Evaluación del tratamiento de Linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile

María Elena Cabrera C1, Bárbara Puga L2, Vivianne Torres3, Mauricio Salinas 4.

1Sección de Hematología, Hospital del Salvador, Encargada Bases de datos, Ministerio de Salud;2Jefe Unidad Hematología Intensiva, Hospital del Salvador;3Hospital Base de Valdivia; 4 Instituto Nacional del Tórax, Magister en Salud Pública.

Correspondencia a:

Dra. María Elena Cabrera C.

Profesor Titular Medicina

Universidad de Chile

Sección de Hematología

Hospital del Salvador

Av. Salvador 364, Santiago de Chile

Teléfono: 562-5752583

mecabrera.1950@gmail.com

Nº palabras : 2222

Nº tablas : 2

Nº figuras : 3

**Resumen**

**Introducción**. El linfoma de Hodgkin es una neoplasia con alta tasa de curación, incluso en etapas avanzadas. **Objetivo.** El objetivo del estudio fue evaluar los resultados del tratamiento con esquema ABVD, en pacientes tratados en los centros de Cáncer del Adulto del sistema público de salud de Chile y el impacto del Programa GES en esta patología. **Material y método**. Se evaluó 915 pacientes, tratados entre 1990-2014, en 18 centros. **Resultados.** La edad media fue 35 años (rango, 15-86 años), la distribución histológica fue similar entre el Hodgkin clásico esclerosis nodular y celularidad mixta, y 41,6% se presentó en etapas localizadas. Con un seguimiento medio de 97 meses, 8 años (rango 1-347 meses), la sobrevida global (SG) a 5 años de las etapas localizadas y avanzadas fue 91,7% y 74%, respectivamente y la sobrevida libre de progresión (SLP) a 5 años fue 87,2% y 64,3%, respectivamente. La SG a 5 años de los pacientes en recaída que se consolidaron con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) fue 91,7%, en comparación con los que no lo recibieron 64,1% (p<0.01). Se observó un aumento de casos con diagnóstico en etapas localizadas después del inicio del Programa GES en 2005, de 35,7% a 45,1% (p<0.006). **Conclusión.** El esquema ABVD logra altas tasas de curación en etapas localizadas de linfoma de Hodgkin, pero se requiere mejorar en las etapas avanzadas. El Programa GES ha tenido impacto en lograr un diagnóstico más precoz del linfoma de Hodgkin en Chile.

**Palabras claves:** Linfoma de Hodgkin,ABVD**,** Programa Cáncer del Adulto Chile.

**Summary**

**Introduction**. Hodgkin`s lymphoma (HL) is a neoplasia highly curable, even in advanced stages. **Objetive.** The aim of this study was to evaluate the results of ABVD, at all Cancer Centers of the public health system in Chile and the impact of the GES Program in this pathology. **Material and method**. Nine hundred and fifteen patients were evaluated, between 1990-2014, from 18 centers. **Results.** Median age was 35 years old (range, 15-86 years), classic nodular sclerosis and mixed celullarity were equally represented and 41.6% were early stage at diagnosis. With a median follow up of 97 months, 8 years (range 1-347 months), overall survival (OS) at 5 years of early and advanced stages was 91.7% and 74%, respectively and progression free survival (PFS) at 5 years was 87.2% y 64.3%, respectively. Five year OS of patients who had an autologous transplant after relapse was 91.7%, compared to 64.1%, of those who did not have it (p<0.01). After GES Program started in 2005, there was an increase of early stages, from 35.7% to 45.1% (p<0.006). **Conclusion.** ABVD is excellent for early stage HL, however, there is a need to improve in advanced stages. GES Program has increase early diagnosis of HL.

**Key words:** Hodgkin`s lymphoma, ABVD, Chilean Adult Cancer Program.

**Introducción**

El linfoma de Hodgkin (LH) constituye alrededor del 15% de los linfomas y afecta principalmente a personas jóvenes. En Chile la incidencia es de 0,52 x 100.000 habitantes (1). El tratamiento actual logra tasas de sobrevida entre 90-96% en etapas localizadas (2,3) y 80-95% en etapas avanzadas (4,5).Los desafíos actuales son reducir los efectos tóxicos tardíos del tratamiento, particularmente en pacientes en etapas precoces de buen pronóstico, en los cuales, la causa de muerte por complicaciones relacionas al tratamiento, segundas neoplasias y enfermedad cardiovascular, excede a la recaída del linfoma, 15 a 20 años después (6-8).

Por este motivo el objetivo de los tratamientos de las últimas décadas ha sido reducir la intensidad del tratamiento en pacientes con enfermedad localizada, disminuyendo los campos y dosis de radioterapia (RT) (2,3), excluirla completamente (9,10) o disminuir el número de ciclos de quimioterapia (QT) (3), y por otro lado intensificar el tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo con enfermedad avanzada (5,11,12).

El tratamiento estándar en la actualidad, continúa siendo la quimioterapia ABVD, asociada a RT en etapas precoces (13,14). El esquema BEACOPP escalado, produce un mejor control inicial de la enfermedad, sin embargo, la sobrevida a largo plazo es la misma, con un mayor costo en toxicidad a corto y largo plazo (5,11,12). En caso de enfermedad refractaria y recaída, el estándar es proceder a terapia de rescate y TPH autólogo, capaz de curar 30% y 65% de los pacientes, respectivamente (14,15).

El linfoma fue incorporado al Régimen de Garantías Explicitas de Salud (GES) en Chile el año 2005, lo que significa garantías de acceso, oportunidad y cobertura financiera, en el Sistema de Salud de Chile, público y privado.

El presente estudio describe los resultados de 915 pacientes tratados con el esquema ABVD, en el sistema público chileno, incluyendo 167 pacientes, también incluidos en una publicación previa (16). El objetivo del presente trabajo fue evaluar los resultados de este tratamiento, con mayor número de casos y seguimiento más prolongado, y evaluar el impacto de la inclusión del linfoma de Hodgkin en el Programa GES.

**Material y método**

Se incluyó todos los pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, registrados en la base de datos del Ministerio de Salud y tratados en los centros acreditados para el tratamiento de cáncer del adulto PANDA, del sistema público de salud. Se excluyó pacientes con serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positiva. El diagnóstico patológico fue realizado en un laboratorio de referencia (Dra. Virginia Martinez) en el 78% de los casos. El resto, en los hospitales respectivos. La etapa clínica se determinó en base a la historia clínica y examen físico; hemograma y VHS, perfil bioquímico, radiografía de tórax, tomografía axial computada (TAC) de tórax, abdomen y pelvis y biopsia ósea de cresta ilíaca.

El protocolo para etapas localizadas (I y II) consistió en 4 ciclos ABVD asociada a RT de campos comprometidos 30 Gy y para etapas avanzadas (III y IV) 6-8 ciclos ABVD. Si había masa *bulky* (>10 cm) se asociaba RT. Se evaluó la respuesta después del 3º ciclo con TAC. El PET/CT se utilizó ocasionalmente, cuando estuvo disponible, principalmente para la evaluación de masas residuales. Los criterios de respuesta se definieron de acuerdo al Consenso Internacional para Linfoma (17,18). Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia de enfermedad, remisión parcial (RP): disminución de ≥50% de las masas, enfermedad estable (EE): disminución ≤50% de las masas y recaída (después de RC)/progresión (después de RP/EE): aparición de nuevas lesiones o aumento ≥50% de las masas existentes. Los pacientes se controlaron cada 4 meses el primer año, cada 6 del segundo al quinto año y anualmente de por vida. Los pacientes que fueron refractarios o recayeron, recibieron esquema de rescate ESHAP (etopósido, cisplatino, metilprednisolona, citarabina) y si no hubo respuesta, esquema ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido). Luego se realizó TPH en menores de 40 años, acondicionado con régimen BEAM (carmustina, etopósido, citarabina, melfalán) según las indicaciones del Protocolo de Trasplante del PANDA. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado.

Análisis estadísticos.

La sobrevida global (SG) fue medida desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o vivo al último seguimiento (censado). La sobrevida libre de progresión (SLP) fue medida desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha de recaída, progresión o muerte por cualquier causa o vivo en remisión completa (RC) al último seguimiento (censado). Se construyeron curvas de Kaplan y Meier para SG y SLP y prueba de log rank para comparar grupos. Se calculó intervalos de confianza de 95%. Se consideró significativo p<0.05. Los datos fueron procesados en el programa estadístico STATA versión 13.0.

**Resultados**

Se evaluaron 915pacientes, tratados entre 1990-2014, 167 casos del periodo 1990-2003 y 748 del periodo 2004-2014, en los siguientes centros: Hospital del Salvador 162, Barros Luco Trudeau 133, Instituto Nacional del Cáncer 118, Sotero del Rio 108, San Juan de Dios 81, San Borja Arriarán 69, Talca 67, Valdivia 53, La Serena 27, Gustavo Fricke 21, Talcahuano 19, Van Buren 14, Osorno 14, Arica 12, Concepción 6, Antofagasta 5, Temuco 5, Punta Arenas 1. Las características clínicas se presentan en la Tabla 1. El 55,7% eran mujeres. No se observó aumento de casos en >60 años. En 598 casos (65%) se consignó la presencia de síntomas B. El compromiso extraganglionar fue en: médula ósea 117 pacientes, pulmón y pleura 88 e hígado en 64. Se observó una asociación entre sexo masculino y presentación en etapas avanzadas (59%) e histología celularidad mixta (47%). En cambio en las mujeres, la asociación con presentación en etapas localizadas (48%) e histología esclerosis nodular (50%), fue menor que en el estudio previo. El seguimiento medio fue 97 meses, 8 años (rango, 1–347 meses). Ciento sesenta y siete casos, corresponden a pacientes incluidos en el trabajo publicado previamente.

*Respuesta al tratamiento*

Los resultados del tratamiento se observan en la Tabla 2. De los 71 pacientes en etapas localizadas con respuesta parcial/refractario (RP/R), 55 (77%) recibieron QT de rescate, la mayoría (94%) ESHAP y 19 se consolidaron con TPH. Más de la mitad (57%) recibió RT complementaria. De los 197 casos con RP/R en etapas avanzadas, 110 (56%) recibieron QT de rescate, la mayoría (95%) ESHAP y 30 se consolidaron con TPH. Un tercio (33%) recibió RT complementaria por masa *bulky*.

Ciento once pacientes han recaído, 95 fueron tratados con QT de segunda línea, de ellos 67 recibieron solo QT y 28 se consolidaron con un TPH.

*Sobrevida*

A 5 años, la SG de la etapa clínica I, II, III y IV fue 100%, 90,5%, 75,5% y 66,6%, respectivamente (Figura 1) y la SLP fue 100%, 85,2%, 69,4% y 59,6%, respectivamente. Agrupadas por etapas localizadas y avanzadas, la SG fue 91,7% y 74 % y la SLP fue 87,2% y 64,3%, respectivamente.

La SG a 5 años de todos los pacientes con RP/refractarios (116/165) que recibieron solo QT fue 54,9 %, en cambio aquellos que se consolidaron con un TPH (49/165) fue 75,6 % (p<0.01). (Figura 2)

A su vez, la SG a 5 años de los pacientes en recaída que recibieron solo QT de rescate (67/95) fue 64,1 %, en cambio aquellos que se consolidaron con un TPH (28/95) fue 91,7 % (p<0.01). (Figura 3). Una paciente recayó, 9 años post TPH.

*Toxicidad*

Respecto a efectos adversos, se observó toxicidad a la bleomicina en seis pacientes (0.65%), cinco de los cuales eran mayores de 55 años, dos con antecedentes de tabaquismo y otro de asma. Cinco fallecieron (mortalidad del total de casos tratados 0,5%). Entre los efectos adversos tardíos, se observó 10 casos de segunda neoplasia (1%): dos casos cáncer de pulmón, dos linfoma no Hodgkin (difuso células grandes B y MALT gástrico), leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, mesotelioma peritoneal y melanoma, un caso cada uno. Nueve casos fallecieron por cardiopatía coronaria (1%), tres de ellos con irradiación de mediastino.

*Programa GES*

Se observó que en el periodo previo al inicio del programa GES (1990-2004), 38% (120/316) se diagnosticaba en etapa localizada, en cambio en el período posterior (2005-2014), 43,5% (261/599) se diagnosticó en etapa limitada.

**Discusión**

La evaluación de los pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con ABVD en la red del sistema público de salud de Chile, muestra una mejoría de la sobrevida especialmente en las etapas localizadas, respecto de la publicación previa. Es así como la SG a 5 años de los pacientes tratados con ABVD en etapas localizadas, mejoró de 85% a 91,7%, con respecto al periodo anterior, aunque esta no fue significativa (p=0,27).En este grupo se incluyó también casos con etapa IIB *bulky*, casos que son excluidos en la mayoría de los estudios. En cambio, en las etapas avanzadas, la SG a 5 años fue incluso menor, 76% y 71%, respectivamente. Las razones de la falta de mejoría en este grupo, podría deberse a un seguimiento medio mucho mayor en el estudio actual, prácticamente el doble, 97 y 49 meses, respectivamente y que este estudio incluye un número de pacientes considerablemente mayor, 915 y 167 casos, respectivamente. En la literatura la sobrevida de las etapas avanzadas sobrepasa el 80%. Por este motivo, puede plantearse realizar tratamientos adaptados a la respuesta, como iniciar la QT con ABVD y luego escalar a otro esquema, ESHAP, ICE o BEACOPP, si el PET/CT es positivo después de dos ciclos. También se podría iniciar la QT con esquemas de segunda línea en pacientes de alto riesgo, con score pronóstico internacional mayor a 4 puntos, en pacientes menores de 60 años.

Las características epidemiológicas en cuanto a subtipos histológicos, no ha mostrado variación respecto al estudio previo, con una distribución similar entre esclerosis nodular y celularidad mixta, a pesar de la mejoría del nivel socioeconómico de la población chilena (19). Al igual que en el estudio previo, se observó que los varones se presentan en etapas más avanzadas y con histología celularidad mixta. En cambio en el sexo femenino, la asociación con etapas localizadas e histología esclerosis nodular, fue menos evidente.

El esquema ABVD está asociado a efectos adversos aceptables. Sin embargo, la exposición a bleomicina conlleva el riesgo de efectos tóxicos pulmonares serios, incluso fatales. En nuestro estudio la frecuencia fue 0,6% y mortalidad 0,5%. La literatura describe una toxicidad grado 3 o 4 de 5%-10% y mortalidad (del total de pacientes tratados) de 1% a 3%.(20,21) Como los síntomas son inespecíficos, disnea, fiebre o tos, es muy probable que nuestras cifras bajas se deben a un sub diagnóstico. El riesgo aumenta con la edad, especialmente en mayores de 40 años, con antecedentes de tabaquismo y enfermedades pulmonares como asma o bronquitis crónica, función renal disminuida y RT de mediastino. Por tanto, se recomienda identificar pacientes con factores de riesgo, antes de iniciar la QT, monitorear los síntomas de toxicidad pulmonar y suprimirla en quienes tienen antecedentes de daño pulmonar (22).Un estudio reciente (23), omitió la bleomicina en pacientes con enfermedad avanzada y PET interino negativo después de dos ciclos ABVD, sin disminuir la eficacia y con menos efectos tóxicos pulmonares (SLP a 3 años 85,7% vs 84,4%, con y sin bleomicina, respectivamente).

Se observó que la disponibilidad del TPH para pacientes con enfermedad refractaria/recaida, significó una mejoría significativa de la sobrevida, en comparación con aquellos que no lo recibieron. Esta alternativa terapéutica está disponible para los pacientes del sistema público de salud de Chile desde 2004, y el acceso es expedito.

Al evaluar el impacto del programa GES en este linfoma, se observó que hubo un aumento del diagnóstico en etapas localizadas, de 38% a 43,5%, comparando el periodo pre y post GES el año 2005.

La mejoría en la sobrevida observada en este estudio con respecto a la publicación previa en pacientes en etapas localizadas, se debe a un mayor acceso a la salud, detección más precoz de la enfermedad, y a otros factores, tales como mayor experiencia del equipo de salud, disponibilidad de esquemas de rescate y mayor acceso al TPH.

El uso de la tomografía con emisión de positrones (PET/CT) está siendo utilizada en los últimos años para realizar “tratamientos adaptados a la respuesta” (13,14,15). Por ejemplo, en pacientes con etapa localizada no *bulky*, si el PET es negativo después de tres ciclos ABVD, la RT puede omitirse, y la SLP y SG son similares, con o sin RT (24). A su vez, en pacientes con etapa avanzada, un PET negativo después de dos a cuatro ciclos de ABVD, predice una evolución favorable. En cambio un PET positivo, se beneficiaría de un tratamiento intensificado (25-27).

Más recientemente, el conocimiento de la biología molecular de la enfermedad ha llevado al desarrollo de agentes altamente efectivos, como el anticuerpo conjugado a droga, brentuximab vedotin, anti CD30, antígeno expresado en la célula de Reed-Sternberg, utilizado en casos de LH refractario o incluso incorporado a regímenes de primera línea en forma experimental (13,14,15) y drogas que bloquean células T intratumorales que impiden la muerte celular programada, anti PD-1 (28).

En resumen, el presente estudio demuestra una mejoría en la sobrevida de las etapas localizadas de la enfermedad, en comparación con la década anterior y un diagnóstico más precoz, desde el inicio del programa GES. La incorporación del trasplante autólogo, ha sido un aporte valioso, al tratamiento de pacientes con enfermedad refractaria o recaída. El tratamiento adaptado a la respuesta incorporando el PET/CT rutinariamente, sería de utilidad para mejorar el pronóstico de todos los pacientes.

**Agradecimientos**

A todos los médicos y equipo de salud, que han estudiado y tratado estos pacientes.

A la Dra. Virginia Martinez, por realizar la mayoría de los estudios histopatológicos. Al Sr. Gabriel Cavada, PhD. Bioestadística, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, por los análisis estadísticos iniciales.

*Hematólogos Centros PANDA*: (por orden en número de pacientes)

M. Elena Cabrera, Ana María Gray, Carolina Guerra, Javiera Molina, Camila Peña, Bárbara Puga, Ximena Valladares, M. Soledad Undurraga, Hospital del Salvador; Vivianne Lois, Lina Muñoz, Isabel Bustos, Hospital Barros Luco Trudeaux; Carmen Cao, Tomasa Martinez, Instituto Nacional del Cáncer; Hernán Rojas, Denis Suarez, Hospital Sotero del Rio; Carmen Gloria Vergara, Valeska Vega, Hospital San Juan de Dios; Ricardo Hojas, Alvaro Pizarro, Hospital San Borja Arriarán; Augusto Aspillaga, Hospital Regional de Talca; Alvaro León, Susana Calderón, Lilian Pilleux, Blas Lesina, Hospital Regional de Valdivia; Ninette Blanchard, Ricardo Vacarezza, Hospital La Serena; Carlos Merino, Christine Rojas, Hospital Gustavo Fricke; Jacqueline Oliva, Alejandro Leal, Hospital de Talcahuano; Bernardita Rojas, Ximena Huerta, Hospital Van Buren; Jeanette Rosas, M. Luisa González, Hospital Regional de Osorno; Cecilia Hales, Hospital de Arica; Mónica Romero, Fernando Ibieta, Mauricio Chandía, Hospital Regional de Concepción; Marjorie Gill, Hospital de Antofagasta, Mónica Moncada, Marisa Capurro, Hospital de Temuco; Bogdam Liberon, Hospital de Punta Arenas.

**Referencias**

1. Globocan 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worlwide in 2018. <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx>.
2. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S,  [Di Russo A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Di%20Russo%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15199092), [Villani F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Villani%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=15199092), Valagussa 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.
3. Engert A, Plutschow A, Eich HT, [Lohri A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lohri%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20818855), [Dörken B](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D%C3%B6rken%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20818855), [Borchmann P](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Borchmann%20P%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20818855) et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2010;363: 640–652.
4. 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;21:607–614.
5. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A et al. HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin’s lymphoma: Results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. J Clin Oncol 2009;27:805–811.
6. Armitage JO. Early-Stage Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med 2010;363:653-62.
7. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P, et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. Blood. 2011;117: 1806-1816.
8. Ng AK. Review of the cardiac long-term effects of therapy for Hodgkin

Lymphoma. Br J Haematol 2011; 154, 23–31.

1. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells W, Winteret JN et al. ABVD alone versus radiation-based therapy in limited-stage Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med. 2012;366: 399–408.
2. Yahalom J. Chemotherapy only in early-stage Hodgkin lymphoma: More relapses but “same” (or possibly worse) survival. Reconsidering the misguided trend to omit radiotherapy. Curr Hematol Malig Rep 2014; 9:212–6.
3. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M,  [Lathan B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lathan%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12802024), [Paulus U](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Paulus%20U%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12802024), [Hasenclever D](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hasenclever%20D%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=12802024), et al. Standard and increased-dose BEACOPP

chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin’s disease. N Engl J Med 2003;348:2386-95.

1. Engert A, Diehl V, Franklin J,  [Lohri A](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lohri%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19704068), [Dörken B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D%C3%B6rken%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19704068), [Ludwig WD](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ludwig%20WD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=19704068), et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: 10 years of follow-up of the

GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009;27: 4548-54.

1. Bartlett NL. Fine tuning the treatment of Hodgkin’s lymphoma. Editorial. N Engl J Med 2016;374: 2490-2492.
2. Townsend W, Linch D. Hodgkin’s lymphoma in adults Lancet 2012; 380: 836–47.
3. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2014;89:772–779.
4. Cabrera ME, García H, Lois V, León A, Peña K, Rossle A, et al. por el Programa Nacional de Cáncer del Adulto. Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del programa de drogas antineoplásicas del adulto. Rev Méd Chile 2007; 135: 341-50.
5. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, et al: Report of an International Workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin’s lymphomas. J Clin Oncol 1999;17:1244-53.
6. Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R, Specht L, Horning S. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. J Clin Oncol 2007; 25:579–86.
7. [https://www.datosmacro.com/pib/chile. PIB de Chile 2018](https://www.datosmacro.com/pib/chile.%20PIB%20de%20Chile%202018)**.**
8. Froudarakis M, Hatzimichael E, Kyriazopoulou L, Lagos K, Periklis Pappas P, Tzakos AG, et al.Revisiting bleomycin from pathophysiology to safe clinical use. Crit Rev Oncol/Hematol 2013;87:90–100.
9. Shippee BM, Bates JS and Richards KL.The role of screening and monitoring for bleomycin pulmonary toxicity. [J Oncol Pharm Pract.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brittney+M+Shippee%2C+Jill+S+Bates+and+Kristy+L+Richards) 2016;22:308-12.
10. Johnson P and Hayley McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. Blood 2015;125:1717-23.
11. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Alexander Foss A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted treatment guided by interim PET-CT scan in advanced Hodgkin’s lymphoma. N Engl J Med 2016; 374: 2419-29.
12. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P. et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin’s Lymphoma. N Engl J Med 2015; 372: 1598–1607. (RAPID) 2-3 ciclos ABVD y se randomizó a recibir RT o no.
13. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L,  [Specht L](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Specht%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17646666), [Merli F](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Merli%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17646666), [Hansen M](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Hansen%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=17646666), et al. Early interim 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography is prognostically superior to international prognostic score in advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: a report from a joint Italian-Danish study. J Clin Oncol 2007; 25: 3746-52.
14. Gallamini A, Rossi A, Patti C, Picardi M, Di Raimondo F, Cantonetti M. et al. Early treatment intensification in advanced-stage high-risk Hodgkin lymphoma patients, with a positive FDGPET scan after two ABVD courses-second interim

analysis of the GITIL/FIL HD0607 clinical trial. Haematologica 2013; 98: 3-8.

1. [Zinzani PL](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zinzani%20PL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), [Broccoli A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Broccoli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), [Gioia DM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gioia%20DM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), [Castagnoli A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Castagnoli%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), [Ciccone G](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ciccone%20G%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), [Evangelista A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evangelista%20A%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26884559), et al.

Interim Positron Emission Tomography Response-Adapted Therapy in Advanced-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Phase II Part of the HD0801 Study. [J Clin Oncol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19.%09Zinzani+P%2C+Bonfichi+M%2C+Rossi+G%2C+Zaja+F%2C+Vitolo+U%2C+Pavone+V.+et+al) 2016;34:1376-85.

1. Maly J, Alinari L. Pembrolizumab in classical Hodgkin’s lymphoma. Eur J Haematol 2016; 97:219–27.