes de la enfermedad de Hodgkin, Diehl (3) realizó un estudio retrospectivo de 426 casos recogidos en 17 centros. Tras una revisión de los mismos por expertos patólogos comprobaron que tanto la Supervivencia Global como la Supervivencia Libre de enfermedad fueron similares entre la forma nodular de predominio linfocítico y las formas clásicas, sin ponerse en evidencia la necesidad de un tratamiento específico para la forma nodular.

Este subtipo histológico se asocia habitualmente a pacientes sin datos pronósticos desfavorables lo que condiciona su mejor pronóstico. En cualquier caso, no existe evidencia en la literatura de que deban ser tratados de forma diferente en función exclusivamente de la variante histológica de su enfermedad.

4.2. Hodgkin clásico

4.2.1. Enfermedad localizada

El tratamiento tradicional ha sido la radioterapia, aunque la tendencia actual es ir introduciendo la quimioterapia con el fin de reducir los campos de radioterapia para disminuir sus efectos secundarios (4).

Ya hemos visto en un apartado anterior, cómo dentro de este grupo de pacientes existen diferentes factores pronósticos (Tablas II y III).

En los estadios favorables de la EORTC, el tratamiento estándar puede ser 3 ciclos de ABVD y radioterapia de campos afectos (4). Cuando el pronóstico es desfavorable, son necesarios más ciclos de quimioterapia (4). Estos pacientes son tratados por el grupo alemán con 4 ciclos de COPP/ABVD y radioterapia de campos afectos.

En Standford, los pacientes con enfermedad localizada y masas menores de 5 cms son tratados con un régimen de quimioterapia de 12 semanas, Stansford V, sin radioterapia (2). Cuando presentan adenopatías mayores de 5 cms administran el régimen Standford V durante 8 semanas y posteriormente 20 Gy de radioterapia de campos afectos.

La adición de quimioterapia a la radioterapia disminuyó en un 50% el riesgo de fallo terapéutico (del 33% al 16%), sin diferencias en cuanto a la supervivencia (79% frente a 77%). Por este motivo, al principio se reservó la quimioterapia para las recaídas, pero el desarrollo de quimioterapias menos tóxicas y, sobretudo, la toxicidad a largo plazo de la radioterapia de campos extensos ha influido en la utilización precoz del tratamiento combinado.

En este sentido, se han desarrollado tratamientos con radioterapia de campos afectos y VBM (Standford) o EBVP (EORTC) o ABVD (Grupo de Milán)(18). Destacan los resultados del grupo de Milán con ABVD (4 ciclos) y radioterapia de campos afectos.

Una reciente revisión sobre el tema, recomienda entre otras alternativas, ABVD (4 ciclos) y radioterapia de campos afectos o bien radioterapia en manto, 25-30 Gy en zonas de profilaxis y 36 Gy en zonas afectas (19). Cuando únicamente se utiliza radioterapia los estudios del grupo alemán demuestran que 30Gy son suficientes para controlar la afectación subclínica, mientras que son necesarios 36-40 Gy para el tratamiento de las zonas afectas.

En la revisión de UpToDate recomiendan en los estadios precoces desfavorables de la EORTC (13) ABVD en un número mínimo de 4 ciclos (2 mas tras la consecución de la RC) y radioterapia de campos afectos. La dosis de radioterapia debe de ser de 30 Gy si no hay enfermedad tumoral y de 36-40 Gy en las zonas de afectación tumoral. En este caso el tamaño del campo debe de adaptarse a la enfermedad residual. La restricción de campos tiene especial sentido en las mujeres jóvenes sin afectación axilar, pues la eliminación de la irradiación axilar disminuya significativamente las neoplasias de mama (13).

El grupo alemán, en los estadios precoces favorables, administra ABVD (2 ciclos) y radioterapia ampliada o bien ABVD (4 ciclos) y radioterapia de campos afectos (15). En los desfavorables, administran dos ciclos de COPP/ABVD y radioterapia de campos afectos (15, 20).

En el estadio IA predominio linfocítico sin factores desfavorables administran radioterapia (30Gy) de campos afectos (20).

En los estadios precoces avanzados o estadios intermedios está en marcha el protocolo HD11 que compara ABVD (4 ciclos) con BEACOPP (4 ciclos), en ambos casos con radioterapia de campos afectos. En ambas ramas se están comparando también dos dosis de radioterapia; 20Gy frente a 30 Gy. Con una mediana de seguimiento de 18 meses no hay diferencias entre las cuatro ramas, con una Supervivencia y una Supervivencia Libre del Fallo Terapéutico del 99% y del 92% respectivamente (20).

En la experiencia del grupo alemán, la introducción de la quimioterapia en los estadios precoces, tanto favorables como desfavorables, hace innecesaria la radioterapia de campos ampliados. En el primer grupo utilizan el ABVD y en el segundo tienen más experiencia con el COPP/ABVD, aunque también parece poder emplearse el ABVD: (20).

En 2001, 388 pacientes en estadio clínico IA y IIA supradiafragmático fueron distribuidos al azar entre irradiación nodal subtotal y 3 ciclos de adriamicina y vimblastina seguidos de irradiación nodal subtotal. En el segundo análisis de resultados se suspendió el estudio pues la Supervivencia Libre de Enfermedad era significativamente mayor en el grupo de quimioterapia (94% frente a 81%). Con una mediana de seguimiento de 3,3 años, 10 pacientes habían recidivado o muerto en el grupo de tratamiento combinado, frente a 34 en el grupo de radioterapia. ($p < 0,001$) (21).

Resulta interesante la experiencia en un grupo argentino que divide a los pacientes con enfermedad de Hodgkin en tres grupos: favorable, intermedio y desfavorable. Para ello utiliza una valoración por puntos teniendo en cuenta los siguientes criterios: edad, síntomas B, estadio de Ann Arbor y el número de regiones afectas. Al grupo favorable lo trataron de forma randomizada entre 3 ó 6 ciclos de CVPP (Genoxal, Vimblastina, Procarbacin y prednisona). Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la Supervivencia Libre de Evento y la Supervivencia Global fueron del 80% y 91%, con tres ciclos, y del 84% y 97% con seis respectivamente (22).

4.2.2. Enfermedad de Hodgkin de extensión intermedia

Ya hemos comentado en el apartado anterior cómo el grupo alemán administra en los estadios intermedios dos ciclos del esquema doble COPP/ABVD y radioterapia de campos afectos (15,20).

El mismo grupo anterior comparó el esquema COPP/ABV/IMEP con el COPP/ABVD. Ambos con radioterapia de campos ampliados en los estadios intermedios. Incluyeron 996 pacientes en estadio I y II con algún dato desfavorable (Tabla III) y en estadio IIIA. Con una mediana de seguimiento de 7 años la Supervivencia Libre de Fallo Terapéutico y la Supervivencia Global fueron similares con ambos esquemas con cifras del 80% y 79% para la SLFT y del 88% para

la SG. No hubo tampoco diferencias en cuanto a la toxicidad, aunque la neutropenia fue mayor con el COPP/ABV/IMEP, ni en lo relativo a las neoplasias secundarias (23).

En este tipo de pacientes, el grupo argentino demostró la superioridad del CVPP sobre el AIOPE (Adrimicina, Vivcristina, Prednisona y Etopósido). En ambos grupos administraron también radioterapia de las zonas afectas entre el 3º y 4º ciclos (22).

Un interesante estudio del grupo alemán valoró la relación dosis-respuesta de la radioterapia complementaria tras cuatro ciclos de quimioterapia en estadios intermedios de enfermedad de Hodgkin (24).

Para ello en dos protocolos sucesivos, HD1 y HD5 administraron dos ciclos de COPP/ABVD y posteriormente radioterapia ampliada a dosis de 20,30 y 40 Gy. En todos los casos administraron 40 Gy sobre las zonas tumorales.

Tanto la SLFT como la SG fueron similares con las tres dosis de radioterapia.

Loeffler en 1998 (25), analizó los resultados del tratamiento de 1.740 pacientes incluidos en 14 ensayos clínicos en los que se realizaban 16 comparaciones. En 8 comparaciones se valoraba el efecto de la radioterapia adicional después de la quimioterapia. En las otras 8 se intentaba medir el efecto de la sustitución de la radioterapia por quimioterapia en tratamientos combinados. La sustitución se realizaba añadiendo más ciclos de la misma quimioterapia o bien esquemas con citostáticos adicionales. Los estudios analizados habían sido realizados entre 1968 y 1988.

La radioterapia adicional dio lugar a un 11% de reducción en la tasa de recaídas a los diez años, sin diferencias en cuanto a la SG.

La tasa de recaídas fue similar cuando se comparó el tratamiento combinado con la quimioterapia, pero la SG fue significativamente mejor en este último grupo. Ésto se debió a que una menor mortalidad en los pacientes que continuaban en RC cuando no habían recibido radioterapia. La mortalidad por leucemia fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento combinado. En cualquier caso, no se puede descartar que la menor SG en el grupo de tratamiento combinado fuera debida a una menor capacidad de rescate de los pacientes de este grupo tras de la recaída.

Recientemente han sido publicados los resultados del protocolo HD8 (26) que compara la eficacia de la radioterapia localizada frente a la ampliada en los estadios precoces desfavorables. Para ello, entre 1993 y 1998, randomizaron los pacientes en estadio I y II desfavorables (Tabla III). Y los IIIA entre 2 ciclos de COPP/ABVD, común en ambas ramas y radioterapia 30 Gy extensa (10 Gy adicionales en zonas tumorales) o radioterapia 30 Gy en zonas afectas (10 Gy adicionales en zonas tumorales).

Se introdujeron 532 pacientes en cada rama y la mediana de seguimiento fue de 54 meses. A los cinco años, la SG fue del 91% y la SLFT del 83% sin diferencias entre ambas ramas. La tasa de neoplasias secundarias fue también similar entre ambos grupos, siendo mayor la toxicidad aguda en el grupo de radioterapia extensa.

4.2.3. Enfermedad de Hodgkin extensa

El esquema ABVD es el tratamiento de elección para estos pacientes, aunque para los casos desfavorables puede utilizarse el BEACOPP (4).

Si bien la utilidad de la radioterapia no está demostrada en estos estadios, está introducida en algunos esquemas como el Stanford V o el BEACOPP intensificado (4).

En EEUU se recomienda también el esquema denominado Stanford V, que está siendo comparado con el ABVD (2).

En una revisión de 2001, sigue siendo el ABVD el tratamiento de elección siendo esperados con interés los estudios comparativos entre el Stanford V y el ABVD y entre el BEACOPP y el ABVD (27).

Aisenberg (28), en su revisión sobre el tema, repasa los diferentes estudios comparativos entre el MOPP, el ABVD y los diferentes esquemas híbridos y también recomienda el ABVD, pues aunque no está demostrada su superioridad sobre los esquemas híbridos si son menores sus efectos secundarios (28).

Recientemente ha sido publicado un estudio de la EORTC sobre la utilidad de la radioterapia en los estadios avanzados (29). En el mismo, los pacientes en RC tras recibir MOPP/ABV fueron randomizados entre recibir radioterapia (24 Gy en ganglios afectos y 16-24 Gy en zonas extraganglionares) y abstención terapéutica. Los casos en RP recibieron todos radioterapia. De 739 pacientes incluidos, 421 entraron en RC de los cuales 161 no recibieron radioterapia, 172 fueron irradiados y 88 no fueron randomizados.

Tras una mediana de seguimiento de 79 meses, la Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años fue del 84% sin radioterapia y del 79% con radioterapia, la Supervivencia Global fue del 91% y 85% respectivamente. Estas diferencias no fueron significativas siendo también similares los resultados del grupo de pacientes que no fueron randomizados y de los pacientes en RP. Concluyen afirmando que la radioterapia solo debe de emplearse en los casos en RP.

La tasa de neoplasias secundarias fue del 4% en el grupo sin radioterapia y del 7,8% en el grupo irradiado. De 15 casos de leucemias agudas o síndromes mielo displásicos que aparecieron tras el tratamiento, 13 sucedieron en el grupo que recibió radioterapia (29).

En el mismo número anterior del New England Journal of Medicine el grupo alemán ha publicado sus resultados comparativos entre BEACOPP, BEACOPP intensificado y COPP/ABVD (30). En dicho estudio incluyen 1.201 pacientes tratados entre 1993 y 1998 con edades comprendidas entre los 15 y 65 años. Se trataba de pacientes en estadio IIB o IV o bien en estadio IIB/IIIA con masa tumoral mediastínica o con masas extranodales o con esplenomegalia masiva (infiltración difusa o con más de 5 lesiones focales) o bien en estadio IIIA con VSG mayor de 50 o con más de 3 áreas ganglionares afectas.

Además de los 8 ciclos de quimioterapia administran en todos los casos radioterapia 30 Gy en las masas tumorales mayores de 5 cms o 40 Gy en zonas residuales.

Tras unas medianas de seguimiento de 72, 54 y 51 meses la SLFT a los 5 años fue del 69% para el COPP/ABVD, 76% para el BEACOPP y 87% para el BEACOPP intensificado ($p < 0,001$ entre el COPP/ABVD y el BEACOPP intensificado).

La SG fue del 83%, 88% y 91% respectivamente ($p = 0,002$ entre COPP/ABVD y BEACOPP intensificado y $p = 0,06$ entre BEACOPP y BEACOPP intensificado). El análisis se realizó por intención de tratamiento y la mortalidad tóxica fue inferior al 2% en todos los grupos.

Apareció un Síndrome Mielodisplásico o una Leucemia en un paciente del grupo del COPP/ABVD, en 4 del grupo del BEACOPP standard y en 9 del BEACOPP intensificado. La tasa actuarial a los 5 años en los tres grupos fue del 0,4%, 0,6% y 2,5% ($p = 0,03$). No hubo diferencias en la tasa de linfomas y de tumores sólidos.

Los resultados fueron similares entre los tres grupos en los pacientes con edades comprendidas entre los 60 y 65 años.

La infertilidad fue habitual con los tres esquemas terapéuticos.

Los resultados en el grupo de Hasenclever de peor pronóstico están recogidos en la Tabla V.

	COPP/ABVD	BEACOPP	BEACOPP intens.
Refractariedad	18%	9%	3%
SLP	59%	74%	82%
SG	67%	81%	82%

Tabla V

En la revisión de UpToDate (31) llegan a las siguientes conclusiones:

- A. El ABVD es el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin avanzada. Son unas buenas alternativas el StanfordV en EEUU y el BEACOPP en Europa.
- B. Recomiendan administrar siempre 2 ciclos más tras la obtención de la RC y un número mínimo de 6 ciclos,
- C. Recomiendan añadir radioterapia mediastínica tras la quimioterapia cuando hay una afectación masiva mediastínica. Según el tamaño del campo la dosis oscilará entre 20 Gy y 40 Gy.

Conviene resaltar también los resultados obtenidos con el esquema Stanford V (32). Con dicho tratamiento se administran 12 semanas de quimioterapia semanal seguidos de radioterapia, 36 Gy, en las afectaciones mayores de 5 cm. Incluyen 142 pacientes entre 15 y 60 años en estadios II o IV o bien en estadios precoces con masa tumoral mediastínica.

Con una mediana de seguimiento de 5,4 años, la Supervivencia Libre de Progresión a los 5 años fue del 89% y la Supervivencia Global del 96%. No tuvieron casos de neoplasias secundarias. En la actualidad están comparando dicho esquema con el ABVD.

Recientemente Duggan ha publicado los resultados de un estudio norteamericano comparando el ABVD con el MOPP/ABV (33).

Se incluyeron 856 pacientes en estadio III y IV y también pacientes en recaída tras tratamiento con radioterapia. La tasa de RC fue del 76% con ABVD y del 80% con MOPP/ABV, tras una mediana de seguimiento de 6 años la SLFT a los 5 años fue del 63% y 66% respectivamente ($p=0,4$). La supervivencia Global fue del 82% y 81% ($p=0,3$).

En cuanto a las neoplasias secundarias se produjeron 18 con con ABVD y 28 con MOPP/ABV ($p=0,13$). La toxicidad pulmonar y hematológica fue mayor con MOPP/ABV. De los 13 pacientes que desarrollaron una leucemia aguda o un síndrome mielodisplásico, 11 habían recibido inicialmente MOPP/ABV y 2 ABVD.

Diehl en la editorial que acompaña el trabajo anterior está de acuerdo en considerar el ABVD como el tratamiento de elección para el Hodgkin avanzado. No obstante recuerda que en dicho trabajo la tasa de fallos fue del 37% con ABVD (34). Comenta también que la SLFT con ABVD fue del 83%, mientras que con BEACOPP intensificado fue del 87%. Añade que en la actualidad están realizando un estudio en el que los casos con índice pronóstico de Hasenclever menor de 3 reciben ABVD y los que tienen un índice mayor de 3 están siendo randomizados entre ABVD y BEACOPP intensificado con y sin radioterapia (34).

Hace unos meses el grupo alemán ha publicado un estudio piloto en el que ha utilizado el esquema BEACOPP, con intervalo de 14 días en vez de los 21 días habituales (35). Administran G-CSF, incluyen pacientes en estadio IIB, III y IV y tras la quimioterapia administran radioterapia en las zonas tumorales. Trataron 94 pacientes de los que 86 recibieron 8 ciclos y 88 recibieron radioterapia.. El 12% desarrollaron infecciones grado III/IV y 88 casos (94%) entraron en RC. Con una mediana de seguimiento de 34 meses, la SG y la SLFT fueron del 97% y del 93%. La duración del tratamiento fue de 15 semanas. La toxicidad del BEACOPP14 fue similar a la del BEACOPP21 salvo por una mayor intensidad de anemia, similar a la del BEACOPP intensificado.

El grupo francés GELA, en su protocolo H-89, comprobó que tras 6 ciclos de quimioterapia tipo ABVPP o MOPP/ABV, la adición de dos ciclos más de quimioterapia tenía efectos similares a la irradiación nodal subtotal. En dicho trabajo comprueban también la superioridad del MOPP/ABV sobre el ABVPP (36).

Por último, un estudio italiano que comparó el ABVD con el Stanford V y un régimen híbrido denominado MEC, demostró superioridad del ABVD y del MEC sobre el Stanford V (37).

4.3. Tratamiento de la enfermedad de Hogkin resistente

El tratamiento más eficaz para esta situación es la quimioterapia de altas dosis con rescate con células progenitoras de sangre periférica (ATMO con cpsp).

Pese a que la duración de la RC previa es un factor pronóstico importante en cuanto a la respuesta del tratamiento quimioterápico de segunda línea, la tendencia habitual es utilizar el ATMO independientemente de la duración de la misma.(27). Como hemos visto con el Índice de Hasenclever, no es posible identificar de entrada pacientes con un pronóstico suficientemente negativo como para la realización de un ATMO en primera RC (14).

En la revisión anterior (27), citan un estudio del EBMT en el que en un grupo de 1.239 pacientes que habían recibido un autotrasplante identificaron los siguientes factores pronósticos positivos: la sensibilidad de la enfermedad a la quimioterapia en el momento del trasplante, el tipo de acondicionamiento (BEAM superior a CBV), el sexo masculino y el menor tamaño de las masas tumorales (27). En general, se indica radioterapia tras el ATMO en las zonas tumorales, aunque no está comprobada su eficacia (27).

La revisión de Aisenberg cita el problema de los síndromes mielodisplásicos y de las leucemias agudas tras el ATMO cuya incidencia en 4 series analizadas oscila entre el 8 y el 14,5% a los 3-5 años (28)

En la revisión de A.D.J.Lawrence y Goldstone (38) citan el trabajo randomiza-

do inglés comparando el mini-BEAM con el BEAM en el tratamiento de las recaídas de la enfermedad de Hodgkin que demuestra la superioridad del BEAM. Lo mismo sucedió al comparar el Dexam-BEAM con el BEAM en un trabajo alemán también recogido en dicha revisión (38).

El CBV y el BEAM son los principales regímenes de acondicionamiento y la sensibilidad de la enfermedad a la quimioterapia es el principal factor pronóstico positivo (39).

Existe un acuerdo general en que el ATMO debe de emplearse siempre en aquellos pacientes resistentes al tratamiento inicial y en las recaídas que suceden en el año posterior a la consecución de la RC, así como en la ausencia de indicación del mismo en la primera RC (38). Carella constituye una excepción a este último criterio pues indica el ATMO en primera RC cuando el paciente presenta dos afectaciones extranodales o una masa tumoral mediastínica o una LDH elevada en el momento del diagnóstico además de tratarse de un estadio avanzado (39).

Una cuestión no resuelta es la de si el paciente debe de recibir tratamiento quimioterápico antes del ATMO y en su caso, el número de ciclos del mismo a administrar. Se sugiere su utilización en el caso de grandes masas tumorales (39).

En nuestra experiencia, constituida por 33 pacientes transplantados entre 1988 y 2002, y acondicionados con BEAM o CBV, la Supervivencia Libre de Enfermedad y la Supervivencia Global a los tres años fueron del 50% y del 61% respectivamente, tras una mediana de seguimiento de 39 meses (40). La mortalidad tóxica en nuestra experiencia ha sido del 6%.

La Tabla VI recoge nuestros resultados y tres series de más de 100 pacientes tomadas de la revisión de Laport (39).

Cita	Nº pacientes	Tratamiento	SLE	SG	Mediana seg.
Horning	119	ICT o Quimio	48%	52%	40 meses
Bierman	128	CBV	25%	77%	77 meses
Chopra	155	BEAM	50%	55%	-
Nosotros	33	BEAM o CBV	50%	61%	39 meses

Tabla VI

En 2002 se publicó en Lancet un interesante trabajo en el que 161 pacientes que habían recaído en el primer año tras la consecución de la RC, recibieron dos ciclos de Dexam-BEAM y luego fueron randomizados entre recibir dos ciclos más de Dexam-BEAM o bien un ATMO con BEAM (41). La randomización se realizó sólo en los pacientes con enfermedad sensible.

Tras una mediana de seguimiento de 39 meses, a los tres años la SLFT fue del 55% con BEAM y el 34% con DEXA-BEAM. No hubo diferencias en cuanto a la Supervivencia Global. Un dato interesante de este estudio es que tras los primeros 111 pacientes tuvieron que reducir la dosis de etopósido del DEXA-BEAM de 1.000mg a 600 mg por problemas de toxicidad.

Según la experiencia del grupo alemán, la supervivencia a los 20 años en los pacientes recaídos el primer año es del 11% y del 22% en los que recaen posteriormente (37). En la enfermedad de Hodgkin refractaria la SLFT y la SG a los 5 años son del 17% y 26% respectivamente, 42% y 48% cuando es posible realizar un autotrasplante. El problema es que, según su experiencia, sólo un tercio de los pacientes pueden recibir un ATMO.

Como ya hemos visto en el apartado de factores pronósticos, la recaída el primer año, el estadio III o IV en el momento de la recaída y la anemia son los principales factores pronósticos negativos en el Hodgkin recidivado (16). En el caso de la enfermedad de Hodgkin refractaria estos factores son: Índice de Karnofsky bajo, edad mayor de 50 años y la ausencia de una respuesta temporal tras el primer tratamiento (17).

Una nueva posibilidad terapéutica se ha abierto estos últimos años con la utilización del anticuerpo monoclonal anti-CD20 en la variante de predominio linfocítico. Recientemente se han publicado los resultados del tratamiento con 4 dosis semanales de Rituximab de 14 pacientes en recaída. La mediana de quimioterapias recibidas por los pacientes era de 2 y la mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial era de 9 años. El 86% de los pacientes respondieron obteniéndose 8 RC y 4 RP (42).

5. EFECTOS SECUNDARIOS A LARGO PLAZO

Las dos causas más frecuentes del exceso de mortalidad en los supervivientes a la enfermedad de Hodgkin son las neoplasias secundarias y la enfermedad coronaria (4).

Las neoplasias de mama están en relación con la radioterapia axilar o mediastínica administrada a mujeres jóvenes. Por esto, y porque guardan relación con la dosis se debe administrar la menor posible. Son también frecuentes las neoplasias pulmonares, por lo que nunca se debe fumar tras haber recibido radioterapia torácica.

Las leucemias agudas secundarias están en relación con la dosis acumulada de agentes alquilantes (4).

Se han descrito también linfomas noHodgkin, tumores de cabeza y cuello, de colon, de estómago, de tiroides y melanomas malignos. Por este motivo, se recomienda no exponer al sol las zonas irradiadas (4).

A partir de los 15 años del diagnóstico del Hodgkin, la mortalidad por causas diferentes a la propia enfermedad supera a la mortalidad por la misma (28).

La leucemia aguda no linfoblástica aparece a los 5-10 años del diagnóstico del Hodgkin. El riesgo aumenta en relación lineal con la dosis de agentes alquilantes y, sobretudo, cuando estos se han administrado en dos o más períodos.

Los menores riesgos de Leucemia tras el MOPP se han producido cuando se han cumplido los siguientes criterios: no se ha utilizado tratamiento combinado con radioterapia, edad menor de 40 años y pacientes con un bajo riesgo de recaída que obligue a la utilización de un segundo tratamiento (28).

El ABVD produce una menor incidencia de leucemias y los inhibidores de la topoisomerasa II dan lugar a leucemias que aparecen más precozmente y que se asocian a la traslocación t (11q 23; 21q:22).

La mortalidad cardíaca es del 2-5% a partir de la segunda década de seguimiento. El riesgo acumulativo de infarto de miocardio a los 18 años es del 4,5% (28).

F.E. Van Leeuwen analizó el riesgo de segundas neoplasias en 1.253 pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin entre 1966 y 1986 (43). Todos eran menores de 40 años y habían sido tratados en dos centros holandeses. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 14,1 años.

Durante el seguimiento aparecieron 137 segundas neoplasias en comparación con el riesgo esperado de 19,4 casos (RR: 7). El riesgo actuarial a los 25 años fue del 27,7%. El riesgo relativo de tumores sólidos fue mayor en cuanto más temprana fue la edad en que se administró el tratamiento, con tasas de RR de 4,9, 6,9, y 12,7 para los pacientes tratados con edades comprendidas entre 31-39 años, 21-30 años y menores de 20 años respectivamente.

Los pacientes que recibieron un tratamiento de rescate con quimioterapia tuvieron un riesgo significativamente mayor de tumores sólidos, a excepción de las neoplasias de mama.

A los 25 años, el riesgo acumulado de tumores sólidos fue del 23,3%, de tumores de mama del 16,3%, de leucemias y síndromes mielodisplásicos del 3,3% y de linfomas noHodgkin del 3,5%.

Por el momento no existe esquema quimioterápico alguno que nos garantice una ausencia de tumores secundarios sin disminuir la eficacia del tratamiento (44). Posiblemente el mejor método sea la utilización del ABVD (44).

En este sentido, resulta interesante, aunque decepcionante, la experiencia de Stanford que se cita en la editorial anterior (44).

En dicho centro, durante el período 1960-1980, se trataron con radioterapia 1.458 pacientes. La media de dosis por sesión fue de 2,5 cGY, los campos fueron extensos y en la quimioterapia se utilizaron agentes alquilantes. A los 15 años la Supervivencia Libre de Segundas Neoplasias en dicho grupo de pacientes fue del 85.9%.

En el período 1980-200 se trataron 1.216 pacientes con una dosis media por sesión de 1,6 cGy, con campos reducidos y quimioterapias menos agresivas. La Supervivencia Libre de Segundas neoplasias a los 15 años fue del 87,1%.

Recientemente B. Alemán publicó los resultados del seguimiento de 1.261 pacientes menores de 41 años tratados entre 1965 y 1987. Fueron seguidos hasta octubre de 2000 y se conoció la causa específica de la muerte en el 95% de los casos (45).

En el periodo citado que conlleva una mediana de seguimiento de 17,8 años se han producido 534 fallecimientos, 291 por enfermedad de Hodgkin, 116 por neoplasias secundarias, 50 por causas cardiovasculares y el resto por otras causas. Entre las neoplasias secundarias la distribución fue la siguiente: 76 tumores sólidos, 15 leucemias agudas, 9 síndromes mielodisplásicos y 16 por otros tumores.

El riesgo relativo por causas diferentes a la enfermedad de Hodgkin fue 6,8 veces el de la población normal, e incluso de 5,1 tras más de 30 años de seguimiento.

El riesgo relativo para los tumores sólidos y las enfermedades cardiovasculares fue de 6,6 y 6,3. En los pacientes tratados con menos de 21 años estas cifras fueron de 14,8 y 14,6 respectivamente.

El riesgo mayor de leucemia o síndrome mielodisplásico se dio entre los pacientes que tenían entre 21 y 30 años en el momento de iniciar el tratamiento y a los 5-10 años del diagnóstico. No hubo diferencias entre los tratados en los años setenta y los tratados posteriormente. La incidencia fue significativamente mayor en los que habían recibido quimioterapia tras una recaída en relación a los tratados con radioterapia. También el número de casos fue mayor en los que recibieron tratamiento combinado en comparación con los tratados sólo con radioterapia (45).

En un colectivo de 1.319 pacientes diagnosticados en 4 hospitales de Boston, se vieron 181 neoplasias secundarias y 18 terceras neoplasias. Tras una mediana de seguimiento de 12 años el riesgo relativo y el riesgo absoluto en exceso fueron de 4,6 y 89,3 /10000/personas /año.

El riesgo relativo fue significativamente mayor cuando se realizó tratamiento combinado, radioterapia y quimioterapia, y dentro de este grupo, cuando mayor era

el campo de irradiación. El riesgo de segundas neoplasias continuó aumentando a los 15-20 años sin alcanzarse un "plateau" (46).

El riesgo relativo de desarrollar una leucemia aguda, un linfoma, un mieloma o un tumor sólido fue de 82,5, 16,5, 9,4 y el riesgo absoluto en exceso fue del 14,3, 14,2, 1,7 y 59,1 respectivamente. La mediana de tiempo para aparición de un leucemia aguda, un linfoma noHodgkin y un tumor sólido fue de 5,3, 7,1 y 13,8 años respectivamente.

En cuanto al cáncer de mama el riesgo relativo y el absoluto en exceso en las mujeres menores de 15 años fue de 111 y 82, frente a 0,4 y 17,7 en la mujeres mayores de 40 años.

Los pacientes sometidos a una laparotomía tuvieron también un aumento significativo de neoplasias secundarias, así como el grupo que recibió quimioterapia en comparación con los pacientes irradiados.

El mayor riesgo relativo de neoplasias secundarias se dio en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia por una recaída tras una quimioterapia previa (RR: 11,3, Riesgo absoluto en exceso:148,2) (46).

Un grupo inglés recogió las segundas neoplasias surgida en colectivo de 5.519 pacientes tratados entre 1963 y 1993 y seguidos durante una media de 8,5 años. Detectaron 322 neoplasias y encontraron que el riesgo relativo de tumores gastrointestinales, de mama, de hueso, de tejidos blandos y de leucemia, aumentó significativamente cuando menor era la edad del paciente.

El cáncer de mama aumentó significativamente en relación con la radioterapia sin quimioterapia y las leucemias tras la quimioterapia y el tratamiento mixto.

Para los pacientes menores de 25 años el riesgo relativo fue de 18,7 para los tumores digestivos tras tratamiento combinado, del 14,4 para las neoplasias de mama tras radioterapia y de 85,2 para la leucemia tras quimioterapia con o sin radioterapia.

La edad joven tuvo gran importancia sobre el riesgo de una segunda neoplasia (47).

Recientemente se ha publicado una revisión sobre el tema del cáncer de mama tras la radioterapia por la enfermedad de Hodgkin en la revista Cancer Treatment Reports (48).

La irradiación en la infancia, y especialmente en la pubertad, se asocia a un aumento de neoplasias secundarias y especialmente de tumores de mama. Diversos trabajos demuestran que el riesgo relativo es elevado cuando la radioterapia se realiza por debajo de los 30 años, mientras que es normal por encima de dicha edad.

El tiempo medio de aparición del cáncer de mama es a los 15 años del diagnóstico. Con la radioterapia en manto se irradia el borde externo de la mama produciéndose un incremento lineal en el número de tumores de mama en relación con la dosis de radioterapia.

Salvo en el caso del MOPP, la quimioterapia no aumenta el número de cánceres de mama y puede disminuir su incidencia al sustituir a la radioterapia.

En la actualidad, se está probando la eficacia de los anticonceptivos y el bloqueo farmacológico de las hormonas ováricas durante la administración de radioterapia como método de prevención del cáncer de mama.

No existe consenso sobre las pruebas de screening a realizar en las mujeres que han recibido radioterapia por una enfermedad de Hodgkin. El autor de la revisión recomienda realizar una autoexploración mensual, una exploración clínica cada seis meses y una mamografía anual, todo ello a partir del octavo año de la irradiación (48)

6. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LA ESTERILIDAD

Existe una relación entre la intensidad de dosis de quimioterapia y la aparición de una azoospermia o un fallo ovárico siendo además en estos casos más frecuente la esterilidad masculina.

Con esquemas de quimioterapia como el MOPP y derivados la esterilidad es la regla. El ABVD produce menos esterilidad y siempre de una forma más transitoria.

En el hombre, la criopreservación del semen es una alternativa eficaz que se utiliza con frecuencia.

En la mujer, están en investigación diversos métodos como la criopreservación de ovocitos y diferentes métodos de trasplante ovárico. En la actualidad el tratamiento hormonal simultáneo a la quimioterapia se ha utilizado con éxito en algunas series de pacientes (49).

En la revisión anterior, Blumenfeld cita un estudio en el que administran a 60 mujeres jóvenes una inyección depot mensual de Decapeptyl de 3,75 mg. Se trata de un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante con lo que se consigue una inhibición de la secreción de LH y FSH y por tanto una supresión de la función ovárica.

La primera dosis la administran 8 días antes de iniciar la quimioterapia y continúan durante los seis meses en que se administra la quimioterapia.

El grupo de las 60 pacientes estaba constituido por 36 casos de Hodgkin y 16 linfomas noHodgkin.

Se realizó una comparación histórica de este grupo de paciente con otro de también 60 casos con la misma distribución de diagnósticos que habían recibido la misma intensidad de quimioterapia, pero sin el tratamiento hormonal.

En el grupo tratado sólo el 5% desarrolló un fallo ovárico frente al 55% en el grupo control.

Ante la ausencia de efectos secundarios del tratamiento hormonal, puede ser una buena alternativa para evitar la esterilidad femenina.

7. ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LA EDAD AVANZADA

Ya hemos visto que entre los factores pronósticos la edad avanzada constituye un factor negativo. Existen algunos aspectos y esquemas específicos de este grupo de pacientes que merece la pena comentar.

Entre septiembre de 1982 y Mayo de 1998, C.D. Weekers trató 262 pacientes con dos esquemas de quimioterapia. En 176 casos utilizó el ChIVPP (Leukeran, Vimblastina, Procarbazina y Prednisona) y en 86 el ChIVPP/ABV, que además de lo anterior incluía adriamicina, bleomicina y vincristina. La Supervivencia Global y la Supervivencia Libre de Enfermedad fueron significativamente mejores en los pacientes menores de 60 años, 87% frente a 39% y 75% frente a 31% respectivamente. Al estudiar factores pronósticos en el grupo de pacientes mayores de 60 años, se identificó como factor positivo la administración del esquema ChIVPP/ABV. La Supervivencia Global con dicho tratamiento fue del 67% frente al 30% con ChIVPP ($p=0,0086$). Según esta experiencia, y con todas las reservas de una comparación histórica, los pacientes mayores deberían de ser tratados con esquemas que incluyan adriamicina (50).

Proctor, en una revisión sobre el tema (51), cita un estudio poblacional inglés de casos no seleccionados de enfermedad de Hodgkin en el que se registra un 20% de casos por encima de los sesenta años. Este porcentaje en los ensayos clínicos del grupo alemán de la enfermedad de Hodgkin es del 10%.

Entre los 60 y 69 años la Supervivencia es buena en los estadios precoces, decayendo claramente en los estadios avanzados. Los resultados son mucho peores en los pacientes mayores de 70 años (51).

¿Debe utilizarse un tratamiento específico en este grupo de pacientes? En la revisión anterior citan una serie de 80 pacientes tratados con VEPEMB

(Vimblastina, Ciclofosfamida, Procarbazina, Prednisona, Etopósido, Mitoxantrone y Bleomicina) con buenos resultados (51).

El Grupo Europeo de estudio de la Enfermedad de Hodgkin en la Edad Avanzada se planteó tres alternativas:

- A. Tratar a los pacientes entre 60 y 70 años con buen estado general como los pacientes jóvenes.
- B. Tratar a los pacientes mayores de 70 años con un esquema oral que incluya Lomustine.
- C. También se planteó la posibilidad de realizar un estudio comparativo entre ABVD, VEPEMB y ABP (ABVD sustituyendo el DTIC por Prednisona).

Otro esquema específico para estos pacientes es el VBM (Vimblastina, Bleomicina y Metotrexate), con el que un grupo italiano ha conseguido buenos resultados en un grupo de 19 pacientes con una mediana de edad de 68 años (52).

Stark en 2002 recogió los casos de enfermedad de Hodgkin en personas mayores de 60 años que se habían diagnosticado en el nordeste de Inglaterra entre 1991 y 1999. La incidencia por edad fue de 1,97/100.000 habitantes en las personas de 60-69 años y de 2,18/100.000 habitantes en los mayores de 70 años. De 102 pacientes, 95 recibieron tratamiento y fueron seguidos durante una mediana de 63 meses. De los 95, 70 (74%) respondieron. En el grupo de 60-69 años, y teniendo en cuenta únicamente la mortalidad por enfermedad de Hodgkin, la Supervivencia a los 5 años fue del 100% en los estadios precoces y del 52% en los avanzados. Estas cifras fueron del 36% y del 14% en los mayores de 70 años. De 48 fallecimientos 43 fueron provocados por la enfermedad y 5 por causas relacionadas con el tratamiento. Concluyen el estudio afirmando que en las personas mayores no han mejorado los resultados como en las personas jóvenes y que ello es debido a una mayor agresividad de la enfermedad (53).

8. MÉTODOS DE SEGUIMIENTO Y DE DETECCIÓN DE RECAÍDAS

M.J. Torrey de Standford analizó retrospectivamente los métodos de detección de recaída en 709 pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadio I o II que habían recibido radioterapia entre los años 1969 y 1994 (54).

Los intervalos de seguimiento fueron los recomendados por el simposio de Costwold: 2 meses el primer año, 3 meses el segundo, 4 meses el tercero, 6 meses durante el cuarto y quinto años y anualmente los años posteriores.

En cada control realizaron las siguientes pruebas: historia clínica, exploración

física, radiografía de torax, radiografía de abdomen para ver la evolución de las imágenes linfográficas, hemograma, bioquímica y cupremia.

Se produjo una recaída en 157 pacientes a una mediana de 1,9 años postratamiento.

Se sospechó una recaída por la historia clínica en el 55% de las mismas, por el examen físico en el 14%, por la radiografía de tórax en el 23% y por la radiografía de abdomen en el 7%. Sólo se detectó una recaída por pruebas de laboratorio. La combinación historia clínica y exploración física fue el método que detectó mejor las recaídas.

La mayoría de las recaídas sucedieron en los primeros cinco años de seguimiento y la radiografía de tórax sólo detectó recaídas durante los primeros tres años. El método utilizado para diagnosticar la recaída no tuvo influencia en la supervivencia.

Un estudio similar se realizó en 210 pacientes que tras un tratamiento quimioterápico pasaron un total de 2.512 revisiones en seis años (55).

La frecuencia de las revisiones fue idéntica a la del trabajo anterior y en cada revisión se realizaba a cada paciente la historia clínica y la exploración física, un hemograma con VSG, un perfil bioquímico y una radiografía de tórax si habían presentado afectación mediastínica.

De las 37 recaídas detectadas, en 30 (81%) los pacientes estaban sintomáticos y en 15 el paciente solicitó la revisión por propia iniciativa. Tan sólo en 4 casos (11%) se detectó la recaída como consecuencia de la exploración física o de una prueba complementaria.

Los síntomas más habituales fueron la aparición de un bultoma, la tos, los sudores nocturnos, la pérdida de peso y el prurito.

El riesgo mayor de recaída se produjo a los 12-18 meses de iniciado el tratamiento.

A la vista de estos resultados, proponen informar al paciente de los síntomas que se presentan habitualmente en las recaídas y citarlos a revisión cada 3 meses el primer año; cada 4 meses el segundo; cada 6 meses el tercer año y luego anualmente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Pag. 237. Edited by E.S. Jaffé. N.L. Harris, H. Stein and J.W. Vardiman. IARC Press Lyon 2001.
2. B.L. Ekstrand and S.J. Horning. Hodgkin's disease. Blood Rev. 2002;16:111-117.
3. V. Diehl M. Sextro et al. Clinical presentation, Course and Prognostic Factors in Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease and Lymphocyte Rich Classical Hodgkin's Disease; Report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte Predominant Hodgkin's Disease. J. of Clin Oncol. 1999;17:776-783.
4. L. Yung and D. Linch. Hodgkin's Lymphoma. Lancet 2003;361:943-952.
5. K. Spaepen, S. Stroobants et al Prognostic value of pretransplantation positron emission tomography using fluorine 18-Fluorodeoxyglucose in patients with aggressive lymphoma treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. Blood 2003;102:53-59.
6. A. Becherer, M. Mitterbauer et al Positron emission tomography with [F18] 2- Fluoro-D-2-deoxyglucose (FDG-PET) predicts relapse of malignant lymphoma after high-dose therapy with stem cell transplantation. Leukemia 2002; 16:260-263.
7. R. Nauman et al Prognostic Value of positron emission tomography in the evaluation of posttreatment residual mass in patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. Brit. J. Haemat. 2001;115:793-800.
8. Wirth et al. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography, Gallium-67 Scintigraphy, and conventional Staging for Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. Am. J. of Med.2002;112:262-268.
9. L.D. Kaplan. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Lymphoma: Incorporating new technology into clinical care. Am J. of Med.2002;112:320-323.
10. L. Kostakoglu et al. Comparison of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography and Ga-67 Scintigraphy in evaluation of lymphoma. Cancer 2002;94:879-888.
11. P. Bourguet et le groupe de travail SOR. Standards, Options and Recommendations for the use of PET-FDG in cancerology. Resultats dans le traitement de la maladie de Hodgkin et des lymphomes malins non hodgkiniens. Bull. Cacer 2003;90 Spec No:S88-S95.
12. P. Carde. Staging Hodgkin's Lymphoma: why and how? Haematologica 2003;88:1176-1181.
13. R.T. Hoppe and P.M. Mauch Treatment of unfavorable prognosis stage I-II Hodgkin's Disease. UpToDate 2003; vol 11 N°1.

14. D. Hasenclever et al. A prognostic score for advanced Hodgkin's Disease. *New Eng. J. of Med* 1998;339:1506-1514.
15. D. Hasenclever. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's Disease. *Ann. Of Oncol* 2002;13 suppl 1:75-79.
16. A. Josting et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the data base of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. of Clin. Oncol.* 2001;20:221-230.
17. A. Josting et al. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin's Lymphoma: a report from de German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 200;96:1280-1286.
18. R.H. Advani and S.J. Horning. Treatment of early-stage Hodgkin's Disease. *Semin Haematol* 1999;36:270-281.
19. P.M. Mauch and R.T. Hoppe. Treatment of favorable prognosis stage I-II Hodgkin's Disease. *UpToDate* 2003;vol11 N°1.
20. S. Wiedenman et al. Treatment of early and intermediate etage Hodgkin's Lymphoma in the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann. Of Oncol.*2002;83 suppl1:84-85.
21. O.W. Press et al. Phase III Randomized intergroup trial of subtotal lymphoid irradiation versus Doxorubicin, Vimblastine and subtotal lymphoid irradiation for stage IA an IIa Hodgkin's Disease. *J. of Clin. Oncol.* 2001;19:4238-4244.
22. S. Paulovsky et al. Randomized trial of CVPP for three versus six cycles in Favourable-Prognosis and CVPP versus AOPE Plus radiotherapy in Intermediate-Prognosis untreated Hodgkin's Disease. *J. of Clin. Oncol* 1997; 15:2652-2658.
23. M. Sieber et al. Rapidly alternating COPP/ABV/IMEP is not superior to conventional alternating COPP/ABVD in combination with extended-field radiotherapy in intermediate-stage Hodgkin's Lymphoma: Final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group trial HD5. *J. of Clin. Oncol,* 2002; 20:476-484.
24. M. Loeffler et al. Dose-Response Relationship of complementary radiotherapy following four cycles of combination chemotherapy in Intermediate-Stage Hodgkin's Disease. From the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. of Cli. Oncol.* 1997;15:2275-2287.
25. M. Loeffler et al. Meta-Analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's Disease. *J. of Clin. Oncol.* 1998;16:818-829.
26. A. Engert, P. Séller Involved-Field Radiotherapy is Equally Effective and Less Toxic Compared with Extended-Field Radiotherapy after Four Cycles of Chemotherapy in Patients with Early-Stage Unfavorable Hpdgkin's Lymphoma: Results of the HD (Trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group). *J. of Clin. Oncol.* 2003;21:3601-3609.
27. G. P. Canellos. New Treatments for advanced Hodgkin's Disease. An Uphill Fight Beginning Close to the Top. *J. of Clin. Oncol.* 2001;20:607-609.

28. A. C. Aisenberg. Review Article. Problems in Hodgkin's Disease management. *Blood* 1999; 93:761-779.
29. B.M.P. Aleman et al. Involved-Field Radiotherapy for Advanced Hodgkin's Lymphoma. *New Eng. J. of Med.* 2003;348:2396-2406.
30. V. Diehl et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's Disease. *New Eng. J. of Med.* 2003; 348:2386-2395.
31. J. Yahalom. Treatment of advanced (stage III-IV) Hodgkin's Disease. I. UpToDate 2003; vol11 n°1.
32. S.J. Horning et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's Disease: Mature results of a prospective clinical trial. *J. of Clin Oncol.* 2002;20:630-637.
33. B-B. Duggan et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV Hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's Disease. Report of an intergroup trial. *J. of Clin. Oncol.* 2003;21:607-614.
34. V. Diehl. Advanced Hodgkin's Disease: ABVD is Better, Yet is Not Good Enough. *J. of Clin Oncol.* 2003;21:583-585.
35. M. Siebert et al. 14 Day variant of the Bleomycin, Etoposide, Doxorubicin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine and prednisone regimen in advanced-stage Hodgkin's Lymphoma: Results of a pilot study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J. of Clin. Oncol.* 2003;21:1734-1739.
36. C. Fermé. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's Disease: results of the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte H89 trial. *Blood*;95:2246-2252.
37. T. Chisesi et al. ABVD versus Stanford V versus MEC in unfavourable Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial. *Ann. Of Oncol.* 2002;13suppl 1:102-106.
38. A.D.J. Lawrence and A.H. Goldstone. High-Dose therapy with hematopoietic transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Semin. Haematol.* 1999;36:303-312.
39. G.F. Laport and S.F. Williams. The Role of High-Dose Chemotherapy in Patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin. In Oncol.* 1998; 25:503-517.
40. M.J. Vidal. L. Aguirrezabala et al. Autotrasplante de progenitores hematopoyéticos en la enfermedad de Hodgkin. *Haematologica.* 2003;88 suppl 7: P109.
41. N. Schmith et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's Disease: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:2065-2071.

42. Ute Rehwald et al. Treatment of relapsed CD 20(+) Hodgkin Lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma study Group. *Blood* 2003; 101:420-424.
43. F. E. Van Leeuwen et al. Long-Term risk of second malignancy in Survivors of Hodgkin's Disease treated during adolescence to young adulthood. *J. of Clin Oncol.* 2000;18:487-497.
44. M Tubiana. Late mortality in Hodgkin's Disease: can we reduce it? Editorial. K. Musshoff Lecture 2001. *Ann. Of Oncol.* 2002;vol 13 suppl. 1:5-11.
45. B.M.P. Aleman et al. Long-Term Cause-Specific mortality of patients treated for Hodgkin's Disease. *J. of Clin. Oncol.* 2003;21:3431-3439.
46. A.K. Ng et al. Second malignancy after Hodgkin's Disease treated with radiation therapy with and without chemotherapy: Computer risks and risk factors. *Blood* 2002;100:1989-1996.
47. A.J. Swerdlow et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's Disease in a collaborative British cohort: The Relation to Age at treatment. *J. of Clin. Oncol.* 2000;18:498-509.
48. M. Clemons et al. Breast cancer risk following irradiation for Hodgkin's Disease. *Cancer Treat. Rev.* 2000;26:291-302.
49. Z. Blomenfeld, E. Dann et al. Fertility after treatment for Hodgkin's Disease. *Ann. Of Oncol.* 2002; vol 13 suppl. 1:138-147.
50. C.D. Weekers et al. Hodgkin's Disease in the elderly: Improved treatment outcome with a doxorubicin-containing regimen. *J. of Clin. Oncol.* 2002; 20: 1087-1093.
51. S. J. Proctor et al. Hodgkin's Disease in the elderly: current status and future directions. *Ann. Of Oncol.* 2002;13 suppl 1:133-137.
52. P.L. Zinzani et al. Efficacy of the VBM regimen in the treatment of elderly patients with Hodgkin's Disease. *Haematologica* 2000; 85: 729-732.
53. G.L. Stark et al. Hodgkin's Disease in the elderly: a population based study. *Brit. J. Haemat.* 2002; 119: 432-440.
54. M. J. Torrey et al. Detection of relapse in Early-Stage Hodgkin's Disease: Role of Routine Follow-Up Studies. *J. of Clin. Oncol.* 1997;15:1123-1130.
55. J.A. Radford et al. Follow Up policy after treatment for Hodgkin's Disease: too many clinic visits and routine tests?. A review of hospital records. *Brit. Med. J.* 1997; 314:343-346.

**PROTOCOLO DE LA
ENFERMEDAD DE HODGKIN
2004**

1. Pruebas complementarias

- A. Hemograma con VSG.
- B. Perfil bioquímico completo incluyendo cupremia.
- C. LDH y beta-2 microglobulina.
- D. Serología de hepatitis B y C, CMV, EB, HS, VZ, y toxoplasma.
- E. Biopsia ósea bilateral a excepción del estadio I-A.
- F. Gammagrafía con Galio-67.
- G. TAC TAP incluyendo cuello si hay adenopatías laterocervicales.

2. Tratamiento

2.1. Profilaxis de la esterilidad

En el hombre realizaremos criopreservación de semen.

En la mujer administraremos una dosis mensual de Decapeptyl 3,75 mg. La primera dosis una semana antes de la iniciación del tratamiento quimioterápico.

2.2. Definición de factores de riesgo

- A. Más de tres áreas ganglionares afectas.
- B. Edad igual o mayor de 50 años.
- C. VSG mayor de 50 sin síntomas "B" o de 30 con síntomas "B":
- D. Relación mediastino/tórax mayor de 0,3

2.3. Estadios I/II-A nodular predominio linfocítico favorable

Definición. Estadios I-A o II-A nodular predominio linfocítico sin ningún factor de riesgo.

Tratamiento: Radioterapia de campos afectos. 30 Gy.

2.4. Estadios precoces favorables

Definición. Estadios I y II sin ningún factor de riesgo.

Tratamiento. ABVD (3 ciclos) y Radioterapia de campos afectos 30-35 GY.

2.5. Estadios precoces desfavorables

Definición. Estadios I y II con uno o más de los factores de riesgo.

Tratamiento. ABVD (4 ciclos o 2 más tras la RC) y Radioterapia de campos afectos (30-35Gy).

2.6. Estadios avanzados

Definición. Estadios III y IV y Estadios II-B con masa tumoral mediastínica y/o afectación extranodal.

Tratamiento:

- I.P. de Hasenclever menor de 3. ABVD, 2 ciclos más tras la RC, mínimo 6.
- I.P. de Hasenclever de 3 o mayor. BEACOPP intensificado.
- Radioterapia 30 Gy en masas residuales si la PET y/o el Galio-67 son positivos.

2.7. Pacientes mayores de 60 años

Si el paciente tiene buen estado general y ausencia de pluripatología administraremos el mismo tratamiento que en los pacientes jóvenes, a excepción del BEACOPP.

En los restantes casos utilizaremos el esquema VEPEMB o el VBM.

3. Pautas de seguimiento

A. Intervalos entre las revisiones

Estadios precoces

- Cada 3 meses el 1º y 2º año.
- Cada 4 meses el 3er año.
- Cada 6 meses el 4º año.
- Anualmente a partir del 5º año.

Estadios avanzados

- Cada 2 meses el primer año.
- Cada 3 meses el 2º año.
- Cada 4 meses el 3er año.
- Cada 6 meses el 4º y 5º años.
- Anualmente a partir del 6º año.

B. Pruebas complementarias

- Hemograma con VSG.
- Bioquímica general con cupremia.
- LDH y Beta-2 microglobulina.
- TAC TAP cada 2 revisiones

APÉNDICE

BEACOPP standard

(V.Diehl. *New England Journal of Medicine*, 2003; 348 (24):2386-95).

Indicación: E.Hodgkin, estadios avanzados

BLEOMICINA :	10 mg/m	día 8	EV Bolus lento
ETOPOSIDO: (VP-16)	100 mg/m/d	días 1 a 3	EV 500-1000 SF 1-2h
ADRIAMICINA: (Doxorrubicina)	25 mg/m	día 1	EV bolus lento
CICLOFOSFAMIDA: (Genoxal)	650 mg/m	día 1	EV 500 SF 1h
VINCRISTINA: (Vincrisul)	1,4 mg/m (max.2 mg)	día 8	EV bolus lento
PROCARBACINA: (Natulán)	100mg/m/d	días 1 a 7	PO
PREDNISONA: (Dacortín)	40mg/m	días 1 a 14	PO

- Evitar derivados lácteos durante la ingesta de Procarbicina
- Ciclos cada 22 días
- Total: 8 ciclos

BEACOPP intensificado

(V.Diehl. *New England Journal of Medicine*, 2003;348 (24):2386-95).

Indicación:

E.Hodgkin, estadios avanzados de mal pronóstico (I.Hasenclever ≥ 3)

BLEOMICINA :	10 mg/m	día 8	EV Bolus lento
ETOPOSIDO: (Vp-16)	200 mg/m/d	días 1 a 3	EV 500-1000 SF1-2h
ADRIAMICINA: (Doxorrubicina)	35 mg/m	día 1	EV bolus lento
CICLOFOSFAMIDA: (Genoxal)	1200 mg/m	día 1	EV 500 SF 1h
VINCRISTINA: (Vincrisul)	1,4 mg/m (máx.2mg)	día 8	EV bolus lento
PROCARBACINA: (Natulan)	100mg/m/d	días 1 a 7	PO
PREDNISONA: (Dacortin)	40mg/m	días 1 a 14	PO

- G-CSF: desde el día 8 del ciclo hasta recuperación granulocítica
- Evitar derivados lácteos durante la ingesta de Procarbicina
- Ciclos cada 22 días
- Total: 8 ciclos

Dosificación y esquema BEACOPP

Medicación	Vía	Día	Dosis por ciclo ¹ (mg/m²/día)				BEACOPP
			BEACOPP INTENSIFICADO ²				BASAL
			Nivel 4	Nivel 3	Nivel 2	Nivel 1	
BLEOMICINA :	E.V.	8	10	10	10	10	10
ETOPOSIDO:	E.V.	1-3	200	175	150	125	100
ADRIAMICINA:	E.V.	1	35	35	35	35	35
CICLOFOSFAMIDA ³	E.V.	1	1.200	1.100	950	800	650
VINCRISTINA ⁴	E.V.	8	1,4	1,4	1,4	1,4	1,4
PROCARBACINA:	oral	1-7	100	100	100	100	100
PREDNISONA:	oral	1-14	40	40	40	40	40
G-CSF ⁵ :	S.C.	8 ⁶	Si	Si	Si	Si	No ⁷

1- Total de ciclos programados: 8. Duración del ciclo: 21 días.

2- La dosificación inicial corresponde al nivel 4. Niveles 1-3: se aplican en caso de reducción de dosis.

3- Mesna E. V. a las horas 0, 4, y 8 (20% de la dosis de Ciclofosfamida)

4- Dosis máxima 2 mg.

5- 300 ó 480 mg/día según peso < 0 > 75 kg.

6- Hasta > 1.000 leucocitos durante 3 días

7- Sí en caso de indicación clínica.

ABVD

(Bonnadonna G. *Cancer*, Vol 36: 252-9, 1975)

(V.Diehl. *Hematology*, 2003: 225-47. *ASH Education Program book*)

Indicación:

E. Hodgkin estadios precoces favorable y desfavorables y estadios avanzados sin datos de mal pronóstico (I. Hasenclever < 3).

ADRIAMICINA: (<i>Doxorrubicina</i>)	25 mg/m/d	días 1 y 15	100 SF EV 20min
BLEOMICINA:	10 UI/ m/d	días 1 y 15	100 SF EV 20min
VINBLASTINA:	6mg/m/d	días 1 y 15	EV bolus lento
DTIC: (<i>Dacarbacina</i>)	375 mg/m/d	días 1 y 15	EV

- Ciclos cada 28 días

VEPEMB

(A.Levis. *Tumori*, 2002; vol 88 (supl.1): S29-S31)

Indicación:

E. Hodgkin mayores de 60 años, con mal estado general y/o pluripatología

VINBLASTINA:	6 mg/m	día 1	EV bolus lento
CICLOFOSFAMIDA: (<i>Genoxal</i>)	500 mg/m	día 1	EV 500ml SF 1h
PROCARBACINA : (<i>Natulan</i>)	100 mg/m	días 1 a 5	PO
PREDNISONA: (<i>Dacortin</i>)	30 mg/m	días 1 a 5	PO
ETOPOSIDO: (<i>Vepesid</i>)	60 mg/m	días 15 a 19	PO
MITOXANTRONE: (<i>Novantrone</i>)	6 mg/m	día 15	EV bolus lento
BLEOMICINA:	10 mg/m	día 15	EV 100 SF 20 min

- Ciclos cada 28 días
- Total ciclos: 3 a 6

