

PROTOCOLO CLÍNICO
LINFOMA DE HODGKIN

PROGRAMA DE CÁNCER DEL ADULTO 2019

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Manejo Integral del Cáncer y Otros Tumores



Ministerio de
Salud

Gobierno de Chile

LISTA DE ABREVIATURAS

ABVD	Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina
BEACOPP	Bleomicina, Etoposido, Adriamicina, Ciclofosfamida, Oncovin (Vincristina), Procarbazina, Prednisona
PET/CT	Positron Emission Tomography/Computed Tomography
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
RAN	Recuento absolute de neutrofilos
SG	Sobrevida Global
SLP	Sobrevida Libre de Progresión
TPH	Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos
TARV	Terapia Antirretroviral
TAC	Tomografia Axial Computada

COORDINADOR CLÍNICO

Vivianne Torres

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Regional de Valdivia
Sociedad Chilena de Hematología

AUTORES

Mónica Fuentes

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Regional de Valdivia
Sociedad Chilena de Hematología

Natalia Aránguiz

Médico Cirujano, Especialista en Medicina Interna y Hematología
Hospital Gustavo Fricke, Viña del Mar
Sociedad Chilena de Hematología

María Elena Cabrera

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

Claudia Osorio

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica
Instituto Nacional del Cáncer
Sociedad Chilena de Radioterapia Oncológica

Mauricio Reyes

Médico Cirujano, Especialista en Radioterapia Oncológica
Referente de Radioterapia Infantil Nacional
Instituto Nacional del Cáncer

Alejandra Barahona

Químico Farmacéutico
Hospital del Salvador
Sociedad Chilena de Química y Farmacia Oncológica

COORDINADOR DEL PROGRAMA NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

María Soledad Undurraga

Médico Cirujano, Especialista en Hematología
Hospital del Salvador
Past President Sociedad Chilena de Hematología

RESPONSABLES TÉCNICOS MINISTERIO DE SALUD

Sylvia Santander

Médico Cirujano. Mg. en Psicología de la Adolescencia. Ph.D. en Cs. de la Educación
Jefe División de Prevención y Control de Enfermedades
Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

Sergio Becerra

Médico Cirujano, Oncólogo Radioterapeuta, Mg. en Administración en Salud
Jefe del Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

COORDINADOR METODOLÓGICO y EDITOR

Juvenal Ríos

Médico Cirujano, Mg. Cs. Biológicas, Ph.D. en Biología Celular y Molecular
Departamento de Manejo Integral de Cáncer y Otros Tumores
División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública
Ministerio de Salud

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	7
1.1. Definición de la enfermedad	7
1.2. Epidemiología	7
1.3. Etiopatogenia	7
1.4. Consideraciones generales de la terapéutica	7
2. OBJETIVOS	8
3. ALCANCE	8
4. PÚBLICO OBJETIVO	8
5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS	8
6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES	8
7. SOSPECHA	8
8. PRESENTACIÓN CLÍNICA	8
9. DIAGNÓSTICO	9
9.1. Anamnesis	9
9.2. Exámenes generales	9
9.3. Anatomía Patológica	9
10. ETAPIFICACIÓN	10
10.1. Consideraciones generales	10
10.2. Etapificación con exámenes de laboratorio:	10
10.3. Etapificación clínica	10
11. PRONÓSTICO	11
11.1. Estadios limitados o localizados de pronóstico favorable	11
11.2. Estadios limitados o localizados de pronóstico desfavorable	11
11.3. Estadios avanzados	11
12. MANEJO DE LA ENFERMEDAD	12
12.1. Consideraciones generales	12
12.1.1. Interpretación del examen	13
12.2. Estadio limitado o localizado de pronóstico favorable	13
12.3. Estadio limitado o localizado de pronóstico desfavorable	15
12.4. Estadio avanzado (III y IV)	15
12.4.1. Consideraciones generales	15

12.4.2. En caso de usar TAC posterior a 3° ciclo, se procederá según su resultado	15
12.4.3. Radioterapia en etapas avanzadas	15
12.4.4. Uso de PET CT	15
12.5. Linfoma de Hodgkin no clásico	16
12.6. Linfoma de Hodgkin en paciente HIV (+)	16
12.7. Criterios de respuesta al tratamiento (31)	16
13. RADIOTERAPIA	17
13.1. Consideraciones generales	17
13.2. Recomendaciones	17
14. SEGUIMIENTO	18
14.1. Primer y segundo año	18
14.2. Después del Quinto año y por vida	18
15. RECAÍDA	20
16. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO	23
17. CONDUCTA PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA	24
18. RESUMEN DE DROGAS	24
REFERENCIAS	25
ANEXOS	28
1. Algoritmo de sospecha	28
2. Algoritmo de tratamiento etapas localizadas	29
3. Algoritmo de tratamiento etapas avanzadas	30

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición de la enfermedad

El Linfoma de Hodgkin (LH) recibió su nombre del patólogo británico Thomas Hodgkin, quien en el año 1832 describió varios casos de personas con síntomas de un cáncer que afecta los ganglios linfáticos, denominándose “enfermedad de Hodgkin” durante aproximadamente 170 años. A fines del siglo XX, se determinó que la célula maligna deriva de un linfocito de estirpe B, motivo por el cual es llamada “linfoma de Hodgkin”, neoplasia hematológica que en la actualidad constituye uno de los tipos de cáncer más curables.

1.2. Epidemiología

La mayor prevalencia de Linfoma de Hodgkin ocurre entre los 20 y 40 años, con una media de 37 años. La incorporación del Linfoma de Hodgkin al programa de garantías explícitas (GES) en el año 2004, aumentó el diagnóstico en etapas localizadas en forma significativa, de 35,24% a 43,75% lo que debiera provocar una mejoría en la sobrevida de la enfermedad (49).

Incidencia

- Tasa internacional de Linfoma de Hodgkin: 1,0 x 100.000 hbt/año.
- Tasa chilena estimada de Linfoma de Hodgkin: 0,8 x 100.000 hbt/año.

Sobrevida

- 80% a 5 años

Mortalidad.

- Tasa internacional (ajustada): 0,4 x 100.000 hbt/año.
- Tasa chilena (ajustada): 0,3 x 100.000 hbt/año.

1.3. Etiopatogenia

Históricamente, la patogenia del LH ha resultado difícil de estudiar fundamentalmente por que las células malignas, constituyen menos del 1% de la población celular en el Hodgkin clásico. Las células neoplásicas mononucleadas (célula de Hodgkin) o multinucleadas (célula de Reed-Sternberg) están rodeadas de una mezcla de linfocitos B, T, monocitos, macrófagos y células dendríticas (40, 41). La presencia del virus de Epstein-Barr (VEB) en células de Reed-Sternberg representa uno de los factores que induce la malignización de esta célula.,

1.4. Consideraciones generales de la terapéutica

En la actualidad más del 80% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) se curan con las terapias estándar. La indicación de radioterapia (RT) se ha reducido tanto en su extensión como en sus indicaciones. El LH localizado a enfermedad cervical alta puede ser tratado sólo con radioterapia. En el resto de las presentaciones localizadas el tratamiento debe considerar la asociación de ésta con QT pudiendo ser una alternativa el uso de QT en forma exclusiva. Para etapas avanzadas del LH, la QT es el tratamiento de rutina, que puede asociarse a radioterapia en casos de masas tumorales superiores a 10 cm (masa bulky) (1-4). El esquema ABVD es el “estándar de oro” con el cual debe ser comparada toda otra terapia.

En estos pacientes, el objetivo radica en reducir las secuelas tardías del tratamiento, producidas por la QT y la RT, cuya asociación aumenta el riesgo. Las complicaciones incluyen segundas neoplasias y toxicidad cardiovascular (5). Para pacientes de alto riesgo no hay aún un tratamiento claramente definido. El esquema BEACOPP presenta alta toxicidad y el seguimiento es breve para evaluar efectos a largo plazo (4, 7,8). Los pacientes que recaen, pueden ser curados aún con tratamiento de rescate, que incluye altas dosis de QT en contexto de trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos (9,10).

2. OBJETIVOS

- Disponer de un protocolo único a nivel nacional para el tratamiento del LH y que esté al alcance de los equipos de hemato-oncología que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.
- Reducir la toxicidad estableciendo medidas de soporte destinadas a evitar o disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad o a su tratamiento específico.

3. ALCANCE

Este protocolo abarcará desde la sospecha hasta las complicaciones del tratamiento del LB.

4. PÚBLICO OBJETIVO

Equipos de hemato-oncología del sistema público y privado que cuenten con la capacidad necesaria para tratar este tipo de patología.

5. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

María Elena Cabrera declara financiamiento para asistencia a congresos por ROCHE.

María Soledad Undurraga declara financiamiento para asistencia a congresos por ROCHE, ABBVIE, BMS, NOVARTIS.

El resto de los autores, declara no tener conflicto de intereses.

6. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA DE PUBLICACIONES

Las recomendaciones propuestas en este protocolo se basaron en la búsqueda de la mejor evidencia disponible en PUBMED y en lo propuesto por recomendaciones de expertos, adecuadas a la realidad nacional.

7. SOSPECHA

Ver algoritmo en anexos.

8. PRESENTACIÓN CLÍNICA

LH clásico: suele manifestarse como una adenopatía indolora en las regiones cervicales, supraclaviculares o ambas. Síntomas "B"; fiebre >38°C, sudoración nocturna, pérdida de peso (más del 10% del peso corporal basal en los 6 meses anteriores). Otros síntomas; prurito intenso, dolor inducido por el alcohol (42).

LH de predominio linfocitario: representa menos del 5% de los casos de LH, suele detectarse por primera vez como una adenopatía solitaria de localización cervical, axilar o inguinal. No tiene patrón de diseminación uniforme, a diferencia del LH clásico (42).

9. DIAGNÓSTICO

9.1. Anamnesis

- Consultar si hay historia familiar de LH o neoplasia hematológica.

9.2. Exámenes generales

- Radiografía de tórax (AP y lateral).
- TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- Citología de derrames.
- PET/CT si existe disponibilidad.
- Laboratorio clínico; hemograma, VHS, albúmina sérica, PCR, BUN, creatinemia, glicemia, calcemia, fosfemia, uricemia, LDH, bilirrubinemia, fosfatasas alcalinas, orina completa, serología HIV.
- Ecocardiograma con fracción de eyección en mayores de 65 años o en aquéllos con factores de riesgo cardiovascular.
- Estudios de función pulmonar en pacientes con historia de enfermedad pulmonar o tabaquismo.
- Evaluación odontológica.

9.3. Anatomía Patológica

Biopsia ganglionar excisional, con estudio de inmunohistoquímica. La biopsia debe realizarse dentro de los 15 días desde la solicitud. Biopsia de médula ósea unilateral (al menos 2 cm. largo).

Clasificación histopatológica OMS 2016 (12).

- Linfoma de Hodgkin (LH) clásico: **CD30+, CD15+, CD45-, CD20-**.
 - LH clásico esclerosis nodular (44% en Chile) (13)
 - LH clásico celularidad mixta (45%).
 - LH clásico rico en linfocitos (3%).
 - LH clásico depleción linfocitaria (6%)
- Linfoma de Hodgkin nodular con predominio linfocitario (2%): **CD30- y CD15-, CD45+, CD20+**.

10. ETAPIFICACIÓN

10.1. Consideraciones generales

- El proceso de etapificación no debe exceder 30 días desde la biopsia.
- La etapificación se realiza en la Unidad de Oncohematología del Centro PANDA.
- En esta etapa el 25% de los pacientes se hospitaliza, dependiendo de su estado general o presencia de complicaciones.
- Cerca del 45% de los pacientes requerirá instalación de catéter venoso central de inserción periférica o subcutánea.
- La atención debe ser efectuada por equipo multidisciplinario capacitado.

10.2. Etapificación con exámenes de laboratorio:

- Laboratorio clínico; hemograma, creatinina, albúmina, pruebas hepáticas, LDH, nitrógeno ureico, beta2 microglobulina, EFP y cuantificación de inmunoglobulinas.
- Imágenes: Radiografía de tórax, TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- PET-CT si existe disponibilidad.
- Biopsia excisional de ganglio o tejido y biopsia ósea por punción.
- Mediastinotomía, en caso pertinente.
- Estudio histopatológico e inmunohistoquímica de la biopsia (90%).
- Estudio serológico para VIH.

10.3. Etapificación clínica

Se utilizará la Clasificación de Lugano que se basa en la clasificación de Ann Arbor.

Estadio I	Compromiso de un solo grupo ganglionar o estructura linfoide (ej.: bazo, timo, anillo de Waldeyer), o compromiso de un solo sitio extralinfático (IE).
Estadio II	Compromiso de 2 o más grupos ganglionares al mismo lado del diafragma; compromiso localizado contiguo de un solo órgano o sitio extraganglionar y grupo ganglionar, al mismo lado del diafragma (IIE). El número de regiones anatómicas comprometidas debe indicarse por su sufijo (ej.: II-3).
Estadio III	Compromiso de grupos ganglionares a ambos lados del diafragma, que pueden acompañarse de compromiso del bazo (III-S). Puede subdividirse en: III 1: con compromiso de bazo, ganglios esplénicos, hiliares, celíacos o portales. III 2: con compromiso de ganglios para-aórticos, ilíacos, inguinales o mesentéricos.
Estadio IV	Compromiso difuso o diseminado de uno o más órganos o tejidos extraganglionares, con o sin compromiso ganglionar asociado.

Todos los casos deben subclasificarse en A: ausencia y B: presencia de síntomas sistémicos como fiebre, sudoración nocturna o baja de peso >10% del peso corporal en los últimos 6 meses.

Enfermedad *bulky* es la masa ganglionar >10 cm o >un tercio del diámetro torácico en TAC de tórax.

11. PRONÓSTICO

11.1. Estadios limitados o localizados de pronóstico favorable

Pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadios I y II que no presentan ninguno de los factores pronósticos desfavorables referidos en el siguiente grupo. Representan 20% de los casos. La probabilidad de curación de este grupo está en torno al 95%.

11.2. Estadios limitados o localizados de pronóstico desfavorable

Pertenecen a este grupo los pacientes con estadios I y II que presentan uno o más de los siguientes factores pronósticos:

1. Edad mayor de 50 años.
2. Presencia de enfermedad en el mediastino mayor de 10 cm.
3. Afectación de 4 o más áreas ganglionares.
4. Afectación de órganos no linfáticos.
5. Velocidad de sedimentación >50 mmh en pacientes sin síntomas generales.
6. Presencia de síntomas B.
7. Velocidad de sedimentación >30 mmh en pacientes con síntomas generales.

Este grupo representa alrededor de 40% d los casos de linfoma de Hodgkin. La probabilidad de curación se encuentra en torno al 90%. Los pacientes con estadios localizados que tengan más de 1 factor de riesgo deben ser tratados como etapas avanzadas.

11.3. Estadios avanzados

Pertenecen a este grupo todos los pacientes con estadio III o IV. Constituye alrededor de 40% de los casos y su posibilidad de curación es cercana al 80%. Antes de iniciar el tratamiento de los estadios avanzados se debe valorar la presencia o no de siete factores pronósticos (cada uno de los cuales reduce la tasa la tasa de supervivencia en 7%- 8% por año).

El Score Pronóstico Internacional de Hasenclever (14), descrito el año 1998, ha mantenido su utilidad hasta hoy día ya que se basa en datos clínicos de fácil aplicación. Sin embargo, ha perdido precisión y valor, debido a la disponibilidad de QTs más efectivas y mejoría de las terapias de apoyo (15).

Factor	Puntaje
Edad >45 años	1
Sexo masculino	1
Etapas III y IV	1
Albúmina <4 g/dl	1
Hemoglobina <10.5 g/dl	1
Leucocitos >15.000/mm ³	1
Linfopenia <600/mm ³ u <8%	1

La sobrevida libre de progresión según puntaje es:

- 0 punto = 84%
- 1 punto = 77%
- 2 puntos = 67%
- 3 puntos = 60%
- 4 puntos = 51%
- 5 puntos o + = 42%.

Favorable:

0-3 factores (81% de casos): SLP a 5 años 70% con ABVD y 90% con BEACOPP.

Desfavorable:

4-7 factores (19% de casos): SLP a 5 años 47% con ABVD y 85% con BEACOPP.

A pesar de que el LH es conocido como una enfermedad de buen pronóstico, 10-30% de pacientes recaen y en torno a 5-10% son primariamente refractarios y fallecen por causa directa del linfoma.

Se recomienda discutir caso a caso en Comité de Oncología, para concluir estadificación y conducta terapéutica.

12. MANEJO DE LA ENFERMEDAD

12.1. Consideraciones generales

- El tratamiento de QT debe iniciarse dentro de 10 días desde su indicación y si corresponde tratamiento con Radioterapia, esta deberá efectuarse dentro de 30 días, desde que fue indicado.
- Debe efectuarse por equipo multidisciplinario capacitado; Hematólogo, Radioterapeuta, Patólogo, Radiólogo y Químico Farmacéutico.
- La QT se administrará en sala de hospitalización integral o bien en la unidad centralizada de QT ambulatoria.
- En las personas con acceso venoso complejo, se instalará catéter venoso central de inserción periférica o con bolsillo subcutáneo.
- Al inicio y antes de cada ciclo de QTes indispensable el control clínico por el hematólogo con el resultado reciente de hemograma.
- En lo posible, evaluar con PET-CT posterior al 2º ciclo (y antes del 3º) para determinar respuesta y eventual ajuste de terapia, usando la siguiente escala Deauville:

Puntaje	Hallazgos
1	No capta.
2	Capta menos que o igual a mediastino.
3	Capta más que el mediastino pero menos que o igual a hígado
4	Captación moderadamente aumentada comparada con el hígado, en cualquier sitio.
5	Captación marcadamente aumentada comparada con el hígado y/o nuevas lesiones.
X	Nuevas áreas de captación improbablemente relacionadas a linfoma.

12.1.1. Interpretación del examen

12.1.1.1. Conducta según puntaje de la escala Deauville

- Puntaje 1 ó 2: PET negativo: respuesta metabólica completa post tratamiento.
- Puntaje 3: Respuesta variable. Según literatura se considera Respuesta metabólica completa en pacientes con tratamiento estándar.
- Puntaje 4 ó 5: PET positivo, falla al tratamiento.

12.1.1.2. Conducta según resultado del PET-CT

- Si el PET-CT fue negativo intratratamiento, evaluar sólo con TAC al final de la QT.
- Si el PET-CT fue positivo, realizar PET al final del tratamiento y biopsiar la zona captante, previo a comenzar esquema de segunda línea.
- Si el PET-CT sólo capta en la zona del diagnóstico, bastaría con realizar RT a esa zona en forma complementaria.
- Si no se tiene PET-CT, se puede evaluar la respuesta entre el 2º y 3º ciclo y también al 6º u 8º ciclo, con TAC de los sitios comprometidos.

12.1.1.3. Otros

- Realizar biopsia ósea si corresponde.
- Si la función pulmonar está reducida, se debe omitir bleomicina.
- Si se trata de paciente adulto mayor con factores de riesgo de daño pulmonar por bleomicina, evaluar suspensión de bleomicina desde el 3º ciclo (AVD) (16).
- Si la FE ventricular es <50%, se debe omitir doxorubicina, y considerar sustitución con etopósido.
- Si aparecen síntomas respiratorios durante el tratamiento, evaluar con TAC de alta resolución. Si se sospecha toxicidad pulmonar por bleomicina debe suspenderse.

12.2. Estadío limitado o localizado de pronóstico favorable

En las etapas limitadas sin factores de riesgo se sugiere usar tratamiento con modalidad combinada de QT ABVD más RT de campo comprometido, IFRT (involved field radiotherapy) (17, 18). Aún es materia de debate si dar 2 o 4 ciclos de ABVD más 20 ó 30 Gy de RT, dependiendo de la presencia de factores de riesgo (Nivel evidencia I-IIA). Si el PET-CT interino es negativo, se puede tratar con 2 a 4 ciclos ABVD solamente sin RT (19). Si PET interino (+) se recomienda 2-4 ciclos de ABVD mas RT.

Al inicio y durante el tratamiento: control clínico, hemograma y VHS, antes de cada ciclo de QT, día 1 y 15. Hemograma semanal durante la RT.

Esquema ABVD

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Administración (días)	Suero/Volumen	Vía y tiempo administración observaciones
1	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg. más 1 amp. Dexametasona	1y 15	S.F. 100 ml	EV. Bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
2	Vinblastina*	6 mg/m ² /día	1y 15	S.F. 100ml	EV, bolo con suero pasando 10 min/ adm en 30 min. Med VESICANTE
3	Doxorrubicina*	25 mg/m ² /día	1y 15	SG 5% óS.F. 250ml	EV, 30 min. Protección Luz VESICANTE
4	Bleomicina	10 UI/m ² /día	1y 15	S.F 100ml	EV, 20 min.
5	Dacarbazina	375mg/m ² /día	1y 15	S.F.S.G.5%250-300ml	EV, 90 min.Proteger de luz IRRITANTE

*Ajuste de dosis, según hemograma previo a cada dosis del día 1 y 15.

Algunas consideraciones

- En Linfoma de Hodgkin Clásico, el uso de factor estimulante de colonia de granulocitos se puede usar si es realmente necesario. El filgrastim podría inducir toxicidad pulmonar por bleomicina por el reclutamiento de neutrófilos en pulmón lo que se asociaría a daño pulmonar por radicales libres.
- Se sugiere utilizar profilaxis con cotrimoxazol forte, lunes, miércoles y viernes.
- Se recomienda no aplazar QT, ABVD se puede dar incluso con neutropenia (RAN 800-1.000 xmm³) siempre y cuando el paciente no tenga comorbilidades y esté asintomático.
- En pacientes con bilirrubina sérica directa mayores de 3 mg/100 ml, se recomienda disminuir la dosis de vinblastina al 50%, no requiere ajuste de dosis por función renal.
- En la doxorrubicina considerar lo siguiente, si bilirrubina (1,2 - 3,0 mg/dl): 1ª dosis se reduce en un 25% de la habitual, si bilirrubina (> 3,0 mg/dl), la 1ª dosis se reduce en un 50 % de la habitual.
- Tabla de ajustes

Neutrófilos (x mm ³)	Plaquetas (x mm ³)	Doxo %	Bleo %	Vinb %	DTIC %
>1500	>100.000	100	100	100	100
1000-1499	75.000 - 99.999	75	100	75	100
<1000	<75.000	Postergar 1 semana y proceder según nuevo hemograma			

12.3. Estadío limitado o localizado de pronóstico desfavorable

Tratamiento con 6 ciclos de ABVD. Agregar RT en caso de masa bulky. Los datos disponibles a la fecha no han mostrado que esquemas de mayor intensidad (ej. Stanford V, BEACOPP) sean más efectivos y tienen mayor toxicidad. No se recomienda su uso.

En este subgrupo de pacientes, el tratamiento con BEACOPP basal x 2 ciclos + ABVD x 2 ciclos, y posterior RT 30 Gy ha demostrado mejor control de la enfermedad, pero sin diferencias en supervivencia global y con mayor toxicidad.

12.4. Estadío avanzado (III y IV)

12.4.1. Consideraciones generales

- Se recomiendan 6 a 8 ciclos de ABVD, especialmente si existe masa inicial >10 cm (20).
- Se puede evaluar con PET- CT post 2º ciclo: si PET+, se sugiere cambio de esquema a QMT rescate, si PET-, continuar ABVD

12.4.2. En caso de usar TAC posterior a 3º ciclo, se procederá según su resultado

- Remisión completa, continuar hasta un total de 6 ciclos.
- Remisión parcial: solicitar PET-CT a la brevedad para mejor evaluación de respuesta a tratamiento.
- Enfermedad estable: cambiar a esquema de rescate y se evaluará posibilidad de trasplante autólogo, a la Comisión respectiva, si se logra RC o muy buena respuesta parcial.
- Enfermedad progresiva: cambiar a esquema de rescate y considerar trasplante autólogo, si se logra RC o muy buena respuesta parcial.

12.4.3. Radioterapia en etapas avanzadas

- En caso de enfermedad avanzada, RT a campos comprometidos de masa bulky (30 Gy) y si hay masa residual, > 1.5 cm, al completar la terapia. (36-41,4 Gy).
- Evitarla a no ser que aumente la tasa de curación.

12.4.4. Uso de PET CT

- El uso del PET CT se recomienda si la técnica está disponible, al final del tratamiento, si el TAC muestra masas ganglionares residuales >2 cm de diámetro transversal mayor. (21-24)
- Este examen debe realizarse al menos después de 15 días de terminada la QT y después de 12 semanas de terminada la RT. Es necesario destacar, sin embargo, que un PET CT positivo debe confirmarse con biopsia, antes de considerar una conducta terapéutica determinada. El mayor valor del PET-CT, es su valor predictivo negativo (95%).
- Importante destacar que el centro donde se realice el PET CT debe informar sus resultados con los criterios de Deauville (escala de 5 puntos) donde 4 y 5 puntos se considera positivo a enfermedad.

12.5. Linfoma de Hodgkin no clásico

Estadíos localizados (I, II)

- Se recomienda RT exclusiva 30 a 36 Gy en pacientes cuyas adenopatías han sido removidas quirúrgicamente. (25) Si existe presencia de síntomas B o estadio II extensa en abdomen, se recomienda QT exclusiva.

Estadíos III o IV

- Se recomienda 6 ciclos R-CHOP o ABVD sumado a Rituximab (25,26).

Pronóstico

- En general este linfoma de Hodgkin tiene mejor pronóstico que Linfoma de Hodgkin clásico. Sobrevida global a 8 años 85%, 71%, 62%, y 24% en estadíos I, II, III y IV, respectivamente.

12.6. Linfoma de Hodgkin en paciente HIV (+)

Los pacientes con serología VIH positiva, serán tratados igual y deben estar recibiendo su terapia antirretroviral, previo al inicio de la QT del linfoma. En caso de toxicidad por drogas y pensar en suspender alguna, tiene prioridad la QT por sobre la terapia antirretroviral (TARV) (27-30).

Si hay infección por HIV, se debe dar un vigoroso tratamiento de soporte con antibióticos y factores de crecimiento de neutrófilos.

Dar profilaxis con:

- Trimetoprim/sulfametoxazol 800/160 mg lunes, miércoles y viernes ó 400/80 mg diarios, en todos los pacientes hasta después de terminada la QT, con recuentos de CD4+ > 200 por mm³ por 3-6 meses.
- Aciclovir 400 mg dos veces al día, en todos los pacientes con historia de virus herpes simple oral o genital. Seguir con recomendaciones generales para profilaxis secundaria comenzando 3-6 meses después de completar la terapia.
- Fluconazol 200 mg día ó 3 veces a la semana, excepto el día antes de la QT y durante ella, como profilaxis primaria cuando el recuento de CD4 < 100 x mm³, o profilaxis secundaria con historia de candidiasis de mucosas. Puede ser tratado con síntomas precoces, especialmente cuando el recuento de CD4 < 200 x mm³.
- Azitromicina 1200 mg semanalmente, si recuento de CD4 < 100 x mm³, o si hay historia de infección por micobacteria atípica.
- Factor estimulante de colonias de granulocitos.

12.7. Criterios de respuesta al tratamiento (31)

- Remisión completa (RC), normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deben ser negativas. Los ganglios comprometidos deben regresar al tamaño normal (por TAC) <1.5 cm en su diámetro transversal mayor, para ganglios de > 1.5 cm antes del tratamiento. Para ganglios comprometidos entre 1.1 y 1.5 cm de diámetro, deben reducirse a < 1 cm de diámetro.
- Remisión parcial (RP), reducción > 50% del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio. Ausencia de compromiso de nuevos sitios.

- Enfermedad estable (EE), falla para alcanzar RC o RP, es decir, reducción menor de 50% de las lesiones medibles.
- Recaída o enfermedad progresiva, cualquier lesión nueva o que aumenta > 50% en sitios previamente comprometidos.
- Sobrevida global (SG), desde la fecha de diagnóstico, hasta la muerte o pérdida del seguimiento.
- Sobrevida libre de progresión (SLP), desde el inicio del tratamiento hasta la progresión, recaída, muerte o pérdida por cualquier causa.

13. RADIOTERAPIA

13.1. Consideraciones generales

Mantiene un rol importante en el manejo de Linfoma de Hodgkin, tanto en el control local como en el resultado general de los esquemas actuales de QT. En la mayoría de los pacientes se utiliza como consolidación o adyuvancia al tratamiento sistémico, pero también hay casos en que puede usarse como tratamiento único como en el LH nodular de predominio linfocítico, y también con intención paliativa en enfermedad refractaria o en recaídas con contraindicaciones para el uso de QT de rescate.

Con la eficacia de los esquemas actuales de QT, y el avance en la tecnología usada en RT, los campos y dosis se han ido reduciendo, logrando menores complicaciones tardías al irradiar menos tejidos adyacentes, como por ejemplo, neoplasias secundarias, y cardiotoxicidad, sin perder eficacia en el control local.

13.2. Recomendaciones

Se recomienda radiación dirigida al sitio comprometido (ISRT= involved site radiation therapy), y también a la zona nodal comprometida en los casos que se cuente con la posibilidad de planificar el tratamiento con PET- CT pre y post QT (INRT= involved node radiation therapy). Se sugiere en la marcación del ISRT seguir recomendaciones del ICRU 83 y 62 (International Commission on Radiation Units and Measurements), incorporando la enfermedad macroscópica (GTV= gross tumor volumen), enfermedad microscópica (CTV= clinical target volumen), si se considera el movimiento en algunos casos (ITV= internal target volumen), y volumen de planificación (PTV= planning target volumen).

La simulación idealmente con TAC, incorporando imágenes del GTV previo a QT cuando la intención es de consolidación, ya sea de TAC, PET, o RNM iniciales, y si es RT paliativa, el GTV considera la masa actual. El CTV incluye al GTV, y los márgenes a dar al PTV van en relación al probable movimiento de la zona a tratar, y de la técnica a emplear, ya sea 3D conformal, IMRT/VMAT, control respiratorio, y/o IGRT. Considerar para la marcación de estructuras target, y órganos de riesgo (OAR) las guías de la ILROG (International Lymphoma Radiation Oncology Group) (44, 45).

Las dosis sugeridas (ISRT) en caso de consolidación al esquema inicial de QT con ABVD son;

- Etapa IA -II A favorable: 20*-30 Gy en 1,8 a 2 Gy fracción. (* En pacientes con 2 ciclos de ABVD y PET-CT interino o intratratamiento negativo, puede indicarse RT a dosis de 20 Gy). No se recomienda omitir la RT ya que si bien no cambia la SG, aumenta el riesgo de recaída local, afectando la sobrevida libre de enfermedad. Si podría omitirse después de 4 ciclos de ABVD con PET-CT interino negativo, según la evaluación de factores de riesgo de cada caso (46, 47, 48).
- En etapa I-II desfavorable o bulky: 30 Gy en 1,8 a 2 Gy fracción.

- Sitios con respuesta parcial o refractariedad sin posibilidad de QT de rescate: 36–41,4 Gy a 1.8 a 2 Gy fracción.
- Etapas III–IV: se puede usar la RT cuando hay respuesta completa a QT con 6 ABVD en zona bulky inicial, pero siempre que sea de un solo sitio principal, y no de múltiples zonas ganglionares, con dosis recomendada de 30 Gy, y en respuestas parciales o enfermedad refractaria (PET-CT positivo): 36–41,4 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción, siempre que la zona a irradiar sea localizada.
- En caso de RT como único tratamiento (inusual), se usa en LH nodular de predominio linfocítico, etapa IA – IIA favorable, no bulky (si los sitios ganglionares a irradiar son cercanos), a dosis de 30–36 Gy en 1.8 a 2 Gy fracción, debe incluirse en el CTV el GTV, más linfonodos adyacentes al compromiso.

Se ha observado beneficio en sobrevida libre de progresión y sobrevida global en el uso de RT post trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH), idealmente entre 4 a 12 semanas post trasplante, y en los sitios de enfermedad residual o *bulky* en la recaída, con dosis sugeridas de 30 a 36 Gy, ISRT.

En los casos de paliación, la dosis a usar depende de varios factores, como por ejemplo, las condiciones del paciente, la zona a tratar y la urgencia de la indicación, pudiendo usarse fraccionamientos de 4 a 8 Gy en 1 fracción (idealmente para RT por dolor no controlado o hemostasia), 20 Gy en 5 fracciones o 30 Gy en 10–15 fracciones.

14. SEGUIMIENTO

14.1. Primer y segundo año

Control clínico con evaluación bioquímica cada 3 meses.

- Tercero al quinto año: Control clínico con evaluación bioquímica cada 6 meses.
- Para las recaídas, se repetirá la evaluación inicial, excluyendo las biopsias negativas. De acuerdo a esta evaluación, los enfermos serán clasificados según el criterio de respuesta, descrito más arriba.
- No hay beneficios al controlar con TAC o PET-CT si el paciente está asintomático y el PET-CT de fin de tratamiento fue negativo (31, 32, 33).

14.2. Después del Quinto año y por vida

- Control clínico y hematológico anual, para monitorear recaídas tardías o efectos adversos relacionados al tratamiento.
- Si recibió RT a nivel cervical:
 - Examen dental y limpieza cada 6 meses, soporte con análogos de saliva según dosis recibidas.
 - Examen tiroideo, TSH y T4L anual. En caso de TSH elevada, suplementar con hormona tiroidea en forma permanente.
 - ECO de tiroides.
- Si recibió RT a nivel torácico:
 - Tamizaje de factores de riesgo cardíaco, por el uso de antraciclinas, perfil lipídico anual, glicemia de ayuna cada 2 años. P/A anual, manejo agresivo de factores de riesgo cardiovascular (*Ver OOTT de Manejo Cardiovascular para pacientes con Cáncer, MINSAL*).

- Ecocardiograma al diagnóstico. Considerar test de esfuerzo/ ecocardiograma a intervalos de 10 años después de completar el tratamiento. ECG basal y seguimiento.
- Tamizaje de cáncer de mama, mamografía anual, 8 años post tratamiento, o a los 25 años, ya sea si tuvo RT torácica o axilar.
- RNM además de mamografía para mujeres quienes recibieron RT torácica entre los 10 y 30 años de edad.
- Tamizaje de cáncer pulmonar, considerar imágenes de tórax para pacientes con mayor riesgo de cáncer pulmonar.
- Evaluación de función pulmonar, Rx de tórax, GSA basales y espirometría basales y seguimiento según clínica.
- Tamizaje de cáncer de piel, examen dermatológico anual de los campos irradiados.
- Prohibir el tabaco.
- Si recibió RT esplénica o esplenectomía.
 - Vacuna anti pneumocócica, meningocócica y anti Haemophilus influenzae cada 5 ó 7 años. Pneumovax booster en pacientes > 10 años y > 5 años después de la dosis previa, en casos con esplenectomía. Si solo recibieron RT esplénica, con las dosis actuales usadas en radiación, no es necesario refuerzos de éstas vacunas durante el seguimiento.
- Por los agentes alquilantes.
 - FSH, LH, estradiol a los 13 años y según clínica en pacientes con pubertad tardía, menstruaciones irregulares, amenorrea primaria o secundaria, y/o signos clínicos y síntomas de déficit de estrógeno.
 - FSH, LH y testosterona a los 14 años y según clínica en pacientes con pubertad tardía o signos clínicos y síntomas de déficit de testosterona.
- Por las antraciclinas.
 - ECG basal (con evaluación de intervalo QTc) al iniciar el seguimiento, repetir según clínica.
 - Ecocardiograma basal y durante el seguimiento según clínica, dosis de radiación y dosis acumulada de antraciclina.
- Por bleomicina:
 - Evaluación de función pulmonar con Rx de tórax, GSA basales y espirometría basales y seguimiento según clínica.
- A todos realizar anualmente:
 - Examen físico.
 - Hemograma y perfil bioquímico.
 - Vacuna anti influenza.

Se ha eliminado los exámenes radiológicos de control (incluido los TAC), durante el seguimiento, dado que no se ha demostrado mejoría en el pronóstico, con la detección temprana de una recaída usando imágenes. La historia clínica y el examen físico continúan siendo la forma estándar de seguimiento.

15. RECAÍDA

Recaída precoz y tardía (antes y después de 1 año de finalizado el tratamiento) y enfermos refractarios:

Importante destacar que se debe re biopsiar a los pacientes en recaída para confirmar y descartar cambio histológico.

La QT de rescate seguido de TPH es el tratamiento de elección en LH refractario o en recaída (SLP a 3 años 50%) (34,35, 49)

Pacientes con resistencia primaria y recaídas se deberían manejar con esquemas basados en ifosfamida (ICE, ORR 88%, CR 26%), Platino (DHAP, ORR 88%, CR 21%) o Etoposido (ESHAP).

Se considerará la posibilidad de TPH, en caso de lograr RC o muy buena remisión parcial (MBRP). La presentación a la Comisión de Trasplante del Minsal, debe hacerse al momento de presentar la refractariedad a la primera línea o en la recaída. Los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos:

- Menor de 60 años.
- Remisión completa o MBRP con la QT de rescate (enfermedad quimiosensible).
- Performance Status 0 ó 1 (clasif. ECOG).
- Ausencia de patología cardíaca, renal, pulmonar u otra que implique un riesgo inaceptable a juicio del equipo hemato-oncológico tratante.

ESQUEMA ICE (36, 37)

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Administración (días)	Vía	Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg/8 hrs	1,2 y 3	ev	EV. bolo / 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Etoposido	100 mg/m ²	1, 2 y 3	ev	S.F. 500 ml -800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml) EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
2	Carboplatino	Dosis = (Clearance creat +25) x 5 mg (máximo 800 mg)	2	ev	SG5% 500 ml EV, infusión 1 hora
3	Ifosfamida	5.000 mg/m ²	2	ev	S Fisiol.o SG 5% 500 ml EV, infusión 30-90 min
4	Mesna	5.000 mg/m ²	Día 2	ev	Ambas juntas (IFOSFAMIDA Y MESNA) preparar en 1000cc de suero fisiológico y administrar la dosis en infusión continua durante 24 hrs, a continuación de carboplatino
5	Filgrastim	300 ug	5 al 12	sc	

Dosis según referencia original (65).

- Los ciclos se repiten cada 3-4 semanas. Iniciar próximo ciclo con RAN > 1000 x mm³ y recuento de plaquetas > 50 000 x mm³L.
- Se evalúa respuesta con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET-CT, 3-4 semanas después del ciclo 2.
- Si se observa respuesta completa o parcial, se procede a realizar recolección de CD34.
- Radioterapia: se ha observado beneficio en el uso de RT en campos comprometidos, post trasplante, en sitios de enfermedad radiológica residual o sitios bulky.

ESQUEMA ESHAP (38)

Hidratación total previa de 3 litros al día de soluciones parenterales con suero glucosalino de aproximadamente 100 cc/hora, agregar 2 ampollas de Cloruro de Potasio y 1 ampolla de Sulfato de Magnesio/lt. En caso de ESHAP, colocar 20 mg de Furosemida al iniciar infusión de Cisplatino.

Control de función renal previa a cada ciclo ESHAP, con exigencia de:

- Cl. Creatinina > 75 ml/min, 100% dosis de Cisplatino.
- Cl. Creatinina menor de 75 ml/min, reducir la dosis al 75% de Cisplatino.
- Cl. Creatinina está entre 41 y 45 ml/min, reducir la dosis al 50% de Cisplatino.
- Cl. Creatinina es inferior a 40 ml/min, suspender el Cisplatino.

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Administración (días)	Suero/ Volumen	Observaciones
0	Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	8 mg. más 1 amp. Dexametasona	1 1 al 5	S.F. 100 ml	EV, bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Metilprednisona Succinato Sódico	500 mg/día	1 al 4	S.F. 250 ml	EV, 30 -60 min Alternativa: Betametasona Sod. 300 mg IV.
2	Etopósido (no refrigerar)	60 mg/m ² /día	1 al 4	S.F. 500 ml 800 ml (Conc 0.2 - 0,4 mg/ml)	EV, lento 60 a 90 min Proteger Luz Irritante.
3	Cisplatino (no refrigerar)	25 mg/m ² /día	1 al 4	S.F. o Glucosalino 500 ml	EV, infusión 120 min. Proteger de luz. Pasar en Conexión Y, 250 ml Manitol 15% (tibio) solo para bforzar diuresis
4	Citarabina*	2g / día	5	SG 5% 500 ml	EV, 120 min.
5	Piridoxina	150 mg cada 12 horas	5 y 6		EV.
6	Colirio Betametasona	1 gota c/6 horas en ambos ojos.	5 - 7		Colirio ocular

Recomendaciones:

- Administración de ondansetron 8 mg c/8 hr días 1 al 5.
- Realizar antes y durante la administración de Cisplatino.
- Hidratación total de 3 litros al día de soluciones parenterales con suero glucosalino de aproximadamente 100 cc/hora, agregar 2 ampollas de cloruro de potasio y 1 ampolla de Sulfato de Magnesio/lit y mantener balance hídrico diario. Si en 8 horas, diuresis es < a 800 ml, administrar 20 mg de furosemida ev, bolo.
- Registro de volumen de orina en 24 horas.
- Ingesta abundante de líquidos (al menos 2 litros diarios).
- Régimen liviano cocido, sin fibras.
- Extremar cuidados de enfermería con relación a mucosa bucal y nasal.
- Colocar 1 gota de colirio de corticoide en cada ojo, cada 6 horas, durante 3 días. (Fotofobia).
- Educación por enfermera, sobre hidratación oral permanente.
- Balance hídrico cada 6 horas 14:00, 20:00 y 12 horas 08:00 horas, diariamente.
- Mantener hidratación de al menos 2 litros diarios de s. glucosalino mientras dure la infusión de cisplatino
- Se debe realizar un control clínico de hemograma en el día 14 de cada ciclo, con granulocitos > 500 x mm³ y plaquetas > 50.000 x mm³.
- Si existe neutropenia febril hospitalizar en unidad de inmunosuprimidos y tratar según protocolo de neutropenia. Si existe neutropenia sin infección, es posible controlar ambulatoriamente, con medidas de aislamiento domiciliario con educación y seguimiento por enfermera.

Los ciclos se repetirán cada 4 semanas, en forma sucesiva.

- Evaluación de la respuesta, se hará después de dos ciclos.
- Remisión completa, continuar con un ciclo más y realizar trámite de trasplante autólogo coordinado con dicha Subcomisión (ver protocolo respectivo).
- Remisión parcial, pero con enfermedad quimiosensible, proceder a presentar a subcomisión de trasplante, realizando QTICE o ESHAP, si no lo ha recibido, para recolección de células CD34.
- Remisión parcial, evaluar RT paliativa.
- Enfermedad progresiva, suspender tratamiento y continuar con Cuidados Paliativos.

ESQUEMA GEMOX (39)**Hidratación previa de suero fisiológico 500 cc. /lt.**

Orden de administración	Medicamento	Dosis	Administración (días)	Suero/Volumen	Observaciones
0	Bloqueadores de losreceptores (5-HT3)	8 mg. más 1 amp. Dexametasona Mas 1 amp clorfenamina 10 mg	1	S.F. 100 ml	EV, bolo c/ 100 ml SF. No menos de 15 min.
1	Gemcitabina	1000 mg/m ²	1	S.F. 500 ml	EV, 60 min
2	Oxaliplatino	100 mg/m ²	1	S.F. 500 ml	EV,120 min

- Profilaxis
 - Cotrimoxazol forte 1 comprimido vo L-M-V
 - Aciclovir 400 mg vo cada 12 hr
- Puede administrarse cada 21 días, si produce neutropenia. No es necesario el uso de estimulantes de colonias.
- Se debe realizar un control clínico de hemograma en el día 14 de cada ciclo, con granulocitos > 500 x mm³ y plaquetas > 50.000 x mm³.
- Evaluación de la respuesta, se hará después de cuatro ciclos.
 - Igual a esquema ESHAP.
- Todos los esquemas de rescate se consideran un puente para consolidar posteriormente con un trasplante autólogo.

16. EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO

El abordaje y tratamiento del LH deberá ser evaluado por un equipo multidisciplinario compuesto por:

- Hematólogo Adulto
- Oncologo Radioterapeuta
- Anatomopatólogo/Hematopatólogo
- Radiólogo
- Químico Farmacéutico

17. CONDUCTA PARA EL MÉDICO NO ESPECIALISTA

El pronóstico del Linfoma de Hodgkin depende de la etapa clínica. Por lo tanto, el ideal es el diagnóstico en etapas limitadas o localizadas.

Es importante la sospecha diagnóstica, frente a un aumento de volumen indoloro, progresivo, en una persona joven, principalmente en región cervical o supraclavicular, y la derivación oportuna a especialista, ya sea a un cirujano para realizar biopsia excisional o a un hematólogo.

18. RESUMEN DE DROGAS

Droga	Tipo de Financiamiento			
	GES	PPV	Ley Ricarte Soto	Podrían ser financiadas en el futuro
Bloqueadores de los receptores (5-HT3)	X			
Vinblastina	X			
Doxorrubicina	X			
Bleomicina	X			
Dacarbazina	X			
Etopósido	X			
Carboplatino	X			
Ifosfamida	X			
Mesna	X			
Filgrastim	X			
Metilprednisona Succinato Sódico	X			
Cisplatino	X			
Citarabina	X			
Piridoxina	X			
Betametasona	X			
Gemcitabina	X			
Oxaliplatino	X			
Brentuximab				X
Nivolumab				X

REFERENCIAS

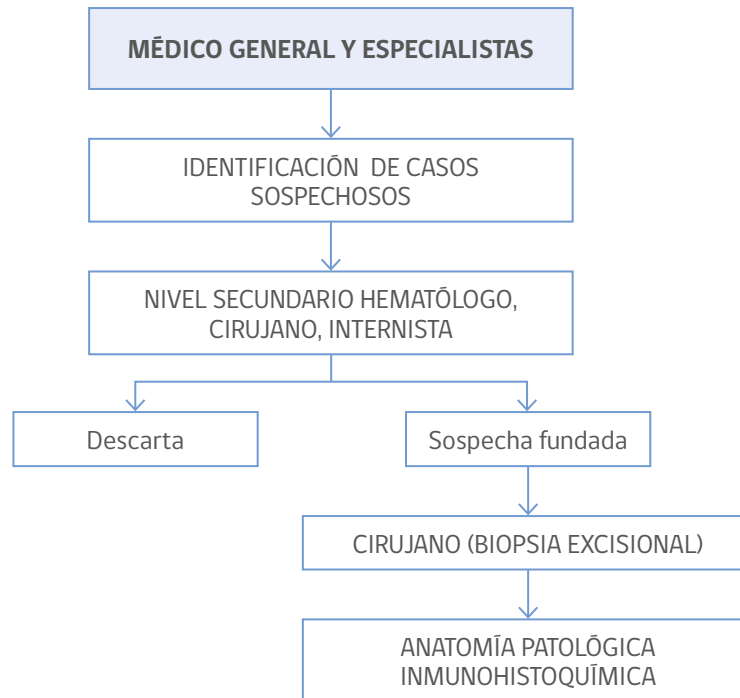
1. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: Long term results. *J Clin Oncol*. 2004;22:2835-2841.
2. Engert A, Plutschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;363: 640-652.
3. 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.
4. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio del 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 del Linfomi Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:805-811.
5. Bartlett NL. Fine tuning the treatment of Hodgkin's lymphoma. Editorial. *N Engl J Med*. 2016;374: 2490-2492.
6. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults *Lancet* 2012; 380: 836-847.
7. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348:2386-2395.
8. Engert A, Diehl V, Franklin J, 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: 4548-4554.
9. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults *Lancet* 2012; 380: 836-47.
10. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014;89:772-779.
11. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
12. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016; 127:2375-90.
13. Cabrera ME, García H, Lois V, León A, Peña K, Rossle A, et al. Linfoma de Hodgkin en Chile. Experiencia de 15 años del Programa de Cáncer del Adulto. *Rev Med Chile*. 2007; 135:341-350.
14. Hasenclever D, Diehl V for the International Prognostic Factors Projection advanced Hodgkin's disease. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 1998; 339:1506-1514.
15. Connors J. Risk assessment in the management of newly diagnosed classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125 (11): 1698- 1702.
16. Armitage J. Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2010; 363:653-662.
17. Böll B, Goergen H, Behringer K, Bröckelmann PJ, Hitz F, Kerkhoff A, et al. Bleomycin in older early-stage favorable Hodgkin lymphoma patients: analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10 and HD13 trials. *Blood*. 2016; 127(18): 2189-2192.

18. Meyer R., Hoppe R. Point/counterpoint: early-stage Hodgkin lymphoma and the role of radiation therapy. *Hematology*.2012:313-321.
19. 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.
20. Johnson P and McKenzie H. How I treat advanced classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015; 125:1717-1723.
21. Cheson B, Pfister B, Juweid ME, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007; 25:579-586.
22. Gallamini A, Hutchings M, Rigacci L, 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 ClinOncol*. 2007; 25: 3746-3752.
23. 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 FD-GPET scan after two ABVD courses-second interim analysis of the GITIL/FIL HD0607 clinical trial. *Haematologica*. 2013; 98: 3-8.
24. Zinzani PL, Broccoli A, Gioia DM, Castagnoli A, Ciccone G, Evangelista A, 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*. 2016;34:1376-1385.
25. Eichenauer DA, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K et al. Long-Term Course of Patients with Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2015; 2833:2857.
26. Eichenauer DA, Engert A. Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a unique disease deserving unique management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):324-328.
27. Bohlius J, Schmidlin K, Bou´e F, et al; Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe. HIV-1-related Hodgkin lymphoma in the era of combination antiretroviral therapy: incidence and evolution of CD4⁺ T-cell lymphocytes. *Blood*. 2011; 117(23): 6100-6108.
28. Hentrich M, Berger M, Wyen C, et al. Stage adapted treatment of HIV-associated Hodgkin lymphoma: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2012; 30(33):4117-4123.
29. Montoto S, Shaw K, Okosun J, et al. HIV status does not influence outcome in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with chemotherapy using doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol*. 2012; 30(33):4111-4116.
30. Uldrick T et al. How I treat classical Hodgkin lymphoma in patients infected with human immunodeficiency virus. *Blood*. 2015; 125 (8): 1226-1233.
31. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, and Lister TA. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J ClinOncol*. 2014; 32:3059-3067.
32. Dryver ET, Jernstr ¨om H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003; 89(3): 482-486.

33. Dann EJ, Berkahn L, Mashiach T, et al. Hodgkin lymphoma patients in first remission: routine positron emission tomography/computerized tomography imaging is not superior to clinical follow-up for patients with no residual mass. *Br J Haematol.* 2014; 164(5):694-700.
34. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults *Lancet* 2012; 380: 836-847.
35. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014;89:772-779.
36. Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2006 May;17 Suppl 4:iv25-30.
37. Moskowitz CH1, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2012;119(7):1665-1670.
38. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E, Mateos MV, Vázquez L, Caballero MD, García-Sanz R. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol.* 2014;93:1745-1753.
39. Gutierrez A, Rodriguez J, Martinez-Serra J, Gines J, Paredes P, Garcia F, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing Hodgkin lymphoma. *Onco Targets Ther.* 2014;7:2093-100.
40. Rubin, E. *Rubin patología estructural : fundamentos clinicopatológicos en medicina.* (McGraw Hill, 2006).
41. Küppers, R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer* 9, 15-27 (2009).
42. Govidan R y Morgenstren D. *Manual Washington de Oncología.* (2016).
43. L.W.Brady, Nancy Y. Lee, et al. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity- Modulated Radiation Therapy. 2015.Part VIII. Lymphoma.
44. Specht L, et al. Modern Radiation Therapy for Hodgkin Lymphoma: Field and Dose Guidelines from the ILROG. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014; 89 (4):854-862.
45. NCCN Guidelines. Version 2.2019. Hodgkin Lymphoma.
46. Constine L, et al. Role of Radiation Therapy in Patients with Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: Guidelines from the ILROG. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2018; Vol. 100, No 5:1100-1118.
47. André M., Girinsky T., et al. Early Positron Emission Tomography Response- Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:1786-1794.
48. Zhang W., Radiotherapy in early stage classical Hodgkin Lymphoma: past, present and future. *Chin Clin Oncol* 2015;4(1):6.
49. Cabrera ME, Puga B, Torres V, Salinas M. Evaluación del tratamiento de linfoma de Hodgkin con esquema ABVD en Chile. *Rev Med Chile* 2019; 147: 437-443

ANEXOS

1. Algoritmo de sospecha



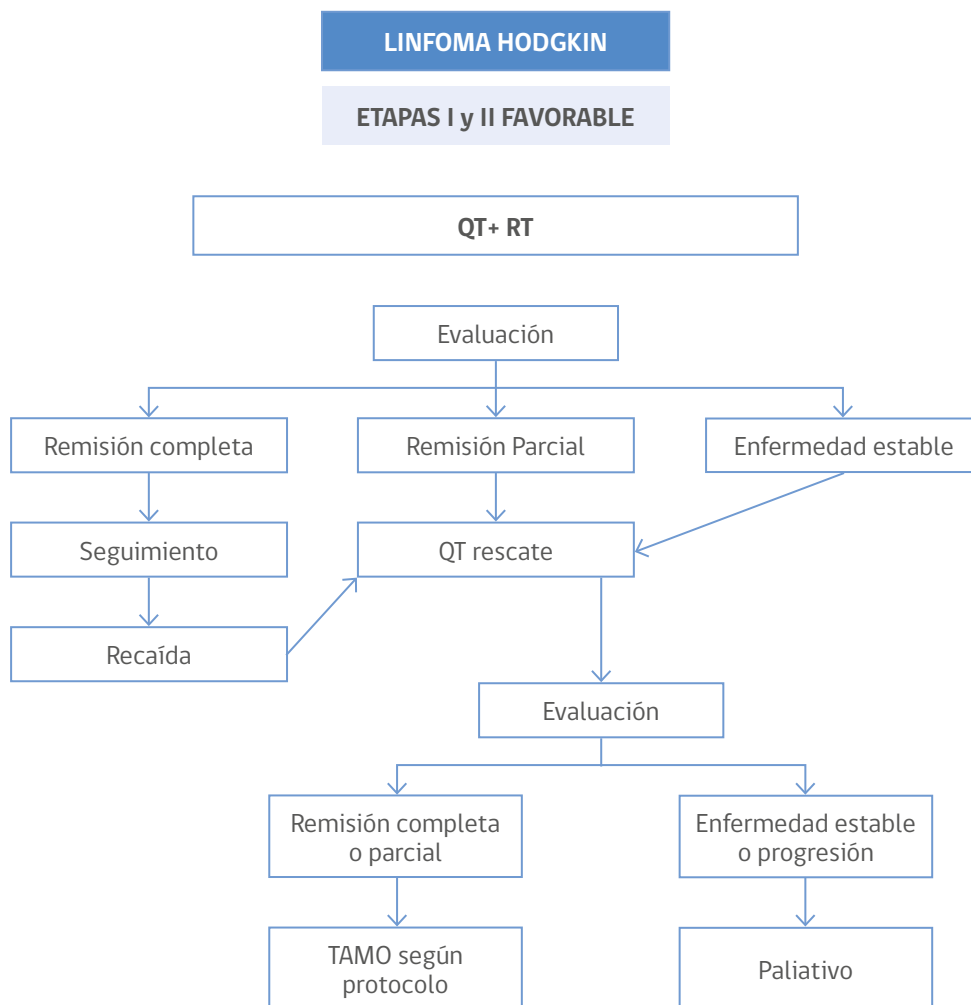
Requisitos de Ingreso

- Diagnóstico efectuado por biopsia excisional.
- Diagnóstico efectuado por patólogo especializado. Certificación de casos dudosos por el Comité de Anatomía Patológica.
- Aceptación escrita del enfermo o familiar, según corresponda (consentimiento informado).

Criterios de Exclusión

- En patologías crónicas multisistémicas descompensadas, u otros cánceres activos.
- Rechazo del paciente a la terapia, explicitado en el Consentimiento Informado.

2. Algoritmo de tratamiento etapas localizadas



3. Algoritmo de tratamiento etapas avanzadas

