

# TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN,

## ESQUEMA MOPP/ABV. TOXICIDAD (2ª NEOPLASIA). SEGUIMIENTO DURANTE 10 AÑOS

GRETA ACQUATELLA<sup>1</sup>, ROSA SOMOZA<sup>2</sup>, JEAN DESENNE<sup>2</sup>, AIXA MÜLLER<sup>2</sup>, MARÍA ALEJANDRA TORRES<sup>2</sup>, ELSA TOVAR<sup>2</sup>, NELSON URDANETA<sup>3</sup>, ALICIA PERERA<sup>4</sup>, MERCEDES BORREGO<sup>5</sup>, CARLOS DE JONGH<sup>6</sup>, ESTHER ARBONA<sup>7</sup>, OSWALDO TRAVIESO<sup>8</sup>

<sup>1</sup>FUNDACIÓN BADAN, <sup>2</sup>INSTITUTO DE ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA MSDS, <sup>3</sup>HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS, <sup>4</sup>HOSPITAL MIGUEL PÉREZ CARREÑO, <sup>5</sup>HOSPITAL DOMINGO LUCIANI, <sup>6</sup>CLÍNICA EL AVILA, <sup>7</sup>INSTITUTO MÉDICO LA FLORESTA, <sup>8</sup>DIRECCIÓN DE INFORMÁTICA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS, VENEZUELA

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar la eficacia de un régimen híbrido de siete drogas en pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados y en estadios tempranos II-B con factores pronósticos desfavorables. **MATERIALES Y MÉTODOS:** Entre enero de 1988 y diciembre de 1998 fueron tratados 126 pacientes, (edad promedio: 33 años), y un seguimiento promedio de 5,6 años. Los estadios clínicos fueron II-B en 42 pacientes (33 %), estadio III en 55 pacientes (44 %) y, estadio IV en 29 pacientes (23 %). Los factores pronósticos (FP) evaluados fueron: edad > 45 años de edad, sexo masculino, síntomas B, MM > 30 %, EC IV, y VSG > 50 mm/1ª hora. Todos recibieron 6 ciclos de quimioterapia (MOPP/ABV). **RESULTADOS:** Ciento siete pacientes (84 %) obtuvieron remisión completa; remisión parcial en 16 (13 %); progresaron al final del tratamiento en 3 (3 %); y 13/107 (12 %) recayeron. La tasa de sobrevida total y la tasa de sobrevida libre de falla de todo el grupo a los 10 años fueron de 76 % y 62 %, respectivamente. La toxicidad hematológica aguda incluyó neutropenia, trombocitopenia y anemia. La toxicidad tardía fue de nódulo tiroideo en 4 %, leucemia mieloide aguda en 3 %, afectación cardíaca en 1,6 % y tumor sólido (esófago) en 0,8 %. **CONCLUSIONES:** Las tasas de incidencia fueron altas para segundo tumor, cáncer de esófago y leucemia secundaria. Por lo que, a pesar de los resultados obtenidos, debimos descontinuar el uso de esta combinación.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Hodgkin, tratamiento, quimioterapia, toxicidad, segundas neoplasias

### SUMMARY

**OBJECTIVES:** To determine the effectiveness of a hybrid regimen of seven drugs in patients with Hodgkin's disease in advanced stages and early stages II-B with unfavorable prognoses factors. **MATERIALS AND METHODS:** Between January of 1988 and December of 1998, 126 patients were treated, (age average: 33 years), and a follow-up average of 5,6 years. The clinical stages were II-B in 42 patients (33 %), stage III in 55 patients (44 %) and, stage IV in 29 patients (23 %). The prognoses factors evaluated were: age > 45 years old, masculine sex, symptoms B, MM > 30 %, clinical stage IV, and GSV > 50 mm/1ª hour. All received 6 cycles of chemotherapy (MOPP/ABV). **RESULTS:** One hundred seven patients (84 %) obtained complete remission; partial remission in 16 (13 %); they progressed at the end of the treatment in 3 (3 %); and 13/107 (12 %) fell. The global survival rate and the disease-free survival rate of all group at 10 years were 76 % and 62 %, respectively. Acute hematological toxicity included neutropenia, thrombocytopenia and anemia. Delayed toxicity was thyroid nodule in 4 %, AML in 3 %, cardiac affection in 1.6 % and solid tumor (esophagus) in 0.8 %. **CONCLUSIONS:** The incidence rates were high for second tumor, esophageal carcinoma and secondary leukemia. In spite of the obtained results, we had to discontinue the use of this combination.

**KEY WORDS:** Hodgkin's disease, treatment, chemotherapy, toxicity, secondary malignances.

Recibido: 03/08/2002 Revisado: 06/09/2002

Aceptado para Publicación: 15/09/2002

Correspondencia: Dra. Greta Acquatella Av.  
Principal Los Cortijos de Lourdes Edif. Centro Los  
Cortijos piso 2, of. 26 Los Cortijos de Lourdes,  
Caracas, Venezuela

Mail: asesoria@badan.org

## INTRODUCCIÓN

**E**l tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha representado uno de los éxitos terapéuticos más contundentes en el control del cáncer en el siglo XX: desde un pronóstico casi siempre fatal pasó a ser curable en más del 75 % de los pacientes. Aun los estadios más avanzados, pueden ser curados con quimioterapia o tratamiento combinado. Los buenos resultados obtenidos en los últimos 25 años se atribuyen al uso inteligente de combinaciones de drogas diseñadas para actuar en los sucesivos mecanismos del ciclo celular.

El primer esquema en lograr altos porcentajes de remisión completa (RC) fue el régimen MOPP introducido por De Vita y col. en la década de los años 60<sup>(1)</sup>. Luego, Bonadonna<sup>(2)</sup>, desarrolló el esquema ABVD, el cual permitió obtener un mayor porcentaje de RC y una mayor tasa de supervivencia total (ST), con menor toxicidad, sin resistencia cruzada al MOPP. Este régimen resultó muy efectivo en los pacientes con recaída posterior al tratamiento con el esquema MOPP.

Con el fin de aumentar la efectividad de las combinaciones MOPP y ABVD, estos se administraron en forma alterna y secuencial durante la década de los años 80<sup>(3,4)</sup>. En 1995 se comenzaron a usar los esquemas “híbridos”, basados en la hipótesis del modelo propuesto por Goldie y Coldman<sup>(5)</sup>, quienes relacionaron la sensibilidad de los tumores a las drogas dependiendo de su índice mitótico. Este esquema se basa en la aplicación secuencial de diferentes drogas con el fin de evitar el desarrollo de resistencia de las células tumorales a las mismas.

Klimo y Connors<sup>(6)</sup>, diseñaron un esquema híbrido MOPP/ABV, y lo compararon con el alterno MOPP/ABVD, encontrando mayor toxicidad para el primero y una ST a los 5 años

sin diferencias significativas entre ambos protocolos. Resultados similares fueron reportados por Viviani y col.<sup>(7)</sup>, y por Glick y col.<sup>(8)</sup>.

El desarrollo de otros esquemas híbridos incorporando otras drogas como el IMEP (Ifosfamida, Metotrexate, Etopósido)<sup>(9)</sup>, no mostró diferencias en la ST y la tasa de supervivencia libre de falla (SLF) al compararlo con los esquemas híbridos iniciales. Por el contrario, estos nuevos esquemas produjeron toxicidad importante y segundas neoplasias, de tal modo que, actualmente la combinación ABVD constituye el tratamiento “estándar” para ser comparado con los nuevos regímenes como el BEACOPP<sup>(10)</sup> o el Stanford V<sup>(11)</sup>. Los avances más recientes y, actualmente en curso, incluyen nuevas series con el uso de altas dosis de quimioterapia y rescate con células progenitoras de sangre periférica<sup>(12,13)</sup>.

En el presente trabajo, presentamos los resultados obtenidos con el esquema híbrido MOPP/ABV en una serie de 126 pacientes con enfermedad de Hodgkin, en estadios avanzados o con estadios iniciales II-B con factores pronósticos (FP) desfavorables, tratados y seguidos hasta por 10 años en la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario de Caracas, con más de 30 años en funcionamiento.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Desde enero de 1988 hasta mayo de 1998 concurrieron 280 pacientes con Enfermedad de Hodgkin a la consulta externa de la Unidad de Linfomas MSDS - UCV, de los cuales fueron estrictamente seleccionados 126 pacientes, por tener los criterios de inclusión de: 1) tener enfermedad avanzada y, 2) haber cumplido en su totalidad el protocolo MOPP/ABV. El resto de los pacientes quienes fueron diagnosticados y clasificados; no cumplieron los 6 ciclos de quimioterapia indicados, la mayoría de las veces

por haber mejorado con 2 ó 3 ciclos o por la imposibilidad física de traslado de su sitio de origen a la capital. No contamos con un servicio social adecuado, por lo que la pérdida de seguimiento de nuestros pacientes es del 55 %.

La mayoría de los pacientes (80 %), eran menores de 45 años, con edad promedio de  $33 \pm 12,82$  (DE) años (rango 15-77), 70 eran de sexo masculino (56 %). El estadio clínico (EC) de la enfermedad se estableció según la clasificación de Ann Arbor<sup>(14)</sup>. En todos los pacientes se realizó examen físico, tomografía computarizada de tórax, de abdomen y de pelvis, biopsia de médula ósea y exámenes de laboratorio incluyendo hematología y química sanguínea. La distribución por tipo histológico se hizo en 4 grupos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria. Ningún paciente tenía serología positiva para HIV.

Se tomaron en cuenta los siguientes factores pronósticos (FP): edad mayor de 45 años, sexo masculino, presencia de síntomas B, estadio clínico IV, masa mediastinal mayor del 30 % del diámetro torácico ( $MM > 30\%$ ), enfermedad voluminosa (EV) extra torácica mayor de 7 cm, histología de depleción linfocitaria (DL), y velocidad de sedimentación globular (VSG)  $> 50$  mm/1ª hora. El criterio para clasificar a un paciente como desfavorable fue la presencia de  $\geq 3$  FP en el momento del diagnóstico.

La frecuencia de los FP se obtuvo mediante tablas de frecuencia y la SLF se calculó en cada grupo con fines comparativos. El esquema híbrido MOPP/ABV fue administrado cada 28 días por un total de 6 ciclos. Al finalizar el tratamiento los pacientes se evaluaron desde el punto de vista clínico, de laboratorio y radiológico, incluyendo tomografías de las regiones donde existía enfermedad inicial. Se repitió la biopsia de médula ósea si esta fue positiva al inicio de la enfermedad. Los pacientes que lograron remisión completa (RC) o remisión parcial (RP)  $> 50\%$  continuaron en

protocolo; los que sólo alcanzaron  $RP < 50\%$  salieron del estudio y recibieron terapia de rescate. Los pacientes con enfermedad voluminosa inicial o enfermedad residual de cualquier tamaño, recibieron radioterapia (Rt.) a la zona afectada (ZA) en dosis de 2500-3000 cGy. Los pacientes con persistencia de la enfermedad recibieron 1500 cGy adicionales. La Rt. se inició 30 a 60 días posquimioterapia. Los pacientes fueron evaluados nuevamente 2 meses después de finalizada la radioterapia.

Los criterios de RC,  $RP > 50\%$ , progresión de enfermedad y no respuesta al tratamiento, se definieron según los parámetros internacionales presentados por Montoto y col.<sup>(15)</sup>. En 1998, Hasenclever y col.<sup>(16)</sup>, clasificaron los pacientes de acuerdo al número de FP desfavorables presentes con la denominación de "score". En el grupo total los score fueron: score 0 en 2 %, score 1 en 15 %, score 2 en 20 %, score 3 en 25 %, score 4 en 18 %, score 5 en 12 % y score 6 ó más en 8 % de los pacientes, respectivamente.

La toxicidad fue estimada según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Ningún paciente tuvo que omitir el tratamiento por toxicidad.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La comparación de los FP se realizó por medio de la prueba generalizada de K-muestras de Gehan Wilcoxon. El análisis actuarial de sobrevida se realizó siguiendo el método descrito por Kaplan y Meier<sup>(17)</sup> para calcular la tasa de sobrevida total (ST) y la tasa de sobrevida libre de enfermedad (SLF). Se consideró una diferencia estadísticamente significativa entre grupos un valor de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

Todos los pacientes recibieron los 6 ciclos planificados de MOPP/ABV. En 10 % fueron diferidos los ciclos por un máximo de 15 días por depresión de la MO.

La distribución según la histología fue de esclerosis nodular en 60 %, celularidad mixta en 31 %, depleción linfocitaria en 5 % y predominio linfocitario en 4 %. Se observó infiltración de la médula ósea (MO) en 10 % de los pacientes, en el hígado en 9 %, y de ambos órganos en 3 %. La distribución por estadios de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor fue de EC II-B en 33 %, de III-A o III-B en 44 % y, de IV en 23 %. La MM > 30 % estuvo presente en el 50 % de los pacientes con EC II-B.

El 64 % de los pacientes tenían *score* de FP  $\geq 3$ , y en 36 % el *score* de FP fue de  $\leq 2$ . No hubo diferencia en la SLF entre ambos grupos. La elevada presencia de MM > 30 % observada en el 42 % de los 126 pacientes no modificó la respuesta al tratamiento. En cambio, el 29 % de los pacientes que presentaban la asociación de síntomas B con MM > 30 % tuvieron una SLF a los 6 años significativamente más baja de 62 %, al compararlo con la SLF de 90 % presentada por el resto de los pacientes sin esta combinación de FP ( $P = 0,03$ ).

Respuesta al tratamiento: 107 pacientes (85 %) obtuvieron RC después de los 6 ciclos de híbrido y radioterapia. En 3 de 6 pacientes en RP > 50 % se obtuvo RC posterior a la aplicación de radioterapia. Tres pacientes (2 %) tuvieron progresión inicial y murieron a corto plazo. Trece pacientes (12 %) recayeron y sólo la mitad fueron rescatados con diferentes esquemas (MINE-ESAP), el resto progresó y murió. Trece pacientes (12 %) con RP < 50 % salieron del protocolo, de los cuales 11 progresaron sin poder ser rescatados.

El promedio de seguimiento fue de  $5,6 \pm 3,82$  años (rango 1-10). Las curvas de ST y de

SLF a los 5 y 10 años fueron, para ST de 87 % y 76 %, y para SLF 77 % y 62 %, respectivamente.

Todos los pacientes con EV inicial (63 %) o enfermedad residual, recibieron radioterapia a ZA hasta una dosis máxima de 3000 cGy. Ningún paciente falleció por el tratamiento durante la fase de inducción.

Toxicidad: Se observó toxicidad hematológica en el 10 % de los pacientes, todos mayores de 55 años. En los primeros años se pospuso el inicio del ciclo por 15 días, posteriormente al haber disponibilidad de factores estimulantes de colonia, reiniciamos los ciclos a pesar de tener 1500 granulocitos/mm<sup>3</sup>, usando factores (Leucomax<sup>®</sup>) 5 mg x kg x día x 6 dosis hasta valores > 2 500 granulocitos/mm<sup>3</sup>.

Complicaciones infecciosas como neutropenia febril en 15 %, Herpes zoster en 10 % y hepatitis B en 3 % de los pacientes, respectivamente.

Segundas neoplasias aparecieron en 5 pacientes (4 %). Tres desarrollaron síndrome mielodisplásico (SMD) a los 2, 5 y 6 años de finalizado el tratamiento, los cuales no se incluyeron para los cálculos de riesgo de segunda neoplasia. Uno de ellos desarrolló leucemia mieloide aguda (LMA) un año después y, otro fue sometido a trasplante de médula ósea por su SMD, ambos murieron a corto plazo. Un paciente desarrolló LMA a los 6 años fuera de tratamiento y en RC.

El único tumor sólido observado fue un cáncer de esófago en un paciente de 30 años de edad después de 6 años del tratamiento combinado Qt. + Rt. (manto Rt. 4500 cGy).

Otras complicaciones fueron nódulo tiroideo en 5 pacientes (4 %), de los cuales 2 no habían recibido radioterapia. Un paciente desarrolló infarto del miocardio y otro insuficiencia cardíaca congestiva, ambos en relación con el tratamiento.

## DISCUSIÓN

En los últimos 10 años diversos investigadores han publicado varios criterios para definir la enfermedad de Hodgkin avanzada. En la presente serie de 126 pacientes tratados por enfermedad de Hodgkin los criterios que establecimos como desfavorables y de mal pronóstico fueron para los EC II-B y III-A, los pacientes debían tener  $\geq 3$  FP, aparte de los casos en EC III-B y IV.

En la literatura se han utilizado varios criterios. Así, Connors y col.<sup>(19)</sup>, clasifican los EC I-B, II-A o B con enfermedad voluminosa, y III-A o B como estadios desfavorables; entretanto que Klimo y Connors<sup>(6)</sup> incluyen los EC II-A o B y III-A como desfavorable sólo si se acompañan de  $\geq 4$  nódulos esplénicos detectados por TAC o ecosonograma. El Grupo Cooperativo Alemán para estudio de enfermedad de Hodgkin (GHSG) considera estadios avanzados el EC II-B con MM  $> 30\%$ , enfermedad extraganglionar contigua o infiltración esplénica.

En nuestro material, 26 pacientes estaban en EC II-B (los cuales el 50 % tenían MM  $> 30\%$ , síntomas B, y otros FP). No observamos diferencias significativas en las curvas de supervivencia entre los pacientes agrupados por la presencia de  $\geq 3$  FP con los que presentaban  $\leq 2$  FP. En cambio, los pacientes que presentaban la asociación de MM  $> 30\%$  con síntomas B, la SLF a los 6 años fue de sólo 62 %, mientras que los pacientes, sin esta combinación de factores de riesgo, la SLF fue de 90 %, una diferencia altamente significativa ( $P = 0,03$ ). Este hallazgo ha sido también encontrado por otros autores<sup>(16)</sup>.

Los resultados del presente trabajo de RC, ST y SLF son comparables a los obtenidos por otros investigadores usando combinaciones de híbridos MOPP/ABV, tales como el de Klimo y col.<sup>(6)</sup>, Glick y col.<sup>(8)</sup>, o las combinaciones de

COPP/ABV usada por Spector y col. en Brasil<sup>(20)</sup>, o por Báez y col. en Nicaragua en niños<sup>(21)</sup>. Los estudios con MOPP/ABV y COPP/ABV ofrecen resultados similares en RC, SLF y ST con menor toxicidad a largo plazo para este último esquema.

Los nuevos esquemas como BEACOP nivel básico o con escalamiento de dosis han obtenido RC de 88 % y 95 % y de SLF de 81 % y 89 %, respectivamente. Manteniendo la asociación de Rt. de consolidación a sitios de EV inicial o enfermedad residual<sup>(22)</sup>. El protocolo Stanford V diseñado por el grupo de la Universidad de Stanford<sup>(11)</sup> es de corta duración, y a diferencia de los otros esquemas híbridos se administra sólo una vez por semana durante 3 meses. Tiene una ST y SLF de 93 % y 89 %, respectivamente. Resultados similares fueron presentados por el Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG)<sup>(23)</sup>. Actualmente se realizan estudios multicéntricos comparando los esquemas Stanford V con ABVD<sup>(24,25)</sup>.

La toxicidad de nuestro estudio fue moderada; se presentó pancitopenia en el 10 % de los pacientes, todos mayores de 55 años. Sólo en estos pacientes hubo necesidad de retrasar los ciclos 15 días y de administrar factores estimuladores de colonias. La edad mayor de 45 años y la infiltración de la médula ósea fueron los factores pronósticos más importantes que influyeron sobre la ST en forma similar a otras series<sup>(26)</sup>. Ningún paciente murió por toxicidad aguda durante la administración del tratamiento.

La incidencia de segundo tumor entre los sobrevivientes seguidos por más de 5 años excede 10 o más veces la incidencia de neoplasia primarias de la población general. Constituye (aparte de la enfermedad de Hodgkin) la causa más importante de muerte en los sobrevivientes de largo tiempo. Nuestros resultados muestran un RR de segunda neoplasia elevado de 10,4, aun mayor que 6,4 observado por Hancock y col.<sup>(27)</sup>, o por Swerdlon y col.<sup>(28)</sup>. Los tumores más frecuentemente reportados (cáncer de

pulmón y linfoma no Hodgkin<sup>(29)</sup> no se observaron en nuestro estudio.

El alto riesgo de desarrollar segundas neoplasias, ha estimulado la búsqueda de anomalías genéticas predisponentes. Se han estudiado mutaciones del gen p53. Nichols<sup>(30)</sup>, en un grupo de 52 pacientes con enfermedad de Hodgkin que desarrollaron una o más neoplasias subsiguientes, no encontró alteración de p53. Hasta ahora no se han demostrado ningún factor genético que explique la mayor frecuencia de segundos tumores.

El RR de leucemia secundaria de 197 es similar a los valores publicados previamente<sup>(27)</sup>. El riesgo de leucemia aumenta hasta por 14 veces<sup>(31)</sup>, con la asociación de mostaza nitrogenada y procarbazona administrada en 6 ciclos, y en forma similar con el uso de epipodofilotoxinas<sup>(32)</sup>. No ocurre así cuando se asocia a la quimioterapia la radioterapia. En la base de datos internacional para enfermedad de Hodgkin, Henry-Amar y col.<sup>(33)</sup>, demuestran que

no hay aumento del riesgo de leucemia aguda después de la radioterapia (localizada RR 1,0; regional RR 1,2; campo extendido RR 1,3). Sin embargo, cuando a la quimioterapia MOPP se asocia radioterapia a campo extendido (supra e infradiafragmático) el RR de leucemia aumenta de 2,2 (campo en manto) a 9,0 (campo extendido)<sup>(34)</sup>.

No se presentaron complicaciones pulmonares como ha sido observado por otros grupos con alta mortalidad. Dos pacientes menores de 35 años que habían recibido radioterapia en el mediastino, uno presentó infarto del miocardio y el otro hizo insuficiencia cardíaca congestiva.

En conclusión, el esquema de Qt. híbrido es de fácil empleo, de poca toxicidad inmediata, y proporciona buenos resultados en pacientes con enfermedad de Hodgkin con factores pronósticos desfavorables. Sin embargo, la alta incidencia de segundas neoplasias observada a largo plazo nos ha obligado a discontinuar su uso.

---



---

## REFERENCIAS

1. De Vita VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med* 1980;92:587-595.
2. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamicyn, bleomicyn, vinblastine and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-259.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating noncross resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease: A report of 8 year results. *Ann Intern Med* 1986;104:739-746.
4. Canellos GP, Anderson JR, Propert K, Nissen N, Cooper M, Henderson E, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-1484.
5. Goldie JH, Coltman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors spontaneous mutation rate. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1727-1733.
6. Klimo P, Connors JM. An update on the Vancouver experience in the management of advanced Hodgkin's disease treated with the MOPP/ABV hybrid program. *Semin Hematol* 1988;25:(Suppl 2):30-34.
7. Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, Bonfanti V, Sanini M, De Vizzi L. Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease. Ten year results. *J Clin Oncol* 1996;14:1421-1430.

8. Glick J, Young M, Harrington D, Schilsky L, Beck T, Neiman, et al. MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease significantly improves failure free and overall survival: The 8 year results of the inter group trial. *J Clin Oncol* 1998;16:19-26.
9. Sieber M, Reuffer U, Tesch H. Rapidly alternating COPP + ABV + IMEP (CAI) is equal effective as alternating COPP + ABVD (CA) for Hodgkin's disease: Final results of two randomized trials for intermediate (HD5 protocol) and advanced (HD6 protocol) stages. *Leuk & Lymphoma* 1998;12:132-138.
10. Tesh H, Sieber M, Diehl (GHSG). Treatment of advanced stage Hodgkin's disease. *Oncology* 2001; 60:101-109.
11. Horning SJ, Rosenberg SA, Hoppe RT. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: An update. *Ann Oncol* 1996;Suppl 4:105-108.
12. Josling A, Reiser M, Rueffer U, Salzberger B, Diehl V, Engert A. Treatment of primary progressive Hodgkin's and aggressive Non-Hodgkin's lymphoma: Is there a chance for cure. *J Clin Oncol* 2000;18:332-339.
13. Cortelazzo S, Rambaldi A, Rossi A, Oldani E, Ghielmini M, Benedetti, et al. Intensification of salvage treatment with high-dose sequential chemotherapy improves the outcome of patients with refractory or relapsed aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2001;114:333-341.
14. Carbone P, Kaplan H, Mushoff K, Smithers D, Tubiana M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
15. Montoto S, Camós M, Lopez-Guillermo A, Bosch F, Cervantes F, Bladé J, et al. Hybrid chemotherapy consisting of cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisona, doxorubicin, bleomycin and vinblastine (C-MOPP/ABV) as first line treatment for patients with advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 2000;88:2142-2148.
16. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factor project on advanced Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 1998;339:1506-1514.
17. Kaplan GL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Ann Stat Assoc* 1958;53:457-463.
18. Capote Negrín L, Registro Nacional de Cáncer Ministerio de Salud y Desarrollo Social Venezuela 1999.
19. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engbert H. Hodgkin's lymphoma: New approaches to treatment En: Mc Arthur JR, Schechter GP, Schrier SL, Bajus JL editores. *ASH Education Program Book*. Washington D.C.: WB Saunders Co.; 1998.p.274-295.
20. Spector N, Costa MA, Pulcheri W, Salgado RC, Nucci M, Andrade, et al. C-MOPP/ABV yield good results in a public hospital population with Hodgkin's disease in Brasil. *Cancer* 1993;71:2823-2827.
21. Báez F, Ocampo E, Conter V, Flores A, Gutierrez T, Malta A, et al. Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP/ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol* 1997;8:247-250.
22. Diehl V, Franklin J, Hasenclever D, Tesch H, Pf Reundschuh M, Lathan B, et al. BEACOPP a new dose – escalated and accelerated regimen is as least as effective as COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma interim report from a trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:3810-3821.
23. Horning S, Williams J, Bartlet N, Bennett J, Roppe R, Neuberg D. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease. Eastern Cooperative Oncology group pilot study E 1492, *J Clin Oncol* 2000;18:972-980.
24. Cleto S, Avilés N, Neri N, García J, Díaz Maqueo J. A controlled trial comparing EBVD versus modified Stanford V program in previously untreated patients with advanced Hodgkin's disease. Abstract of the 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec 2000, San Francisco Ca.
25. Sweetenham J, Smith P, Mac Millan A, Cunningham D, Hoskin P, et al. Stanford V versus ABVD for adult patients with advanced Hodgkin's disease preliminary results of a randomized phase II trial from BNLI. Abstract of the 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, Dec 2000 San Francisco Ca.
26. Glimelius B, Enblad G, Kälkner M, Gutavsson A, Hakobsson M, Brane Högl, et al. Treatment of Hodgkin's disease: The Swedish national care program experience. *Len Lymphoma* 1996;21:71-78.
27. Hancock Steven L. Secondary neoplasm's after Hodgkin's disease. Educational Book. *Am Soc Haematol San Francisco Ca*. 2000:212-218.
28. Swerdlon AJ, Douglas AJ, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, Bennett MH, Mac Lennau KA. Risk of second primary cancer's after Hodgkin's disease by type of treatment: Analysis of 2 846 patients in the British National Lymphoma Investigation *BMJ*

- 1992;304:1137-1043.
29. Van Leeuwen FE, Somers R, Taal BG, Van Heerde P, Coster B, Dozeman T, et al. Increased leukemia risk, lung cancer, non-Hodgkin's lymphoma and leukemia following Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1046-1058.
  30. Nichols KE, Levitz S, Shannon KE. Heterozygous germline ATM mutations do not contribute to radiation associated malignancies after Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1999;17:1259-1266.
  31. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1990;322:7-13.
  32. Van Leeuwen FE, Chorus AMJ, Van den Belt-Dusebout AW, Hagenbeek A, Noyan R, Van Kerkhoff, et al. Leukemia risk following Hodgkin's disease: Relation to cumulative dose of alkylating agents, treatment with teniposide combination, number of episodes of chemotherapy and bone marrow damage. *J Clin Oncol* 1994;12:1063-1073.
  33. Henry-Amar M, Dietrich PY. Acute leukemia after the treatment of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993;7:369-387.
  34. Andreu JM, Ifrah N, Payen C, Fermanion J, Coreas Y, Flaudrin G. Increased risk of secondary acute non lymphocytic leukemia after extended field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1990;7:1148-1154.