

11237

114  
Lej



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**“ENFERMEDAD DE HODGKIN EN EIII.  
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”**

**TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTAS EN PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A N :**  
**DRA. GRACIELA INES VERDUGO DOMINGUEZ**  
**DRA. SILVIA TERESA AGUIRRE GARCIA**

0270629

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGIN**

**MEXICO, D.F. 1999**



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

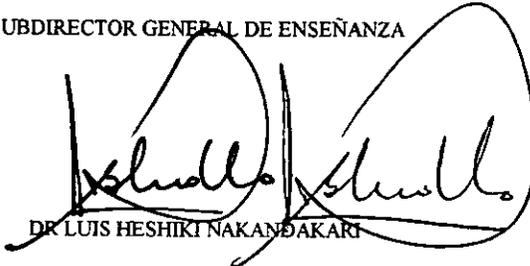
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

HOJA DE APROBACION



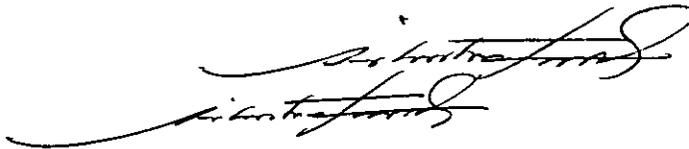
DR PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA



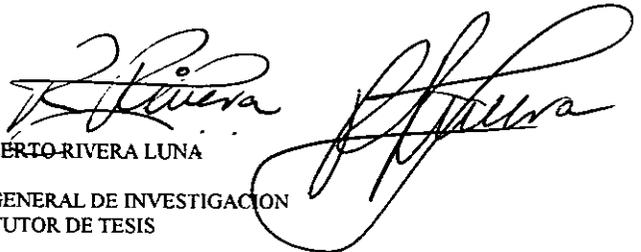
DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA  
DE PRE Y POST GRADO



DR SIL VESTRE FRENK FREUND

PROFESOR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA



DR ROBERTO RIVERA LUNA

SUBDIRECTOR GENERAL DE INVESTIGACION  
Y TUTOR DE TESIS

## INDICE

	Página
I. RESUMEN.....	1
II. ANTECEDENTES.....	2
III. JUSTIFICACION.....	4
IV. OBJETIVOS.....	4
V. HIPOTESIS.....	4
VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	4
VII. MATERIAL Y METODOS.....	5
VIII. CONSIDERACIONES ETICAS.....	5
IX. ANALISIS ESTADISTICO.....	5
X. RESULTADOS.....	5
XI. DISCUSION.....	7
XII. CONCLUSIONES.....	8
XIII. BIBLIOGRAFIA.....	9

## **ENFERMEDAD DE HODGKIN ETAPA III. EXPERIENCIA DE 10 AÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**Dra Graciela Inés Verdugo, Dra Silvia Aguirre, Dr Roberto Rivera Luna. Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría, México D. F.**

### **I. RESUMEN**

La Enfermedad de Hodgkin (EH) ocupa el cuarto lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas que se diagnostican en el Instituto Nacional de Pediatría. Hasta ahora se han utilizado básicamente dos modalidades terapéuticas para obtener la curación: quimioterapia y radioterapia. Los principales factores pronósticos para esta enfermedad son la etapa y la variedad histológica.

**OBJETIVO:** Evaluar la experiencia del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante 10 años en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III, su perfil clínico así como la eficacia y toxicidad de las modalidades terapéuticas usadas durante este periodo.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, que incluyó a los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin estadio III, tratados en el departamento de Oncología del INP, en el periodo comprendido de enero de 1986 a diciembre de 1996, siendo las variables de interés la presentación clínica, el tipo de tratamiento recibido, la sobrevida y las secuelas presentadas.

**ANALISIS ESTADISTICO:** Se realizaron estadísticas descriptivas, con medidas de tendencia central y de dispersión, así como análisis de sobrevida de Kaplan y Meier con pruebas de Log-Rank y Breslow.

### **RESULTADOS:**

La edad media al diagnóstico fue de 7.9 años (DS 3.14). La relación masculino: femenino 4.7: 1, la variedad histológica predominante Celularidad Mixta. El 81 % presentó síntomas B. 12 pacientes abandonaron el tratamiento con o sin enfermedad. La sobrevida global fue de 92 % y la sobrevida libre de enfermedad de 80.9%, con media de seguimiento de 45 meses. Esta estuvo directamente relacionada con la modalidad terapéutica recibida, 71 % de los pacientes que recibieron solo quimioterapia (n=16) se encuentran vivos sin enfermedad, comparados con 81% de los pacientes que recibieron radioterapia y quimioterapia (n=47). (p< 0.001) Se obtuvo mayor sobrevida en pacientes que recibieron esquema combinado de ABVD/MOPP (97.3 %) en comparación con aquellos que recibieron solo MOPP (85.7%) (p<0.01). En cuanto a la presencia de recaída ésta se relacionó con el sexo femenino y la administración de quimioterapia con MOPP, con diferencia estadísticamente significativa. La toxicidad se determinó en base al promedio del número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre por paciente. Las secuelas se presentaron en 15 % de los pacientes, siendo las más importantes enfermedad tiroidea y neumopatía restrictiva.

### **CONCLUSION**

En esta serie, la presentación clínica de pacientes con EH EIII difiere de lo reportado en la literatura. La radioterapia combinada con quimioterapia es el tratamiento de elección para pacientes con EH estadios avanzados. El uso de quimioterapia combinada mejora el pronóstico de estos pacientes. La toxicidad es aceptable. El número de secuelas es inferior a lo reportado. El índice de abandono es alto, lo cual puede crear sesgo en este estudio

## II. ANTECEDENTES

La descripción inicial de la Enfermedad de Hodgkin (EH) fue realizada por Malpighi en 1661 en hallazgos postmortem. Posteriormente en 1832 Thomas Hodgkin la describió histológicamente como una afección del sistema linfático con un distribución predecible (1). En la actualidad se define como una neoplasia maligna con diseminación por contigüidad ganglionar, su origen ha sido objeto de múltiples controversias, sin embargo, recientemente se ha relacionado con la línea linfoide probablemente B (1,2).

La EH se caracteriza por dos picos de edad de máxima incidencia: el primero, antes de la adolescencia y el segundo en la 6ª década de la vida, aunque en países industrializados el primer pico ocurre en forma más tardía. Se cree que esta diferencia sea influida por un factor genético-ambiental que no ha sido bien definido (3). Existe una mayor predisposición en pacientes inmunocomprometidos a desarrollar Enfermedad o Linfoma de Hodgkin como en el caso de pacientes con Ataxia-Telangiectasia (4), o bien, en inmunodeficiencias adquiridas como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (5). Clásicamente se ha relacionado el virus Epstein-Barr en la etiología, ya que se han encontrado títulos altos de anticuerpos en pacientes con Enfermedad de Hodgkin, así como en partículas de DNA viral en las células de Reed-Sternberg (6).

Actualmente se acepta que la célula neoplásica característica en la Enfermedad de Hodgkin es la célula de Reed-Sternberg, sin embargo, su origen histológico no se ha identificado con exactitud ya que no tiene una contraparte normal en el sistema hematopoyético. Por medio de diversos estudios inmunológicos se cree que pueden ser linfocitos B o linfocitos T activados ó incluso una célula presentadora de antígeno (7,8).

Existen cuatro tipos o variedades histológicas reconocidas en la clasificación morfológica de Rye para EH:

### **Predominio Linfocítico.**

La arquitectura del ganglio linfático puede estar parcial o completamente destruida. Existe proliferación de linfocitos de apariencia benigna, con o sin histiocitos, pudiendo ser erróneamente interpretado como hiperplasia reactiva, raramente se encuentran células de Reed-Sternberg y leve fibrosis.

### **Celularidad Mixta.**

El ganglio linfático está infiltrado en forma difusa por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, existen abundantes células de Reed-Sternberg y pequeños focos de fibrosis y necrosis focal.

### **Esclerosis nodular.**

Afecta con mayor frecuencia a mujeres y tiene una propensión por ganglios mediastinales, supraclaviculares y de cadenas cervicales inferiores, morfológicamente se caracteriza por 2 datos: uno, presencia de bandas birrefringentes de colágeno que atraviesan el ganglio linfático incluyendo nódulos de tejido linfoide normal o anormal, y otro, tendencia a que las células de Reed-Sternberg adopten una morfología lacunar.

### **Depleción linfocítica.**

Es la forma más agresiva de la Enfermedad de Hodgkin, presenta escasos linfocitos y abundantes células de Reed-Sternberg o de sus variedades pleomórficas atípicas (9).

El cuadro clínico se caracteriza por una enfermedad eminentemente ganglionar, su localización principal es cervical con crecimientos ganglionares indoloros, de consistencia ahulada, adheridos a planos profundos, difícilmente desplazables que pueden llegar a ser dolorosos cuando el crecimiento es muy rápido. La afección primaria de la cadena cervical y supraclavicular se presenta en el 60 al 90% de los casos y el 50% de éstos se acompañan de tumor medastinal. La enfermedad exclusiva de mediastino no es mayor al 4% (10,11). Otros sitios de afección linfática son también ganglios abdominales y bajo. Se han reportado sitios extralinfáticos como hígado, pleura, parénquima pulmonar, pericardio y con menor frecuencia sistema nervioso central y piel..

El sistema de Ann - Arbor es el utilizado para asignar la etapa o estadificación de la enfermedad (13):

Etapa I: Infiltración de una sola región linfática o de un solo sitio extralinfático.

Etapa II: Infiltración de dos o más regiones linfáticas en el mismo lado del diafragma o infiltración localizada de un órgano extralinfático y una o más regiones o sitios linfáticos en el mismo lado del diafragma.

Etapa III: Infiltración en regiones linfáticas en ambos lados del diafragma que puede estar acompañada por infiltración de bazo o infiltración localizada de órganos o sitios extralinfáticos o ambos.

Etapa IV: Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afección ganglionar.

Se agrega el sufijo B si se presentan síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna) y A si no existen.

La triada sintomática de la EH se ha denominado internacionalmente como síntomas B, y éstos consisten en:

- Pérdida de peso mayor del 10% en un periodo menor de 6 meses
- Fiebre mayor de 38° C sin evidencia de infección
- Diaforesis nocturna

La presencia de éstos datos clínicos tiene una implicación de mal pronóstico.

Existe una gran cantidad de citocinas e interleucinas producidas por las células de Reed-Sternberg que causan los síntomas y signos de ésta enfermedad, entre ellas:

- Interleucinas 1 y 2: ocasionan linfoproliferación, fiebre, diaforesis nocturna.
- Interleucinas 5 y 6: ocasionan infiltración eosinofílica.
- Factor de necrosis tumoral: provoca la pérdida de peso

Las alteraciones hematológicas se asocian con enfermedad avanzada como en el caso de infiltración medular. Uno de los datos principales es la anemia, que puede ser también secundaria a dos mecanismos: hemólisis o alteración en la movilización de los depósitos de hierro (12).

La anergia cutánea es característica de estados avanzados de la enfermedad y se cree que es secundaria a la producción de citocinas por las células de Reed-Sternberg (8).

En el tratamiento de la EH, existe aún gran controversia. Recientemente se ha considerado que los regímenes de tratamiento a base de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), tienen eficacia de más del 50 % cuando se administran como único tratamiento (17,18). En otros estudios se ha reportado el uso de quimioterapia combinada con ciclofosfamida, oncovin, prednisona y procarbazona (COPP) con 60 % de curación para estadios IIIB y IV así como 68 a 100% de curación para estadios tempranos, independientemente del tipo histológico y / o presencia o ausencia de síntomas B (19).

El tratamiento con ABVD produce resultados comparables con el esquema MOPP cuando se administra como primera línea de tratamiento. Muchos investigadores están de acuerdo con que los tratamientos prolongados son innecesarios, ya que una vez que se obtiene la remisión completa, la administración de uno o dos cursos de consolidación son suficientes (20,21). Se ha observado que la laparotomía exploradora puede ser evitada en niños cuando la quimioterapia es planeada. La quimioterapia presenta varios inconvenientes, los agentes alquilantes como moztaza nitrogenada y ciclofosfamida, son bien conocidos como inductores de esterilidad y su potencial leucemogénico se incrementa con el uso de radioterapia en altas dosis (22). Los esquemas que alternan ABVD y MOPP tienen una clara ventaja sobre los que usan solo MOPP, con respecto a la sobrevida global y a la sobrevida libre de enfermedad, así como menor índice de efectos secundarios (23).

Connors y colaboradores trataron 76 pacientes con MOPP/ABVD, obteniendo remisión completa en 80% de los pacientes tratados sólo con quimioterapia y los 15 restantes recibieron radioterapia adicional en áreas comprometidas con enfermedad residual, obteniendo un 89% de respuesta en pacientes con estadios III y IV. (24,25,26). Al evaluar la eficacia de bajas dosis de radioterapia con quimioterapia sola, se sugiere que 20 Cgy fue una dosis adecuada para inducir la curación. La mayor ventaja de la quimioterapia sola sobre la radioterapia en niños, es la ausencia de afección al crecimiento musculoesquelético. (27).

La importancia de obtener un régimen adecuado de tratamiento está dada por la elevada incidencia de secuelas tales como hipotiroidismo en 7% de los pacientes a 5 años y de 14% a los 10 años(28). Otras complicaciones reportadas son principalmente infecciosas, gastrointestinales como úlcera gástrica, obstrucción intestinal, trastornos de la motilidad, etc. Se ha reportado que los principales factores pronósticos para la sobrevida libre de enfermedad son el número de sitios afectados y del estadio, disminuyendo de 93 % con un sitio de afección a 79 % con 2 o 3 sitios y a 50 % con 4 o más sitios afectados (28-31).

### III. JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, influyen directamente en la sobrevida y el índice de curación. Estos pacientes requieren de estudios de imagen e incluso estadificación por medio de laparotomía para valorar afección ganglionar y abdominal o esplénica. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia con morbilidad variable y secuelas a corto y largo plazo. Es necesario conocer nuestra experiencia en cuanto a características de presentación para establecer el patrón clínico en nuestro medio, así como los resultados con cada modalidad de tratamiento. (quimioterapia, radioterapia o ambas), que se han utilizado hasta ahora, para plantear esquemas terapéuticos más eficaces.

### V.OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el número de casos y el cuadro clínico de presentación en pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años : 1986 a 1996.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica para hacer una comparación con lo referido en la literatura, y a la vez, determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Se evaluarán los resultados: sobrevida, índice de recaídas con dos modalidades terapéuticas (quimio o radioterapia), así como su relación con hemi o esplenectomía. También se describirá el momento de la recaída, si se presentó durante el tratamiento ó la vigilancia y la modalidad terapéutica instituida para la misma. Se buscarán factores que tengan relación con la recaída como la variedad histológica, presencia de síntomas B, edad, sexo y hemi o esplenectomía.

Se revisará la toxicidad a corto plazo de acuerdo al número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

La toxicidad a largo plazo se evaluará de acuerdo a la presencia de signos y síntomas secundarios al uso de quimioterapia o radioterapia.

### V. HIPOTESIS.

1. La Enfermedad de Hodgkin se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. Las variedades histológicas más frecuentes en etapa III son esclerosis nodular y celularidad mixta.
3. La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan síntomas B.
4. La sobrevida es mayor cuando se utiliza quimio y radioterapia que con una sola modalidad.
5. La sobrevida es mayor utilizando esquemas combinados con ABVD y MOPP.
6. El periodo libre de enfermedad es mayor en etapa III A.
7. La toxicidad a largo plazo se presenta en un número importante de pacientes, siendo las más comunes secundarias al uso de radioterapia.

### VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### VII: MATERIAL Y METODOS

#### Población en estudio

#### Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas que correspondieron a etapa III, ya sea A ó B, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

#### Criterios de exclusión

### III. JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, influyen directamente en la sobrevida y el índice de curación. Estos pacientes requieren de estudios de imagen e incluso estadificación por medio de laparotomía para valorar afección ganglionar y abdominal o esplénica. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia con morbilidad variable y secuelas a corto y largo plazo. Es necesario conocer nuestra experiencia en cuanto a características de presentación para establecer el patrón clínico en nuestro medio, así como los resultados con cada modalidad de tratamiento. (quimioterapia, radioterapia o ambas), que se han utilizado hasta ahora, para plantear esquemas terapéuticos más eficaces.

### V.OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el número de casos y el cuadro clínico de presentación en pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años : 1986 a 1996.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica para hacer una comparación con lo referido en la literatura, y a la vez, determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Se evaluarán los resultados: sobrevida, índice de recaídas con dos modalidades terapéuticas (quimio o radioterapia), así como su relación con hemi o esplenectomía. También se describirá el momento de la recaída, si se presentó durante el tratamiento ó la vigilancia y la modalidad terapéutica instituida para la misma. Se buscarán factores que tengan relación con la recaída como la variedad histológica, presencia de síntomas B, edad, sexo y hemi o esplenectomía.

Se revisará la toxicidad a corto plazo de acuerdo al número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

La toxicidad a largo plazo se evaluará de acuerdo a la presencia de signos y síntomas secundarios al uso de quimioterapia o radioterapia.

### V. HIPOTESIS.

1. La Enfermedad de Hodgkin se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. Las variedades histológicas más frecuentes en etapa III son esclerosis nodular y celularidad mixta.
3. La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan síntomas B.
4. La sobrevida es mayor cuando se utiliza quimio y radioterapia que con una sola modalidad.
5. La sobrevida es mayor utilizando esquemas combinados con ABVD y MOPP.
6. El periodo libre de enfermedad es mayor en etapa III A.
7. La toxicidad a largo plazo se presenta en un número importante de pacientes, siendo las más comunes secundarias al uso de radioterapia.

### VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### VII: MATERIAL Y METODOS

#### Población en estudio

#### Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas que correspondieron a etapa III, ya sea A ó B, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

#### Criterios de exclusión

### III. JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, influyen directamente en la sobrevida y el índice de curación. Estos pacientes requieren de estudios de imagen e incluso estadificación por medio de laparotomía para valorar afección ganglionar y abdominal o esplénica. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia con morbilidad variable y secuelas a corto y largo plazo. Es necesario conocer nuestra experiencia en cuanto a características de presentación para establecer el patrón clínico en nuestro medio, así como los resultados con cada modalidad de tratamiento. (quimioterapia, radioterapia o ambas), que se han utilizado hasta ahora, para plantear esquemas terapéuticos más eficaces.

### V.OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el número de casos y el cuadro clínico de presentación en pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años : 1986 a 1996.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica para hacer una comparación con lo referido en la literatura, y a la vez, determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Se evaluarán los resultados: sobrevida, índice de recaídas con dos modalidades terapéuticas (quimio o radioterapia), así como su relación con hemi o esplenectomía. También se describirá el momento de la recaída, si se presentó durante el tratamiento ó la vigilancia y la modalidad terapéutica instituida para la misma. Se buscarán factores que tengan relación con la recaída como la variedad histológica, presencia de síntomas B, edad, sexo y hemi o esplenectomía.

Se revisará la toxicidad a corto plazo de acuerdo al número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

La toxicidad a largo plazo se evaluará de acuerdo a la presencia de signos y síntomas secundarios al uso de quimioterapia o radioterapia.

### V. HIPOTESIS.

1. La Enfermedad de Hodgkin se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. Las variedades histológicas más frecuentes en etapa III son esclerosis nodular y celularidad mixta.
3. La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan síntomas B.
4. La sobrevida es mayor cuando se utiliza quimio y radioterapia que con una sola modalidad.
5. La sobrevida es mayor utilizando esquemas combinados con ABVD y MOPP.
6. El periodo libre de enfermedad es mayor en etapa III A.
7. La toxicidad a largo plazo se presenta en un número importante de pacientes, siendo las más comunes secundarias al uso de radioterapia.

### VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### VII: MATERIAL Y METODOS

#### Población en estudio

#### Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas que correspondieron a etapa III, ya sea A ó B, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

#### Criterios de exclusión

### III. JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, influyen directamente en la sobrevida y el índice de curación. Estos pacientes requieren de estudios de imagen e incluso estadificación por medio de laparotomía para valorar afección ganglionar y abdominal o esplénica. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia con morbilidad variable y secuelas a corto y largo plazo. Es necesario conocer nuestra experiencia en cuanto a características de presentación para establecer el patrón clínico en nuestro medio, así como los resultados con cada modalidad de tratamiento. (quimioterapia, radioterapia o ambas), que se han utilizado hasta ahora, para plantear esquemas terapéuticos más eficaces.

### V.OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el número de casos y el cuadro clínico de presentación en pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años : 1986 a 1996.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica para hacer una comparación con lo referido en la literatura, y a la vez, determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Se evaluarán los resultados: sobrevida, índice de recaídas con dos modalidades terapéuticas (quimio o radioterapia), así como su relación con hemi o esplenectomía. También se describirá el momento de la recaída, si se presentó durante el tratamiento ó la vigilancia y la modalidad terapéutica instituida para la misma. Se buscarán factores que tengan relación con la recaída como la variedad histológica, presencia de síntomas B, edad, sexo y hemi o esplenectomía.

Se revisará la toxicidad a corto plazo de acuerdo al número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

La toxicidad a largo plazo se evaluará de acuerdo a la presencia de signos y síntomas secundarios al uso de quimioterapia o radioterapia.

### V. HIPOTESIS.

1. La Enfermedad de Hodgkin se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. Las variedades histológicas más frecuentes en etapa III son esclerosis nodular y celularidad mixta.
3. La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan síntomas B.
4. La sobrevida es mayor cuando se utiliza quimio y radioterapia que con una sola modalidad.
5. La sobrevida es mayor utilizando esquemas combinados con ABVD y MOPP.
6. El periodo libre de enfermedad es mayor en etapa III A.
7. La toxicidad a largo plazo se presenta en un número importante de pacientes, siendo las más comunes secundarias al uso de radioterapia.

### VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### VII: MATERIAL Y METODOS

#### Población en estudio

#### Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas que correspondieron a etapa III, ya sea A ó B, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

#### Criterios de exclusión

### III. JUSTIFICACION

La enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias malignas más frecuentes en la infancia. La etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, influyen directamente en la sobrevida y el índice de curación. Estos pacientes requieren de estudios de imagen e incluso estadificación por medio de laparotomía para valorar afección ganglionar y abdominal o esplénica. El tratamiento es a base de quimioterapia y radioterapia con morbilidad variable y secuelas a corto y largo plazo. Es necesario conocer nuestra experiencia en cuanto a características de presentación para establecer el patrón clínico en nuestro medio, así como los resultados con cada modalidad de tratamiento. (quimioterapia, radioterapia o ambas), que se han utilizado hasta ahora, para plantear esquemas terapéuticos más eficaces.

### V.OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el número de casos y el cuadro clínico de presentación en pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años : 1986 a 1996.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica para hacer una comparación con lo referido en la literatura, y a la vez, determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Se evaluarán los resultados: sobrevida, índice de recaídas con dos modalidades terapéuticas (quimio o radioterapia), así como su relación con hemi o esplenectomía. También se describirá el momento de la recaída, si se presentó durante el tratamiento ó la vigilancia y la modalidad terapéutica instituida para la misma. Se buscarán factores que tengan relación con la recaída como la variedad histológica, presencia de síntomas B, edad, sexo y hemi o esplenectomía.

Se revisará la toxicidad a corto plazo de acuerdo al número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre.

La toxicidad a largo plazo se evaluará de acuerdo a la presencia de signos y síntomas secundarios al uso de quimioterapia o radioterapia.

### V. HIPOTESIS.

1. La Enfermedad de Hodgkin se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.
2. Las variedades histológicas más frecuentes en etapa III son esclerosis nodular y celularidad mixta.
3. La mayoría de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan síntomas B.
4. La sobrevida es mayor cuando se utiliza quimio y radioterapia que con una sola modalidad.
5. La sobrevida es mayor utilizando esquemas combinados con ABVD y MOPP.
6. El periodo libre de enfermedad es mayor en etapa III A.
7. La toxicidad a largo plazo se presenta en un número importante de pacientes, siendo las más comunes secundarias al uso de radioterapia.

### VI. CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

### VII: MATERIAL Y METODOS

#### Población en estudio

#### Criterios de inclusión.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas que correspondieron a etapa III, ya sea A ó B, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1986 y diciembre de 1996. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

#### Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos.

#### Tamaño de la muestra

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III durante 10 años: 1986-1996.

#### Variables en estudio

Las variables del estudio y los criterios o unidades de medición se especifican en la hoja de recolección de datos.

### VIII. CONSIDERACIONES ETICAS

Por el diseño del estudio no ameritó carta de consentimiento informado.

### IX. ANALISIS ESTADISTICO

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS for Windows 95 en un equipo de cómputo Compaq 486 a 66Mhz con paquetería software de estadística Instat. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher además de pruebas estadísticas de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware para el análisis de las variables que así lo ameritaron. Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el mismo programa con ecuación de Kaplan y Meier. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con Pearson, y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener la frecuencia mínima esperada.

### X.RESULTADOS:

De enero de 1986 a diciembre de 1996, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, estadificados en etapa III solamente 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 por no contar con expediente clínico completo.

Del total de 63 pacientes estudiados, 52 correspondieron al género masculino, y 11 al femenino con una relación 4.7 a 1. Se registraron edades entre 2 a 16 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 4.41. La variedad histológica la mostramos en la gráfica 1.

Refirieron síntomas B 51 pacientes ( 81%). Se estadificaron por laparatomía exploradora 46 pacientes, de los cuales se realizó esplenectomía a 3 pacientes y hemiesplenectomía a 30 pacientes y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparatomía en 17 pacientes.

Los sitios primarios de afección según la estadificación de Ann Arbor incluyeron afección de cadenas ganglionares por arriba y por abajo del diafragma según el patrón de diseminación habitual de la EH, que se muestra en la tabla 1.

La modalidad de tratamiento para cada paciente fue establecida de acuerdo al tiempo en el cual fue recibido cada paciente, de manera que los pacientes diagnosticados después de 1989 recibieron terapia multimodal. (Tabla 2)

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazona, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina,(ABVD), 4 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD no combinada y COMP ( ciclofosfamida, oncovin, prednisona y metotrexate ). La distribución de pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4,5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. 36 pacientes recibieron un esquema habitual de radioterapia que consistió en : a) 20-30Gy a mediastino b) irradiación en Y invertida c) irradiación a los órganos abdominales comprometidos. Recibieron radioterapia a cuello 4 pacientes,(debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado. 7 pacientes recibieron una dosis mayor de

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos.

#### **Tamaño de la muestra**

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III durante 10 años: 1986-1996.

#### **VARIABLES EN ESTUDIO**

Las variables del estudio y los criterios o unidades de medición se especifican en la hoja de recolección de datos.

### **VIII. CONSIDERACIONES ETICAS**

Por el diseño del estudio no ameritó carta de consentimiento informado.

### **IX. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS for Windows 95 en un equipo de cómputo Compaq 486 a 66Mhz con paquetería software de estadística Instat. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher además de pruebas estadísticas de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware para el análisis de las variables que así lo ameritaron. Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el mismo programa con ecuación de Kaplan y Meier. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con Pearson, y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener la frecuencia mínima esperada.

### **X. RESULTADOS:**

De enero de 1986 a diciembre de 1996, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, estadiados en etapa III solamente 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 por no contar con expediente clínico completo.

Del total de 63 pacientes estudiados, 52 correspondieron al género masculino, y 11 al femenino con una relación 4.7 a 1. Se registraron edades entre 2 a 16 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 4.41. La variedad histológica la mostramos en la gráfica 1.

Refirieron síntomas B 51 pacientes ( 81%). Se estadiaron por laparotomía exploradora 46 pacientes, de los cuales se realizó esplenectomía a 3 pacientes y hemiesplenectomía a 30 pacientes y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparotomía en 17 pacientes.

Los sitios primarios de afección según la estadiación de Ann Arbor incluyeron afección de cadenas ganglionares por arriba y por abajo del diafragma según el patrón de diseminación habitual de la EH, que se muestra en la tabla 1.

La modalidad de tratamiento para cada paciente fue establecida de acuerdo al tiempo en el cual fue recibido cada paciente, de manera que los pacientes diagnosticados después de 1989 recibieron terapia multimodal. (Tabla 2)

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazona, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina, (ABVD), 4 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD no combinada y COMP ( ciclofosfamida, oncovin, prednisona y metotrexate ). La distribución de pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4, 5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. 36 pacientes recibieron un esquema habitual de radioterapia que consistió en : a) 20-30Gy a mediastino b) irradiación en Y invertida c) irradiación a los órganos abdominales comprometidos. Recibieron radioterapia a cuello 4 pacientes, (debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado. 7 pacientes recibieron una dosis mayor de

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos.

#### **Tamaño de la muestra**

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III durante 10 años: 1986-1996.

#### **VARIABLES EN ESTUDIO**

Las variables del estudio y los criterios o unidades de medición se especifican en la hoja de recolección de datos.

### **VIII. CONSIDERACIONES ETICAS**

Por el diseño del estudio no ameritó carta de consentimiento informado.

### **IX. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS for Windows 95 en un equipo de cómputo Compaq 486 a 66Mhz con paquetería software de estadística Instat. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher además de pruebas estadísticas de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware para el análisis de las variables que así lo ameritaron. Las curvas de sobrevivencia se obtuvieron mediante el mismo programa con ecuación de Kaplan y Meier. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con Pearson, y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener la frecuencia mínima esperada.

### **X. RESULTADOS:**

De enero de 1986 a diciembre de 1996, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, estadiados en etapa III solamente 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 por no contar con expediente clínico completo.

Del total de 63 pacientes estudiados, 52 correspondieron al género masculino, y 11 al femenino con una relación 4.7 a 1. Se registraron edades entre 2 a 16 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 4.41. La variedad histológica la mostramos en la gráfica 1.

Refirieron síntomas B 51 pacientes ( 81%). Se estadiaron por laparatomía exploradora 46 pacientes, de los cuales se realizó esplenectomía a 3 pacientes y hemiesplenectomía a 30 pacientes y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparatomía en 17 pacientes.

Los sitios primarios de afección según la estadiación de Ann Arbor incluyeron afección de cadenas ganglionares por arriba y por abajo del diafragma según el patrón de diseminación habitual de la EH, que se muestra en la tabla 1.

La modalidad de tratamiento para cada paciente fue establecida de acuerdo al tiempo en el cual fue recibido cada paciente, de manera que los pacientes diagnosticados después de 1989 recibieron terapia multimodal. (Tabla 2)

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazona, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina, (ABVD), 4 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD no combinada y COMP ( ciclofosfámid, oncovin, prednisona y metotrexate ). La distribución de pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4, 5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. 36 pacientes recibieron un esquema habitual de radioterapia que consistió en : a) 20-30Gy a mediastino b) irradiación en Y invertida c) irradiación a los órganos abdominales comprometidos. Recibieron radioterapia a cuello 4 pacientes, (debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado. 7 pacientes recibieron una dosis mayor de

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos.

#### **Tamaño de la muestra**

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III durante 10 años: 1986-1996.

#### **Variables en estudio**

Las variables del estudio y los criterios o unidades de medición se especifican en la hoja de recolección de datos.

### **VIII. CONSIDERACIONES ETICAS**

Por el diseño del estudio no ameritó carta de consentimiento informado.

### **IX. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS for Windows 95 en un equipo de cómputo Compaq 486 a 66Mhz con paquetería software de estadística Instat. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher además de pruebas estadísticas de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware para el análisis de las variables que así lo ameritaron. Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el mismo programa con ecuación de Kaplan y Meier. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con Pearson, y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener la frecuencia mínima esperada.

### **X.RESULTADOS:**

De enero de 1986 a diciembre de 1996, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, estadiados en etapa III solamente 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 por no contar con expediente clínico completo.

Del total de 63 pacientes estudiados, 52 correspondieron al género masculino, y 11 al femenino con una relación 4.7 a 1. Se registraron edades entre 2 a 16 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 4.41. La variedad histológica la mostramos en la gráfica 1.

Refirieron síntomas B 51 pacientes ( 81%). Se estadiaron por laparotomía exploradora 46 pacientes, de los cuales se realizó esplenectomía a 3 pacientes y hemiesplenectomía a 30 pacientes y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparotomía en 17 pacientes.

Los sitios primarios de afección según la estadiación de Ann Arbor incluyeron afección de cadenas ganglionares por arriba y por abajo del diafragma según el patrón de diseminación habitual de la EH, que se muestra en la tabla 1.

La modalidad de tratamiento para cada paciente fue establecida de acuerdo al tiempo en el cual fue recibido cada paciente, de manera que los pacientes diagnosticados después de 1989 recibieron terapia multimodal. (Tabla 2)

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazona, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina,(ABVD), 4 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD no combinada y COMP ( ciclofosfamida, oncovin, prednisona y metotrexate ). La distribución de pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4,5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. 36 pacientes recibieron un esquema habitual de radioterapia que consistió en : a) 20-30Gy a mediastino b) irradiación en Y invertida c) irradiación a los órganos abdominales comprometidos. Recibieron radioterapia a cuello 4 pacientes,(debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado. 7 pacientes recibieron una dosis mayor de

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos.

#### **Tamaño de la muestra**

Se estudió el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin etapa III durante 10 años: 1986-1996.

#### **VARIABLES EN ESTUDIO**

Las variables del estudio y los criterios o unidades de medición se especifican en la hoja de recolección de datos.

### **VIII. CONSIDERACIONES ETICAS**

Por el diseño del estudio no ameritó carta de consentimiento informado.

### **IX. ANALISIS ESTADISTICO**

El análisis de los resultados se realizó con el programa SPSS for Windows 95 en un equipo de cómputo Compaq 486 a 66Mhz con paquetería software de estadística Instat. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba exacta de Fisher además de pruebas estadísticas de Long Rank, Breslow y Tarone-Ware para el análisis de las variables que así lo ameritaron. Las curvas de supervivencia se obtuvieron mediante el mismo programa con ecuación de Kaplan y Meier. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con Pearson, y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener la frecuencia mínima esperada.

### **X. RESULTADOS:**

De enero de 1986 a diciembre de 1996, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, estadificados en etapa III solamente 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 2 por no contar con expediente clínico completo.

Del total de 63 pacientes estudiados, 52 correspondieron al género masculino, y 11 al femenino con una relación 4.7 a 1. Se registraron edades entre 2 a 16 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 4.41. La variedad histológica la mostramos en la gráfica 1.

Refirieron síntomas B 51 pacientes ( 81%). Se estadificaron por laparotomía exploradora 46 pacientes, de los cuales se realizó esplenectomía a 3 pacientes y hemiesplenectomía a 30 pacientes y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparotomía en 17 pacientes.

Los sitios primarios de afección según la estadificación de Ann Arbor incluyeron afección de cadenas ganglionares por arriba y por abajo del diafragma según el patrón de diseminación habitual de la EH, que se muestra en la tabla 1.

La modalidad de tratamiento para cada paciente fue establecida de acuerdo al tiempo en el cual fue recibido cada paciente, de manera que los pacientes diagnosticados después de 1989 recibieron terapia multimodal. (Tabla 2)

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazona, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, y Dacarbazina.(ABVD), 4 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD no combinada y COMP ( ciclofosfámid, oncovin, prednisona y metotrexate ). La distribución de pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4, 5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. 36 pacientes recibieron un esquema habitual de radioterapia que consistió en : a) 20-30Gy a mediastino b) irradiación en Y invertida c) irradiación a los órganos abdominales comprometidos. Recibieron radioterapia a cuello 4 pacientes, (debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado. 7 pacientes recibieron una dosis mayor de

radioterapia al mediastino al persistir un volumen tumoral importante al terminar la primera fase de su tratamiento.

De los 63 pacientes, 4 presentaron recaída ( 6.4%), 3 a ganglios linfáticos regionales ( cuello y abdomen) y uno a médula ósea. Todas las recaídas se presentaron durante vigilancia a los 9, 22, 24 y 26 meses . Un paciente falleció por toxicidad durante el tratamiento de reinducción y dos abandonaron al diagnosticarse la recaída. Un paciente se encuentra vivo sin enfermedad a 119 meses de seguimiento, posterior a recibir el segundo esquema de tratamiento.

La media de seguimiento fue de 45 meses, 12 pacientes abandonaron el tratamiento(19%), 8 pacientes con actividad tumoral, 2 al momento de la recaída y 6 durante el tratamiento. 4 pacientes abandonaron durante la vigilancia, sin actividad tumoral. El análisis de función de sobrevida de Kaplan y Meier obtuvo una sobrevida global (SG)de 92.06 % y una sobrevida libre de enfermedad de 80.95% con significancia estadística para las pruebas de Long Rank, Breslow y Tarone-ware ( 0.000). ( Gráfica 2).

Al analizar los factores que determinaron la sobrevida se observó lo siguiente:

- La edad, el sexo y la histología no tuvieron influencia en cuanto a la sobrevida.
- Los pacientes sin síntomas B no tuvieron mayor sobrevida que los que sí los presentaron.(Log-Rank 0.9839)
- La modalidad terapéutica mostró diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la sobrevida, ya que los pacientes que recibieron radioterapia más quimioterapia tuvieron mayor sobrevida global (95.74%) y libre de enfermedad (87.24%) que aquellos que solo recibieron quimioterapia(81.25 y 62.25 %, respectivamente). Log-Rank 0.0103. Breslow 0.0038, Tarone-Ware 0.0053. Gráfica 3
- Con respecto al esquema de quimioterapia, de los 21 pacientes que recibieron de 6 a 8 cursos de MOPP fallecieron tres con actividad tumoral, dos durante el tratamiento inicial debido a toxicidad y uno durante el tratamiento de reinducción.3 pacientes abandonaron el tratamiento a los 1, 2 y 16 meses del diagnóstico. De los 38 que recibieron esquema combinado de ABVD + MOPP, falleció un paciente a los 27 meses del diagnóstico , de causa distinta de la enfermedad (neuroinfección complicada)Gráfica 4.

Al analizar los factores que influyeron en la presencia de recaída se observó lo siguiente:

- No se encontró significancia estadística con respecto a la edad.
- En cuanto a la influencia del género, se observó que de 52 masculinos, 2 tuvieron recaída mientras que de 11 femeninos, 2 presentaron recaída, y al realizar la prueba de Log-Rank resulta en 0.0148 (intervalo de confianza de 95%). Esto posiblemente debido al tamaño de las muestras.
- Los 4 pacientes que presentaron recaída tenían síntomas B al diagnóstico, mientras que los pacientes EIIIA no presentaron recaída, sin embargo las pruebas realizadas no dieron un valor significativo ya que la muestra no es homogénea.
- Al realizar la X<sup>2</sup> con prueba de asociación lineal de Mantel-Haenszel, para la histología como factor prepredictivo de recaída no se obtuvo significancia estadística ( 0.6367).
- En cuanto al esquema de quimioterapia , de 21 pacientes que recibieron MOPP solo uno tuvo recaída y de los 38 pacientes que recibieron ABVD mas MOPP recayeron 2.
- El otro paciente que recayó había recibido un esquema diferente con CHOP. Las pruebas realizadas no tuvieron significancia (Log-Rank 0.3410).
- La extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico se evaluó como factor predictivo de recaída encontrándose que de 3 pacientes que tuvieron biopsia hepática positiva para infiltración, recayó 1. De 29 que tenían biopsias de ganglios abdominales periaórticos y/o pericavales sólo 1 presentó recidiva y de 31 con biopsia positiva únicamente para bazo, 2 tuvieron recidiva. Al aplicarse las pruebas de Log-Rank 0.0458, Breslow 0.0639 y Tarone-Ware 0.0536.

La toxicidad temprana se evaluó en base a el número de ingresos hospitalarios por causas atribuidas a efectos de quimioterapia, como neutropenia y fiebre. Gráfica 5

La toxicidad tardía se evaluó en base a la presencia de secuelas atribuibles al uso de radio o quimioterapia . El 15.9% presentó secuelas ( 10 pacientes)

## XI. DISCUSION

La Enfermedad de Hodgkin (EH) es uno de los padecimientos oncológicos más frecuentes en nuestro medio, se han registrado 346 casos en los últimos 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría (30). Por lo que es importante conocer el perfil clínico así como su evolución y pronóstico. Esto depende en gran parte de la etapa en que es diagnosticada la enfermedad. Nosotros estudiamos 63 casos registrados en los últimos 10 años, solamente aquellos estadiados como Etapa III. La importancia de esta investigación estriba en la controversia que aún existe en cuanto a su tratamiento y a los factores pronósticos.

Es conocido que en los países desarrollados la mayor incidencia de la enfermedad se presenta en adolescentes de 15 a 19 años (31), mientras que en nuestro país se ha referido una incidencia de 2.33/100mil en edades de 10 a 14 años, sin embargo nuestra estadística indica un pico de edad para EH EIII de 7.92 años. Lo cual sugiere intervención de factores genéticos, ambientales y posiblemente infecciosos. El sexo masculino es predominante en todos las revisiones realizadas, que va de 1.7-2: 1 con respecto al femenino, sin embargo encontramos una notable predominancia en sexo masculino (4.7:1), que posiblemente esté también relacionado con factores genéticos y/o raciales.

La presencia de síntomas B se ha descrito clásicamente como un factor negativo para el pronóstico, el 81 % de nuestros pacientes presentaron síntomas B, comparado con 33 % reportado por Hunger y cols (31), sin embargo no constituyó un factor negativo para el pronóstico.

La variedad histológica para EH E III, reportada en 1997 por el United Kingdom Children's Cancer Study Group fue 56 % de Esclerosis nodular y Celularidad Mixta 21 %, sin valor estadísticamente significativo para la predicción de recaída ni de sobrevida (32), comparando con los resultados obtenidos en este estudio, Esclerosis Nodular 42.9% y Celularidad Mixta 50.8, no pudieron ser corroborados como factores de influencia para lo ya mencionado.

La realización de laparotomía estadiadora es aún controversial, en nuestro medio, al no contar con gabinete de imagen lo suficientemente sensibles para permitir un adecuado diagnóstico, se realizó laparotomía en 46 pacientes con imágenes dudosas, o sin ellas, y en pacientes con imágenes sugestivas de infiltración (17 pacientes). No se encontró relación con la sobrevida, el pronóstico ni las secuelas presentadas, así mismo no se observó un incremento en el riesgo de segundas neoplasias como lo sugiere Mauch y cols.(33)

Uno de los objetivos de este estudio fue determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio, en base a los sitios afectados al diagnóstico. Encontramos que la mayoría de los pacientes acudieron con afección ganglionar por arriba y por abajo del diafragma y el 49% tuvo positividad en bazo y en ganglios abdominales solamente el 46 %, además de 4.8% en hígado, lo cual se relacionó con predicción de recaída mayor para aquellos con bazo positivo e hígado positivo con valores estadísticamente significativos, lo cual indica que la diseminación es predominantemente linfática y retrógrada.

Acorde con lo reportado previamente.

La administración de la modalidad terapéutica y de el esquema de quimioterapia se realizó de acuerdo al periodo en que fue recibido cada paciente. La sobrevida global obtenida fue de 92.06 % a 46 meses en promedio, la sobrevida libre de enfermedad de 80.85%, tomando en cuenta que pudo haber sido sesgada por el alto número de abandonos (19%).

La literatura reporta sobrevida libre de enfermedad para pacientes con EH EIII/IV de 60 a 80% a 5 años, con modalidades y esquemas similares a los usados en esta institución. (34)

La sobrevida y el riesgo de recaída estuvieron estrechamente relacionados con la modalidad terapéutica recibida siendo favorable para pacientes que recibieron quimioterapia más radioterapia vs aquellos que recibieron quimioterapia sola, siendo esto corroborado con las pruebas estadísticas. Comparado con el estudio randomizado del Pediatric Oncology Group con ABVD / MOPP con o sin bajas dosis de radioterapia nodal total, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la sobrevida global ni libre de enfermedad. (35). El esquema de quimioterapia combinada mejora notablemente la sobrevida como había reportado previamente(34).

El género femenino no se ha reportado como un factor pronóstico de recaída, sin embargo al evaluarlo se obtuvo significancia estadística (Log Rank 0.0148) Este resultado puede estar relacionado con la diferencia en el tamaño de las muestras (52 masculino:11 femenino).

La morbilidad asociada a quimioterapia fue evaluada de acuerdo al número cuadros de neutropenia y fiebre, el 38% de los pacientes no tuvo ningún ingreso hospitalario mientras que el resto tuvieron de 1 a 3

ingresos durante todo el tratamiento, 3 de las 4 defunciones, se atribuyeron a infección por toxicidad, durante el tratamiento. No se reportó toxicidad aguda por los medicamentos administrados.

Son bien conocidos los efectos a largo plazo, se reporta un alto índice de segundas neoplasias, entre ellas tumores sólidos, leucemias, linfomas y Ca de mama, por orden de frecuencia (36-38). El riesgo relativo para el desarrollo de segundas neoplasias es mayor para el sexo masculino y se incrementa con el tiempo. Se observaron secuelas en 16% de los pacientes, comparada con 55 % de 28 pacientes con estadios III y IV reportados por Hudson y cols en 1993 (36), la más importante en frecuencia fue toxicidad pulmonar, secundaria al uso de bleomicina y a deformidad torácica secundaria a la radioterapia en aproximadamente 5 vs 30 %, 2 pacientes cursan con tiroiditis por radioterapia que amerita soporte hormonal 3%, vs 27 % de lo reportado, un paciente cursa con insuficiencia cardíaca congestiva que amerita uso de digitálicos y diuréticos (1.5 % vs 3.5 %). Las alteraciones posturales fueron secundarias a la radioterapia, sin embargo, no existen estudios comparativos.

## **XII. CONCLUSIONES**

La presentación clínica de la Enfermedad de Hodgkin EIII es diferente a lo reportado en la literatura, la edad de presentación es menor a la reportada, 7 años vs 10 a 14 años en otras poblaciones, posiblemente debido a factores genéticos y/ o ambientales a determinar.

Se conoce el predominio en el sexo masculino, en este estudio la relación de 4.7 a 1 es notablemente mayor a lo reportado. El sexo femenino constituye un factor de riesgo para recaída.

La histología predominante fue celularidad mixta, diferente a lo reportado en países desarrollados.

La radioterapia sigue siendo parte importante del tratamiento de estos pacientes.

Los esquemas de quimioterapia combinada con ABVD y MOPP, son superiores a los esquemas no combinados, para pacientes con EH en estadios avanzados.

La eficacia y la toxicidad de estos esquemas son aceptables. La secuelas son importantes, pero menores a lo reportado.

El 18 % de los pacientes abandonó el tratamiento, con o sin enfermedad lo cual pudo haber creado sesgo en el análisis de supervivencia global y libre de enfermedad.

Las recaídas se presentaron en forma temprana, lo cual indica que la posibilidad de recaída disminuye con el tiempo.

Dada la alta supervivencia de estos pacientes, es necesario un régimen que ocasione menor morbilidad a corto y a largo plazo.

### XIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lanzkowsky P. En *Pediatric Hematology-Oncology. Hodgkin's disease.* McGraw-Hill Book Company New York; 4:96. 1980
- 2.- Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* J.B: Lippincott Company. Second Ed. Philadelphia; 24:577-95. 1992
- 3.- Grufferon SL, Delzel E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984;6:76-106.
- 4.- Gatti RA, Good RA: Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease: A literature review. *Cancer* 1971;28:89-98.
- 5.- Joachim 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.
- 6.- Weiss L, Morohed LA, Wornke RA. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1984; 320:502-506.
- 7.- Kadin ME. Possible origin of Reed-Sternberg cells from interdigitating reticulum cell. *Cancer Treat Rep* 1982; 66:601-608.
- 8.- Diehl V, Van Kollé C, Fonotsch C. The cell origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1982; 17:660-72.
- 9.- Strumb SB, Rappaport H: Interrelations of histologic types of Hodgkin's disease. *Arch Pathol* 1971; 91:127-134.
- 10.- Smith KL, Rivera G: Comparison of clinical course of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1976; 2:361-370.
- 11.- Rostack RA, Siegelman SS, Lenhard RE, Whorom MD, Order SE: Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: results and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983;9:451-457.
- 12.- Cline MJ, Berlin N: Anemia in Hodgkin's disease. *Cancer* 1963;16:526-532.
- 13.- De Carbone PT. (Symposium Ann-Arbor). Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31:1707.

- 14.- Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, Ternberg J, Behm FG. 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.
- 15.- Schellong G, Waubke-Landwehr AK, Lagermann HJ, Riehm HJ, Bramswig J, Ritter J. Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1986; 57:2049-56.
- 16.- 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; 20:100-104.
- 17.- Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy and the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73: 881-895.
- 18.- Longo DL, Young RC, Wesley M, et al: Twenty years of MOPP therapy of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986 4:1295-1306.
- 19.- Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51:1371-1377.
- 20.- Young RC, Canellos GP, Chabner BA, et al: Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Cancer* 1990; 65 (supl 3):815-22.
- 21.- Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Long term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:27-37.
- 22.- Sherins RJ, Devita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973; 79:216-220.
- 23.- Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8 years results. *Ann Intern Med* 1986; 104:739-746.
- 24.- Connors JM, Klimo P: MOPP/ABVD hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 1987; 24:35-40.
- 25.- Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al: Alternating vs hybrid administration of MOPP/ABVD in Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1990; 9:254 (abstr).
- 26.- Wagener DJT, Burgers JMV, Dekker AD, et al: Sequential non-cross-resistant chemotherapy regimens (MOPP and CAVMP) in Hodgkin's disease IIIB and IV. *Cancer* 1983; 52:1558-62.
- 27.- Dionet C, Oberlin O, Habrand JL, Vilco J, Madelain M, Dotou L, et al. Initial chemotherapy and low dose radiation in limited fields in childhood Hodgkin's disease. *I J Rad Oncol Bio Phys* 1988; 15:341-6.
- 28.- Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Williams J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low dose involved field irradiation in children and adolescents with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1983; 11: 100-8.
- 29.- Sear JD, Greven K, Ferree CR, D'Angostino RB. Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. *Cancer* 1997; 79: 145-51.

30. Rivera-Luna, Leal-Leal, Cárdenas-Cardós. A survey of 4,076 children with Cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53 (12) : 598-604.
31. Hunger S, Link M, ABVD/MOPP and low dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin disease: The Stanford Experience. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10) : 2160-6.
32. Shankar A, Ashley S. Does Histology influence outcome in childhood Hodgkin Disease?. Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 (7) :2622-30.
33. MauchP, Kalish L, Marcus K. Second malignancies after treatment for laparotomy Staged IA-III B Hodgkin Disease: Long term analysis of risk factors and outcome. *Blood* 1996; 87 (9) : 3625-32
34. Pizzo-Poplak. Hodgkin Disease . Principles and practice of pediatric oncology,,second edition pag 577-594. J B Lippincott Co . Philadelphia.
35. Weiner N, Leventhal B, BrecherM. Randomized Study of intensive MOPP/ABVD with or without low dose Total Nodal Radiation Therapy in the Treatment of Stages IIB , IIIA2 III B and IV Hodgkin's disease in Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncology* 1997;15 (8): 2769-79.
36. Hudson M, Greenwald C, Thompson E. Efficacy and Toxicity of Multiagent Chemotherapy and Low-dose Involved-field Radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1993; 11 ( 1) : 100-8.
37. Wolden S, Lamborn K, Cleary S. Second Cancers Following Pediatric Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1998;16 (2): 536-44.

SITIO	No Pacientes	%
BAZO	31	49
GANGLIOS PARAAORTICOS	3	4.8
GANGLIOS INGUINALES	29	46
TOTAL	63	100

Tabla 1. Distribucion de afeccion infradiafragmatica de pacientes con Enfermedad de Hodgkin EIII

MODALIDAD TERAPEUTICA	No DE PACIENTES	(%)
QUIMIOTERAPIA	16	26
RADIOTERAPIA	0	0
QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA	47	74
TOTAL	63	100

Tabla 2. Modalidad terapeutica en 63 pacientes con Enfermedad de Hodgkin EIII

ESQUEMA	No DE PACIENTES	(%)
MOPP	21	33
ABVD+MOPP	38	60
OTROS	4	6.3
TOTAL	63	100

TABLA 3.- DISTRIBUCION POR ESQUEMA DE  
QUIMIOTERAPIA

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS
MECLORETAMINA	6mgm2dosis	1y8
ONCOVIN	2mgm2dosis	1y8
PROCARBAZINA	100mgm2dia	1-14
PREDNISONA	20mgm2dia	1-14

**TABLA 4.- ESQUEMA TERAPEUTICO MOPP, Dosis, Frecuencia, Duracion. . (intervalos de 3 semanas, 6 a 8 cursos).**

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS
ADRIAMICINA	25 mgm2dia	1 y 15
BLEOMICINA	10 mgm2dia	1 y 15
VINBLASTINA	6 mgm2dia	1 y 15
DACARBAZINA	375 mgm2dia	1 y 15

Tabla 5.ESQUEMA TERAPEUTICO ABVD : Dosis, Frecuencia y duracion,(inter valos de 2 a 3 semanas por 6 a 8 cursos).

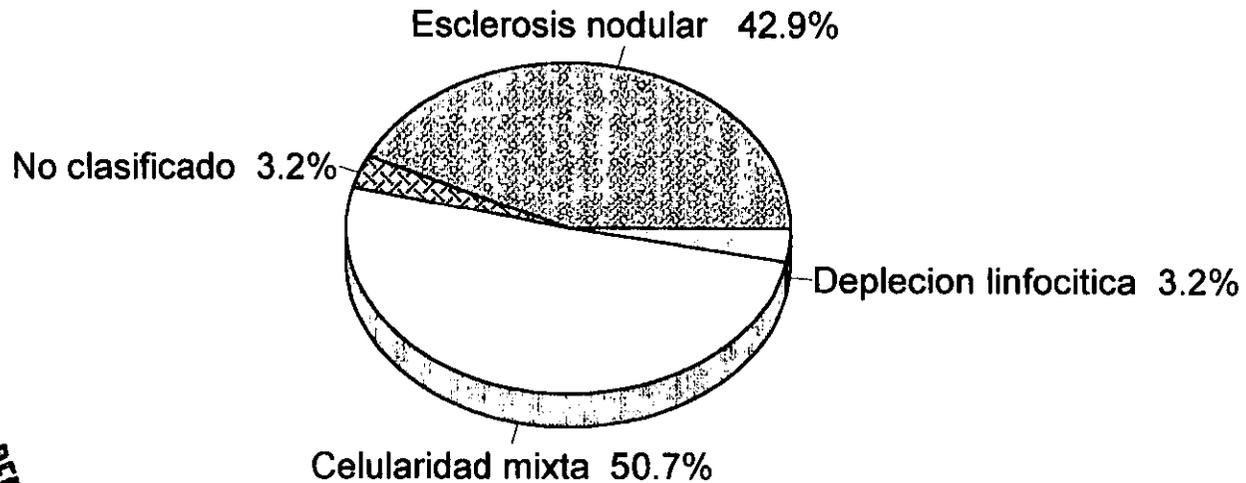
SEM0	SEM4	SEM7	SEM11	SEM14	SEM17	SEM20	SEM22
A B V D	MOPP	ABVD	RTP SUPRADIAGRAMA TICA	ABVD	MOPP	ABVD	RTP INFRADIAGRAMA TICA

Tabla No 6. ESQUEMA COMBINADO ABVD/MOPP

SECUELAS	No DE PACIENTES
TIROIDITIS	2
DEFECTOS POSTURALES	2
CARDIOPATIA	1
ATROFIA DE PECTORALES	1
NEUMOPATIA	3
TOTAL	10

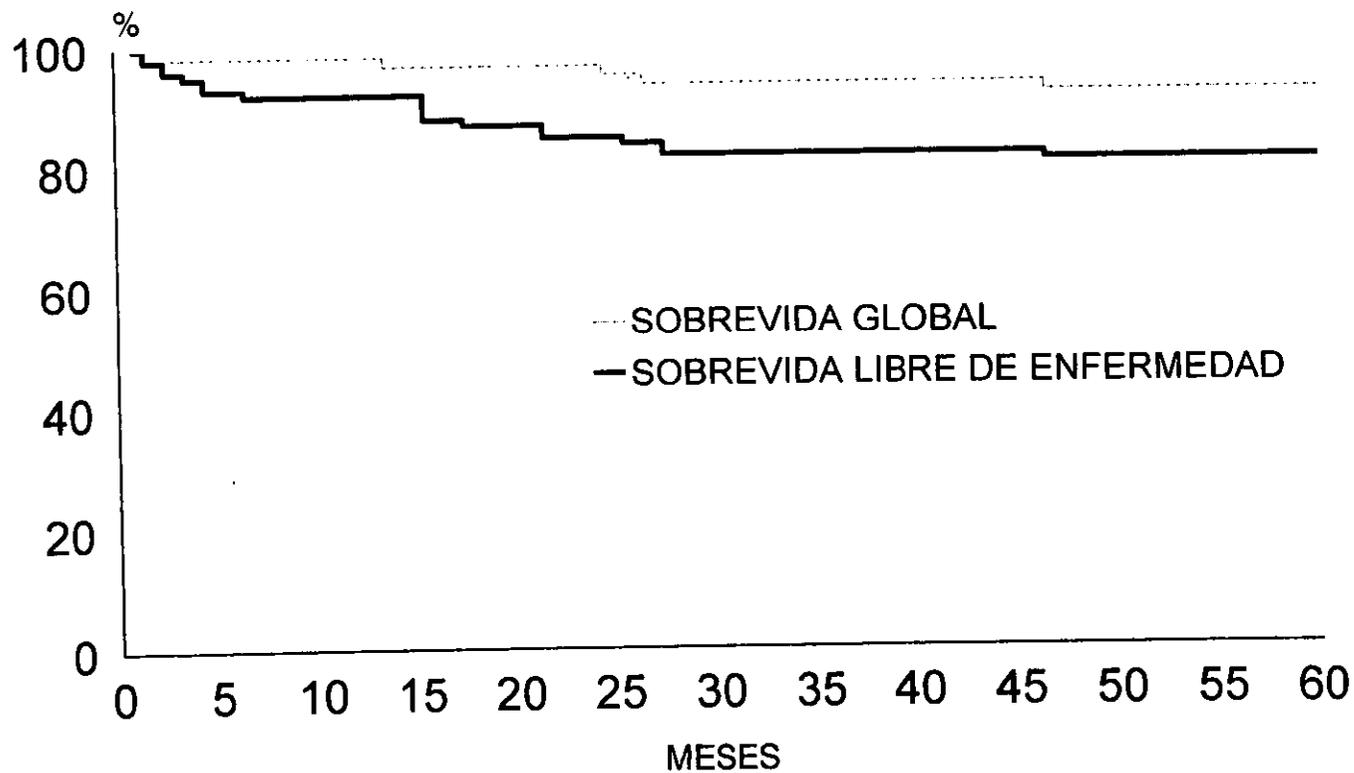
TABLA 7.- TOXICIDAD TARDIA EN 63 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGIN EIII

# VARIEDAD HISTOLOGICA PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN

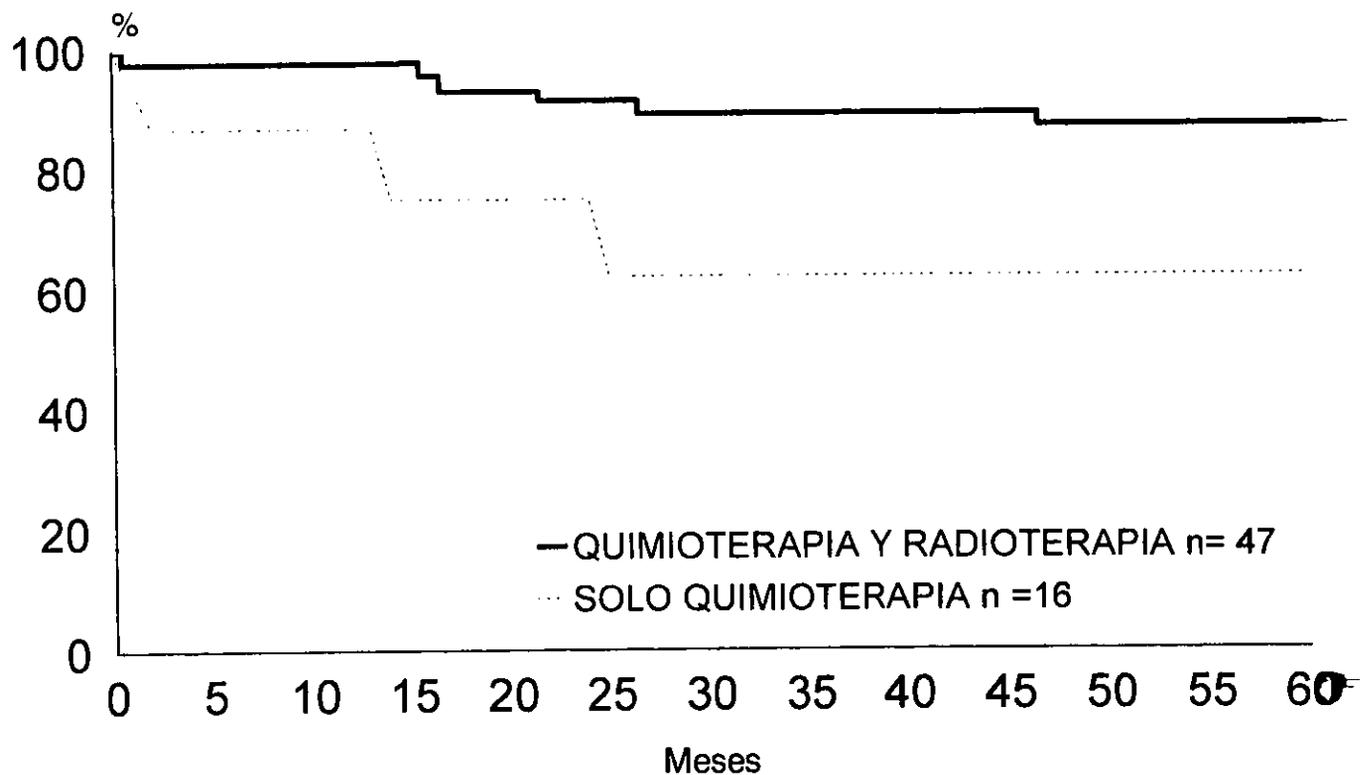


ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

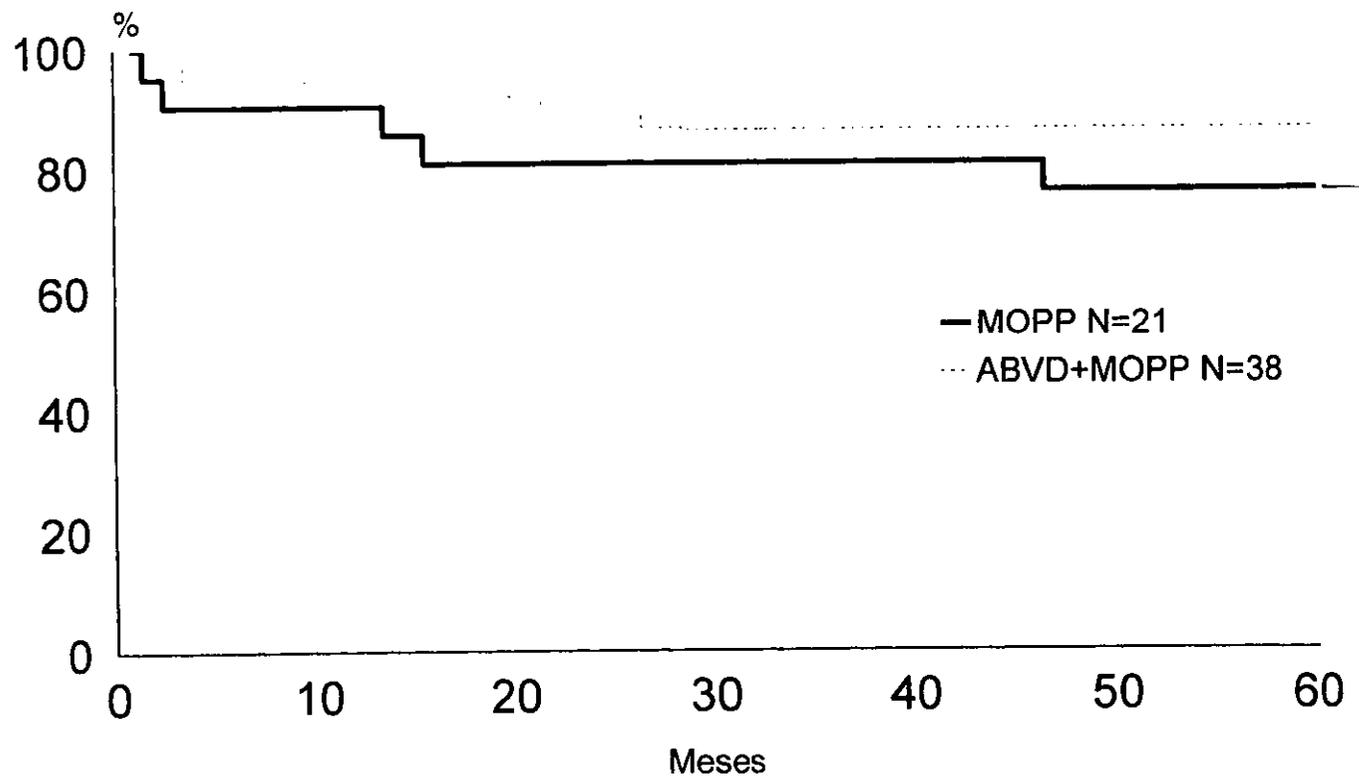
Grafica 1.



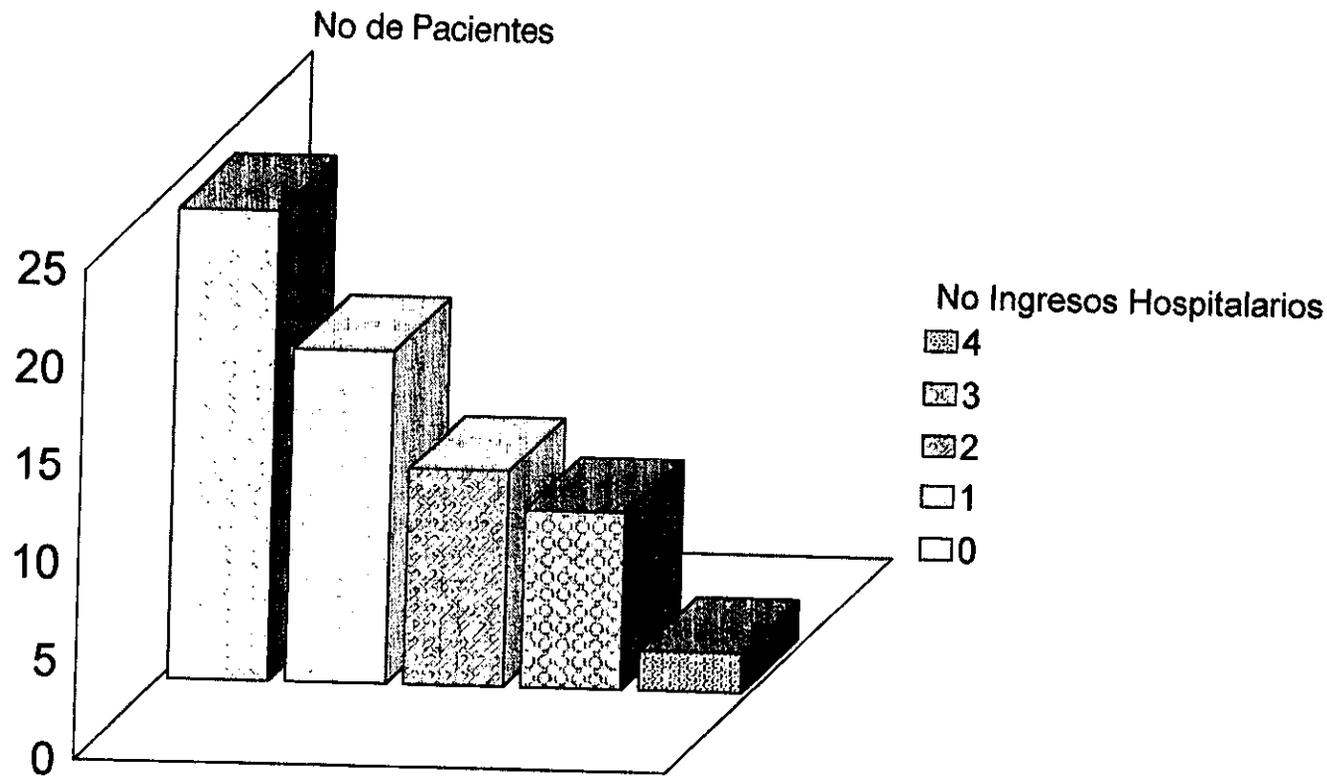
**GRAFICA 2. SOBREVIVENCIA ENFERMEDAD DE HODGKIN EIII**



**GRAFICA 3 SOBREVIDA DE ACUERDO A MODALIDAD TERAPEUTICA**



Grafica No4. SOBREVIDA DE ACUERDO A ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA.



Grafica 5. ENFERMEDAD DE HODGKIN E III. TOXICIDAD TEMPRANA