

11209.

2. ej 24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

LAPAROTOMIA EXPLORADORA PROTOCOLIZADA PARA LA DETERMINACION
DEL ESTADIO EN EL LINFOMA DE HODGKIN

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE CIRUJANO GENERAL

PRESENTA:

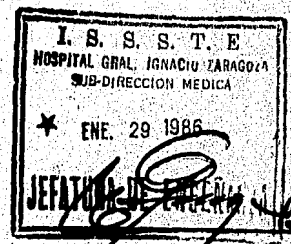
DR. MICHAEL THOMAS DELANO FRIER

ASESORES:

DR. ROBERTO GUILLEN

DR. HECTOR ACOSTA M.

Handwritten signature



MEXICO, D.F. - OCTUBRE DE 1985

FALLA DE ORIGEN

Handwritten signature



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

I.	ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA	pag. 1
II.	ORIGEN CELULAR DEL LINFOMA DE HODGKIN	pag. 2
III.	PATOLOGIA	pag. 3
IV.	CUADRO CLINICO	pag. 3
V.	HISTORIA NATURAL DEL LINFOMA DE HODGKIN	pag. 4
VI.	DIAGNOSTICO Y ESTADIO DEL LINFOMA DE HODGKIN	pag. 6
VII.	LAPARATOMIA PARA DETERMINAR ESTADIO DEL LINFOMA	pag. 8
VIII.	EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA DESPUES DE LA LAPARATOMIA PROTOCOLIZADA	pag. 12
IX.	ANORMALIDADES INMUNOLOGICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN	pag. 13
X.	TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN	pag. 14
XI.	TESIS	pag. 14
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	pag. 27

LINFOMA DE HODGKIN.

ETIOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas son la séptima causa de muerte por cancer en los EUA. Aproximadamente 30 000 nuevos casos de linfoma ocurrieron en 1980, de los cuales el 24% fue debido a linfoma de Hodgkin. Por razones aun inexplicadas, la incidencia de los linfomas parece incrementarse cada año.

Hay una curva de incidencia bimodal en la enfermedad de Hodgkin en países económicamente desarrollados. Correa y Oconnor reconocieron que en países subdesarrollados hay una incidencia baja de esta enfermedad, pero por debajo de los 15 años de edad es mayor la incidencia que en países desarrollados, con un aumento leve en la juventud y estado adulto (1). En estos países es más común el tipo histológico de depresión linfocitaria y de celularidad mixta en la edad pediátrica, que es diferente a los hallazgos de las ciudades económicamente desarrolladas.

La etiología de los linfomas es aun desconocida. Mc Mahon ha postulado que el pico de incidencia dual en la enfermedad de Hodgkin es compatible con la hipótesis de que esta enfermedad es un resultado de dos procesos etiológicos: un agente biológico de baja infectividad que causa la enfermedad en los adultos jóvenes, y un mecanismo similar a los otros linfomas en los grupos de mayor edad (2). Una explicación alternativa es de que estos datos son una reflexión de una variación en la respuesta del huésped a un mecanismo etiológico. Hay un aumento en el riesgo de linfoma de Hodgkin a medida que aumenta el nivel educacional. La razón para esto es desconocida.

La naturaleza potencial del factor infeccioso ha sido un tópico de discusión desde su descripción inicial. El Mycobacterium Tuberculosis fue tomado como factor etiológico por que había gran incidencia de tuberculosis aunado al linfoma de Hodgkin. La idea fue tomada seriamente por Sternberg en 1898, y por otros (3,6). Desde entonces, ha habido considerable evidencia epidemiológica sobre la etiología infecciosa, particularmente de un virus. Ha habido un número de estudios en los cuales se propone que hay un aumento en el riesgo de esta enfermedad con la mononucleosis infecciosa (4,5). Se ha notado un aumento pequeño pero consistente en la incidencia de linfomas despues de mononucleosis infecciosa en grupos estudiados a largo plazo. Esta relación etiológica ha sido propuesta por la identificación de las células de Reed Sternberg en los ganglios linfáticos de las biopsias tomadas de pacientes con mononucleosis infecciosa. La relación etiológica entre el virus de Epstein Barr y la mononucleosis infecciosa incitó a los investigadores a buscar títulos elevados de anticuerpos contra EPV en pacientes con linfoma de Hodgkin. No se ha encontrado ninguna relación a este

Hay ciertas similitudes entre la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad por injerto en el huésped que llevaron a Kaplan y Smithers a especular que el proceso de la enfermedad podría incluir una interacción entre linfocitos normales y células neoplásicas antigénicamente diferentes (9). Order y Hellman siguieron este camino sugiriendo que los linfocitos T podrían estar infectados por uno o varios virus los cuales alterarían su antigenicidad (59). Las células T no involucradas reaccionan en contra de estas células alteradas, resultando en una respuesta anti inmune similar a la de injerto y huésped. De Vita sugirió un papel activo de las células B comparandolas a una guerra civil entre linfocitos (60).

Cualquiera que sea la patogenia, la enfermedad de Hodgkin tiene un número de características que requieren explicación. Estas incluyen: la distribución axial de los ganglios linfáticos, gran cantidad de linfocitos no malignos y eosinófilos entremezclados con células malignas, hiperplasia linfoide frecuente que precede o es adyacente a la enfermedad, y una depleción de la inmunidad mediada por células.

Hay evidencia convincente de que los virus son una causa de otros tipos de linfomas en roedores, aves, gatos y vacas (61,62)

En el momento actual no es posible distinguir entre las tres posibles alternativas en la etiología: una relación etiológica verdadera entre los virus y el linfoma de Hodgkin, una contaminación del cultivo por virus, o la explicación más creíble, que es, infección por un virus in vivo o expresión de un virógeno después de que las células han sido alteradas por transformación maligna.

Ha habido otras interesantes y aun inexplicables observaciones como son el aumento en el riesgo de adquirir la enfermedad de Hodgkin en pacientes amigdalectomizados, apendicectomizados, y la asociación de esta enfermedad con antígenos HLA (63,64).

Una influencia hereditaria en la incidencia de linfomas es sugerida por la mayor incidencia en pacientes con enfermedades de deficiencia inmunológica hereditaria, y por el aumento pequeño en la incidencia en familias de pacientes con alteraciones inmunológicas (65).

ORIGEN CELULAR DEL LINFOMA DE HODGKIN

La célula de origen de esta enfermedad es aun incierta pero puede derivar de un linfocito T, o una célula de la línea de los macrófagos (59,60,66,67). Células de pacientes con linfoma de Hodgkin han sido crecidas en cultivos de tejidos (68,69). Estas células frecuentemente son binucleadas, y semejan la característica de la célula de Reed Sternberg. En cultivos están generalmente rodeadas en forma de roseta por linfocitos T, son aneuploides, una característica de malignidad. Cuando implantadas a ratones inmunodeprimidos, producen tumores

(70,71). También se ha visto que fagocitan y poseen receptores de superficie para el fragmento FC de inmunoglobulinas y complemento C3b.

Todos estos hallazgos son más característicos de células derivadas de la serie monocito histiocito, que de los linfocitos T, lo cual da soporte a la tesis de que el linfoma de Hodgkin es un linfoma histiocítico verdadero.

PATOLOGIA

La primera descripción de esta enfermedad fué hecha por Thomas Hodgkin en 1832 en su trabajo titulado APARIENCIA MORBIDA EN ALGUNAS GLANDULAS ABSORBENTES Y EL BAZO. Desde entonces un número importante de publicaciones han sido escritas. El diagnóstico del linfoma de Hodgkin solo puede ser hecho con biopsia de los ganglios afectados y estudio con microscopio de luz. La biopsia con aguja puede sugerir el diagnóstico, pero no hay suficiente tejido para determinar subtipo histológico, y el porcentaje de error es alto. Un estudio cuidadoso de un número importante de casos en protocolo ha mostrado que aún los patólogos más experimentados tienen desacuerdos en el 6% de los casos en cuanto a malignidad de los ganglios estudiados.

El linfoma de Hodgkin es único entre los cánceres porque el tumor palpado por el médico contiene linfocitos normales, células plasmáticas, estroma fibroso del ganglio linfático y solamente una pequeña parte con células de Reed Sternberg, características de esta enfermedad. Si no se encuentran estas células, el diagnóstico será hecho raramente, aunque dichas células no son patognomónicas del linfoma ya que se han encontrado en pacientes con EPV y CA de mama (72,73).

Una vez hecho el diagnóstico histopatológico es importante ver de qué subtipo histológico es el linfoma. Rye fué quien hizo la última clasificación en la cual dividió al linfoma en 4 subtipos: predominio linfocítico, celularidad mixta, esclerosis nodular, y depresión linfocitaria.

CUADRO CLINICO

El 80% o más de los pacientes adultos con linfoma se presentan al médico con adenopatía superficial. La adenopatía es generalmente indolora, indurada, y generalmente en el cuello. Puede haber sido detectada por el paciente, pero en ocasiones es detectada en un examen general.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, aunque el 40% de los pacientes con linfoma de Hodgkin pueden tener alguna combinación de fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso o prurito, siendo la fiebre el síntoma más común de presentación (15,16). La adenopatía tiene un promedio de presentación de 5 meses antes de haber hecho el diagnóstico. La presentación de adenopatía axilar o inguinal es infrecuente en el

linfoma de Hodgkin, siendo mas importante a nivel cervical. El anillo de Waldeyer es infrecuente localización.

La duración de los signos y síntomas, pérdida de peso inexplicable mayor de 10%, y una historia familiar de afectaciones como mononucleosis infecciosa y desórdenes inmunológicos deben ser anotados. Durante la exploración física se debe determinar el tipo de induración de ganglios linfáticos, tamaño, sitio, presencia de esplenomegalia.

La adenopatía mediastinal se presenta en el 50% de los casos de linfoma de Hodgkin, siendo mayor en mujeres jovenes. No ha sido determinado qué tan frecuente es la invasión del timo en el linfoma de Hodgkin.

La presentación abdominal del linfoma de Hodgkin es común, frecuentemente involucrando ganglios retroperitoneales, o tejidos linfáticos de intestino u otros órganos, y sitios de drenaje mesentérico. Los pacientes con linfoma abdominal generalmente presentan masa indolora, descubierta en la exploración física, o dolor asociado con masa abdominal. Algunos pacientes presentan solamente esplenomegalia. Es difícil palpar adenopatía abdominal en pacientes con esta enfermedad.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin de presentación abdominal generalmente presentan síntomas de pérdida de peso y diaforesis nocturna, con fiebre, y el diagnóstico será con laparatomía la cual se usa para el diagnóstico de fiebre en estudio.

El síndrome de compresión de la vena cava superior es frecuente en los linfomas en estadios avanzados, pero raro en los estadios iniciales.

El linfoma de Hodgkin es considerado por la mayoría de ser unifocal en origen, y posteriormente se disemina por contiguidad afectando ganglios linfáticos adyacentes. Si continúa la enfermedad hay extensión a órganos adyacentes o invasión por via hematogena al bazo, médula osea, hígado, huesos y otros órganos.

Los dos sitios mas comunes de adenopatía en esta enfermedad son la cervical y retroperitoneal (19). Es más común encontrar adenopatía cervical izquierda que la derecha, y mas frecuentemente asociada a adenopatía retroperitoneal.

HISTORIA NATURAL DEL LINFOMA DE HODGKIN

Estudios recientes sugieren que la evolución histológica ocurre con pérdida progresiva de linfocitos. La enfermedad de Hodgkin empieza probablemente como variedad de predominio linfocítico o la fase celular de esclerosis nodular. La evolución del aspecto histológico en la esclerosis nodular ha mostrado que es evolutivo con depleción progresiva de linfocitos, y aumento en el número de células malignas (22). Esto ocurre con variaciones en la velocidad de dichos cambios de celularidad,

bajo la influencia de factores aún desconocidos del huésped. Los pacientes que se presentan con subtipo de predominio linfocítico, han tenido cambios y se ha visto que evolucionan a celularidad mixta y subsecuentemente a depleción linfocitaria a medida que el tumor avanza de estadio a estadio. Es por ejemplo, muy raro que un paciente tenga subtipo de predominio linfocítico en la autopsia. Es factible que los pacientes que se presentan con subtipo de depresión linfocitaria con una evolución muy rápida de la enfermedad. Esto es probable en los pacientes con sintomatología de fiebre, pérdida de peso, ganglios retroperitoneales e histología de depleción linfocitaria.

También se ha visto retroceso en el subtipo histológico después de tratamiento satisfactorio. Pacientes con histología de depresión linfocitaria, con periodos de remisión prolongados de enfermedad después de tratamiento han tenido subtipos de predominio linfocítico en biopsias tomadas en la recurrencia, lo cual sugiere pronóstico favorable, y regresión de la enfermedad bajo tratamiento adecuado.

Ya que la histología esta correlacionada con el estadio (predominio linfocítico y esclerosis nodular son más frecuentes en el estadio I y II) y propensidad para invasión vascular, y también que el estadio está correlacionado con la función inmune, una probable evolución del linfoma de Hodgkin puede ser constituida como sigue (15,23,24):

Generalmente empieza como unifocal de un ganglio linfático en el area cervical o retroperitoneal, en respuesta a un estímulo no conocido, pero probablemente un agente infeccioso. Las células malignas, Reed-Sternberg, o su variedad mononuclear, aparecen en la minoría y generalmente estan rodeadas por linfocitos normales, macrófagos, y células plasmáticas, o en caso de esclerosis nodular, por una reacción inflamatoria fibrótica más intensa. El crecimiento inicial del ganglio linfático está dado por hiperplasia reactiva de las células normales y de crecimiento de tejido fibroso. La diseminación ocurre a ganglios linfáticos adyacentes por los canales linfáticos normales. El grado de diseminación está determinado por factores del huésped aún no identificados, y acompañados por grandes variables de velocidad de alteración en la arquitectura del ganglio linfático, una gradual depleción de linfocitos, y a medida que la relación de células tumorales sobre células normales aumenta, síntomas de fiebre, sudoración, prurito, pérdida de peso, y una tendencia a invasión hematogena por células malignas ocurre. En algún momento, la masa tumoral se vuelve visible o palpable y ofrece un prospecto para diagnóstico. Dependiendo de en donde es interrumpido el proceso, los pacientes pueden presentarse con el médico con enfermedad temprana, con histología favorable, sin síntomas, un sistema inmune relativamente intacto, o presentarse con una enfermedad avanzada y su histología desfavorable, síntomas floridos, sistema inmune afectado.

Actualmente es posible detener la progresión de la enfermedad en todos sus estadios de evolución histológica, inmunológica y clínica, sea con tratamiento local con radioterapia o quimioterapia, o ambos, y revertir

las anomalías mencionadas anteriormente. Si el tratamiento falla, la enfermedad progresa a otros ganglios linfáticos y órganos, los síntomas se vuelven más comunes y se asocian con caquexia, la cual está fuera de proporción en relación al volumen visible del tumor. La función inmunológica se deteriora y aparece linfocitopenia periférica. El paciente se vuelve muy vulnerable a las infecciones, ya sea como consecuencia de la enfermedad o por el impacto negativo del tratamiento sobre médula ósea o función orgánica, y el paciente generalmente muere a consecuencia de procesos infecciosos.

Una serie aislada de pacientes no tratados reportados por Craft en 1941 nos lleva a creer que el curso del paciente con linfoma de Hodgkin no tratado, sin importar el estadio, es corto, medido en 1 o 2 años (25). En esta serie la media de supervivencia fue menor de 1 año y la mayoría de los pacientes murieron a los 2 años con menos del 5% vivos a los 5 años.

Con el advenimiento de tratamiento moderno, los pacientes con linfoma de Hodgkin generalmente son tratados en algún estadio de la enfermedad, y la historia natural es interrumpida y ocasionalmente el tratamiento es efectivo para controlarla.

La diseminación primeramente fue sospechada de ser por contigüidad por Gilbert (17,18). Dos procedimientos diagnósticos han aumentado nuestro conocimiento sobre la historia natural del linfoma de Hodgkin. El desarrollo de la linfografía pedía bilateral en los 60s fue el primer estudio que logró determinar el estado de los ganglios linfáticos retroperitoneales, y el segundo método fue la laparatomía protocolizada para determinar el estadio de la enfermedad, introducida por el grupo de Stanford, con lo cual se logró detectar tumores no sospechados con otros métodos diagnósticos.

DIAGNOSTICO Y ESTADIO DEL LINFOMA DE HODGKIN.

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin se hace por medio de biopsia de un ganglio linfático aumentado de volumen. Ocasionalmente, es necesario tomar múltiples biopsias para el diagnóstico adecuado, ya que se puede haber tomado un ganglio con hiperplasia reactiva adyacente a un ganglio que sí contenga linfoma (26).

La primera clasificación para determinar el estadio del linfoma de Hodgkin fue desarrollada por Peters y cols. (27). Dividió a los pacientes en tres categorías indicadas por números romanos. El estadio I y II incluían a los pacientes con tumor localizado tratado a base de radioterapia. El estadio III incluía a pacientes con gran extensión en la afectación de ganglios linfáticos, y además invasión a órganos extralinfáticos. Esta clasificación fue modificada en los 60s para poder delinear quienes eran los pacientes que podrían beneficiarse más con la radioterapia (28). La modificación incluyó una categoría IV para

pacientes que tenían enfermedad diseminada extralinfática. Este sistema ha sido utilizado y aceptado desde la conferencia de 1965 por Rye (29). Hubo una modificación subsecuente en la clasificación en dos aspectos. Primero, basados en datos terapéuticos, en los pacientes en que la enfermedad había avanzado por contiguidad a órganos adyacentes no se considera estadio IV; son clasificados por la extensión de afectación de los ganglios linfáticos seguidos por la letra E, la cual denota extensión directa (31). En segundo lugar, si el bazo está afectado se indica por la letra S. En todos los sistemas los pacientes también se clasifican con la letra A si son asintomáticos o B si son sintomáticos. Los síntomas tomados en cuenta son hipertermia mayor de 38 grados por más de 3 días, diaforesis nocturna, pérdida de peso más de 10% del peso corporal inexplicable, cambios dérmicos.

Una historia clínica y examen físico detallados son necesarios para determinar la presencia o ausencia de síntomas sistémicos, que sugieren afectación extralinfática y para catalogar adecuadamente la extensión de la enfermedad.

Las adenopatías que puedan alterar la clasificación y no se esté seguro de que sean portadoras de linfoma deben ser biopsiadas para un correcto estadio. Se deberá tomar en todos los pacientes tórax y linfografía pedía bilateral para establecer si hay o no afectación de tórax y ganglios retroperitoneales. Cuando está indicada la exploración de la médula ósea, siempre deberá ser por biopsia y no por aspiración. Esta biopsia es de importancia en pacientes sintomáticos y en aquellos con lesiones óseas, dolor óseo, hipercalcemia, o con elevada fosfatasa alcalina. También se deberá realizar gammagrafía hepática con estudio del bazo y la serie ósea metastásica nos da información de ataque extralinfático. Pero un estudio positivo o negativo no es definitivo para diagnóstico si no hay biopsia. Es de particular importancia que los sitios extralinfáticos probablemente afectados sean biopsiados ya que el estadio y el tratamiento varían considerablemente.

Recientemente se ha introducido el TAC como método paraclínico de diagnóstico en el linfoma de Hodgkin. Se han reportado resultados similares a los obtenidos con linfografía pedía bilateral. El TAC es de valía en cuanto se trata de visualizar ganglios mesentéricos o paraaórticos altos que es difícil visualizar en la linfografía pedía. Sin embargo, no se ha mostrado ser mejor en cuanto al diagnóstico en tórax. La ultrasonografía también ha sido utilizada para detectar aumento de volumen en ganglios afectados por linfoma con menor especificidad que los otros estudios.

La clasificación de Ann Arbor para el estadio de linfoma de Hodgkin, que está vigente hasta el momento actual, es la siguiente:

Estadio I Participación de una región ganglionar (I) o un órgano extralinfático (Ie).

- Estadio II Participación de 2 o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación de un órgano extralinfático (IIe).
- Estadio III Participación de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III) o afectación de un órgano extralinfático (IIIe), o del bazo (IIIz), o ambos (IIIez).
- Estadio IV Afectación difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin asociación de afectación de ganglios linfáticos. El órgano (s) deberán ser identificados por un símbolo.
- A= asintomático
B= sintomático

LAPARATOMIA PARA DETERMINAR EL ESTADIO DEL LINFOMA.

Dicho tratamiento fue desarrollado en un inicio para estudiar el patrón de diseminación y frecuencia de afectación de los diferentes sitios abdominales y fué utilizada como método de investigación (32).

Sin embargo, para que la laparatomía protocolizada sea un elemento diagnóstico adecuado deberá llevarse a cabo por personal altamente entrenado y capacitado, para así poder determinar el estadio adecuado del linfoma, y avanzar en los conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad basada en hallazgos, tipo de diseminación, ganglios más frecuentemente afectados, correlación entre sintomatología y sitios afectados, etc. La decisión de realizar laparatomía protocolizada está fuertemente relacionada al tratamiento que se vaya a dar al paciente (33).

El médico que primero haga una laparatomía y después investigue sobre el tratamiento no estará dando un servicio a su paciente, al contrario. El comité para estadio del linfoma de Hodgkin en Ann Arbor recomienda que la laparatomía y esplenectomía deberán realizarse solamente si la decisión del manejo dependía en la identificación de enfermedad abdominal (estadio III o IV) (30). Si en la laparatomía en la cual el bazo es removido y seccionado en pocos segmentos, o los ganglios paraaórticos son solamente palpados y no removidos para biopsia y estudio histopatológico por pensar que son normales, se considera un procedimiento inadecuado. Dicho procedimiento solo se justifica si se toma extremo cuidado en establecer un estadio completo (34,35,36). La laparatomía debe incluir inspección completa de los órganos intrabdominales, esplenectomía. El bazo deberá ser seccionado cada centímetro para su estudio histopatológico. El examen del hígado deberá comprender una biopsia de tamaño adecuado en cuña y tres biopsias con aguja en cada lóbulo y además biopsia de sitios que tengan apariencia de

estar infiltrados. Después de la palpación e inspección de los grupos ganglionares, una biopsia debe tomarse de los ganglios paraaórticos derechos e izquierdos, sin importar las características macroscópicas de los mismos, o su no afectación por linfografía. Se deben remover también ganglios del hilio esplénico, tronco celiaco, porta hepatis, región mesentérica e inguinal bilateral y se deberá colocar clips en sitios biopsiados. Se realizará ooforopexia en pacientes femeninos que desean evitar radiación de las gonadas durante el tratamiento. En los pacientes con linfografía positiva para ganglios retroperitoneales se debe de hacer énfasis en remover quirúrgicamente dichos ganglios para establecer adecuadamente la positividad o negatividad de los mismos. Se tomará biopsia de la cresta iliaca siempre.

El hallazgo más significativo en la laparotomía protocolizada ha sido el de que el bazo se ha encontrado positivo para enfermedad en el 50% de los casos en que clínicamente o por estudios se pensara que estaba afectado (37). Un punto más importante aún es el de que el 25% de pacientes en los cuales el bazo era de tamaño y características macroscópicas normales se encontraba afectado por linfoma en el estudio histopatológico. En muchos casos el bazo es el único órgano afectado por debajo del diafragma.

Esto sugiere invasión hematogena temprana al bazo y que posteriormente hay diseminación por contiguidad al hilio esplénico, hígado, y otros ganglios linfáticos abdominales o retroperitoneales. Finalmente, algunos sugieren que el sitio primario del linfoma de Hodgkin sean los ganglios retroperitoneales y que comúnmente no son detectados por la inaccesibilidad al espacio retroperitoneal por medios paraclínicos o clínicos. La enfermedad podría tener entonces, una diseminación anterógrada por medio del conducto torácico y fisiológicamente, involucrar ganglios linfáticos cervicales, y de allí, diseminarse en forma hematogena al bazo. Sin embargo, esta teoría no ha podido ser comprobada.

Otro hallazgo de importancia es el de que el hígado casi nunca está tomado a menos de que haya afectación del bazo. En un estudio en Ann Arbor solo estaba tomado el hígado en el 12% de los casos de afectación del bazo.

Es importante hacer notar que la laparotomía protocolizada ha revelado que los datos arrojados por los estudios de imagen, con radionúclidos del hígado han correlacionado poco con el tamaño del hígado y su función con la presencia o no de linfoma de Hodgkin en este órgano, aunque muchas evaluaciones negativas paraclínicas han sido confirmadas por la laparotomía.

Tomando en cuenta que el hallazgo de afectación hepática cambiará el manejo que se le dé al paciente con linfoma de Hodgkin, es de suma importancia tener una buena evaluación del hígado antes de iniciar algún tratamiento. No es necesario realizar una laparotomía exploradora en todos los casos para realizar una evaluación acerca de la afectación del

hígado con linfoma. Hay información clínica que ha mostrado que los pacientes afectados por linfoma en el hígado tienen las siguientes características; 1) ganglios paraaórticos altos afectados en la linfografía, 2- esplenomegalia, y 3- tipo histológico de mal pronóstico (depleción linfocitaria o celularidad mixta) (38). Estos autores refieren que con toma de biopsia por laparoscopia puede saberse la afectación o no del hígado.

Sin embargo, queda fuera del manejo ortodoxo que se debe dar al paciente con linfoma de Hodgkin en base a una laparatomía protocolizada adecuada.

Se realizó un estudio en el cual primero se tomaron biopsias hepáticas por laparoscopia múltiples y posteriormente se realizó laparatomía exploradora encontrando que de 110 pacientes estudiados con reporte negativo por biopsia por peritonoscopia solo 2 pacientes fueron positivos en la biopsia por laparatomía (39).

Generalmente los ganglios encontrados como positivos en la laparatomía son los del area paraaórtica.

Sweet y colaboradores han propuesto que el acierto de la determinación de afectación de los ganglios retroperitoneales utilizando CT scanner, ultrasonido y linfografía, es suficientemente bueno para reemplazar a la cirugía como método de determinación del estadio (41).

Un número de estudios se han realizado para determinar la frecuencia en alteración de terapéutica basados en hallazgos de laparatomía. En instituciones en las cuales la terapéutica está hecha según el estadio, esto puede ser de importancia. En 114 laparatomías sucesivas realizadas en el centro conjunto de radioterapia entre 1969 y 1971, hubo 33 pacientes en los cuales cambió el estadio, 18 con menor y 15 con mayor estadio. Utilizando los regímenes terapéuticos de entonces 40 de los 114 pacientes (35%) tuvieron su terapéutica alterada; 18 recibieron radiación a menor volumen, 10 a mayor volumen, 4 recibieron quimioterapia y 4 recibieron ambas (42,43).

Ahora bien, revisando los regímenes terapéuticos, se debe notar que los cambios en el estadio como resultado de los hallazgos en la laparatomía protocolizada generalmente no resultan en un cambio en el plan de tratamiento, especialmente si la quimioterapia es parte del plan de tratamiento. Un conocimiento profundo de las alternativas de tratamiento generalmente obviarán la necesidad para una laparatomía exploradora. Y a medida que cambian las alternativas del tratamiento y aparecen otras armas diagnósticas, el lugar de la laparatomía puede pasar a segundo término o necesitaría ser reevaluada.

En la práctica actual se requiere que después de que el estadio ha sido completado los pacientes tengan una evaluación del estadio preoperatorio y postoperatorio. Ya que la laparatomía altera el estadio frecuentemente, un número de cambios significativos ocurrirán entre el estadio clínico y postoperatorio.

En un estudio de la universidad de Stanford se revisaron 285 pacientes con enfermedad de Hodgkin no tratados, los cuales fueron sometidos a laparatomía protocolizada, encontrando los siguientes hallazgos:

Solo tres pacientes tenían involucrados los ganglios mesentéricos, en contraste con la frecuencia en que se encontraban afectados los ganglios paraaórticos, lumbares. La rareza de afectación de ganglios epitrocleares y popliteos es evidente en relación a esta enfermedad.

El bazo fue el órgano más afectado aunque no fué detectado esto en estudios preoperatorios.

Hay una frecuencia muy baja de afectación del anillo de Waldeyer y de las amígdalas. Los pulmones raramente están afectados, si no hay participación de ganglios hiliares primeramente, lo cual es una consecuencia de afectación de ganglios mediastinales (15).

Es muy rara la afectación de la pleura y siempre que esté involucrada habrá afectación de ganglios mediastinales. Es muy difícil diagnosticar linfoma en el líquido pleural cuando hay derrames.

El hígado esta raramente afectado si no hay afectación primero del bazo.

Cuando está afectada la médula osea es indicativo de enfermedad avanzada con diseminación extensa y hay generalmente sintomatología sistémica (56,57). La elevación de la fosfatasa alcalina nos puede dar una pista de que haya afectación de la médula osea.

Cuando está afectado el hueso, piel, tejido subcutáneo, mama, espacio epidural, es indicativo también, de enfermedad avanzada y habrá sintomatología florida.

COMPLICACIONES DE LA LAPARATOMIA PROTOCOLIZADA.

La laparatomía protocolizada es un procedimiento de cirugía mayor con morbimortalidad establecida. Instituciones con la mayor experiencia reportan estadísticas de mortalidad tan bajas como 0.5% (44). Más recientemente, reportes de hospitales universitarios han reportado una morbilidad del 16% y una mortalidad del 0.5% (46). La morbilidad incluye infecciones de heridas, absceso subfrénico, embolia pulmonar, úlceras de stress, sangrado de tubo digestivo alto, infecciones pulmonares, dehiscencia de herida.

En otro estudio se realizaron 107 laparatomías para estadio del linfoma de Hodgkin encontrando que no hubo mortalidad operatoria y que la morbilidad fue del 14% teniendo complicaciones menores en el 12% y 2% de complicaciones mayores (47).

LAPARATOMIA PROTOCOLIZADA Y ESPLENECTOMIA EN NIÑOS.

Dicha cirugía ha sido controversia en la edad pediátrica. Algunos autores la favorecen por el aumento en la precisión del estadio y así evitar el efecto deletéreo de la radioterapia extensa o quimioterapia prolongada. Estudios recientes del procedimiento realizado en pacientes pediátricos indican complicaciones no letales en el 8%, similares a las observadas en adultos (48). De gran importancia y preocupación es el aumento en la incidencia de infecciones severas, agudas, de rápida instalación, vistas en niños después de ser laparatomizados y esplenectomizados.

Estudios indican una incidencia de 10 a 20% con respecto a esta complicación tardía y frecuentemente letal (49,50). El riesgo de estas complicaciones aumenta a medida que la edad disminuye por debajo de 10 años de edad. Hasta que los resultados de estudios que están siendo realizados demuestren que el conocimiento de la afectación de órganos secundario a la laparatomía protocolizada en niños aumenta su sobrevida, parece prudente ser muy selectivo en el uso del procedimiento para cada paciente en la edad pediátrica.

EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA DESPUES DE LA LAPARATOMIA PROTOCOLIZADA.

La laparatomía protocolizada ha sido mencionada por muchos que por realizarse la esplenectomía los pacientes tolerarán mejor la quimioterapia y la radioterapia. Ha sido sugerido posteriormente que tal incremento en la tolerancia a la terapéutica pueda esperarse de mejorar la respuesta del paciente, y mejorar su sobrevida. Aún no hay datos concluyentes a este respecto.

Begent y Wiltshaw encontraron efectos mínimos de la esplenectomía en la tolerancia a los 3 400 a 4 000 rads administrados en el campo de Mantle (51). En contraste, Salzman y Kaplan, encontraron que la esplenectomía conllevaba a mejoría en la cuenta blanca y roja periférica, disminución del tiempo de tratamiento y mejorar la tolerancia a un curso de 4 400 rads de radiación total ganglionar (52). Sin embargo, en ese reporte la terapia fue llevada en todos los pacientes, fueran éstos esplenectomizados o no. Panettiére y Coltman sugirieron que la esplenectomía causaría que mayores dosis de quimioterapia pudieran darse en menor tiempo con recuentos hemáticos y de leucocitos mayores (53). Al principio postularon que este efecto pudiera resultar en una mejor respuesta o sobrevida entre el grupo esplenectomizado y aquellos que no tuvieran la operación (54). Estudios realizados en el instituto nacional de cancer en EUA sobre el efecto de la esplenectomía en la tolerancia a quimioterapia combinada indican que la dosis total de las drogas, el tiempo requerido para completar seis ciclos de tratamiento, y la porción de pacientes entrando y quedando en remisión completa no son

significativamente diferentes entre pacientes esplenectomizados y pacientes no operados, aunque notó que la cuenta leucocitaria y hemática siempre fue mayor posterior a tratamiento en los pacientes esplenectomizados (55).

En el tiempo actual parece que no hay evidencia de que la esplenectomía per se en pacientes sin hiperesplenismo mejore la habilidad para administrar quimioterapia, mejorar la respuesta terapéutica, o alterar la sobrevida (38). Sin embargo, la leparatocnía trate el bazo enfermo. La reducción en el campo de radiación puede evitar radiación importante a parte importante del estomago, intestino y riñón izquierdo.

ANORMALIDADES INMUNOLÓGICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN.

El defecto en la respuesta de linfocitos en la enfermedad de Hodgkin se ha demostrado que es inherente a la enfermedad y no es una secuela del tratamiento. Fucks reportó que la linfocitopenia inducida por radioterapia en un grupo de pacientes retornó a niveles normales de 12 a 112 meses despues (58).

El defecto de los linfocitos T funcional ocurre simultaneamente con la aparición de la enfermedad. Este defecto en el número de células T parece agravarse con el tratamiento, particularmente con radioterapia, y persiste un tiempo variable con la recuperación del paciente. Este defecto en células T se ha demostrado que puede persistir hasta 10 o 12 años.

Sin embargo, a pesar de este defecto de las células T, las respuestas a las pruebas dérmicas se vuelven positivas lo que indica que se necesitan pocas células T para que la reacción sea positiva.

En contraste a la alteración de la hipersensibilidad tardía, la mayoría de estudios muestran que la respuesta de anticuerpos y el número de células B son normales en todos los pacientes con linfoma de Hodgkin excepto en los casos muy avanzados, y también que la terapéutica con radioterapia y quimioterapia alteran la respuesta.

En resumen podemos decir que la función de las células B es normal en pacientes no tratados con linfoma de Hodgkin. La esplenectomía por sí sola no altera la función de estos linfocitos, pero la combinación de esplenectomía con radioterapia o quimioterapia disminuye en forma importante la función de estas células B, lo cual puede ser medido por la respuesta a varios antígenos bacterianos. Por lo tanto, la vacuna con antígeno neumocócico no se debe de utilizar en esta población que tiene susceptibilidad de infección porque no vá a ser efectiva, mas bién, puede ser dañina ya que al no haber respuesta del organismo puede inclusive, causar infecciones importantes por neumococos. Estos datos

explican el riesgo alto de sepsis en pacientes que son tratados con combinación de radioterapia y quimioterapia posterior a esplenectomía que es parte de la laparatomía protocolizada.

TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN.

En términos generales se ha establecido que en los casos en los cuales se ha catalogado como estadio I y IIa e inclusive B, el tratamiento de elección será a base de radioterapia con fines curativos en los cuales el 95% tienen remisión a 5 años.

Esto, basado principalmente en el grupo de Stanford, en el cual ha sido estudiado un gran grupo de pacientes y tratados de manera adecuada, con remisión importante de la enfermedad.

En los casos avanzados (III y IV) se considera que la quimioterapia debe de ser parte del tratamiento de elección, aunado a radioterapia.

En series grandes el éxito del tratamiento llega a ser del 50% de los pacientes con remisión a 3 años.

La quimioterapia también esta reservada para pacientes que han sido tratados con radioterapia y que tienen regresión de la enfermedad.

TESIS.

LAPARATOMIA EXPLORADORA PROTOCOLIZADA PARA LA DETERMINACION DEL ESTADIO EN EL LINFOMA DE HODGKIN

PROBLEMA

Hay dificultad para establecer con exactitud, en bases clínicas y paraclínicas el estadio del linfoma de Hodgkin.

HIPOTESIS

La laparatomía protocolizada puede utilizarse como método único para valoración exacta del estadio en el linfoma de Hodgkin.

OBJETIVO

- Determinar que la laparatomía protocolizada es un método adecuado para el diagnóstico exacto del estadio en el linfoma de Hodgkin.

- Que es un método con baja morbilidad.
- Es mejor método solo, que los demás estudios paraclínicos en conjunto para determinar el estadio en el linfoma de Hodgkin.
- La laparotomía exploradora nos dá la oportunidad de llevar a cabo tratamientos de quimio y radioterapia con precisión debido a la determinación de un estadio correcto.

JUSTIFICACION

- Tener un trabajo escrito sobre el manejo que se le dá al linfoma de Hodgkin en esta unidad hospitalaria.
- Evaluación de la bondad de la laparotomía protocolizada para determinar el estadio del linfoma de Hodgkin.
- Aunque hay mucho escrito sobre el linfoma de Hodgkin, comprobar que es mejor método la laparotomía protocolizada que los métodos paraclínicos y clínicos para determinar el estadio del linfoma de Hodgkin por debajo del diafragma.

DISEÑO

Se estudiarán los pacientes con linfoma de Hodgkin que no hayan recibido tratamiento previo, que necesitan tener definido su estadio para poder llevar a cabo tratamiento adecuado.

Se excluirán del estudio a todos aquellos que no se les haya realizado laparotomía exploradora protocolizada, que hayan tenido tratamiento previo para dicha enfermedad, o que hayan sido operados por laparotomía, encontrando linfoma de Hodgkin en órganos intrabdominales como diagnóstico histopatológico postoperatorio y que no se haya realizado laparotomía protocolizada.

Se estudiarán los antecedentes (edad, sexo, sitio de inicio de manifestaciones, resultados de la biopsia de los ganglios para determinación de la celularidad del linfoma, exámenes de laboratorio, gabinete, sitios tomados para la biopsia en las adenopatías, clasificación clínica, clasificación por laparotomía y clasificación final).

Posteriormente se determinará la diferencia en el estadio dado clínico, contra el estadio por laparotomía, y el estadio final, con lo cual se corroborará la bondad de la laparotomía protocolizada como método adecuado para la determinación del estadio correcto.

Previamente ya se ha realizado la descripción narrativa de la historia, bases inmunológicas, diagnóstico, cuadro clínico, tratamiento y

complicaciones en el linfoma de Hodgkin, basados en revisiones bibliográficas y libros de texto.

TIPO DE INVESTIGACION

Observacional, transversal, retrospectiva.

GRUPOS EN ESTUDIO

Grupo problema: pacientes con linfoma de Hodgkin no estudiados o tratados previamente.

Tamaño de la muestra: 17 pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin.
- Que no hayan sido tratados previamente.
- Que no hayan sido operados previamente por dicha enfermedad.
- Que tengan resultado clínico y por laparatomía del estadio del linfoma de Hodgkin.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin que no tengan laparatomía protocolizada.
- Que hayan sido tratados previamente con quimio o radio terapia, o cirugía previa con relación al linfoma en otra unidad.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Se estudiaron los pacientes que acudieron al servicio de Oncología del Hospital General Ignacio Zaragoza, desde 1980 a 1985, a los cuales se les diagnosticó linfoma de Hodgkin basados en resultados histopatológicos de los ganglios biopsiados, sin importar el tipo de celularidad de este.

Han sido manejados hasta el momento actual 22 pacientes de los cuales tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión para el protocolo de estudio, fueron excluidos 5 pacientes por las siguientes causas:

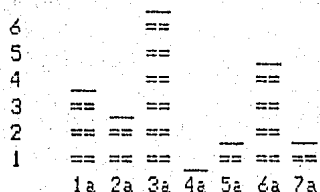
2 pacientes por haber sido tratados por laparatomía encontrando tumor en estomago y en intestino delgado respectivamente, teniendo reporte histopatológico postoperatorio de linfoma de Hodgkin, por lo que no se realizó laparatomía protocolizada, aunque estan bajo tratamiento.

1 paciente diagnosticada como linfoma de Hodgkin por biopsia, pero falleció antes de poder ser estudiada a fondo, y no se realizó laparatomía exploradora.

1 paciente por estar bajo tratamiento, pero sin haberele realizado laparatomía protocolizada.

1 paciente por haberele iniciado tratamiento de quimioterapia y radioterapia previo a su ingreso a esta unidad.

Con los datos mencionados anteriormente tenemos que entraron al estudio solamente 17 pacientes en los cuales se encontraron, segun la edad, de la manera siguiente; tres pacientes en la primera década de la vida, 2 pacientes en la segunda, 6 pacientes en la tercera, cero en la cuarta, 1 en la quinta, 4 en la sexta y 1 en la séptima. Esquemmatizando, quedaría de la siguiente manera;



DECADA

Es evidente la tendencia bimodal que tiene con respecto a la edad de aparición esta enfermedad.

Según el sexo encontramos que hubo 9 pacientes masculinos y 8 pacientes femeninos.

El lugar de origen fue en 11 casos del D.F., el resto dividido en los diferentes estados del este de la república no siendo significativos.

En relación a los antecedentes heredofamiliares y personales, no hubo ninguno que fuera de importancia para el padecimiento en si del linfoma.

Aunque se refiere que el linfoma de Hodgkin es más frecuente en sociedades económicamente mas desarrolladas, no podemos evaluar este dato ya que la población atendida en nuestra institución es de clase media y baja.

En relación a inmunizaciones, más de la mitad de los pacientes tenían 1 o más inmunizaciones, sin haberse reportado alteraciones en la respuesta a las mismas.

No hubo tampoco importancia estadística en relación a cirugías previas ya que menos del 20% de los pacientes solamente, habían sido operados de órganos que se sabe tienen algo que ver con el funcionamiento inmunológico del organismo como son las amígdalas y el apéndice.

CUADRO CLINICO

El síntoma principal por el cual acudieron los pacientes para ser estudiados como síntoma inicial fue la aparición de una tumoración, que se encontró en el 82.3% de los casos, fiebre en el 11.7%, y ataque al estado general en el 7% de los casos.

Es de hacer notar que cuando el síntoma inicial fue fiebre o ataque al estado general, había generalmente otra sintomatología presente característica del linfoma de Hodgkin, y siempre había tumoración en uno o varios sitios como podremos observar en la gráfica siguiente.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
SINTOMA INICIAL	T	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X		X	X
	F		X														X	
	A								X									
	D																	

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
TOTAL DE SINTOMAS ENCONTRADOS	T	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	F		X	X					X	X							X	X
	A								X									
	D					X	X				X					X		

T= TUMOR
 F= FIEBRE
 A= ATAQUE AL ESTADO GENERAL
 D= CAMBIOS DERMICOS

El porcentaje de pacientes asintomáticos fué del 47% y de pacientes sintomáticos fue del 53%.

En cuanto al número de cadenas ganglionares afectadas, encontramos que el 58.8% de los casos tenían solo un grupo ganglionar afectado, mientras que el 41.2% tenía uno o mas grupos ganglionares afectados por linfoma.

El grupo ganglionar mas frecuentemente tomado fué el de cuello izquierdo con 76.4%, cuello derecho 41.1%, mediastino 23.5%, axila izquierda 11%, axila derecha 5%.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
GRUPOS	CI	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			X	X		
GANGLIONARES	CD	X				X			X				X	X		X		
TOMADOS EN	M	X													X	X		X
CADA PACIENTE	AI	X															X	
	AD	X																

CI= CUELLO IZQUIERDO

CD= CUELLO DERECHO

M = MEDIASTINO

AI= AXILA IZQUIERDA

AD= AXILA DERECHA

Para realizar el diagnóstico de linfoma de Hodgkin, se tomaron biopsias de alguno de los grupos ganglionares aumentados de volumen en cada paciente, confirmando el diagnóstico en todos.

El tipo histológico mas frecuentemente encontrado fué el de celularidad mixta en el 58.8%, predominio linfocítico en el 23.5%, depresión linfocitaria en el 11% y en el 5% esclerosis nodular.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
CM			X		X	X		X	X	X	X	X	X				X
EN	X																
PL		X					X								X	X	
DL				X									X				

CM= CELULARIDAD MIXTA
 EN= ESCLEROSIS NODULAR
 PL= PREDOMINIO LINFOCITICO
 DL= DEPRESION LINFOCITARIA

Una vez realizado el diagnostico de linfoma de Hodgkin, se procedió a practicar el estudio integral de laboratorio y gabinete para establecer el estado clínico del linfoma, y para determinar el funcionamiento adecuado de diferentes órganos y sistemas.

El estudio integral en el linfoma de Hodgkin incluyo:

- Biometría hemática
- Química sanguínea
- Pruebas de coagulación
- Electrolitos
- Examen general de orina
- Pruebas de función hepática
- Recuento de linfocitos
- Determinación de cobre
- Perfil de hierro
- Tele de torax
- Tomografía pulmonar
- Urografía excretora
- Linfografía pedia bilateral
- Gammagrama hepático
- Rastreo oseo
- Scanner

En cuanto a los resultados de los exámenes de laboratorio, no hubo alteraciones de los mismos significativas en ningún paciente, que nos hicieran sospechar daño de algún órgano afectado por linfoma de Hodgkin. Sin embargo, daban la pauta para poder realizar un procedimiento quirúrgico sin contraindicaciones.

Los estudios de gabinete fueron básicos para poder determinar el estadio en bases clínicas del linfoma de Hodgkin. Sin embargo, no fué posible realizar en todos los pacientes todos los estudios mencionados.

Algunas de las causas son; hay estudios que no se realizan en nuestra institución y por lo tanto es necesario subrogarlos, y en ocasiones el costo, y lo tardado para una cita hacían que el estudio se pospusiera mucho al igual que el tratamiento del paciente. Por lo tanto, en algunos casos no se realizaron todos los estudios de gabinete.

La radiografía de torax fue patológica en casos de tumoraciones mediastinales y en algunos casos se tomó también tomografía lineal para corroborar el diagnóstico radiológico.

El gammagrama hepático al igual que la linfografía pedia bilateral fueron básicos para determinar si había afectación por debajo del diafragma, ya fuera higado, bazo, o ganglios retroperitoneales.

El rastreo oseó se tomó para buscar diseminación a huesos, lo cual es muy raro en el linfoma de Hodgkin, y que en este estudio, como veremos siempre fué negativo.

La urografía excretora se tomó para ver si había afectación del sistema urogenital por compresión extrínseca de ganglios retroperitoneales.

A continuación se muestran los resultados obtenidos de los estudios de gabinete:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
GAMMAGRAMA HEPAT. H																	
B																	
RASTREO OSEO																	
TELE DE TORAX																	
UROGRAFIA EXCRETORA																	
LINFOGRAFIA PEDIA																	
PERITONEOSCOPIA																	

□ = NO SE REALIZO

▨ = ESTUDIO NORMAL

■ = AFECTADO POR LINFOMA

H= HIGADO

B= BAZO

En este momento del estudio ya se puede realizar el estudio clínico del linfoma de Hodgkin en nuestros pacientes, ya que se tienen los datos de cadenas ganglionares afectadas por paciente, afectación o no del mediastino, y también el resultado de gabinete que reporta la afectación o no de órganos extralinfáticos y ganglios retroperitoneales por debajo del diafragma.

Reportaré el estudio clínico al cual se llegó con cada paciente basado en la clasificación de Ann Arbor que ha sido descrita en la revisión bibliográfica.

- 1- IIIAe
- 2- IIIB
- 3- IIIB
- 4- IIIA
- 5- IIIB
- 6- IA
- 7- IA
- 8- IIIBes
- 9- IA
- 10- IB
- 11- IA
- 12- IA
- 13- IIIAes
- 14- IIIA
- 15- IIB
- 16- IIIAes
- 17- IIB

Posteriormente analizaremos el estudio después de haber realizado laparatomía protocolizada.

En 16 pacientes se realizó laparatomía con incisión media suprainfraumbilical desde apéndice Xifoides hasta el pubis. En un paciente se realizó incisión paramedia izquierda suprainfraumbilical.

En todos los casos se tomó biopsia hepática en cuña, esplenectomía, toma de biopsia de ganglios retroperitoneales sugestivos de invasión tumoral. Posteriormente, marcaje con grapas del hilio esplénico, ambos polos renales, superior e inferior, y marcaje de vasos ilíacos primitivos. También se realizó marcaje en zonas de grupos ganglionares los cuales se encontraron aumentados de volumen. Posteriormente biopsia de cresta ilíaca por nueva incisión sobre espina ilíaca anterosuperior. En mujeres en edad reproductiva se realizó ooforopexia.

A continuación reportaré los hallazgos encontrados en la laparatomía protocolizada y la confirmación por histopatología de afectación de diferentes órganos.

Haré mención sobre el peso encontrado en el bazo, afectación o no del bazo, hígado, ganglios, cresta iliaca.

HALLAZGOS EN LA LAPARATOMIA PROTOCOLIZADA.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
PeB	150	125	200	125	150	160	100	125	120	250	125	100	950	100	100	425	120
Ba							■	■	■	■			■				■
Hi							■	■	■	■			■				■
Ga										■		■					■
Cr																	

PeB = PESO DEL BAZO
 Ba = BAZO
 Hi = GANGLIOS
 Cr = CRESTA ILIACA

□ = NORMAL
 ■ = AFECTADO POR LINFOMA HODGKIN

Una vez obtenidos los resultados de la laparatomía protocolizada, es necesario revisar los resultados del estadio clínico y el estadio postquirúrgico al cual se llegó. Para esto es necesario revisar las tablas anteriores, en su totalidad, para poder determinar la afectación supradiaphragmática encontrada y aumentarle a esta el hallazgo encontrado en la laparatomía, lo cual dará el estadio postoperatorio final. Los resultados obtenidos son:

ESTADIO CLINICO	ESTADIO POSTOPERATORIO	ESTADIO FINAL	
1 - IIIAe	IIAe	IIAe	<
2 - IIIB	IB	IB	<
3 - IIIB	IB	IB	<
4 - IIIA	IA	IA	<
5 - IIIB	IIIB	IIIB	<
6 - IA	IA	IA	=
7 - IA	IIIAAs	IIIAAs	>
8 - IIIBes	IIIBes	IIIBes	=
9 - IA	IIIAAs	IIIAAs	>
10 - IB	IIIBes	IIIBes	>
11 - IA	IA	IA	=
12 - IA	IIIA	IIIA	>
13 - IIIAes	IIIAes	IIIAes	=
14 - IIIA	IIA	IIA	<
15 - IIB	IIB	IIB	=
16 - IIIAes	IIIAAs	IIIAAs	<
17 - IIB	IIB	IIB	=

De los datos anotados anteriormente llegamos a la conclusión de que, con la laparatomía protocolizada, los estadios en la enfermedad cambiaron significativamente. En 7 pacientes disminuyó el estadio, en 6 pacientes se mantuvo igual el estadio y en 4 pacientes aumentó el estadio posterior a la laparatomía protocolizada. Por lo tanto, hubo:

AUMENTO EN EL ESTADIO	23.5%
DISMINUCION ESTADIO	41.1%
IGUAL ESTADIO	35.2%

Con respecto al peso del bazo, encontramos que todos los bazos mayores de 200 gramos estuvieron afectados por linfoma de Hodgkin en nuestro estudio, aunque hubo bazos de 100 gramos que también estuvieron infiltrados por linfoma.

ANALISIS

Es muy importante el cambio en el estadio del linfoma de Hodgkin después de la laparatomía protocolizada, que en nuestro estudio fue del 64%.

El factor principal en dicho cambio de estadio estuvo basado principalmente en la interpretación de los gammagramas hepáticos y la linfografía pedia bilateral.

En relación al gammagrama hepático, observamos que fue reportado como positivo para infiltración hepática por linfoma en 5 casos, y que solamente tuvo positividad corroborada por histopatología en 2 casos, los restantes fueron normales.

Otro dato interesante de analizar fue el hecho de que, en dos casos, se reportó en el gammagrama afectación del hígado sin afectación del bazo, lo cual sabemos que es extremadamente raro, ya que según la literatura, cuando el hígado está infiltrado por linfoma generalmente hay afectación del bazo en más del 90% de los casos. En ambos casos mencionados el reporte de histopatología fue de hígado y bazo normales.

Entonces, cuando se sospecho afectación hepática por gammagrama su certeza fue del 40%. Cuando se reporto el hígado normal en gammagrama su certeza fue del 100%.

El segundo factor importante en el cambio de estadio del linfoma de Hodgkin fue la linfografía pedia bilateral, en la cual observamos que cuando fue reportada como positiva para infiltración de ganglios su certeza fue del 0% en nuestro estudio. Cuando se reportó como normal, su certeza fue del 50%.

Esto nos lleva a pensar que dichos estudios sirven para orientar acerca de probable afectación por linfoma por debajo del diafragma, pero el

hecho de que sean estudios positivos no quiere decir que estan afectados por linfoma.

Este dato solo puede ser confirmado por histopatología.

En relación con el diagnóstico del estadio y el tratamiento instituido a los pacientes en nuestro estudio, podemos decir lo siguiente:

Todos los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin de nuestra unidad hospitalaria estan bajo tratamiento con quimioterapia independientemente del estadio, y ademas, 7 pacientes estan también con radioterapia.

Esto es debido a un protocolo de tratamiento mas agresivo que se está llevando en nuestra unidad para tratar de evitar las recidivas y mejorar la sobrevida.

Si no se individualiza el tratamiento a cada paciente, de acuerdo a su estadio, con ausencia o presencia de sintomas agregados, edad, etc., considero que la laparatomía protocolizada no está cumpliendo uno de sus fines primordiales que es el de poder dar a un paciente determinado, en relación a su estadio, un tratamiento específico, que pudiera excluir radioterapia, o en ocasiones quimioterapia, que sabemos aunados a esplenectomía tienen alteraciones importantes en la función inmunológica del paciente, aumentando la susceptibilidad a infecciones.

Clásicamente, se han manejado los pacientes con linfoma de Hodgkin según el estadio. Los pacientes con estadio I y IIA generalmente reciben radioterapia. Se agrega quimioterapia en caso de recidivas o cuando el estadio es III o IV.

En nuestra unidad hospitalaria, en donde se ha manejado a todos los pacientes con linfoma de Hodgkin con quimioterapia, independientemente del estadio, hemos visto que su evolución ha sido satisfactoria, teniendo que actualmente hay 16 pacientes en control y solamente 1 paciente fallecido que tenia estadio avanzado.

El valor de la laparatomía protocolizada en nuestros pacientes se limita a dar estadio evolutivo y que, en cierto momento, podría disminuir la cantidad de radiación al hipocondrio izquierdo y organos que se encuentran en dicha localización, por haber realizado esplenectomía.

Sin embargo, el objeto primordial de la laparatomía protocolizada no se esta cumpliendo debido a la falta de individualización del tratamiento. Por otro lado, el tratamiento que se ha dado a los pacientes ha sido efectivo, con buenos resultados hasta el momento actual.

CONCLUSIONES

La laparatomía protocolizada es el mejor método para poder realizar la evaluación del estadio del linfoma de Hodgkin, tomando en cuenta la afectación, o la no afectación, de los ganglios y órganos extralinfáticos por debajo del diafragma.

Los estudios de gabinete tienen fallas importantes, sobre todo, falsas positivas, por lo cual, no se debe terminar el estudio del estadio del paciente con linfoma de Hodgkin sin haber realizado laparatomía protocolizada.

La morbimortalidad fue nula en la serie de pacientes estudiados en nuestra unidad hospitalaria.

En nuestra serie estudiada, la laparatomía protocolizada no tuvo importancia como factor para decidir el tipo de tratamiento, o cambiar el ya establecido, ya que todos los pacientes están bajo tratamiento con quimioterapia, independientemente del estadio y algunos, además, con radioterapia.

El bazo puede estar afectado por linfoma de Hodgkin, sin importar el peso del mismo. Sin embargo, en todos los pacientes con bazos mayores de 200 gramos, fueron positivos para infiltración por linfoma de Hodgkin.

Aunque a nuestros pacientes se les dio un tratamiento agresivo a todos, sin tomar en cuenta la invasión del linfoma, considero que la laparatomía protocolizada debe seguir siendo, hasta el momento actual, parte esencial del estudio para valorar el estadio del linfoma de Hodgkin.

El bazo es un órgano frecuentemente afectado por linfoma de Hodgkin y no es detectado adecuadamente por métodos clínicos y paraclínicos.

El hacer la laparatomía protocolizada tiene valor en cuanto a poder relacionar el estadio evolutivo con la sobrevida, ya que sabemos que los pacientes con estadio I y II tienen mejor sobrevida (95% a 5 años), que los pacientes con estadio III y IV (50% a 3 años).

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

"B"

51. Begent RHJ, Wiltshaw E: The Effect of Splenectomy in the Haematological Response to Radiotherapy in Hodgkins Disease. *Br J Haematol* 27:331-336, 1974.
66. Bernard CW, Gallo RC, Jaffee ES, et al: Current Concepts of Leukemia and Lymphoma: Etiology, Pathogenesis and Therapy. *Ann Int Med* 85: 351-356, 1976.
39. Berreta G, Spinelli P, Rilke F et al: Sequential Laparescopy and Laparotomy Combined with Bone Marrow Biopsia in Staging HodgKins Disease.
46. Brogadir S, Fialk MA, Coleman M, Vinciguera VP, Degnan T, Pasmantier M, Silver RT: Morbidity of Staging Laparotomy in HodgKins Disease. *Am J Med* 64(3):429-433, 1978.

"C"

36. Cannon NB, Nelson TS: Staging of HodgKins Disease, a Surgical Perspective. *Am J Surg* 132:224-230, 1976.
30. Carbon PP, Kaplan HS, Musshoff K et al: Report of the Committee on HodgKins Disease Staging. *Cancer Res*: 1860-1861, 1971.
49. Chilcotte RR, Baehner RH, Hammond D: Septicemia and Meningitis in Children Splenectomized for HodgKins Disease. *New Engl J Med* 295: 798-800, 1976.
47. 107 Laparotomies for the Staging of HodgKins Disease. *Surgery* 1982.
2. Cole P, Mac Mahon B, Aisenberg A: Mortality from HodgKins Disease in the United States. Evidence for the Multiple Etiology Hypothesis. *Lancet* 2: 1371-1376, 1968.
9. Corder MP, Young RC, Brown RS et al: Phytohemagglutinin Induced Lymphocyte Transformation: The Relationship to Prognosis of HodgKins Disease. *Blood* 39(5): 595-602, 1972
10. Corder MP, Young RC, DeVita VT: Delayed Hypersensitivity in Patients with Cancer. *New England J Med* 285: 522-524, 1971
11. Correa P, O'Connor GT, Bernard CW et al: International Comparability and Reproducibility in Histologic Subclassification of HodgKins Disease. *J Nat Cancer Inst.* 50: 1429-1435, 1973.

25. Craft CB: Results with Roentgen Ray Therapy in Hodgkins Disease. Bull Staff Meet Univ Minn Hosp 11: 391-409, 1940.

"D"

44. Desser RL, Ultmann JE: Risk of Severe Infection in Patients with Hodgkins Disease of Lymphoma after Diagnostic Laparotomy and Splenectomy. Ann Int Med 77: 143-147, 1972.
67. DeVita VT, Fisher RI, Johnson R et al: Non Hodgkins Lymphoma. Cancer Med
60. DeVita VT: Lymphocyte Reactivity in Hodgkins Disease: A Lymphocyte Civil War. New Engl J Med: 801-802, 1973.
21. DeVita VT: The Role or Staging Laparotomy in Combined Modality Therapy of Hodgkins Disease: World J of Surgery 2(1): 105-107, 1978.

"E"

34. Enright LP, Trueblood HW, Nelson TS: The Surgical Diagnosis of Abdominal Hodgkins Disease. Surg Gynec Obst 130: 853-858, 1970.

"F"

35. Ferguson DJ, Allen LW, Griem ML, Moran ME, Rappaport H, Ultman J: Surgical Experience with Staging Laparotomy in 125 Patients with Lymphoma; Arch Int Med 131: 356-361, 1973.
31. Filly R, Marglin S, Castellino RA: The Ultra Sonographic Hodgkins Lymphoma. Cancer 38: 2143-2148, 1976.
58. Fuks Z, Strober S, Bobrove AM et al: Longterm Effects of Radiation on T and B Lymphocytes in Peripheral Blood of Patients with Hodgkins Disease. J Clin Invest 58: 803-814, 1976.

"G"

17. Gilbert R: La Roentgentherapie de la Granulomatose Maligne. J Radiol Elecrol 9: 509-514, 1925.
18. Gilbert R: Radiotherapy in Holdgkins Disease (Malignant Granulomatosis): Anatomic and Clinical Foundations: Governing Principles: Results. Am J Roentgenol 41: 198-241, 1939.
32. Glatstein E, Guernsey JM, Rosenberg SA et al: The Value of Laparotomy and Spenectomy in the Staging of Hodgkins Disease. Cancer 24: 709-718, 1969.

20. Glatstein E, Trueblood HW, Enright LP et al: Surgical Staging of Abdominal Involvement in Unselected Patients with Hodgkins Disease. Radiology 97: 425, 1970.
64. Graff KS, Simons RM, Yankee RA et al: HL-A Antigens in Hodgkins Disease: Histopathologic and Clinical Correlations. J Nat Cancer Inst 52(4): 1087-1090, 1974.

"H"

43. Hellmans: Current Studies in Hodgkins Disease: What Laparotomy Has Wrought. New Engl J Med 290: 894-898, 1974.

"I"

55. Ihde DC, DeVita VT, Canellos GP et al: Effect of Splenectomy on Tolerance to Combination Chemotherapy in Patients with Lymphoma. Blood 47(2): 211-222, 1976.

"J"

14. Jackson H Jr, Parker F Jr: Hodgkins Disease II Pathology. New England J Med 231: 35-44, 1944.
48. Jenkin RRT, Berry MP: Hodgkins Disease in Children. Sem Onc 7: 202-211, 1980.
33. Johnson RE: Is Staging Laparotomy Routinely Indicated in Hodgkins Disease?: Ann Intern Med 75: 459, 1971.

"K"

70. Kadim ME, Stites DP, Levy R et al: Exogenous Immunoglobulin and the Macrophage Origin of Reed-Sternberg Cells in Hodgkins Disease. New Engl J Med 299(22): 1208-1214, 1978.
37. Kaplan HS, Dorfman RF, Nelson TS et al: Staging Laparotomy and Splenectomy in Hodgkins Disease: Analysis of Indications and Patterns of Involvement in 285 Consecutive, Unselected Patients. Nat Cancer Inst Mono no. 36: 291-301, 1973.
61. Kaplan HS: Etiology of Lymphomas and Leukemia: Role of C Type RNA Viruses. Leukemia Res 2: 253-271.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

71. Kaplan HS, Gartner S: Sternberg-Reed Giant Cells of Hodgkins Disease: Cultivation in Vitro, Heterotransplantation, and Characterization as Neoplastic Macrophages. *Int J cancer* 19: 511-525, 1977
15. Kaplan HS: Hodgkins Disease. 2nd Ed. Cambridge, Harvard University Press, 1980.
19. Kaplan HS: On the Natural History, Treatment and Prognosis of Hodgkins Disease. Harvey Lectures, 1968-1969. New York, Academic Press, 1970, pp. 215-259.
9. Kaplan HS, Smithers DW: Auto-immunity and Homologous Disease in Mice in Relation to the Malignant Lymphomas. *Lancet* 2: 1-4, 1959.
62. Kawakami TG, Hull SD, Buckley DM et al: C-Type Virus Associated with Gibbon Lymphosarcoma. *Nature New Biol* 235: 170-171, 1972.

"L"

73. L Esperance ES: Experimental Inoculation of Chickens with Hodgkins Nodes. *J Immunol* 16: 37-60, 1929.
40. Levi JA, Wiernik PH: The Therapeutic Implications of Splenic Involvement in Stage III Hodgkins Disease. *Cancer* 39: 2158-2165, 1977.
68. Long JC et al: Tissue Culture Studies in Hodgkins Disease: Morphologic, Cytogenic, Cell Surface, and Enzymatic Properties of Cultures Derived from Splenic Tumors. *J Exp Med* 145(6): 1484-1500, 1977.
10. Lukes RJ, Butler JJ, Hicks ED: Natural History of Hodgkins Disease as Related to its Pathologic Picture. *Cancer* 19: 317-344, 1966.
29. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC et al: Report of the Nomenclature Committee, *Cancer Res* 26: 311, 1966.
11. Lukes RJ, Tindle BH, Parker JW: Reed Sternberg-like Cells in Infectious Mononucleosis. *Lancet* 2: 1000-1004, 1969.

"M"

45. Meeker WR, Richardson JD, West W et al: Critical Evaluation of Laparotomy and Splenectomy in Hodgkins Disease. *Arch Surg* 105: 222, 1972.

63. Milham S Jr, Hesser J: Hodgkins Disease in Woodworkers. *Lancet* 2: 136-137, 1967.
4. Miller RW, Beebe: Infectious Mononucleosis and the Empirical Risk of Cancer. *J Nat Cancer Inst.* 50: 315-321, 1973.
5. Mukos N, Davidson RJ, Withoff B et al: Infectious Mononucleosis and Hodgkins Disease; *Internat. J Cancer* 22: 10-13, 1978.
56. Myers CE, Chabner BA, DeVita VT et al: Bone Marrow Involvement in Hodgkins Disease. Pathology and Response to MOPP Chemotherapy. *Blood* 44(2): 197-204, 1974.

"N"

8. Nonoyama M, Kawai Y, Huang CH et al: Epstein Barr Virus DNA in Hodgkins Disease, American Burkitts Lymphoma and other Human Tumors. *Cancer Res* 34: 1228-1231, 1974.

"O"

59. Order SE, Hellman S: Pathologogenesis of Hodgkins Disease. *Lancet* 1: 571-573, 1972.

"P"

54. Panattiere FJ, Coltman CA, Delaney FC: Splenectomy, Chemotherapy, and Survival in Hodgkins Disease. *Arch Int Med* 137: 341-343, 1977.
53. Panattiere FJ, Coltman CA: Splenectomy Effects on Chemotherapy in Hodgkins Disease. *Arch Int Med* 131: 363-366, 1973.
27. Peters MV, Hasselback R, Brown TC: The Natural History of the Lymphomas Related to the Clinical Classification. In Zarafonetics CJD (ed): *Proceedings of the International Conference on Leukemia-Lymphoma*. Philadelphia, Lea and Febiger, 1968, pp 357-370.
42. Piro AJ, Hellman S: Laparotomy Alters Treatment in Hodgkins Disease. *Nat Cancer Inst Mono* 36: 307-311, 1973.

"R"

13. Reed DM: On the Pathological Changes in Hodgkins Disease with Special Reference to its Relationship to Tuberculosis. *Johns Hopkins Rev* 10: 133-196, 1902.

16. Rosenberg SA, Diamond HD, Jaslowitz B et al: Lymphosarcoma: A Review of 1269 Cases. *Medicine* 40: 31, 1961;
57. Rosenberg SA: Hodgkins Disease of the Bone Marrow. *Cancer Res* 31: 1733-1736, 1971.

'S'

52. Salzman JR, Kaplan HS: Effect of Splenectomy on Hematologic Tolerance During Total Lymphoid Radiotherapy of Patients with Hodgkins Disease. *Cancer* 27: 471-478, 1971.
50. Slaven R, Nelson TS: Complications from Staging Laparotomy for Hodgkins disease. *Nat Cancer Inst Monogr* 36: 457, 1973.
26. Slaughter DP, Economou SG, Southwick HW: The Surgical Management of Hodgkins Disease. *Ann Surg* 148: 705-710, 1958.
72. Steiner PE: Hodgkins Disease: Search for Infective Agent and Attempts at Experimental Reproduction. *Arch Path* 17: 749-763, 1934.
6. Sternberg C: Über eine Eigenartige unter dem Bilde der Pseudoleukämie Verlaufende Tuberculose des Lymphatischen Apparates. *Ztschr Heilk*, 19: 21-90, 1898.
12. Strum SB, Dark JK, Rappaport H: Observations of Cells Resembling Sternberg-Reed Cells in Conditions other than Hodgkins Disease. *Cancer* 26: 176-190, 1970.
22. Strum SB, Rappaport H: Interrelationships of the Histologic Types of Hodgkins Disease. *Arch Path* 91: 127-134, 1971.
41. Sweet DL, Kinnealey A, Ultmann JE: Hodgkins Disease: Problems of Staging. *Cancer* 42(2): 957-970, 1978.

'T'

7. Third National Cancer Survey, 1969 Incidence. Preliminary Report. Department of Health, Education and Welfare. Publ no (NIH) 71-128, 1971.

'U'

3. Van Rooyan CE: Recent Experimental Work on the Etiology. of Hodgkins Disease. *Brit Med J* 2: 519-524, 1934.
65. Vianna NJ, Davies JNP, Polan AK et al: Familial Hodgkins Disease: An Environmental and Genetic Disorder. *Lancet* 854-857. Oct 12, 1974.

38. Young RC, Anderson T, DeVita VT: The Treatment of Hodgkins Disease: Emphasizing Programs at the Clinical Center, National Institutes of Health. Curr Prob. Cancer 1(7): 1-29, 1977.

69. Zamecnick PC, Long JC: Growth of Cultured Cells from Patients with Hodgkins Disease and Transplantation into Nude Mice, Proc Natl Acad Sci 74: 754-758, 1977.