

11237
25
24.

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



INP

**TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD
DE HODGKIN EN PEDIATRIA**

T E S I S

QUE PRESENTAN EL

DR. FRANCISCO ANTOLIN CARRETE RAMIREZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA

Y LA

DRA. MARIA DE LOURDES VEGA VEGA
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA

México, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Abril de 1997



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TESIS:

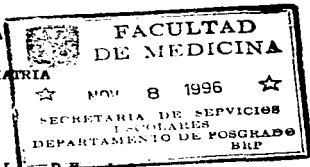
TRATAMIENTO ACTUAL DE LA
ENFERMEDAD DE HODGKIN EN PEDIATRIA


PRESENTA LA

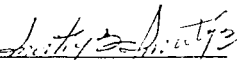
DRA. MARIA DE LOURDES VEGA VEGA

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

P E D I A T R I A M E D I C A




DR. HECTOR FERNANDEZ VARELA MEJIA
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR
TITULAR DEL CURSO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA


DR. RIGOBERTO MARTINEZ BENAVIDES
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA


DR. LUIS HUALDE NAKANDEKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y
POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA


DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
MEDICO ADESCRITO AL DEPARTAMENTO
DE ONCOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
ASRSOR DE TESIS

MEXICO, D.F. ABRIL DE 1994.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

EN PEDIATRIA

- (*) DR. ARMANDO MARTINEZ AVALOS
- (*) DR. FRANCISCO A. GARZITE RAMIREZ
- (*) DR. ROBERTO RIVERA LIMA
- (*) DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
- (*) DR. MIGUEL BOHILLA MAJANO
- (*) DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
- (*) DR. CARLOS LEAL Y LEAL
- (**) DR. JOSE RUANO AGUILAR
- (***) DRA. MA. ANTONIETA MORA TISCARERO
- (****) DRA. MA. DE LOURDES VEGA VEGA

DE LOS DEPARTAMENTOS DE:

- (*) ONCOLOGIA MEDICA
 - (**) ONCOLOGIA QUIRURGICA
 - (***) RADIOLOGIA
 - (****) MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
- INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**
MEXICO, D.F.

RESUMEN

Se estudiaron retrospectivamente 34 pacientes masculinos y 9 femeninos con Enfermedad de Hodgkin desde el 1 de enero de 1991 hasta el 28 de febrero de 1994 con enfermedad de Hodgkin con el fin de evaluar la respuesta al tratamiento con varios regimenes de quimioterapia en cualquier etapa de la enfermedad. Las modalidades de tratamiento fueron RT, RT+MOPP-ABVD, RT+MOPP-COPP, RT+MOPP y RT+MOPP/ABVD. Treinta pacientes (70%) tuvieron síntomas B y 13 no tuvieron sintomatología. Se realizó estadificación clínico quirúrgica según Ann Arbor. Seis pacientes fueron etapa I, nueve en etapa II, doce en etapa III y quince en etapa IV y uno no clasificado. Las histologías observadas fueron predominio linfocítico en dos pacientes, celularidad mixta en diecisiete, esclerosis nodular en veinte y cuatro pacientes presentaron depleción linfocitaria. Cuatro pacientes fueron tratados con RT exclusivamente, diecisiete con RT+MOPP, cinco con RT+MOPP-ABVD, cinco con RT+MOPP-COPP, y once con RT+MOPP/ABVD, un paciente fue tratado con MOPP únicamente. Hubo una recaída a RT en etapa I (25%), otro en etapa IIB, uno mas en etapa IIB y tres en etapa IVB. Para MOPP/ABVD la respuesta fue completa en el 100%, MOPP 5 recaídas en diecisiete pacientes (29%). Todos los pacientes tuvieron síntomas B con esclerosis nodular en un 50%. La conclusión es que en nuestra experiencia, los factores de mal pronóstico incluyen presencia de síntomas B, histologías como esclerosis nodular y depleción linfocitaria así como etapas III y IV: El esquema MOPP/ABVD es la mejor opción de tratamiento para las etapas avanzadas.

Palabras clave: Enfermedad de Hodgkin, niños, quimioterapia.

SUMMARY.

Thirty four boys and nine girls with Hodgkin's disease were studied between January 1, 1991 to February 28, 1994, the objective of this study was to analyze the response to treatment with different chemotherapy protocols and radiotherapy. Thirty patients had B symptoms. The clinical and surgical stadification used was the Ann Arbor staging system. Six patients were stage I, nine stage II, twelve stage III and fifteen stage IV and one non classified. The histologies often were lymphocytic predominance in two patients, mixed cellularity on seventeen, nodular sclerosis on twenty, and four patients with lymphocytic depletion. Four patients stage I received radiotherapy only, seventeen radiotherapy plus MOPP, five with radiotherapy plus MOPP-ABVD, five radiotherapy plus MOPP-COPP, and twelve with radiotherapy plus MOPP/ABVD, one patient stage II was treated with MOPP without radiotherapy. There was one relapsed to radiotherapy (25%) in stage I, one in stage IIB, one in stage IIIB, and tree relapses in stage IVB. The complete response for MOPP/ABVD was 100%, MOPP showed 5 relapses in seventeen patients (29%). All patients had B symptoms, and nodular sclerosis (50%). The conclusion is that poor prognostic factors were in our experience B symptoms, lymphocytic depletion, and nodular sclerosis, as well as stages III and IV; the chemotherapy protocol MOPP/ABVD was the best treatment option for advance stages.

Key words: Hodgkin's disease, children, chemotherapy.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN PEDIATRIA

INTRODUCCION

La enfermedad de Hodgkin ha sido reconocida en la medicina desde hace más de tres siglos, sus hallazgos post-mortem fueron descritos por Malphigi en 1661.

Hacia 1832, Thomas Hodgkin describió histológicamente la enfermedad que lleva su nombre, afirmando que era una curiosa enfermedad que afectaba al sistema linfático, con un origen unicéntrico y con una predecible extensión a los ganglios linfáticos contiguos. Aún en la actualidad, el origen de la enfermedad de Hodgkin ha sido motivo de enconadas controversias y múltiples etiologías han sido propuestas (1,2,3).

El primer pico de la enfermedad de Hodgkin ocurre justo antes de la adolescencia, siendo su aparición rara antes de los 5 años y poco usual antes de los 10, con predominio del sexo masculino, puede ser observada comúnmente en enfermos con inmunodeficiencia tales como ataxia telangiectasia, HIV; así como en enfermedades de tipo viral como Epstein Barr; e incluso se han observado aparentemente algunos casos epidémicos en grupos cerrados de población (4,5,6,7,8,9).

Desde el punto de vista histológico, la enfermedad de Hodgkin se caracteriza por una proliferación mixta de células, unas citológicamente anormales (células de Reed Stenberg y sus variantes mononucleares, también llamadas células de Hodgkin) más una variedad de células reactivas aparentemente normales, incluyendo linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, neutrófilos y macrófagos. La clasificación morfológica vigente de la enfermedad de Hodgkin es la de Lukes y Butler (Modificado en la conferencia de Rye, 1966 (10):

1. Predominio linfocítico.
2. Esclerosis nodular.
3. Celularidad mixta.
4. Depleción linfocitaria.

Para los oncólogos pediátras, el punto más importante en la enfermedad de Hodgkin es la efectividad del tratamiento con los menores índices de morbi-mortalidad posibles aunadas al menor número y gravedad de secuelas.

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin ha mostrado una evolución en tres etapas básicas: la primera a partir del uso de la radioterapia a partir de la primera década de este siglo, con técnicas terapéuticas rudimentarias por lo que el curso de la enfermedad era invariablemente de mejoría inicial y posteriormente hacia la recaída y la muerte (11,12).

La segunda, con el descubrimiento de la efectividad de la mostaza nitrogenada en 1940 (13) para el tratamiento de algunas enfermedades malignas, entre ellas la enfermedad de Hodgkin, se adviene una era de cambios exitosos y continuos en el tratamiento quimioterápico, una serie de clases de diferentes quimioterápicos con actividad antitumoral independiente han sido desarrollados desde esa fecha. Entre los más efectivos se encuentra los agentes alquilantes; los alcaloides de la vinca, los derivados de la metilhidrazina, los esteroides, las nitrosoureas y algunos antibióticos. Quizá el tercer punto histórico establecido en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se marcó a partir del delineamiento del MOPP (Mostaza, Oncovin, Procarbazina y Prednisona) instrumentado y reportado por DeVita a partir de 1970, mejorando con ello las tasas de remisión completa previa existente de

entre el 10 y el 30% hasta el rango de 70 al 80% (14,15). En 1975 Bonadonna reportó por primera vez en un estudio con 60 pacientes el uso de la modalidad ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) y posteriormente demostraron su efectividad en otra serie de 75 pacientes con enfermedad de Hodgkin etapa IV. Algunos autores concluyen que en pediatría ABVD tiene ventajas en relación a MOPP, por tener un menor índice de resistencia cruzada a drogas y de falla gonadal posterior, sin aminorar la importancia del daño cardiaco o pulmonar que pudiera presentarse secundario a la adriamicina y bleomicina respectivamente por el uso del ABVD (16,17,18,19,20).

Recientemente investigadores europeos, buscando disminuir estos efectos adversos han diseñado otros esquemas terapéuticos como regimenes que disminuyen las secuelas tardías, tales como el MVPP (Mastina, Vinblastina, Procarbazina y Prednisolona) y el VEEP (Vincristina, Etopósido, Epirubicina y Prednisolona) (21,22).

El requisito científico para tratar una enfermedad maligna en cualquier etapa de la vida de un paciente es sin duda una adecuada estadificación, ya que de ella dependerá la intensidad y la modalidad del tratamiento establecido para que este finalmente sea adecuado e integral.

La estadificación clínico-quirúrgica en la Enfermedad de Hodgkin se estableció inicialmente como medida de apoyo a los radioterapeutas para que toda la enfermedad conocida fuera incluida en el plan inicial de tratamiento radioterápico (23,24,25,26,27).

Brevemente, la estadificación por laparotomía introducida por Glastein en 1969 incluye esplenectomía con resección del pedículo esplénico biopsias con agujas de ambos lóbulos hepáticos y biopsia en cuña del lóbulo izquierdo, resección de ganglios representativos entre

la arteria hepática y la arteria celiaca, así como los ganglios paraaórticos, mesentéricos e ilíacos. además permite efectuar ooforopexia en niñas con objeto de excluirlos del campo de radiación, de esta forma los pacientes quedan estadificados de la siguiente manera según la estadificación de Ann Arbor (28,29):

ETAPA I. Afección a una región ganglionar única (I) o a un órgano o sitio extralinfático único (Ie).

ETAPA II. Afección de dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o de un órgano o sitio extralinfático además de una región ganglionar (IIe) siempre y cuando sea en el mismo lado del diafragma.

ETAPA III. Afección en ambos lados del diafragma (III) con afección a regiones ganglionares y bazo (III a) u otros órganos con excepción del hígado (III e).

ETAPA IV. Afección a hígado, médula ósea, SNC (raro), hueso (raro), pulmón, etc.

(* Se agregó el sufijo A o B de acuerdo a la ausencia o presencia de síntomas generales: fiebre superior a 38 grados C, pérdida de peso de más del 10%, diaforesis.

A través de los años nos hemos valido de métodos invasivos o no invasivos para la estadificación de la Enfermedad de Hodgkin en pediatría, algunos de ellos, tales como la linfangiografía han mostrado una utilidad definitiva en cuanto a sensibilidad y especificidad, con excepciones bien conocidas, otros, como el rastreo con Galio-67 tiene sensibilidad reportadas hasta en un 70% (30) y otros como la determinación del cobre sérico han mostrado tener una

especificidad poco útil (31); con el advenimiento de tecnología más avanzada como la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) hemos entrado a una era en la cual, en manos expertas se ha puesto en discusión e iniciado amplia controversia acerca de la laparatomía estadificadora, la cual es hasta el momento la piedra angular de la estadificación clínico-quirúrgica vigente (32,33,34,35,36,37).

Se ha insistido y no sin razón, que MOPP es el esquema regente para etapas IIB y III, sin embargo diversas publicaciones han puesto en duda que su utilidad sea la misma para etapas III y IV, incluso se ha utilizado esquemas que combinan MOPP-ABVD para impedir resistencia cruzada quimioterápica, disminuyendo al mismo tiempo la frecuencia existente de falla gonadal (38,39).

Desde siempre, la mirada del clínico está dirigida al futuro de sus pacientes, por lo cual en la actualidad se ha insistido la selección de los medios terapéuticos tratando de evitar en lo posible la presencia de secuelas a nivel musculoesquelético, cardíaco, pulmonar o reproductivo, e incluso de segundas neoplasias (40,41,42,43,44,45,46,47,48).

En el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría hemos utilizado a partir de 1991 ambas modalidades quimioterápicas y otras como COFF (Ciclofosfamida, Oncovin, Procarbazina y Prednisona) en conjunto con la radioterapia como bases fundamentales del tratamiento de las diferentes etapas de la Enfermedad de Hodgkin.

PACIENTES Y METODOS

Se estudiaron retrospectivamente 43 pacientes (34 masculinos y 9 femeninos) con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, entre las fechas comprendidas entre el primero de enero de 1991 y el 28 de febrero de 1994.

Se utilizó la estadificación propuesta en Ann Arbor (Tabla 1.). 28 pacientes (65%) fueron estadificados mediante laparotomía con técnica convencional.

El grupo incluyó pacientes desde etapa IA hasta etapa IV, así como los no clasificables; todos recibieron tratamiento con radioterapia (RT) y/o quimioterapia (QT). El tratamiento instituido por etapa fue:

ETAPA IA : Radioterapia a campos comprometidos (4 pacientes).

ETAPA IB: Radioterapia a campos comprometidos y MOPP y/o MOPP-ABVD (2 pacientes).

ETAPA II A: Radioterapia a campos comprometidos y MOPP y/o MOPP-COPP (3 pacientes).

ETAPA II B: Radioterapia a campos comprometidos y COPP y/o MOPP (6 pacientes).

ETAPA III A Y B: Radioterapia a campos comprometidos y COPP y/o MOPP y/o MOPP-ABVD (12 pacientes).

ETAPA IV A Y B: Radioterapia a campos comprometidos y MOPP y/o ABVD/MOPP, y/o MOPP-COPP (15 pacientes).

NO CLASIFICADOS. MOPP sin radioterapia (1 paciente).

Se determinó sexo y edad, presencia o no de síntomas B, sitio inicial de afección, complicaciones durante el tratamiento, sitios de radioterapia, recaídas, secuelas y causas de muerte.

Los métodos complementarios de diagnóstico incluyeron: gammagrama con

Gelio (Ga 67), radiografías de tórax PA y lateral, ultrasonido abdominal, tomografía axial computada y biopsia de médula ósea. La quimioterapia administrada según su estadificación incluyó: MOPP, COPP-MOPP, MOPP-AEVD y MOPP/AEVD (Tabla 3.) La radioterapia a campos comprometidos incluyó cuello, axilas, mediastino, ganglios paraórticos, esplénicos, ilíacos, inguinales y otros (columna, cráneo, etc).

RESULTADOS

Se estudiaron 34 pacientes del sexo masculino y 9 del sexo femenino con una relación masculino/femenino, M/F= 3.7:1 (P 0.0016), con un rango de edades entre los 2 y los 17 años, con una media de 8.06 años de edad.

Veintinueve pacientes fueron menores a 10 años de edad, y 14 mayores de 10 años, con una relación de 2.07 (P 0.044). En los pacientes por debajo de los 10 años (29), la presencia de etapas avanzadas fue significativa en comparación de las etapas tempranas (P < 0.00013); asimismo la relación existente en estos pacientes con las variedades esclerosis nodular y celularidad mixta y su relación con las variedades predominio linfocítico y depleción linfocitaria (P < 0.00001). En los pacientes mayores de 10 años la histología predominante fue esclerosis nodular en un 84% en relación con las otras histologías (P < 0.00001). En relación con las demás histologías, la celularidad mixta fue característica de las etapas avanzadas 70% (P < 0.00001).

La duración de la sintomatología B fue mayor de 6 meses en 30 pacientes y menor de 6 meses en 13 (P 0.0249) de los pacientes diagnosticados.

La estadificación de los pacientes correspondió a la etapa I en 6 (14%), 9 pacientes (21%) fueron etapa II, 12 pacientes (35%) etapa III y 15 pacientes (35%) fueron estadificados como etapa IV. La relación entre etapas avanzadas y etapas tempranas fue de 1.8:1 (P 0.009).

La histología observada fue predominio linfocítico en 2 (5%), 17 pacientes (40%) con celularidad mixta, 20 (46%) con esclerosis nodular y 4 con depleción linfocitaria (9%) (Tabla 2).

Los sitios de afección al momento del diagnóstico fueron: cuello en 42 pacientes (98%), mediastino en 17 pacientes (40%), bazo en 12 pacientes (28%), paraaórticos en 11 (25%) y médula ósea en 7 (16%), otros sitios afectados fueron ganglios iliacos, sistema nervioso central, hueso, ganglios mesentéricos, pulmón y tejidos blandos de pelvis (p < 0.00001) (Tabla 5).

Otros diagnósticos al ingreso fueron: Síndrome de vena cava superior en 4 pacientes, y síndrome de vena cava superior e inferior, insuficiencia cardíaca y cor anémico, síndrome de mediastino superior, síndrome de compresión medular, síndrome de hipertensión intracraneana y anemia hemolítica en un caso cada uno (Tabla 6).

Se diagnosticaron 6 pacientes como etapa I; todos con laparotomía estadificadora; 5 de ellos como etapa Ia y uno como Etapa IB; los pacientes con etapa IA tuvieron las siguientes histologías: predominio linfocítico (1), celularidad mixta (1), esclerosis nodular (3) y depleción linfocitaria (1). 4 pacientes recibieron 19 Gy de radioterapia a campos comprometidos sin quimioterapia.

El paciente con esclerosis nodular recayó a hígado y falleció a los 12 meses con actividad tumoral. En el paciente en el cual se documentó histología variedad depleción linfocitaria, se instituyó quimioterapia a base de 3 cursos de MOPP y posteriormente 3 cursos de ABVD, no

presentó complicaciones, actualmente se encuentra en vigilancia con una sobrevida al diagnóstico de 18 meses, sin actividad tumoral demostrable.

La sobrevida actual en los pacientes etapa I es 5 de 6 pacientes (83%) con un promedio de sobrevida al diagnóstico de 19 meses.

Hasta el momento los pacientes acuden a rehabilitación, sin secuelas musculoesqueléticas importantes.

Hubo 9 pacientes estadificados como etapa II, 3 etapa IIA y 6 etapa IIB; 3 pacientes tenían histología celularidad mixta y 6 esclerosia nodular; todos los pacientes presentaron afección supradiaphragmática. Se realizó laparotomía estadificadora en 8/9 pacientes (88%).

Se utilizó RT + MOPP en 5 pacientes, RT + MOPP-COPP en 2 y RT + MOPP-ABVD en otro, en el paciente restante, sólo recibió MOPP.

De los pacientes RT + MOPP, uno que presentó afección a cuello y mediastino; recibió 4 ciclos de MOPP y posterior a éste, presentó fiebre y neutropenia, crisis convulsivas y alteración del estado de alerta, se diagnosticó encefalitis herpética por LCR; falleció debido a esta complicación, tuvo 5 meses de sobrevida al diagnóstico.

El otro paciente con gran masa mediastinal (figura 1) recibió la quimioterapia estipulada sin complicaciones, sin embargo se concluyó que por la gran masa mediastinal existente, no fue candidato para recibir RT sin causar al paciente gran morbilidad, la toma de biopsia en la masa mediastinal al sexto curso de quimioterapia mostró pequeños focos con actividad neoplásica entre una gran área de fibrosis, el paciente presentó reactivación de sintomatología y mal estado general así como infiltrado pulmonar sugestivo de afección por enfermedad de

Hodgkin en este sitio, el paciente no continuó la quimioterapia y falleció con actividad neoplásica a los 8 meses del diagnóstico.

Uno de los 2 pacientes que recibieron MOPP-COPP, con esclerosis nodular, presentó neutropenia, fiebre e infección por herpes y luego cistitis hemorrágica, presentando enfermedad injerto vs. huésped y falleció finalmente con 9 meses de sobrevida al diagnóstico y sin evidencia de actividad neoplásica.

El porcentaje de sobrevida de los pacientes es del 67% (6/9 pacientes), con un promedio de sobrevida al diagnóstico de 18 meses.

12 pacientes fueron diagnosticados como etapa III, las histologías reconocidas fueron predominio linfocítico en un caso, esclerosis nodular en 5, celularidad mixta en 5 y depleción linfocitaria en uno; los 12 pacientes tenían afección infra y supradiaphragmática. Se realizó laparotomía estadificadora en 8 pacientes (67%).

Se utilizó RT + MOPP en 4 casos, RT + MOPP-COPP en 2, RT + MOPP-ABVD en 3 y MOPP/ABVD en otros 3.

Un paciente que recibió RT + MOPP (IIIB esclerosis nodular) terminó la primera fase del tratamiento sin complicaciones, recibió RT en sitios afectados con dosis de 18 Gy en cuello y mediastino y 22 Gy infradiaphragmáticos, presentó a los 7 meses inmediatamente terminado el tratamiento radioterápico un cuadro de probable sepsis y dificultad respiratoria progresiva, con fiebre y pérdida de peso, la biopsia pulmonar demostró enfermedad venooclusiva pulmonar y afección por enfermedad de Hodgkin, el paciente murió con actividad neoplásica al mes siguiente (figura 2).

La sobrevida en los pacientes con etapa III es de 14 meses en promedio con una mortalidad de 17% (1/12 pacientes) y sobrevida del 83%.

Un total de 15 pacientes fueron tratados como etapa IV, constituyeron el porcentaje más alto por grupo (35%) tratado. Las histologías diagnosticadas fueron esclerosis nodular en 6 casos, celularidad mixta en 7 y depleción linfocitaria en 2.

Se realizó laparotomía estadificadora en 6 pacientes (40%) y se encontró afección de médula ósea en 7 (47%).

Los pacientes recibieron 2 esquemas de tratamiento: RT + MOPP en 6 casos, RT + MOPP/ABVD en 7 y RT + MOPP-COPP en uno.

Un paciente de dos años de edad tratado con MOPP, con histología depleción linfocitaria y con enfermedad demostrada en cuello, mediastino, hígado y bazo, presentó en 4 ocasiones neumonía, diarrea por salmonella, posteriormente tuvo recaída infradiafrágica y se trató con ABVD, presentó varicela posterior al quinto ciclo de ABVD y falleció por neumonía por varicela a 22 meses de sobrevida al diagnóstico.

Otro paciente con histología celularidad mixta, tuvo recaída en cuello a los 6 meses de terminado el tratamiento, recibió ABVD y se encuentra en vigilancia 36 meses del diagnóstico.

Uno de los pacientes que recibió MOPP-COPP, con histología celularidad mixta y que al diagnóstico tenía enfermedad demostrable en cuello, mediastino, ingles y tejidos blandos de pelvis, presentando a su ingreso síndrome de compresión de vena cava superior e inferior, recibió sin complicaciones el tratamiento. Sin embargo a los 6 meses presentó recaída subdiafrágica tratándose entonces con ABVD, finalizó el tratamiento sin complicaciones, presentó a los 4 meses nueva recaída subdiafrágica, caracterizada por síndrome de compresión de vena cava inferior, con afección a tejidos blandos en

pelvis por toma de biopsia, recibió entonces radioterapia a campos comprometidos en pelvis y se decidió TAMO (transplante autólogo de médula ósea) a base de Ciclofosfamida, VP-16 y BCNU. La estancia hospitalaria de la paciente fue de 35 días con una recuperación hematológica adecuada. Tiene 32 meses de sobrevida al diagnóstico (Tabla 7).

De los 8 pacientes recibieron MOPP/ABVD, de estos hubo dos pacientes con enfermedad de más de un año de evolución, uno de ellos con con histología esclerosis nodular presentaba a su ingreso síndrome de compresión medular a nivel de T12 y con enfermedad en hueso, médula ósea y destrucción del canal raquídeo, se encuentra a 28 meses de sobrevida al diagnóstico sin complicaciones. (Figura 3).

El otro paciente, un masculino de 6 años con histología celularidad mixta y más de un año de evolución con sintomatología B, tenía a su ingreso síndrome de hipertensión intracraneana; las imágenes de reforzamiento vascular observado inicialmente en la TAC desaparecieron antes del segundo curso y hubo mejoría neurológica y motora paulatina. Actualmente, a los 12 meses del diagnóstico, tiene recuperación ad integrum, no hay sacuelas evidentes y no hay enfermedad demostrable (figura 4).

El porcentaje de sobrevida para todos los pacientes etapa IV es del 93% (14/15 pacientes) con un promedio de sobrevida al diagnóstico de 18 meses.

La sobrevida para los pacientes con síntomas A es del 100% y para los síntomas B del 77%, para cualquier etapa. La relación entre histología y sobrevida es del 100% para predominio linfocítico, 88% para celularidad mixta, 88% para esclerosis nodular y del 75% para depleción linfocitaria (Tabla 10).

COMPLICACIONES.

No se observaron complicaciones inmediatas con el uso de la radioterapia como única forma de tratamiento en las etapas I. Todas las modalidades de quimioterapia mas radioterapia presentaron complicaciones que fueron neutropenia y procesos infecciosos en su mayoría observados en la segunda fase de tratamiento posterior al tratamiento radioterápico. Las complicaciones de los diferentes esquemas se ilustran en la tabla 8.

RECAIDAS.

El porcentaje de pacientes sin recaídas fue de 37 de 43 pacientes (86%) (P 0.00009).

6 pacientes presentaron recaídas; un paciente etapa IB esclerosis nodular, presentó recaída hepática. Un paciente etapa IIB esclerosis nodular con MOPP y sin RT, presentó resistencia a la QT en mediastino. Un paciente etapa IIIB esclerosis nodular presentó recaída en pulmón con RT y MOPP. Estos pacientes no continuaron con quimioterapia y fallecieron. No hubo recaídas para los pacientes con síntomas B, independientemente de la etapa.

Tres pacientes etapa IVB con celularidad mixta (2 pacientes) y depleción linfocitaria (1 paciente) presentaron recaída cuello, pelvis e hígado respectivamente. El paciente con recaída a pelvis se trató con RT mas MOPP-COPP y los otros dos con RT mas MOPP. El paciente con recaída en cuello completó tratamiento con ABVD y sigue vivo; el paciente con depleción linfocitaria y recaída hepática respondió al tratamiento con ABVD pero falleció por neumonía por varicela. El sexto paciente no respondió con ABVD y se trató posteriormente con

transplante autólogo de médula ósea (tabla 9).

DISCUSION.

Como en otras enfermedades neoplásicas, la enfermedad de Hodgkin en pediatría es un claro ejemplo donde se emplean una serie de medidas y métodos en perfecta coordinación con el fin de determinar la modalidad y la intensidad del tratamiento en un paciente en el cual se busca como objetivo primordial la curación, con el menor índice de morbilidad y de secuelas que impidan en un futuro el desarrollo integral del niño (14,22,30,32).

Existen diferencias importantes entre la literatura anglosajona y nuestra experiencia en México y en Latinoamérica en la presentación de enfermedad de Hodgkin en niños menores de los 10 años, aunque el predominio del sexo masculino es evidente en ambas poblaciones (8,21).

Aunque se tiene a disposición una serie de lineamientos para el inicio y forma de tratamiento para las diversas etapas se siguen presentando recaídas en diferentes sitios, a pesar de tratarse en ocasiones de enfermedades localizadas y curables mediante tratamientos moderadamente intensos como es el caso de las etapas IA o IB. Algunos autores incluso siguen recomendando el uso de quimioterapia desde etapas tempranas, no confiando en los métodos de diagnóstico clínico y quirúrgico disponibles hasta la fecha (21,22,34), considerando innecesaria la laparotomía estadificadora. Sin embargo, dada la experiencia de hospitales de concentración donde las etapas IA o IB tratadas exclusivamente con radioterapia a campos comprometidos y con seguimiento adecuado se encuentran libres de enfermedad por periodos mayores de 10 años, han concluido que las etapas I pueden tratarse exclusivamente con esta modalidad terapéutica. fracasarán aún con el

tratamiento supuestamente adecuado, no por la ineffectividad del mismo sino probablemente debido a una subestadificación.

En la enfermedad de Hodgkin, independientemente de la sensibilidad y especificidad de los métodos de diagnóstico para la estadificación, debe evaluarse la sintomatología y el tiempo de evolución de la misma así como la histología reportada por el patólogo (29), ya que hay grandes series donde se ha encontrado que existe correlación entre etapa clínico-quirúrgica e histología donde etapas tempranas son predominio linfocítico y etapas avanzadas son esclerosis nodular o depleción linfocitaria (50).

Desde que De Vita reportó la utilidad de MOPP (15) y Bonnadona demostró la utilidad de ABVD (16) incluso en pacientes con recaídas a MOPP, se ha abierto la controversia de la utilidad de MOPP para etapas avanzadas (38); a pesar de que algunos reportes pregonan su efectividad para cualquier etapa (49); en nuestra serie, recayeron exclusivamente los pacientes en los que se utilizó MOPP (41%), siendo más de la mitad de ellos etapas III y IV (todos con síntomas B), sin tener recaídas a MOPP/ABVD.

Esclerosis nodular es la histología relacionada por algunos autores como una histología de mal pronóstico (51, 52, 53), en estas series, esclerosis nodular es responsable de más de la mitad de las recaídas incluso en aquellas con síntomas A (44), en nuestro estudio fue del 50% del total de recaídas.

El 100% de los pacientes presentaron morbilidad debido a la quimioterapia, especialmente especialmente en la segunda fase de tratamiento, algunos factores inherentes al riesgo de infección son la quimioterapia y la radioterapia per se y otros relacionados con la

enfermedad de Hodgkin y sus alteraciones en mecanismos inmunológicos básicos (39).

Otros reportes afirman (54,55) que el principal factor pronóstico es el tratamiento, apoyando pues el uso de regímenes quimioterápicos que disminuyan las probabilidades de recaídas o que incrementen la posibilidad de resistencia a la quimioterapia. Nuestros pacientes etapa III y IV A y B tratados con MOPP/ABVD no tuvieron recaídas hasta el momento.

CONCLUSIONES.

1. Los factores pronósticos, etapa (por clasificación clínico-quirúrgica), síntomas e histología deben ser evaluados cuidadosamente antes de decidir el tratamiento adecuado al resultado de dicha estadificación. Son vigentes como factores de mal pronóstico la presencia de síntomas B, la presencia de histologías como esclerosis nodular o depleción linfocitaria y las etapas III y IV.

2. El tratamiento radioterápico sigue siendo de primera elección en etapas tempranas en la Enfermedad de Hodgkin, la adición de quimioterapia en etapas tempranas deberá ajustarse ante la presencia de factores reconocidos de mal pronóstico, sean de tipo clínico o histológico.

3. El tratamiento con MOPP deberá indicarse preferentemente en pacientes en etapas intermedias.

4. El esquema MOPP/ABVD es reconocido como un esquema que disminuye la resistencia cruzada a la quimioterapia siendo de gran utilidad en el tratamiento de las etapas avanzadas y en las recaídas a MOPP, con un índice de morbilidad igual y un índice de recaídas inferior.

5. Con los medios terapéuticos disponibles en la actualidad se obtiene una sobrevida libre de enfermedad excelente (mas del 80% para todas las etapas), por lo cual, pocos pacientes se verán comprometidos en decisiones terapéuticas como el trasplante autólogo de médula ósea, el cual hasta el momento no ha superado en mas del 50% las sobrevidas prolongadas y los costos e infraestructura de tal procedimiento es todavía de difícil acceso tanto para el paciente como para las instituciones de salud.

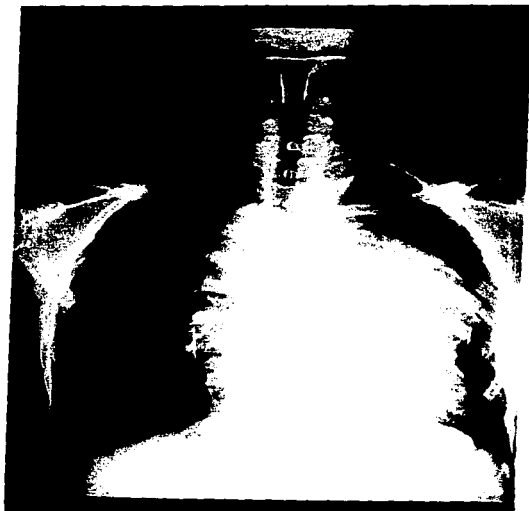


Figura 1. Radiografía de tórax posteroanterior que muestra gran ensanchamiento mediastinal en relación a crecimientos ganglionares. El parénquima pulmonar es normal.



Figura 2. Radiografía de tórax posteroanterior donde se identifica infiltrado intersticial micronodular basal bilateral. No hay crecimientos ganglionares. La biopsia pulmonar demostró infiltración pulmonar por enfermedad de Hodgkin.



Figura 3. Mielo TAC. Se identifica tumoración intrarraquídea extramedular que comprime y desplaza la médula en sentido anterior y a la izquierda.

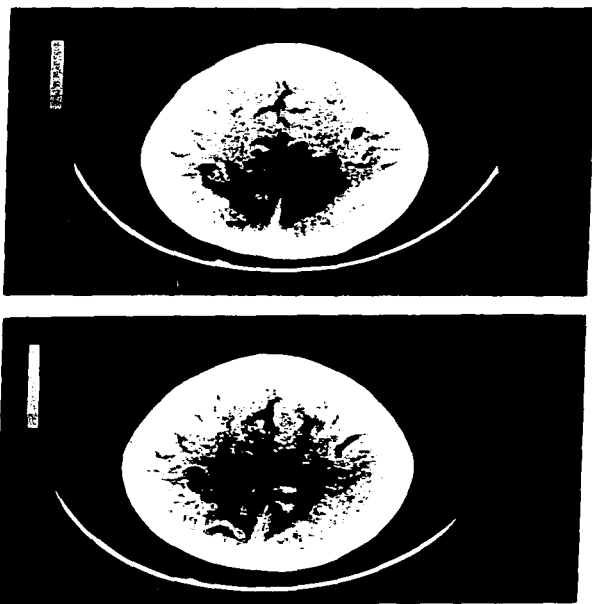


Figura 4. TAC cerebral que muestra en el corte superior imágenes hiperdensas corticales parietales altas en íntima relación con la línea interhemisférica y sustancia blanca que corresponden a infiltración por enfermedad de Hodgkin. La imagen inferior, 4 meses después, hay disminución importante de imágenes hiperdensas posterior a 4 cursos de quimioterapia.

Tabla 1. ESTADIFICACION DE ANN ARBOR

ETAPA I-- Afeción a una región ganglionar única o a un órgano o sitio extralinfático único (I e).

ETAPA II-- Afeción a dos o mas áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o de un órgano o sitio extralinfático además de una región ganglionar (II e) siempre y cuando sea en el mismo lado del diafragma.

ETAPA III-- Afeción en ambos lados del diafragma (III) con afeción a regiones ganglionares y bazo (III e) u otros órganos con excepción de hígado (III e).

ETAPA IV-- Afeción a hígado, médula ósea, SNC (raro), hueso (raro), pulmón.

Se agregará el sufijo A o B de acuerdo a la ausencia o presencia de síntomas generales: fiebre superior a 38 grados centígrados, pérdida de peso mas del 10%, diaforesis (2B).

TABLA 2. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA.

Característica	Pacientes	
	No.	%
Sexo		
Masculino	34	79
Femenino	9	21
		Relación M/F 3.7:1 (P 0.00118)
Edad al diagnóstico		
< 10 años	29	67
> 10 años	14	33
		Relación 2.07 (P 0.044).
Sintomatología B		
< 6 meses	13	30
> 6 meses	30	70
		Relación 2.30 (P 0.0249).
Estadio		
I	6	14
II	9	21
III	12	28
IV	15	35
No clasificable	1	2
		(P 0.04)
Histología		
Predominio linfocítico	2	5
Celularidad mixta	17	40
Esclerosis nodular	20	46
Depleción linfocitaria	4	9
		(P < 0.00001)

TABLA 3. REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADOS EN ENFERMEDAD DE HODGKIN.

1. MOPP

HN2. 6 mg/m² IV días 1 y 8
VCR. 1.5 mg/m² IV días 1 y 8
PCZ. 100 mg/m²/día VO días 1-14
PDN. 40 mg/m²/día VO días 1-14

Los ciclos se repiten cada 28 días.

2. COOP

CFA. 600 mg/m² IV días 1 y 8
VCR. 1.5 mg/m² IV días 1 y 8
PCZ. 100 mg/m²/día VO días 1-14
PDN. 40 mg/m²/día VO días 1-14

Los ciclos se repiten cada 28 días.

3. ABVD

ADR. 25 mg/m² IV días 1 y 14
BLEO. 10 mg/m² IV días 1 y 14
VLB. 8 mg/m² IV días 1 y 14
DTIC. 150 mg/m² IV días 1 y 14

Los ciclos se repiten cada 28 días.

4. ABVD/MOPP

Los ciclos se repiten cada 28 días iniciando con ABVD el primer ciclo y MOPP en el siguiente y así sucesivamente.

TABLA 4. MODALIDADES DE TRATAMIENTO POR ETAPAS. SOBREVIDA.

MODALIDAD	ESTADIO										TOTAL
	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	NCB		
RT	4*										4
RT+MOPP		1	1	4*	3	1+	1	5(°)	1		17
RT+MOPP-ABVD		1	1			3					5
RT+MOPP-CDPP			1	1		2		1(R)			5
RT+MOPP/ABVD						3		8			11
MOPP sin RT				1(¶)							1
	4	2	3	6	3	9	1	14	1		43
SOBREVIDA (MESSES)	19 m (83%)		18 m (67%)		18 m (92%)		18 m (93%)		0	0%	18 m 84%

Signología.

- (*) 1 paciente EN con recada hepática MCAT.
- (¶) 1 paciente EN, resistencia tumoral mediastinal MCAT.
- (+), 1 paciente EN recada a pulmón MCAT.
- (°), 2 pacientes, 1 con DL que recayó a hígado, MSAT y otro CM recada a cuello VSAT.
- (R) 1 paciente CM recada a pelvis. TAMO.
- (C) 1 paciente C. Recada hepática MCAT.
- (R), Dos pacientes, ambos EN fallecieron por complicaciones infecciosas.

**Tabla 5. Enf. de Hodgkin en pediatría
Afección al diagnóstico**

Sitio	Porcentaje
Cuello (42/43)	98%
Mediastino (17/43)	40%
Bazo (12/43)	28%
G. paraaórticos (11/43)	25%
Médula ósea (7/43)	16%
Hígado (6/43)	5%
G. ilíacos (2/43)	5%
S.N.C. (2/43)	5%
G. mesentéricos (1/43)	2%
Hueso (1/43)	2%

**Tabla 6. Enf. de Hodgkin en pediatría
Otros diagnósticos al ingreso.**

Diagnóstico	No. de pac.	Etapas
Pseudopubertad precoz	1	IV
Sínd. mediastino sup.	1	III
Insuf. cardíaca	1	III
Anemia hemolítica	1	III
Sínd. de vena cava sup. e inf.	1	IV
Sínd. de vena cava Superior	1	NC
Compresión medular	3	III
Hipertensión intracraneana	1	IV
Total pacientes	11/43 (25%)	

Tabla 7. Enf. de Hodgkin en Pediatría Transplante autólogo de médula ósea

**Fem 14 a. Sintomatología B de mas 6 meses
Ingressa con síndrome de vena cava superior
e inferior. Se estadificó como etapa IV
por afección a cuello, mediastino, ingles,
pelvis y hueso.**

Histología: celularidad mixta.

**Tratamiento inicial: RT supradiaphragmático
MOPP-COPP (6 ciclos)
Recalda infradiagramática
(8 meses)**

**Posteriormente recibe: RT infradiaphragmática
ABVD (6 ciclos)
Recalda (4 meses)**

**TAMO: RT a sitios de afección
BCNU CFA VP-16.**

**Complicaciones: osteoartritis de tobillo der.
Feb 94: viva sin actividad tumoral.**

**Tabla 8. Enf de Hodgkin en Pediatría.
Complicaciones y quimioterapia**

Modalidad	Complicación	No. Pacientes	(%)
MOPP (17 Pac.)	Ecefalopatía herpética	1	6
	Neumonía intersticial	1	6
	Sepsis	2	12
	Parasitosis	1	6
	Derrame pleural	1	6
	Neumonía lobar	3	18
MOPP/ABVD (11 pac.)	Varicela	3	27
	Sepsis	2	18
	Neumonía	2	18
	Otitis	1	9
MOPP-COPP (5 pac)	Injerto vs. huésped	1	20
	Cistitis hemorrágica	1	20
	Neumonía lobar	1	20
	Herpes	1	20
	Neuritis	1	20
MOPP-ABVD (5 pac)	Neumonitis	1	20
	Derrame pericárdico	1	20

Tabla 9. Enfermedad de Hodgkin. Recaldas al tratamiento.

Sitio recalda	Modalidad	Etap	Hist.	Pac.	Tx.	Resp.	Resultado	Sobrevida
Hígado	RT	IB	EN	29	--	--	F CAT	12 m
Recid. a QT en mediastino	MOPP sin RT	IIB	EN	24	--	--	F CAT	8 m
Pulmón	RT+MOPP	IIIB	EN	13	--	--	F CAT	9 m
Hígado	RT+MOPP	IVB	DL	8	ABVD	SI	F SAT	22 m
Cuello	RT+MOPP	IVB	CM	2	ABVD	SI	V SAT	36 m
Pelvis	RT+MOPP-COPP	IVB	CM	10	ABVD	NO	V SAT	32 m

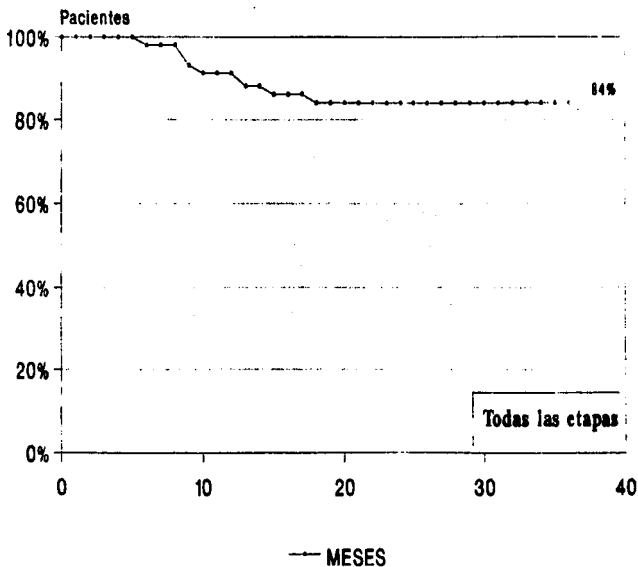
Abreviaciones: RT, radioterapia; Hist, histología; EN, esclerosis nodular; DL, depleción linfocitaria; CM, coloridad mixta; Tx, tratamiento; Resp, respuesta; F CAT, fallo con actividad tumoral; F SAT, fallo sin actividad tumoral; V SAT, vivo sin actividad tumoral; m, meses.

**Tabla 10. Enf de Hodgkin en pediatría
Síntomas, histología y sobrevida**

<u>Histología</u>	<u>Vivos/pacientes</u>	<u>% sobrevida</u>
Pred. linfocítico	2/2	100%
Celularidad mixta	15/17	88%
Esclerosis nodular	16/20	80%
Deplec. linfocitaria	2/4	75%

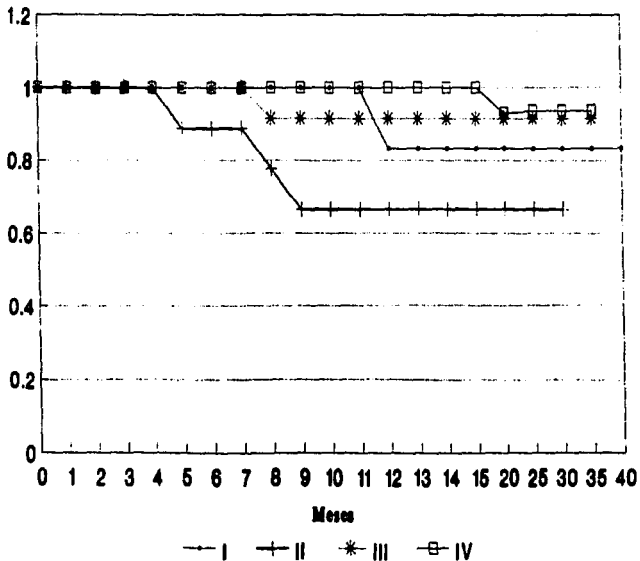
<u>Sintomatología</u>	<u>Vivos/pacientes</u>	<u>% sobrevida</u>
A	13/13	100%
B	23/30	77%

Tabla 11. Enf. de Hodgkin en pediatría.
Sobrevida al diagnostico



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla 12. Enf. de Hodgkin en pediatría
Sobrevida libre de enfermedad por etapas



BIBLIOGRAFIA

1. **Leventhal BG, Donaldson SS, Pizzo PA, Poplack DG.** Principles and Practice of Pediatric Oncology. J.B. Lippincott Company. Second Ed. Philadelphia 1992;24:577-85.
2. **Fernbach DJ, Vietti TJ.** Clinical Pediatric Oncology. Mosby Year Book. Fourth Ed. Chicago 1991;19:355-75.
3. **Lanshowsky P.** Pediatric Hematology-Oncology. McGraw-Hill Book Company New York 1988;4:96-137.
4. **Gatti RA, Good RA.** Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease: A literature review. Cancer 1985;55:2495-7.
5. **Vianna RJ, Grosswald P, Davies JMP.** Extended epidemic of Hodgkin's disease in high school students. Lancet 1971;1:1209-11.
6. **Ioachim HL, Cooper MC, Hellman GC.** Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS): A study of 21 cases. Cancer. 1985;56:2831-42.
7. **Homoyama M, Kusai Y, Huang CH.** Epstein Barr virus DNA in Hodgkin disease, American Burkitt lymphoma and other human tumors. Cancer Res. 1974;34:1228-31.
8. **Kang WH.** Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger. Cancer 1991;67:1428-30.
9. **Schnitzer B, Nishiyama EH, Heidelberg KP, Weaver EK.** Hodgkin's disease in children. Cancer 1973;31:568-67.
10. **Lukes RJ, Butler JJ.** The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1996;26:1063-81.
11. **Fursey WA.** Cases of sarcoma and Hodgkin disease treated by exposures to x-rays: a preliminary report. JAMA 1902;38:166-9.

12. **San N.** Therapeutical value of roentgen ray in treatment of pseudoleukemia. *New York Med J* 1903;77:665-8.
13. **Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman As, Molenan MT.** Nitrogen mustard therapy: Use of methyl-bis-(chloro-ethyl) amine hydrochloride for Hodgkin Disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;132:126-32.
14. **Kaplan HS, Rosenberg SA.** The management of Hodgkin's Disease. *Cancer* 1975;36:796-803.
15. **DeVita VT, Serpick AA, Carbone PF.** Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann of Med Int* 1970;73:881-95.
16. **Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi S.** Combination Chemotherapy of Hodgkin's Disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-9.
17. **Santoro A, Bonadonna G, Bonfante V, Valagussa P.** Alternating Drug Combinations in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1982;306:770-5.
18. **Mayer RJ.** More than MOPP for advanced Hodgkin's Disease? *N Engl J Med* 1982;306:800-2.
19. **Bonfante V, Santoro A, Viviani S, Valagussa P, Bonadonna G.** ABVD in the treatment of Hodgkin Disease. *Sem Oncol* 1992;19(2):38-45.
20. **Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A.** Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. *Ann Med Int* 1986;104:739-46.

21. **Ranson MR, Radford JA, Swindell R, Deakin DP, Wilkinson PM, Harris M, Johnson RJ, Crowther D.** An analysis of prognostic factors in stage III and IV Hodgkin's disease treated at a single center with MVFP. *Ann of Oncol* 1991;2:423-9.
22. **O'Brien MKR, Pinkerton CR, Kingstons J, Tait D, Meller S, Radford M, Malpas J, McKelwain TJ.** "VEEP" in children with Hodgkin's disease- a regimen to decrease late sequelae. *Br. J. Cancer* 1992;65:756-60.
23. **Hays DM.** *Pediatric surgical oncology*. 1a. Ed. Grune & Stratton, Inc. London 1986:159-75.
24. **Tornberg JL.** Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma de Welch KJ, Randolph JG, Ravitch MJ, O'Neill JA, Rowe MI. *Pediatric surgery*. 4a. Ed. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago 1986;30:256-61.
25. **Hays DM, Atkinson JB, Pizzo PA, Poplack DG.** *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 2nd Ed. J.B. Lippincott Company Philadelphia 1992;11:247-72.
26. **Schellong G, Waubke-Landwehr AK, Langermann HJ, Riehm HJ, Bramwig J, Ritter J.** Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1986;57:2049-56.
27. **Cohen IT, Higgins GR, Powers DR, Hays DM.** Staging laparotomy for Hodgkin's disease in children. *Arch Surg* 1977;112:948-51.
28. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease: Unfolding concepts concerning it's nature, management and prognosis. *Cancer* 1980;45:2439-2450.
29. **Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K.** Report of the Comitte on Hodkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-61.

30. Bekerman C, Port EB, Pang E, Moehr JW, Kransler JK. Scintigraphic evaluation of childhood malignancies by 67 Ga-Citrate. Radiology 1978;127:719-25.
31. Hrgovic M, Teasmer CF, Minckler TS, Mosier B, Taylor GH. serum copper levels in lymphoma and leukemia: Special reference to Hodgkin's disease. Cancer 1968;21:743-55.
32. Dudgeon DL, Kelly R, Ghory MJ, Halden WJ, Kaufman SL, Wharua M. The efficacy of lymphangiography in the staging of pediatric Hodgkin's disease. J of Ped Surg 1986;21:233-55.
33. Fletcher BD, Pratt CB. Valoración de niños con sospecha de neoplasia maligna sólida. Clin Ped N Am 1991(2):229-55.
34. Hays IM, Fryer CJ, Pringle KC, Collins RD, Hutchinson RJ, O'Neill JA. et al. An evaluation of abdominal staging procedures performed in pediatric patients with advanced Hodgkin's disease: Report from the Childrens Cancer Study Group. J Pediatr Surg 1992;27:1175-80.
35. Tubbs ER, Thomas F, Morris D, Firor HV. Is hemisplenectomy a satisfactory option to total splenectomy in abdominal staging of Hodgkin's disease? J Pediatr Surg 1987;22:727-29.
36. Hays IM, Ternberg JL, Chen TT, Fuller LM, Tefft M. et al. Complications related to 234 staging laparotomies performed in the Intergroup Hodgkin's disease in childhood study. Surgery 1984;96:471-78.
37. Strijk SP, Wagener DJT, Hogman MJJT, de Pauw BE, Wobbes T. The spleen in Hodgkin's disease: Diagnostic value of CT. Radiology 1985;154:753-57.

38. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, De Vita VT. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1986;4:1295-1306.
39. Donaldson SS, Glatstein E, Voeti KL. Bacterial infections in pediatric Hodgkin's disease. *Cancer* 1978;41:949-58.
40. Kennedy BJ, Loeb V, Peterson V, Donegan W, Natarajan N, Mettlin C. Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Med Ped Oncol* 1992;20:100-04.
41. Mauch PM, Weinstein H, Botnick L, Belli J, Cassady R. An evaluation of long-term survival and treatment complications in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1983;51:925-32.
42. Behrendt H, Van Dunningen EMFS, Van Leewen EF. Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. *Cancer* 1987;59:1870-73.
43. Weiner MA, Leventhal EG, Marcus R, Brocher M, Tornberg J, Behm FG, et al. Intensive chemotherapy and low-dose radiotherapy for the treatment of advanced-stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991;9:1591-98.
44. Robinson B, Kingston J, Nogueira Costa R, Malpas JS, Barret A, McKelwain TJ. Chemotherapy and irradiation in childhood Hodgkin's disease. *Arch Dis Child* 1984;59:1162-67.
45. Abrahamson JF, Anderson A, Hannical E, Nomo O, Abrahamson AF, Kvaloy S, Host H. Second malignancies after treatment for Hodgkin's disease: The influence of treatment, follow-up time, and age. *J Clin Oncol* 1993;11:255-61.

46. Blayney DW, Longo DL, Young RC, Greene MH, Hubbard SM, Postal MG et al. Decreasing risk of leukemia with prolonged follow-up after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease. N Engl J Med 1987;316:710-14.
47. Garden AS, Woo SY, Fuller LM, Sullivan MP, Ramirez I. Results, of a changing treatment philosophy for children with stage I Hodgkin's disease: a 35 years experience. Med Ped Oncol 1991;19:214-20.
48. Dearth JC, Gilchrist GS, Burgert ED, Telander RL, Cupps RE. Management of stages I to III Hodgkin's disease in children. J pediatr 1980;69:829-36.
49. Ekert H, Water KD. Results of treatment of 18 children with Hodgkin disease with MOPP chemotherapy as the only treatment modality. Med Ped Oncol 1983;11:322-26.
50. Pao WJ, Kim LE. Hodgkin disease in children. Hematol Oncol Clin North Am 1989;3 (2):345-65.
51. De Vita VT, Simon RM, Hubbard SM, 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;92:587-95.
52. Kant JA, Hubbard SM, Longo DL, et al. The pathologic and clinical heterogeneity of lymphocyte depleted Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1986;4:284-94.
53. Wagstaff J, Gregory MM, Swindell R, et al. Prognostic factors for survival in stage IIB and IV Hodgkin's disease: A multivariate analysis comparing two specialist treatment centres. Br J Cancer 1988;58:487-92.

54. De Vita VT, Hubbard SM, Longo DL. The chemotherapy of lymphomas. Looking back, moving forward- The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award lecture. Cancer Res 1987;47:5810-24.
55. De Vita VT, Longo DL, Goldstein E, et al. A randomized comparison of radiotherapy versus primary treatment MOPP chemotherapy in early stage Hodgkin's disease in Salmon S (ed): Adjuvant Therapy of cancer VI. Philadelphia, PA, Saunders, 1990, pp 601-619.
56. Bierman RJ, Armitage JO. Role of autotransplantation in Hodgkin's disease. Hematol Oncol Clin North Am 1993 (7)3:591-612.