

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

**LINFOMA DE HODOLGKIN CON PRESENTACIÓN DE MASA MEDIASTINAL Y  
SU RELACION CON LA MORTALIDAD EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA EN EL  
AÑO 2006.**

**QUE PARA**



**ALIDAD EN**

**Dr. Ramiro García Alvarez**  
Profesor Titular del Curso

**Dr. Filiberto Pérez Duarte**  
Director General del Hospital  
Infantil del Estado de Sonora.

**Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza**  
ASESOR

**Dr. Homero Rendón García**  
ASESOR

**Dr. Ricardo Franco Hernández**  
Jefe de la División de Enseñanza,  
Capacitación e Investigación.

Hermosillo, Sonora, Septiembre 2006



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.

## **AGRADECIMIENTOS:**

- El mayor agradecimiento es para mi padre y madre que me han ayudado a formarme como individuo y ser pensante.
- A mis hermanos por formar parte de mi familia y compartir sus éxitos y a su familia.
- Al Dr. Gilberto Covarrubias y Dr. Homero Rendón, quienes forman parte del servicio de oncología pediátrica y han sido grandes maestros detrás de mi formación.
- A todos los que he considerado maestros durante mis estudios como médico ya que ellos me han dado parte de sus conocimientos y experiencia.

Quiero agradecer a todas las amistades que he cosechado durante mi vida. Se pueden contar con dos manos por lo tanto agradezco a aquellos a quienes saben que este mensaje es para los que se ven en verdad mis amigos.

“EL REGALO NO ES SOBREVIVIR TRAS OBTENER VARIOS ÉXITOS, LOGRAR OBTENER LO MEJOR DE LA VIDA Y DISFRUTAR TANTO LOS CAMINOS OSCUROS Y AQUELLOS BRILLANTES QUE ENCONTRAMOS EN EL VIAJE ES LO QUE LE DA PLACER A NUESTRA VIDA.”

## **RESUMEN:**

*Antecedentes:* El mediastino es un lugar de afectación común de la enfermedad de Hodgkin en los pacientes pediátricos, con presentación en el 60% de los pacientes. Se ha considerado como factor de mal pronóstico, incrementado el riesgo cuando la lesión es mayor de un tercio del diámetro cardiorádico. El tratamiento de los pacientes no se ha estandarizado, habiendo muchas vertientes en el tratamiento ideal.

*Objetivos:* Conocer el pronóstico de los pacientes con LH y masa mediastinal (MM). Demostrar el comportamiento de la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en pacientes con LH más MM.

*Material y Métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo analizando los expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 20 años. Se encontraron 51 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH). Se incluyeron 14 pacientes que presentaban masa mediastinal. Se analizaron los parámetros de edad, sexo, fecha al inicio de tratamiento, tipo histológico, estado clínico, el comportamiento durante su tratamiento y el desenlace.

*Resultados:* El promedio fue de 12 años, se observa una relación hombre: mujer de 2.5:1. Se encontró en 50% de los pacientes hepatoesplenomegalia, 13 de los catorce pacientes presentaron estadio avanzado de LH y síntomas B. El tipo histológico más común fue la esclerosis nodular en un 86% (doce casos). La hemoglobina (75.5%), deshidrogenasa láctica (199%), fosfatasa alcalina 85.7% y velocidad de sedimentación globular (57%) fueron los parámetros predictivos de recaída.

La masa mediastinal mayor de un tercio del diámetro cardiorádico se encontró en 9 casos (64%). El tratamiento de elección fue ABVD/ABV (12 pacientes). Cinco de los 14 pacientes nunca recayeron (35.7%) y se encontró 4 de ellos con MM menor de 0.33. Siete recayeron en un periodo promedio de 18 meses (50%) y 6 de ellos presentaron MM mayor de 0.33; dos fallecieron (14%) y 5 consiguieron remisión después de tratamiento a base de QT y RT combinada. Dos pacientes al final del estudio se encontraban con remisión parcial. Diez pacientes se encuentran libres de enfermedad (79%) con una media de tiempo de 19.8 meses. La supervivencia global fue de 85.7%.

*Conclusiones:* El LH con MM responde de forma adecuada al tratamiento combinado de QT más RT en estadios avanzados. Se demuestra que las características de los pacientes son similares a las de otros estudios. Se corrobora que la MM es un factor pronóstico importante.

## **ABSTRACT:**

*Background:* A common place of presentation of Hodgkin's Disease (HD) in children is the mediastinum; it is present in 60% of patients. The mediastinal tumor has been considered as an adverse prognostic factor, and even more when its mediastinal mass ratio (MMR) is bigger than one third. There are different trends on the right kind of treatment, but there is no standard treatment.

*Objectives:* To identify prognosis factors for Mediastinal Mass (MM) and HD. To evaluate chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) behavior in patients with MM and HD.

*Methods:* A retrospective analysis was made on the clinical files in the "Hospital Infantil del Estado de Sonora" in a 20 year period. We found 51 patients with HD and only 14 with MM. We analyzed sex, age, day of treatment, histological type, and behavior during treatment, progression free survival and overall survival.

*Results:* The mean age was 12 year old, with a male: female ratio of 2.5:1. Fifty percent of the patients had liver and spleen growth, 13 of the 14 patients had advanced stage HD and B symptoms. Nodular sclerosis was the most common histological type (86%, twelve patients). Hemoglobin, lactic deshidrogenase, alkaline phosphatase, erythrocyte sedimentation rate, were the predictive relapse parameters. MMR bigger than one third was found in nine patients. The treatment of choice was ABVD/ABV (12 patients). Five of the 14 cases were cured and never relapsed (35.7%) and only one of them had a MMR > 1/3. Seven patients relapsed in an average time of 18 months and six of them had a MMR > 0.33. Two died (14%) and after second line treatment and RT 5 achieved remission. At the end of this analysis two patients had partial remission. Ten patients are disease free (79%) with a median time of 19.8 months. Global survival rate was 85.7%.

*Conclusions:* Combined CH and RT therapy is effective in the treatment for advanced stage Hodgkin's disease with MMR > 0.33. We can verify that MMR > 0.33 is an important prognostic factor. Our patients have similar characteristics to those in other studies.

## INDICE

	Página.
<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Histopatología</b> .....	<b>4</b>
<b>Cuadro Clínico</b> .....	<b>6</b>
<b>Pruebas de Laboratorio</b> .....	<b>7</b>
<b>Estudios de Gabinete</b> .....	<b>8</b>
<b>Estatificación</b> .....	<b>9</b>
<b>Factores Pronósticos</b> .....	<b>10</b>
<b>Tratamiento</b> .....	<b>12</b>
<b>Radioterapia</b> .....	<b>16</b>
<b>Secuelas</b> .....	<b>17</b>
<b>Recaídas</b> .....	<b>19</b>
<b>Criterios de Inclusión</b> .....	<b>21</b>
<b>Criterios de Exclusión</b> .....	<b>22</b>
<b>Descripción de Estudio</b> .....	<b>23</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>24</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>25</b>
<b>Material y Métodos</b> .....	<b>26</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>27</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>30</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>33</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>35</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>52</b>

## **RESUMEN:**

*Antecedentes:* El mediastino es un lugar de afectación común de la enfermedad de Hodgkin en los pacientes pediátricos, con presentación en el 60% de los pacientes. Se ha considerado como factor de mal pronóstico, incrementado el riesgo cuando la lesión es mayor de un tercio del diámetro cardiorácico. El tratamiento de los pacientes no se ha estandarizado, habiendo muchas vertientes en el tratamiento ideal.

*Objetivos:* Conocer el pronóstico de los pacientes con LH y masa mediastinal (MM). Demostrar el comportamiento de la quimioterapia (QT) y radioterapia (RT) en pacientes con LH más MM.

*Material y Métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo analizando los expedientes del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo de 20 años. Se encontraron 51 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH). Se incluyeron 14 pacientes que presentaban masa mediastinal. Se analizó los parámetros de edad, sexo, fecha al inicio de tratamiento, tipo histológico, estado clínico, el comportamiento durante su tratamiento y el desenlace.

*Resultados:* El promedio fue de 12 años, se observa una relación hombre: mujer de 2.5:1. Se encontró en 50% de los pacientes hepatoesplenomegalia, 13 de los catorce pacientes presentaron estadio avanzado de LH y síntomas B. El tipo histológico más común fue la esclerosis nodular en un 86% (doce casos). La hemoglobina (75.5%), deshidrogenasa láctica (199%), fosfatasa alcalina 85.7% y velocidad de sedimentación globular (57%) fueron los parámetros predictivos de recaída.

La masa mediastinal mayor de un tercio del diámetro cardiorácico se encontró en 9 casos (64%). El tratamiento de elección fue ABVD/ABV (12 pacientes). Cinco de los 14 pacientes nunca recayeron (35.7%) y se encontró 4 de ellos con MM menor de 0.33. Siete recayeron en un periodo promedio de 18 meses (50%) y 6 de ellos presentaron MM mayor de 0.33; dos fallecieron (14%) y 5 consiguieron remisión después de tratamiento a base de QT y RT combinada. Dos pacientes al final del estudio se encontraban con remisión parcial. Diez pacientes se encuentran libre de enfermedad (79%) con una media de tiempo de 19.8 meses. La supervivencia global fue de 85.7%.

*Conclusiones:* El LH con MM responde de forma adecuada al tratamiento combinado de QT más RT en estadios avanzados. Se demuestra que las características de los pacientes son similares a las de otros estudios. Se corrobora que la MM es un factor pronóstico importante.

## **INTRODUCCIÓN.**

El mediastino es un lugar de afectación común de la enfermedad de Hodgkin en los pacientes pediátricos. Las características de las lesiones mediastinales han sido descritas en varios estudios se le ha dado un factor pronóstico para recaídas y para indicar la Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE). Los métodos mas comúnmente utilizados para diagnosticar el involucro linfático del mediastino son la radiografía de tórax en su proyección anteroposterior y lateral, la tomografía computada de tórax, imagen por resonancia magnética y la tomografía con emisión de positrones.

Su importancia pronostica y los métodos terapéuticos se darán a conocer en el texto siguiente. Más del 60% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) tienen evidencia radiológica de enfermedad mediastinal, se reporta además una masa mediastinal voluminosa o bultosa en 20% de los pacientes en estadios I o II (2).

La presencia de tumoración mediastinal también es considerada como un factor adverso al momento del diagnostico. Encontrando que se considera un riesgo cuando esta es mayor de 10 cm. en su diámetro.

En el pasado, cuando estos pacientes recibían solo RT como tratamiento, se observo un 35% de recaída (3) y se considera como un factor de mal pronostico, pero con el uso de la terapia combinada disminuyo el riesgo de recaídas. Se llego a una definición en la reunión de Cotswold, donde se definió como conglomerado mediastinal si este es mayor de un tercio del diámetro mediastinal. (4).

Colonna et. al. Considera la masa mediastinal como un factor de importancia en la sobrevida de un paciente con masa mediastinal voluminosa mayor de 0.45 en mediastino entrando en un estado libre de enfermedad a los 10 años de 63% con QT y de 78.2% después de RT. No encontraron diferencia importante en la sobrevida de los pacientes que presentaron masa mediastinal mayor de 0.33 y menor de 0.45. (5). Esto se corrobora con otro estudio que indica que el uso de MOPP/AVBD seguido de RT presentaron un porcentaje de curación de 89% y una SLE a 10 años de 78% en pacientes con masa mediastinal con un índice transtorácico mayor de 0.33 (1/3) (6).

La enfermedad de Hodgkin representa un tercio de los linfomas en la infancia, los cuales son la tercera causa de enfermedad oncológica en niños. Después de 3 décadas de estudio de la enfermedad es una de los problemas oncológicos con mayor número de curación. Por



esto los estudios actuales se basan en limitar la toxicidad. El Linfoma de Hodgkin (LH) fue descrito por primera vez por Malpighi en 1661. En 1832 Thomas Hodgkin la describió histológicamente como una afección linfática.

Se describen tres tipos de Linfoma de Hodgkin dependiendo del grupo de edad en el que se encuentra dividiéndola en infantil (menores de 14 años), adultos jóvenes (entre 15-34 años) y LH de los adultos que se presenta entre los 35-74 años. La edad de distribución es bimodal con picos de edad entre los 15 y 30 años y a los 55 años (7).

En México, el principal pico de incidencia ocurre en el primero y segundo decenio de vida. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría el 47% de los sujetos con Enfermedad de Hodgkin correspondió a pacientes menores de 10 años de edad (1), mientras que otro estudio multicéntrico refiere que el 12% de sus pacientes era menor de 16 años (37). El sexo masculino tiene frecuencia mas alta para desarrollar LH en pacientes menores de 10 años sin embargo en estudios retrospectivos la diferencia es poca con un 51%-66% de predominio masculino en adolescentes (1, 37)

Según la American Cancer Society de 1998 al 2002 la edad media de diagnostico para LH fue de 37 años y 12.5% eran menores de 20 años

El sello distintivo del linfoma de Hodgkin clásico es la célula Reed-Sternberg (RS). Esta es una célula gigante binucleada o multinucleada que suele caracterizarse por un núcleo bilobulado, con dos nucleolos grandes, lo cual confiere a las células una apariencia de ojo de búho. Una característica llamativa es la rareza (aproximadamente 1%) de la célula RS maligna en especímenes y el infiltrado celular reactivo abundante de linfocitos, macrófagos, granulocitos y eosinófilos. Se sabe que la célula de RS es una célula monoclonal preapoptótica derivada del linfocito B, que esta programada para una muerte celular programada (8). Las células RS o de Hodgkin en general no expresan antígenos de las células B como CD45, CD19 y CD79A. Casi todos los pacientes expresan CD30 y aproximadamente el 70% de los pacientes expresa CD15. CD20 se expresa en aproximadamente 20% a 30% de los casos.

Las células RS muestran activación constitutiva de la vía B del factor kappa nuclear, el cual puede evitar la apoptosis y contribuir a la supervivencia. La mayoría de los casos de linfoma de Hodgkin clásico se caracteriza por expresión de los receptores del factor de necrosis tumoral (R-FNT) y sus ligandos, así como una producción desequilibrada de

citocinas y quemoquinas Th2. La activación de los R-FNT activa constitutivamente el factor nuclear kappa B (9).

Las características histológicas y los síntomas clínicos del linfoma de Hodgkin se han atribuido a las muchas citocinas secretadas por las células RS, las cuales incluyen interleucina-1 e interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral. La interleucina-5 podría ser responsable por la eosinofilia en la celularidad mixta y la transformación del factor de crecimiento b para la fibrosis en el subtipo esclerosis nodular. Estas citocinas también permiten a las células evadir la vigilancia inmunológica así como promover su propia multiplicación. (9)

Se encuentran estudios donde se comenta que el LH tiene un comportamiento hereditario ya que se encuentran antígenos HLA específicos en grupos étnicos y familias, además hay presencia de LH en hermanos consanguíneos. Los pacientes con inmunodeficiencias tienen una mayor predisposición como en la ataxia-telangiectasia o en le Síndrome de Inmunodeficiencia Humana. (1)

Clásicamente se ha relacionado con el virus Epstein-Barr (VEB) por los altos niveles de anticuerpos de este virus encontrados en pacientes con LH y DNA del mismo en las células de RS y aun mas, estos hallazgos han sido mas presentes en pacientes pediátricos que en adultos (1).

Actualmente se puede conocer el tipo de LH dependiendo de : a) histiogenesis de la enfermedad b)clasificación histológica e inmunohistoquímica c) papel pronostico de los marcadores biológicos de apoptosis d) identificación de biomarcadores que establezcan el riesgo de producir efectos secundarios.

La histiogénesis del LH se ha revelado recientemente con la presencia de linfocitos de linaje B los cuales expresan Bcl-6 paterno, un factor de transcripción localizado en los centros germinales de los linfocitos B y el CD138/Syn 1, un proteoglucano asociado a la diferenciación de los linfocitos B (1).

## **ABSTRACT:**

*Background:* A common place of presentation of Hodgkin's Disease (HD) in children is the mediastinum; it is present in 60% of patients. The mediastinal tumor has been considered as an adverse prognostic factor, and even more when its mediastinal mass ratio (MMR) is bigger than one third. There are different trends on the right kind of treatment, but there is no standard treatment.

*Objectives:* To identify prognosis factors for Mediastinal Mass (MM) and HD. To evaluate chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) behavior in patients with MM and HD.

*Methods:* A retrospective analysis was made on the clinical files in the "Hospital Infantil del Estado de Sonora" in a 20 year period. We found 51 patients with HD and only 14 with MM. We analyzed sex, age, day of treatment, histological type, and behavior during treatment, progression free survival and overall survival.

*Results:* The mean age was 12 year old, with a male: female ratio of 2.5:1. Fifty percent of the patients had liver and spleen growth, 13 of the 14 patients had advanced stage HD and B symptoms. Nodular sclerosis was the most common histological type (86%, twelve patients). Hemoglobin, lactic deshidrogenase, alkaline phosphatase, erythrocyte sedimentation rate, were the predictive relapse parameters. MMR bigger than one third was found in nine patients. The treatment of choice was ABVD/ABV (12 patients). Five of the 14 cases were cured and never relapsed (35.7%) and only one of them had a MMR > 1/3. Seven patients relapsed in an average time of 18 months and six of them had a MMR > 0.33. Two died (14%) and after second line treatment and RT 5 achieved remission. At the end of this analysis two patients had partial remission. Ten patients are disease free (79%) with a median time of 19.8 months. Global survival rate was 85.7%.

*Conclusions:* Combined CH and RT therapy is effective in the treatment for advanced stage Hodgkin's disease with MMR > 0.33. We can verify that MMR > 0.33 is an important prognostic factor. Our patients have similar characteristics to those in other studies.

## **HISTOPATOLOGIA.**

La clasificación de Linfoma de Hodgkin se basa en el diagnóstico histopatológico, encontrándose a través de las décadas varias clasificaciones. Actualmente la más utilizada es la de Rye la cual la define en 4 sub clasificaciones histológicas:

- a.- Predominio Linfocítico.
- b.- Celularidad Mixta.
- c.- Esclerosis nodular.
- d.- Depleción linfocitaria.

Los tipos histológicos más comunes tienden a ser Esclerosis Nodular con un 80-85% en niños mayores y adolescentes pero solo 45% de casos en niños más pequeños y 66% se presentaban en etapas avanzadas de la enfermedad (7). La SLE en adolescentes se ha documentado de 77% a 10 años, presentándose hasta de 89% en pacientes con etapas tempranas. Suele afectar con mayor frecuencia a mujeres y tiene predilección por ganglios mediastinales, supraclaviculares y cadenas cervicales.

Este subtipo se distingue por la presencia de bandas de colágeno que dividen el ganglio linfático en nódulos, los cuales a menudo contienen una variante de la célula RS llamada célula lacunar. Algunos patólogos subdividen la esclerosis nodular en dos subgrupos (EN-1 y EN-2) de acuerdo con la cantidad de células de RS presentes.

La histología de la celularidad mixta es más común en niños más pequeños (aproximadamente 35%) que en adolescentes o en adultos (10% a 20%). Las células de RS son frecuentes en un entorno de células reactivas normales abundantes (linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos). Este subtipo puede confundirse con el linfoma de célula T periférico. Hay abundantes células de RS.

El subtipo de predominio linfocítico, su estructura del ganglio linfático puede estar destruida de manera parcial o completa. Hay proliferación de linfocitos de apariencia benigna con o sin histiocitos lo cual puede interpretarse de manera errónea con hiperplasia reactiva. Casi nunca se encuentran células de RS (1). Puede tener un aspecto nodular, pero el análisis inmunofenotípico permite trazar una distinción entre esta forma de linfoma de Hodgkin y la enfermedad de predominio linfocítico nodular. Las células expresan CD15 y CD30 mientras que el predominio linfocítico casi nunca expresa CD15. Los pacientes con resección total del clásico rico en linfocitos en estadio I necesitan quimioterapia (7).

La Depleción Linfocítica es la modalidad más agresiva. Hay escasos linfocitos y abundantes células de RS o de variedades pleomórficas atípicas. Se asocia a inmunodeficiencias (1).

En Latinoamérica la variedad mas común es el subtipo de celularidad mixta y depleción linfocítica y en países desarrollados predomina la esclerosis nodular y depleción linfocítica. En México 58.6% se encuentra el subtipo esclerosis nodular (1), corroborándose en otro estudio multicentrico donde reportan un 53.6% de los casos con esclerosis nodular (37). En un estudio previo en nuestro hospital se encontró que de un total de 18 pacientes la variedad mas frecuente fue la esclerosis nodular con 11 pacientes (61.1%), celularidad mixta en 4 pacientes (22.2%) y predominio linfocítico en 3 casos (16.7%) (10)

## **CUADRO CLÍNICO.**

Se puede manifestar con un conglomerado ganglionar, generalmente en la región anterior de cuello, unilateral, cuando se presenta con crecimiento acelerado puede presentarse dolor pero normalmente es un crecimiento lento y no doloroso. La consistencia puede ser firme, renitente o ahulada y en conglomerado. Se describe que la adenopatía cervical se puede encontrar hasta en un 60% de los pacientes (2). Adherido a planos profundos sin cambios en el estado de la superficie. En dos terceras partes se asocia con adenopatías mediastinales las cuales pueden ser sintomáticas y ser hallazgo radiológico. Dependiendo de su tamaño puede dar síntomas de compresión bronquial y dar síntomas de tos crónica. En pacientes menores de 5 años se dificulta el diagnóstico por la presencia del timo. Menos del 3% presentan adenopatías subdiafragmáticas (1).

Los síntomas sistémicos ayudan a dar un pronóstico a los pacientes catalogando a los pacientes asintomático con “Síntomas A”. Cuando se encuentran manifestaciones clínicas, se describen a tales como “Síntomas B”. Se tiene una triada de síntomas B y estos son: fiebre mayor de 38 grados no explicable por alguna otra causa por 3 días, pérdida de peso de 10 kg. en 6 meses previos y diaforesis profusa nocturna. Otros síntomas sistémicos son la fatiga, anorexia, mal estado general, prurito y disfagia a la ingesta de alcohol.

## **PRUEBAS DE LABORATORIO.**

En etapas avanzadas de la enfermedad puede encontrarse leucocitosis con neutropenia y linfopenia y eosinofilia. La anemia puede indicar un estado avanzado y por lo general es debido a la incapacidad del sujeto a mover el hierro del hígado. Se asocia a reticulocitosis e hiperplasia normoblástica de la medula. La hemoglobina en algunos estudios de pacientes con LH es reportada como de 11.3 en promedio (11)

Se encuentra trombocitopenía e incluso se puede desarrollar púrpura trombocitopénica autoinmune debido a elevación de IgG. La trombocitopenia se asocia a un peor pronóstico para recaída. Otros estudios que ayudan al seguimiento y a dar un pronóstico en la vigilancia son la velocidad de sedimentación globular, deshidrogenada láctica, cobre sérico, fosfatasa alcalina y ferritina sérica, las cuales se elevan a consecuencia de la activación del sistema retículo endotelial (12).

La infiltración a medula ósea es infrecuente al momento de diagnóstico y su presencia infiere un estadio avanzado de la enfermedad. La infiltración puede ser difusa o local y en ocasiones se acompaña de fibrosis por lo que el aspirado de medula ósea puede ser insuficiente para establecer el diagnóstico y debe hacerse biopsia de medula ósea; esta debe estar indicada solo en pacientes con estadificación III o IV o con presencia de síntomas B (1).

## **ESTUDIOS DE GABINETE.**

El estudio del conglomerado cervical puede iniciarse con una ultrasonografía, si se encuentran ganglios conglomerados, datos de proceso infiltrativo, se debe realizar biopsia ganglionar. La radiografía de tórax anteroposterior y lateral pueden evidenciar conglomerados de ganglios mediastinales y alteraciones extranodales en pleura, pulmón y pericardio. Se considera que un estudio mas ideal para la detección de lesiones mediastinales el la tomografía computada (TAC) y la imagen por resonancia magnética (IRM). La enfermedad infradiafragmática puede conocerse por TAC, IRM o linfoangiografía. La linfoangiografía es descrita como la mas adecuada para el diagnostico ya que se correlaciona con LH en 95% de los pacientes, sin embargo ya no se realiza. La TAC tiene una sensibilidad de 40% cuando se compara con la linfoangiografía. La TAC no es adecuada cuando se intenta detectar adenopatías en hilio esplénico, mesentérico, celiaco o en la porta debido a que los pacientes pediátricos presentan menos tejido adiposo retroperitoneal lo cual ayuda a sobresaltar la imagen. Tiene una sensibilidad para detectar lesión esplénica de un 19%. LA IRM tiene poco valor y se usa solo para identificar nódulos en las asas de intestino cuando existe duda en la TAC (12)

Los estudios de medicina nuclear son útiles en individuos con LH tanto en el diagnostico como durante el seguimiento. Para la enfermedad supradiafragmática el rastreo con galio-67 tiene un papel importante por la afinidad del galio en los conglomerados durante el seguimiento, pero tiene una sensibilidad de solo 40% con tasas de falsos negativos en 60% de los pacientes cuando se utiliza para diagnostico. En pacientes con dolor óseo el rastreo con tecnecio-99 puede ser útil.



## **ESTADIFICACIÓN.**

En la actualidad el sistema más utilizado para asignar la etapa o la estadificación es el de Ann-Arbor (nombrada así por la ciudad de Ann Arbor, Michigan, donde el comité de Hodgkin's Disease Staging Classification se reunió en 1971 y reemplazó la clasificación de Rye de 1965) en base a las siguientes observaciones:

- 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.

Esta clasificación se complementa agregando los sufijos A, B, X y E que no significa otra cosa que el comportamiento clínico de la enfermedad. El sufijo A significa asintomático; el B implica triada sintomática de síntomas B. el sufijo E denota enfermedad a órganos extralinfáticos. X se refiere a enfermedad voluminosa o abultada en mediastino mayor de un tercio del índice cardiotorácico (ó 0.33) con una dimensión máxima de 10 cm. (2).

Se ve que el uso de laparotomía para estadificar y para dar un pronóstico no es necesario y se presentan mayor número de complicaciones (13).

## **FACTORES PRONÓSTICOS.**

Diferentes estudios multicéntricos han dado mayor importancia a la sobrevida de los pacientes y los factores pronóstico que pueden afectar esta sobrevida. Podemos así dividir a los pacientes en alto riesgo y bajo riesgo. Estos factores están interrelacionados con el estadio de la enfermedad, el volumen tumoral y la agresividad biológica son generalmente dependientes. El primer factor que nos ayuda a clasificar a estos pacientes es el estadio clínico. Se reporta una sobrevida de 100 y 96% en individuos con estadio I y II respectivamente. Para los pacientes con estadio III y IV disminuye a 92 y 80%. Así, los pacientes con estadios I y II se consideran de bajo riesgo a menos que presenten alguno de los siguientes factores asociados: adenomegalias cervicales de mas de 6 cm., masa mediastinal que abarque mas de 1/3 del volumen total del mediastino y presencia o ausencia de síntomas B. Existe cierta polémica en torno a si la histología constituye un factor de pronóstico importante. Otros estudios han considerado que la variedad histológica de Depleción linfocítica se considera de mal pronostico (1)

Los factores previos al tratamiento que se relacionan con un resultado adverso en uno o más estudios además de los ya mencionados son la extensión extranodal, el sexo masculino y la tasa de sedimentación elevada de los eritrocitos (VSG). La persistencia de VSG elevada al final del tratamiento inicial predice recaída temprana en LH bajo riesgo y es mayor cuando la VSG es mayor de 30mmhr, el 73% de los pacientes con VSG elevada recayeron de forma temprana (14).

En el consorcio Stanford-St. Jude-Dana Farber Cancer Institute, los factores sexo masculino, enfermedad en estadio IIB, IIIB o IV, recuento de glóbulos blancos de  $11,500/\text{mm}^3$  o más y hemoglobina menos de 11,0 g/dL resultaron ser factores importantes para un pronostico desfavorable.

Los marcadores séricos que se han asociado con un resultado adverso incluyen molécula-1 de adhesión celular vascular soluble, factor de necrosis tumoral, CD-30 soluble, BETA-2 microglobulina, transferrina, y concentración sérica IL-10. Concentraciones altas de caspasa 3 en células de Reed-Sternberg se han asociado con un resultado favorable.

La rapidez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia parece ser también importante en el pronóstico, y se está utilizando para determinar la terapia posterior. La exploración por medio de la tomografía con emisión de positrones (PET) está siendo

evaluada como método para evaluar la respuesta temprana en el linfoma de Hodgkin pediátrico. La afinidad de la fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET ha sido efectiva como factores pronósticos en adultos. (9)

Otros estudios que han utilizado el factor de mal pronóstico (pero en adultos) describen que la edad al momento del diagnóstico, albúmina sérica menor de 4 gr/dL, hemoglobina menor de 10.5 gr/dL, etapa IV, leucocitosis mayor de 15,000, linfopenia (menos de 600 o un porcentaje menor de 8%) (15).

## **TRATAMIENTO.**

El LH tiene una buena respuesta a la Radioterapia (RT) y a la Quimioterapia (QT). En tres décadas se han realizado protocolos para mejorar la supervivencia de los pacientes mientras se disminuye la toxicidad de la terapéutica empleada. En la población pediátrica, el régimen terapéutico ha sido desarrollado para minimizar la exposición a agentes alquilantes debido al riesgo de leucemia y alteraciones de la fertilidad masculina. (7).

El tratamiento para LH se revolucionó con un régimen a base de mecloretamina, vincristina, porcarbazona y prednisona (MOPP), siendo el primer régimen que producía remisiones completas y curación. Fue la combinación original introducida por De Vita y co en 1960 con lo que se lograba la curación del 50% de los pacientes en estadio avanzado (17). Cuando se describió la resistencia a este medicamento en 1974 por Bonadonna et al se inició otro esquema a base de adriamicina, vinblastina, bleomicina, y dacarbazina (ABVD), logrando en ese estudio una remisión del 54% (19). Con estos resultados se inició la combinación de ambos esquemas MOPP/ABVD con la subsiguiente teoría de un modelo de mutación somática donde se asevera que la utilización de mayor número de sustancias sensibles al tumor disminuye la posibilidad de resistencia (18).

La mayoría de los pacientes con LH pueden curarse con quimioterapia (QT) con o sin radioterapia (RT) combinada, sin embargo un 30 a 50% de estos pacientes presentan progresión de la enfermedad o recaída después de haber presentado remisión. La respuesta después de utilizar QT de primera elección se ha convertido en un predictor pronóstico para los pacientes con LH. (16).

Como ya se comentó anteriormente el uso combinado de quimioterapia y radioterapia da mejores resultados estadísticamente comprobados con mayores tasas de curación y disminución del número de recaídas. En el Instituto Nacional de Pediatría se tiene instaurada esta terapia (1).

Se ha reportado en varios grupos de estudios prospectivos desde 1992 el mejor resultado con el uso de ABVD contra MOPP encontrando un mayor número de curación y remisión, mostrando además menos tiempo de exposición a quimioterapia y menos mielotóxico; sin radioterapia adicional (19).

El LH fue el modelo en el que se fundamentó el uso combinado de QT ya que se observaba que producía remisión por un tiempo limitado y recaídas en poco tiempo. El tratamiento se basa en los siguientes puntos:

1. Se utilizaron medicamentos que habían demostrado por sí solos ser eficaces contra el LH
2. Los fármacos utilizados tienen diferentes mecanismos de acción, lo cual permite prevenir resistencias.
3. La toxicidad de los agentes no es acumulativa, ni presentaron alteraciones, lo cual permite su uso combinado.

Sara Donalson y co. realizaron un estudio multicéntrico con el uso de ABVD durante 4 ciclos y después el uso de RT con cinco dosis y posteriormente dos ciclos más de QT obteniendo 45% de remisión completa y 5% llegaron a remisión parcial. Siete pacientes recayeron y de estos 3 fallecieron por progresión de la enfermedad. Se obtuvo una supervivencia global de 99% y una supervivencia libre de enfermedad de 93% a cinco años. Se presentó una diferencia para la supervivencia global entre los pacientes en estadio I y estadio II con 100% y 98.5% respectivamente y una SLE a 5 años de 96% y 91% (1).

Los estadios II B tienen un tratamiento que es controversial ya que algunos autores refieren que el uso de radioterapia localizada en adolescentes es suficiente para inducir remisión y otros comentan que el paciente con factores de mal pronóstico amerita el uso de terapia combinada a base de ABV (1)

En estadio IIA es recomendado utilizar también la terapia combinada con QT y RT con tasas de curación aceptables. Los pacientes con estadio III B y IV han visto mejoría con el uso de MOPP con una curación mayor de 50%, con COPP de 60%. El uso de ABVD produce resultados similares al MOPP. Se considera que una vez que el paciente entra en remisión, el uso de dos ciclos más de consolidación son suficientes (1).

El Grupo de Estudio Alemán-Australiano para Enfermedad de Hodgkin no encontró diferencia de los resultados entre vincristina, prednisona, procarbina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y procarbina (OPPA/COPP) dado a niñas y etopósido substituido por procarbina (OEPA/COOP) dado a los niños. Cuando se utiliza RT en manto en las áreas invadidas, más seis ciclos de QT mostró una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 86% y en pacientes con etapas tempranas se presentó una SLE de 93% (7).

Actualmente el tratamiento preferido para LH en niños es la terapia combinada a base de QT con menos ciclos y RT a dosis reducidas del área afectada. La QT se continúa evaluando con las metas de mantener altas tasas de curación y SLE mas prolongada con menos efectos tóxicos. Se indica tratamiento similar al de los adultos cuando los adolescentes ya han tenido su crecimiento máximo. En aquellos que no han alcanzado su desarrollo se recomienda una dosis menor de RT de 15.5 a 24 Gy dependiendo de la respuesta a la QT.

El tratamiento ya sea combinando con RT y QT o utilizando la QT sola ha mostrado que hay respuestas similares en curación, SLE y recaídas en algunos estudios (20), pero otras líneas indican que la terapia combinada de QT y RT son mas efectivos (6, 21), mientras que otros estudios informan que la QT sola tiene mejores índices de curación cuando al enfermedad se encuentra en etapas tempranas y sin factores de mal pronostico (3).

Los estudios donde se utiliza RT sola han demostrado que la tasa de recurrencia es mayor (1). Así, los pacientes con masa mediastinal mayor de 0.33 del diámetro cardiorácico se recomienda el uso de QT y RT conjunta aun cuando se trate de estadios I y II (1).

En otro estudio se comparo el uso de terapia combinada de COPP/ABVD contra BEACOPP y BEACOPP en dosis ascendente (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbina y prednisona) y se encontró que en el grupo COPP/ABVD tenia una SLE de 69% a 5 años, el grupo BEACOPP tenia una SLE de 76% y el de BEACOPP con dosis ascendente de 87%; a 5 años la sobrevivida global fue de 88, 83% y 91% respectivamente. Además se encontró que el índice de recaída era menor en los grupos BEACOPP (22).

ABVD se ha utilizado desde 1970 como medicamento de segunda línea en pacientes con recaída o falta de remisión. 30% de los pacientes con tratamiento a base de ABVD presentan toxicidad pulmonar, fibrosis pulmonar relacionado a bleomicina, dacarbacina se relaciona con vomito y nausea. Posteriormente el régimen de Etopósido, vinblastina y doxorubicina se introdujo para disminuir la toxicidad.

La toxicidad asociada encontrada más común fue la mielosupresión en un 75% de los pacientes, trombocitopenia en un tercio de los casos. 70% con alopecia, 63 % nausea y vomito. El uso de este esquema mostró una remisión del 70% de los pacientes. 31%

observo falla de tratamiento. Al extender el tratamiento obtuvieron remisión y de estos 7 presentaron segunda recaída (23)

En pacientes con enfermedad avanzada (IIIB, IVA, IVB) con recaída o falla en inducción a la remisión se ha utilizado dosis elevadas de quimioterapia seguido de trasplante de medula ósea autólogo. Los reportes informan que los pacientes con falla a la remisión no tuvieron resultados satisfactorios pero los que presentaban remisión parcial, factores adversos o recaída tuvieron mayor sobrevida (16).

Sin embargo a pesar de los mejores regimenes reportados para LH avanzado al menos 10-20% de los pacientes no entran en completa remisión y 20 a 30% de estos eventualmente presentan recaída. En este estudio, se encontró que el tratamiento híbrido a base de MOPP/ABV demostró una curación de 88% para pacientes con enfermedad avanzada y de 87% para pacientes con recaída con una sobrevida de 90% a los 4 años para los primeros y de 80% a los 4.5 meses para los segundos. La toxicidad se presentó con un 3% de mortalidad con una toxicidad de 8% para casos nuevos y de 25% para recaídas (posiblemente debido a tratamientos previos).

El tiempo de QT también se vio reducido con esta combinación de medicamentos observando disminución de la mortalidad y de toxicidad en comparación con otros esquemas.

Goldie et al describió una hipótesis donde se comenta que la eficacia del tratamiento se aumenta al introducir el tratamiento lo mas pronto posible y la alternancia mas rápida de todos los agentes en un programa terapéutico. Un régimen con estos principios puede producir remisiones más altas con menos recaídas mientras que simultáneamente provee mejoría terapéutica suficiente para permitir subsecuentes modificaciones del programa para disminuir la toxicidad (24).

## **RADIOTERAPIA.**

Antes de 1970 los pacientes tratados con RT solamente tenían una supervivencia a 10 años de solo 11% con índice de recaída alta, aparición de segundas neoplasias y complicaciones cardíacas. Se utilizaba una dosis estándar con campo amplio de radioterapia en combinación con QT. Se presentaban complicaciones músculo esqueléticas como retardo de crecimiento, cáncer de mama, disfunción tiroidea.

El uso solo de RT se ha observado que no tiene resultados aceptables en un estudio demostrando un grado de recaída de 30%

En estudios previos se comprobó que el uso de RT sola, en pacientes con masa mediastinal, presentaban mayor riesgo de recaídas comparadas con pacientes con uso solo de QT. (13).

Los pacientes que presentan recaída o enfermedad refractaria tienen resultados pobres con QT convencional, por lo que se ha utilizado QT de rescate o QT más RT con trasplante de medula ósea autólogo lo que ha demostrado una SLE de 30- 50% sin embargo se continúa elevando la toxicidad con estos agentes. Etopósido, carboplatino e ifosfamida a dosis altas más trasplante de células madre autólogo junto con RT se utilizaron en un estudio comparándolo con tratamientos convencionales como ABVD obteniendo una SLE de 58% a 43 meses. (25)

El programa Stanford V se basa en un esquema de QT de 12 semanas sola o combinada con RT para enfermedad de Hodgking voluminosa introducido en 1988 utilizando vinblastina, doxorubicina, vincristina, bleomicina, mostaza nitrogenada y prednisona (26). El uso de RT se basa en las observaciones de recaída en sitios previamente involucrados, sin embargo se continúa observando la relación de aparición de un segundo cáncer. Los resultados a 5 años de SLE fueron de 89% y la supervivencia global de 96%. La supervivencia de los pacientes que presentaron recaída fue de 69% a 5 años (26).

Hay grupos partidarios que indican que el uso de RT únicamente en pacientes con estadios tempranos de LH pueden ahorrarse las complicaciones de la QT la cual se puede reservar para terapia de salvamento en caso de que la terapia con RT sola falle ya que la terapia combinada de RT/QT puede tener menos éxito en caso de recaídas y tiene más complicaciones a largo tiempo. Estos mismos, refieren en un estudio que el uso de RT sola tiene una SLE mejor que la terapia combinada. (27)



## SECUELAS.

Toxicidad aguda. La toxicidad aguda de la RT generalmente no es grave y es reversible y es dependiente de la dosis y volumen total. Se manifiesta como radiodermatitis con eritema, ardor e hiperpigmentación de la piel. En tubo digestivo puede haber alteraciones de la motilidad, colitis. Hematologicamente se puede encontrar trombocitopenia y neutropenia. Cuando se presenta desmielinización de los cordones nerviosos espinales se puede producir síndrome de Lhemitte, la cual es autolimitada.

Con el uso de la quimioterapia los síntomas principales son náuseas y vómito. Se encuentra además toxicidad específica como neurotoxicidad por uso de vincristina, cardiotoxicidad por uso de adriamicina (13% de los pacientes) se manifiesta con cardiomiopatía, arritmias cardíacas, pericarditis, lesión coronaria, valvulopatía aórtica y pulmonar. La toxicidad pulmonar por uso de bleomicina se presenta como neumonitis, fibrosis, disminución de la función pulmonar (hasta 40% de los pacientes) aumento del diámetro mediastinal, infiltrados que rebasan el sitio de radiación, neumotórax espontáneo y derrame pleural. Nefritis postradiación (1, 12)

Las alteraciones inmunitarias producidas por el LH facilitan el surgimiento de trastornos infecciosos de tipo viral como Herpes-zoster y varicela la cual se presenta hasta en un 35% de los niños con enfermedad de Hodgkin (2)

Toxicidad a largo plazo. La mayor alteración que se observa con los tratamientos previos donde se daba RT al esqueleto axial, observando disminución de la talla según los percentiles relacionados con la edad. Si la dosis es menor de 2500 cGy, el riesgo es menor. Los pacientes que recibieron RT en sitios específicos no presentaron este tipo de alteraciones con tanta severidad. Además podemos observar acortamiento de clavículas, crecimiento disarmónico de parrilla costal y necrosis avascular en 10% de los niños que reciben RT y esteroides. Fibrosis del músculo esternocleidomastoideo también es común cuando se da RT en la región del cuello. Hay disfunción tiroidea en una proporción de 4-79%. La dosis de RT juega un papel importante, sin embargo se puede observar una recuperación de la función tiroidea en 36% de los pacientes. Las mujeres a las que se trata con QT pueden presentar amenorrea y disfunción ovárica en un 13% de los casos. Entre más joven el paciente menor es el riesgo de alteraciones gonadales. (2)

La alteración gonadal se puede presentar tanto con la RT como con la QT. Se puede observar en las mujeres infertilidad o menopausia cuando la radiación se aplica a la región

pélvica. Se ha visto que tres ciclos de MOPP producen oligospermia o azoospermia pero puede ser reversible. La esterilidad y leucemia como complicación tardía es mayor en pacientes que utilizan MOPP contra ABVD. Pero la fibrosis pulmonar y afectaciones cardiacas son casi exclusivas con ABVD

La infección posesplenectomia se presenta en un 8%. Los patógenos asociados son *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*.

El riesgo de segundas neoplasias es un problema al momento de seleccionar la terapia de niños con LH. En conjunto, el riesgo es de 5% a los 5 años, 5% a los 10 años y 9% a los 15 años. El riesgo de desarrollar leucemia o un Linfoma No-Hodgkin se reporta en 1%, 3% y 4% en 5, 10 y 15 años respectivamente y la posibilidad de desarrollar un tumor sólido se reporta hasta 0.4%, 2% y 6 % a los 5, 10 y 15 años. El riesgo de que aparezca cáncer de mama a los 20 años es de 9.2%. El tiempo promedio para desarrollar leucemia y tumores sólidos es de 5 a 12 años respectivamente. La terapia con agentes alquilantes se encontró asociada con leucemia no linfocítica cuando se trataba junto con RT. Entre los agentes mas vinculados a leucemia están la mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, clorambucil y procarbazona (12).

## **RECAIDAS.**

Se considera que un paciente presente recaída cuando la enfermedad es comprobada histopatologicamente 60 días después de tratamiento inicial exitoso. Y se toma a un paciente como refractario cuando hay progresión de la enfermedad durante tratamiento o se tiene una respuesta parcial/transitoria en menos 60 días (28).

La mayoría de las recaídas en pacientes con LH ocurren en los primeros 3-5 años, aunque algunos pacientes pueden recaer hasta 10 años después de su diagnóstico inicial (1, 29). Hay una proporción importante de rescate en pacientes que recaen después del tratamiento inicial. El rescate es mayor en aquellos pacientes que recaen después de haber recibido RT que en los que recibieron terapia combinada.

En estudios previos se reportan recaídas con MOPP solamente de 8.5% a 5 años (30), pero esto ha cambiado. En estudios más actuales se encuentran cifras de hasta 19% (31)

Solo 30% a 50% de recaídas logran SLE prolongadas con medicamentos de segunda línea (33) y otros autores refieren resultados similares de 35-60% (32).

Algunos sugieren que existen células tumorales residuales después de haber utilizado el tratamiento de primera línea y por lo tanto se producen recaídas tardías (33).

Se ha reportado que el sitio de recaída es más probable en sitios donde no se irradió al paciente, hasta 60%; en sitios de RT existe un riesgo de 14% (31).

Se han propuesto varios regímenes de QT de salvamento sin embargo se mantiene una SLE a 5 años de 10% en consensos generales (5,16,19).

Los pacientes que presentan recaída tienen indicación de realizar trasplante autólogo de médula ósea (AHSCT). Los criterios son: a) que la recaída ocurra dentro del año después de completar el esquema de tratamiento a menos de que se haya empleado solo RT como tratamiento inicial. b) pacientes refractarios al tratamiento inicial y que no alcanzan remisión completa. c) en etapa IV B con involucro de múltiples órganos se puede utilizar el trasplante de médula ósea después de 3 ciclos de QT convencional.

A pesar de eso, se reporta una SLE a 5 años de 40% en el Grupo European Bone Marrow Transplant. En el Autologous Blood and Bone Marrow Registry se mostró que el 50% de los pacientes que no llegaron a remisión completa después de tratamiento inicial llegaron a la remisión después de autotrasplante

Más de la mitad de los pacientes con recaída se reporta con remisión total después de AHSCT más QT (28).

Las lesiones residuales son reportadas como residuo fibroso del linfático afectado después del tratamiento, con reducción de 80% volumen tumoral en pacientes con cambio persistente estable durante un año (28). Estas no son indicativas de continuar el tratamiento o de biopsia mediastinal en pacientes en un periodo de 1 año ya que los pacientes que presentan lesiones residuales tienen un porcentaje mas bajo de recaída que aquellos donde la lesión remitió por completo (14% contra 17%) cuando se utilizaba una terapia combinada de QT y RT. (34-35)

Como ya se menciono las recaídas ocurren entre los primeros 3-5 años después del tratamiento, para su identificación, la mayoría se diagnostican durante la exploración física y la radiografía de tórax se ha reportado con mínima utilidad al momento del diagnostico (36).

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Diagnóstico histopatológico de Linfoma de Hodgkin de acuerdo a la clasificación de “Rye”
- Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin con Masa Mediastinal corroborada por rayos X, por tomografía computada, o imagen por resonancia magnética.
- Recaída comprobada por clínica o gabinete.
- Paciente con enfermedad refractaria. La cual se explica como:
  - No respuesta favorable con esquema de quimioterapia de primera elección
  - No respuesta favorable con tratamiento de radioterapia
- Contar con expediente completo que incluya determinación de velocidad de sedimentación globular, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, plaquetas, cobre sérico, DHL y fostatasa alcalina.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Abandono de tratamiento.
- No contar con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.
- No contar con Masa Mediastinal.
- No contar con expediente completo.

### **TIPO DE ESTUDIO.**

- Descriptivo.
- Retrospectivo.

## **JUSTIFICACIÓN.**

Conocer el comportamiento de los pacientes con LH con masa mediastinal y ver porcentaje de recaídas después de utilizar tratamiento de primera línea (ABV).

Observar el estado clínico inicial de los pacientes que presentan recaída.

Valorar la efectividad y viabilidad de los tratamientos de segunda línea (EVAP) en pacientes con LH y recaída.

Conocer el pronóstico de los pacientes con LH que presentan recaída y se inicia tratamiento de segunda línea.



## **OBJETIVOS.**

1. Conocer el pronóstico de los pacientes con LH y masa mediastinal.
2. Demostrar el comportamiento de QT en pacientes con LH y masa mediastinal.
3. Determinar el papel de la RT en paciente con LH y masa mediastinal.
4. Valorar el estado clínico del paciente al momento de recaída.
5. Determinar el tipo de histología más común en pacientes con LH y recaída.
6. Evaluar la evolución clínica del paciente con LH y recaída después de iniciarse tratamiento de segunda línea.
7. Conocer la morbilidad y mortalidad de los pacientes con LH y masa mediastinal.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se analizaron 51 expedientes clínicos del archivo clínico del HIES con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, en el período comprendido del año 1986 al 2006; Se incluyeron 14 casos según los criterios de inclusión ya descritos. Se eliminaron 37 expedientes por no presentar masa mediastinal.

Se realizó revisión de las siguientes variables: Número de expediente, nombre en siglas, sexo, edad al diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento, sitio primario de tumor, localización, tamaño, características, presencia de hepatoesplenomegalia, presencia de síntomas A o B. Laboratorios: Hb, Leucocitos, Linfocitos, Plaquetas, VSG, Cobre sérico, DHL, fosfatasa alcalina, radiografía de tórax, TAC tórax, TAC abdominal. Tipo histológico, biopsia de médula ósea, estadio. Tipo de tratamiento, respuesta al tratamiento, realización de radioterapia, evolución, defunción y recaídas; tomado de nota de evolución, historia clínica, consulta de urgencias y consulta externa de oncología. Se agregó la información en hoja de cálculo "excel" y se realizó análisis de datos.

Las variables se describen en hoja de captura de datos anexa.

## RESULTADOS.

Durante un periodo de 20 años comprendido de 1986 a 2006 ingresaron al servicio de oncología 51 niños con diagnóstico histopatológico de LH de los cuales solo 14 (27.5%) presentaron masa mediastinal lo cual ocupa nuestra revisión (Cuadro 1, Grafica 1).

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 12 años siendo el menor de 5 años y el mayor de 17 (Cuadro 2 y Tabla 1). Se reporto 10 pacientes del sexo masculino y 4 del género femenino generando una relación M:F de 2.5:1 (Grafica 2, Tabla No. 1) Del total de pacientes, 13 de ellos se localizo una tumoración cervical y en cinco casos se palpaban ganglios en conglomerado cuyo tamaño vario de 5.6 cm. a 10 cm., en el resto de pacientes se palpaban ganglios aislados, pero con características de malignidad (duros, no dolorosos).

Los pacientes se presentaron en 50% de los casos hepatoesplenomegalia (Tabla No.1, Cuadro 3). Trece casos con síntomas B (fiebre sudoraciones y perdida de peso), correspondiendo al 93% de los casos. El estadio mas frecuente de presentación fue 8 casos con III B (57.1%), seguido de 4 pacientes con II B (28.6%), un II A y uno IV B en un 7.1% de los casos respectivamente (Tabla No. 1).

En relación a la hemoglobina de su primer ingreso se presento una mínima de 4.4 mg/dL y máxima de 13.3 mg/dL con un promedio de 10.2 mg/dL. Los leucocitos con mínimo de 2 700 y máximo de 20 800, promedio de 10 000, con diferencial de linfocitos en un rango mínimo de 5% y máximo de 50%, promedio de 21.5%. La mayoría de los pacientes presentaron trombocitosis, mínimo de 176 000 y máximo de 658 000 con un promedio de 405 000. DHL con un rango de 182 UI/L mínimo y máximo de 947 UI/L y promedio de 494 UI/L (Tabla No. 2).

La tumoración mediastinal fue mayor de un tercio del diámetro del mediastino torácico en 9 casos (64%) (Grafica No.3, Tabla No. 1). La localización mediastinal por tomografía computada fue uniforme, encontrando un 36% de los casos en mediastino superior, 36% en mediastino medio y 29% en mediastino anterior.

El tipo histológico mas común fue la esclerosis nodular con 12 casos (86%) un caso de celularidad mixta (7.1%) y otro de predominio linfocítico (7.1%) (Tabla No. 2). El tipo de tratamiento elegido como de primera elección fue el ABVD en 7 pacientes; ABV

en 5 pacientes. MOPP y ACOP en un paciente respectivamente. Once (78%) pacientes presentaron remisión completa (Tabla No. 1).

Cinco de los 14 casos nunca recayeron (35.7%), y sus características eran todos del sexo masculino con una edad promedio de 10.2 años. Sus adenopatías cervicales tenían el tamaño promedio de 6.75 cm. Cuatro de ellos presentaron masa mediastinal menor del 1/3 de diámetro cardiorádico y solamente uno de ellos fue mayor. Un paciente presentó hepatoesplenomegalia. Respecto a la biometría hemática la hemoglobina osciló de 6.9 a 11.8 con un promedio de 9.8 gr/dL. Solo uno de ellos presentó leucocitosis y el resto dentro de límites normales. Los niveles plaquetarios fueron normales en todos los pacientes. La VSG se encontró elevada en dos casos. La DHL en promedio fue 374 UI/L. (Tabla No. 3)

En estos cuatro casos la histología predominante fue la esclerosis nodular y un caso celularidad mixta. Todos los pacientes presentaron síntomas B correspondiendo a estadio III en cuatro casos y uno en estadio II. Tres de ellos recibieron QT tipo ABVD, uno caso ABV y un caso MOPP; todos recibieron 6 ciclos de QT y solo uno RT, por persistir masa mediastinal residual, a este paciente se administró un segundo esquema de QT con EVAP por persistir actividad tumoral al haber terminado la radiación con lo cual entro en remisión completa. Todos continúan en remisión completa continua, la cual se alcanzó en promedio a los 6 meses (rango 4.5 y 7.5 meses) actualmente su SLE en promedio es 116 meses (rango 18.5-251 mes) (Tabla No. 3, Gráfica No. 4).

Siete casos (50%), de los 14 pacientes, recayeron después del primer esquema de QT. El tiempo de recaída se presentó en un periodo promedio de 18 meses (rango 1 y 38 meses). El 100% de los pacientes con recaída tenían una masa mediastinal mayor de 0.33 del diámetro torácico. La reevaluación laboratorial mostró un 71.5% casos con anemia menor de 11.3 (rango 4.4mg/dL a 14mg/dL), tres con linfopenia (42%); dos pacientes (28.5%) con leucopenia y dos con leucocitosis. Cuatro casos (57%) presentan elevación de VSG. Todos tenían elevación de DHL arriba de 300 y 85.7 % con elevación de fosfatasa alcalina (tres casos) (Gráfica No 5 y 6).

Cinco pacientes presentaron su recaída a mediastino, uno a cuello y otro en forma diseminada. Este último falleció tres semanas después de la recaída. Y otro paciente con recaída mediastinal se trasladó a otra institución considerándola como defunción (14.2%). (Gráfica No 7). A cuatro de los pacientes que recayeron a mediastino se les administró RT

a mediastino recibiendo 3475 cGy a sitios invadidos, después de la RT se administro 6 ciclos EVAP a dos de ellos y a uno exclusivamente ACOPP sin RT, dos pacientes solo recibieron RT. Actualmente se encuentran cinco pacientes (71%) en remisión completa continua con un periodo de un mes a 99.4 meses y una media de 18.2 meses (Tabla No. 4).

En dos casos de los catorce (14.2%) se logro solo remisión parcial por lo que continuamos a uno de ellos con ABVD y el otro se utiliza un segundo protocolo de EVAP. Aun se encuentran con actividad tumoral, y su sobrevida de 5 y 10 meses respectivamente. (Tabla No. 5)

Actualmente 10 pacientes de todo el grupo se encuentran libre de enfermedad (79%) con una media de 19.8 meses (1.6 años) (Grafica No.8) en un rango de un mes a 21 años y tenemos una sobrevida global de 85.7%. (Grafica No. 9)

## DISCUSIÓN.

Nosotros describimos un estudio corto de adolescentes con linfoma de hodgkin y presencia de masa mediastinal los cuales se manejaron exclusivamente con quimioterapia de primera intención.

El Linfoma de Hodgkin es conocido que responde altamente a la quimioterapia y/o a la radioterapia. El primer régimen de quimioterapia exitosa es el MOPP introducido por DeVita en 1967, posteriormente en 1974 el Grupo de Milán introdujo el esquema de ABVD, y alternándolos demostraron altas posibilidades de curaciones en estadios avanzados (2). Otros estudios muestran que no hay diferencias en ambos esquemas de tratamiento(6,18,24), y esto lo demostramos en la experiencia del servicio, ya que un primer grupo de pacientes se trataron con MOPP y otro grupo con ABVD exclusivamente en donde se observó 85 % y 83% de SLE, respectivamente con un seguimiento de 70 meses (10).

Aunque la mayoría de los pacientes con EH son curados con la terapia de primera línea un número de pacientes requiere tratamiento secundario por enfermedad progresiva o recaída.

Existen factores previos al tratamiento que se relacionan con un resultado adverso en varios estudios: el estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de síntomas B, la enfermedad voluminosa, la extensión extranodal, el sexo masculino y la tasa de sedimentación elevada de los eritrocitos( 1,2,7,12,15).

La rapidez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia parece ser también importante en el pronóstico, y se está utilizando para determinar la terapia posterior. La presencia de masa voluminosa en mediastino al momento del diagnóstico esta demostrado es un efecto adverso para el pronóstico. Esto fue inicialmente todo documentado en pacientes que utilizaron sólo radioterapia, donde se observó una alta incidencia de enfermedad progresiva por tratamiento inadecuado. Estos estudios sugieren que la enfermedad voluminosa se debe de utilizar tratamiento combinado: quimioterapia y radioterapia (4).

Nuestro grupo de pacientes se encuentran en edad pediátrica y el promedio es de 12 años, todos tenían factores de mal pronóstico: la relación masculino-femenino fue de 2.5-1. Respecto a la masa mediastinal el 50% (7 de 14) presentaron masa mediastinal

voluminosa, y de hecho los pacientes que recayeron 6 de 7 presentaron masa mediastinal mayor a 1/3 del diámetro torácico, esto aumenta el porcentaje de recaída (4, 13, 15,35).

Laboratorialmente se conocen como factores de mal pronóstico la elevación de VSG, DHL, Fosfatasa alcalina, Anemia y linfopenia, en nuestros pacientes la VSG se encontró elevada en 4 de 7, la DHL elevada en 10 de 14 casos.

El tipo histológico más común fue la Esclerosis nodular en 12 de 14 pacientes (85%), y el estadio fue avanzado en 13 de 14 correspondiendo a IIB, III B y IV B, sólo un caso de estadio temprano. Además 13 de 14 casos (92.8%) tenían síntomas.

Se ha demostrado en diversos estudios que el ABVD es un excelente esquema para EH de estadios avanzados fue por eso que se decidió manejo exclusivamente con quimioterapia, esto lo demostramos en un estudio previo donde se observó un 85% de SLE en periodo promedio de 70 meses de vigilancia. En ellos vimos que los que recayeron fueron los que tenían masa mediastinal voluminosa, de ahí nace nuestra inquietud en la revisión de estos casos.

Doce pacientes fueron tratados con ABVD, y ABV debido que durante un tiempo no se conseguía la dacarbacina, otro paciente con MOPP. Observándose cinco pacientes que a pesar de tener factores de mal pronóstico como los estadios avanzados, anemia, VSG, DHL, y Fosfatas alcalina elevada nunca presentaron recaída, la diferencia de estos pacientes es que presentaron masa mediastinales no voluminosa. A Diferencia de los pacientes que recayeron tenían masas voluminosas intratorácicas en donde 7 de 14 casos (50%) presentaron recaída, la gran mayoría recayó al sitio primario (mediastino). Los pacientes recayeron en un promedio de tiempo de 18.5 meses como se menciona en la literatura (1,28-29), pueden ser menos quimiosensibles y pueden requerir terapia adicional. El tratamiento con enfermedad avanzada que recaen después de quimioterapia es poco satisfactorio. A dos de ellos recibieron radioterapia exclusivamente y se encuentran libres de enfermedad, otro radioterapia y como segundo esquema terapéutico fue EVAP, dos pacientes con segundo esquema de ACOPP y EVAP respectivamente sin radioterapia y ambos se encuentran libres de enfermedad. Como se menciona en la literatura por varios autores a pesar de presentarse recaída un porcentaje alto de pacientes son aún rescatables, y observamos que 5 de los siete pacientes se encuentran vivos libres de enfermedad (71%) con una media de sobrevida 18.2 meses. Nuestros resultados son comparables con la literatura donde se reporta una SLE que varía de un (63 a 87%) (5, 16, 19, 21,25).

Aunque el número de pacientes es pequeño los resultados nos encamina a que los pacientes con masas mediastinales voluminosas se benefician más con una terapia combinada, quimioterapia y radioterapia para mejorar la sobrevida de los pacientes.



## **CONCLUSIONES.**

La Enfermedad de Hodgkin tiene un alto índice de curación comprobado por los varios centros internacionales donde se atienden a pacientes con esta enfermedad.

Se comprueba que los pacientes con LH mas masa mediastinal con un diámetro cardiorácico mayor de 0.33 tienen mayor riesgo de recaídas. Observamos además que estos pacientes presentan recaída en un promedio de 18 meses. Este dato nos permite anticipar las complicaciones y tener una expectativa de recaídas. Los parámetros que tenemos como predictores y que deben estar solicitando durante la vigilancia son VSG, fosfatasa alcalina y la hemoglobina. Además, corroboramos en nuestra revisión que los pacientes con masa mediastinal se acompañan de mayor número de factores adversos como la presencia de síntomas B, anemia, elevación de DHL.

Se corroboró además los pacientes con una masa mediastinal mayor de 1/3 del diámetro cardiorácico, se benefician al recibir tratamiento combinado a base de ABVD y RT a sitios de afectación, encontrando remisión total de las lesiones a aquellos a los que se les otorgo este tratamiento. Hacemos hincapié que la masa mediastinal menor de 0.33 se asocia con mejor pronóstico en las recaídas, comprobando lo que se comenta en la literatura internacional.

Se necesita mas tiempo para poder realizar un análisis con un número mayor de pacientes en nuestra institución y poder discernir los factores de riesgo en estos pacientes y ver la evolución de la sobrevida y calificar las secuelas agudas y tardías que se puedan presentar secundarias a QT y RT.

Sugerimos crear una hoja de control donde se determine los exámenes mínimos que deben tener al ingreso y al egreso y se anexe a todos los expedientes de los pacientes con LH como protocolo para próximas investigaciones.

El consenso general indica que el tratamiento de los pacientes con LH aun se encuentra en formación. Pero se comprueba que el tratamiento con el que se tienen más beneficios es con QT más RT a dosis mínimas. Se debe de estatificar la enfermedad y determinar con la experiencia clínica el tratamiento adecuado para cada caso. Finalmente se puede concluir que el esquema adecuado para el manejo de los pacientes con LH y masa mediastinal, aun se encuentra en estudio ya que aun se debe de considerar cual es el esquema que mantiene

más pacientes con una SLE adecuada y con menos efectos colaterales secundarios a la QT y a RT.

# Anexos

<b>Ingresos de Linfoma de Hodgkin</b>		
Diagnóstico	No. Pacientes	%
LH	40	74%
LH + MM	14	26%
TOTAL	54	100%

Cuadro No. 1. Relación de Ingresos de Linfoma de Hodgkin (LH) y Masa Mediastinal (MM). Fuente Archivo Clínico HIES.

<b>Relación de Grupos de edad</b>	
Edad	Numero
Promedio	12
Mayor	17
Menor	5

Cuadro No. 2. Relación de grupos de edad. Fuente Archivo Clínico HIES.

Hepatoesplenomegalia	No. Pacientes
Si	7
No	7
TOTAL	14

Cuadro No. 3. Relación de Pacientes con Hepatoesplenomegalia. Fuente: Archivo Clínico HIES.

Paciente	Hepatoesple- nomegalia	Tumoración > 0.33	Edad	Sexo	Estadio	Síntomas	Tipo de Trata- miento	Tipo Histolo- gico
FVAA	No	No	10	M	III	B	MOPP	C.Mixta
CRDA	No	No	11	M	II	B	ABVD	Esc.Nod.
BMKV	Si	Si	5	F	II	B	ABVD	Esc.Nod.
LLN	Si	Si	8	M	III	B	ABV	Esc.Nod.
TMJF	No	No	10	M	III	B	ABVD	Esc.Nod.
HRDM	No	Si	16	F	III	B	ABV	Esc.Nod.
TVD	Si	No	16	M	III	B	ABVD	Pred. Linf
FGF	Si	Si	5	M	III	B	ABV	Esc.Nod.
QGA	No	Si	17	M	II	B	ABV	Esc.Nod.
MTJP	No	Si	17	M	II	B	ABVD	Esc.Nod.
MPE	Si	Si	15	M	III	B	ABVD	Esc.Nod.
ONY	Si	No	15	F	II	A	ABVD	Esc.Nod.
RFJJ	No	Si	14	M	IV	B	CVAP	Esc.Nod.
SGB	Si	Si	10	F	IV	B	ABVD	Esc.Nod.
Promedio%/ numero	50%	9	12.07	2.5:1		B= 13		

Tabla No. 1. Relación de Pacientes. Fuente: Archivo Clínico HIES.

Relación de Laboratorios al Momento de Ingreso						
Pacientes	Hemoglo- bina	Lueco- citos	Linfo- citos	Plaquet- tas	DHL	VSG
FVAA	11.8	8000	26	350000	182	15
CRDA	8.3	11100	24	543000	510	35
BMKV	8.2	14700	21	580000	496	8
LLN	11.3	8100	50	380000	535	4
TMJF	12.5	7300	12	300000	321	6
HRDM	4.4	7600	14	176000	776	60
TVD	13.3	2700	22	254000	947	14
FGF	10.1	20800	24	500000	488	28
QGA	14	6600	27	298000	318	34
MTJP	11.1	9400	5	300000	629	19
MPE	6.9	9000	27	433000	484	61
ONY	12.5	8800	18	322000	498	6
RFJJ	9.2	6700	22	658000	424	20
SGB	10.3	20500	10	585000	311	118
PROMEDIO	10	10093	22	405643	494	31

Tabla No. 2. Laboratorios de Ingreso. Fuente: Archivo Clínico HIES.

PARAMETRO	Pacientes que no presentan recaída					
	FVA	CRDA	TMJF	FGF	MPE	Promedio
Paciente						
Sexo	M	M	M	M	M	M
Edad	10	11	10	5	15	11.5
Sitio Primario	MM	MM	MM	MM	MM	
Hepatoesplenomegalia	No	No	No	Si	Si	
Síntomas	B	B	B	B	B	B
Estadio	III B	II B	III B	III B	III B	
Histología	Cel. Mixta	Esc. Nodular	Esc. Nodular	Esc. Nodular	Esc. Nodular	
Hemoglobina	11.8	8.3	12.5	10.1	6.9	9.9
Leucocitos	8000	11100	7300	20800	9000	11240
Linfocitos	26	24	12	24	27	22.6
Plaquetas	350000	543000	300000	500000	433000	425200
VSG	15	35	6	28	61	29
Tratamiento	MOPP	ABVD	ABVD	ABV	ABVD	
No. Ciclos	6	6	6	6	6	6
Radioterapia	No	No	No	Si	No	
Semanas en Remitir	22	25	18	43	20	25.6
TAC Abdominal	No	No	Si	Si	Si	
Imagen Mediastinal Menor 0.33	Si	Si	Si	Si	No	
SLE (mes)	251.5	155.2	122.2	33.2	18.5	116

Tabla No. 3. Relación de pacientes sin recaída después de primer esquema de tratamiento. Fuente: Archivo Clínico HIES.

PARÁMETRO	Pacientes que presentan recaída							
	Paciente	BMKV	LLN	HRDM	TVD	QGA	MTJP	SGB
Sexo	F	M	F	M	M	M	F	2.5:1
Edad	5	8	16	16	17	17	10	13
Sitio Primario	MM	MM	MM	MM	MM	MM	MM	
Hepatoesplenomegalia	Si	Si	No	Si	No	No	Si	
Síntomas	B	B	B	B	B	B	B	B
Estadio	II B	III B	III B	III B	II B	II B	IV B	
Histología	Esc. Nodular	Esc. Nodular	Esc. Nodular	Pred. Linf.	Esc. Nodular	Esc. Nodular	Esc. Nodular	
Hemoglobina	8.2	11.3	4.4	13.3	14	11.1	10.3	10
Leucocitos	14.7	8.1	7.6	2.7	6.6	9.4	20.5	10
Linfocitos	21	50	14	22	27	5	10	21
Plaquetas	580	380	176	254	298	300	585	368
VSG	8	4	60	14	34	19	118	37
Tratamiento	ABVD	ABV	ABV	ABVD	ABV	ABV	ABVD	ABV
No. Ciclos	6	6	9	8	6	6	9	7
Radioterapia	No	No	Si	No	No	No	No	No
Semanas en Remitir	26	19	65	50	30	18	5	30
TAC Abdominal	No	Si	No	Si	No	No	Si	No
Imagen mediastinal Mayor 0.33	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	
Semanas en Recaer	68	153	41	53	70	126	7	74
Sitio Recaída	Mediastino	Cuello	Mediastino	Generalizado	Mediastino	Mediastino	Mediastino	
Radioterapia	No	No	Si	No	No	Si	Si	
2o. Tratamiento	Def	ACOPP	No	Ifosfamida	EVAP	No	EVAP	
Semana en Remitir	Def	49	6	Def	56	17	22	30
Segunda Recaída	No	Si	No	No	No	No	No	
Semanas en Recaer	0	199	0	0	0	0	0	28
Semana en Remitir	0	36	0	0	0	0	0	5
SLE (Meses)	Def	21.2	99.5	Def	18.2	1	1	28

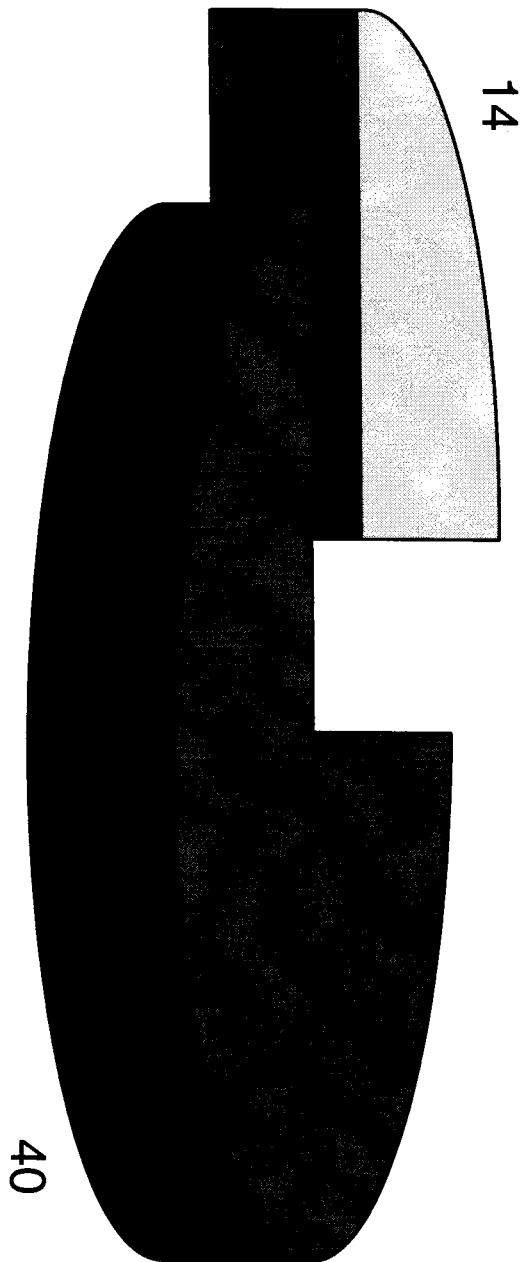
Tabla No. 4. Relación de Pacientes que Presentan Recaída. Fuente: Archivo Clínico HIES.

Paciente	Remisión Total	Semanas en Remitir	Remisión Parcial	Re-caída	Semanas en recaer	Semanas en Remitir	Defunción	Segunda Recaída	Semanas en Recaer	Remisión	Sobrevida (Meses)
FVAA	Si	22		No							251.5
CRDA	Si	25		No							155.2
BMKV	Si	26		Si	68		68				16*
LLN	Si	19		Si	153	49		Si	196	36	21.2
TMJF	Si	18		No							122.2
HRDM	Si	35		Si	41	6					99.5
TVD	Si	53		Si			56				18.2*
FGF	No	8	Si	No	41						33.2
QGA	Si	30		Si	70	56					18.2
MTJP	Si	18		Si	126	17					1
MPE	Si	20		No							18.5
ONY	No	No	Si	No	41						AT **
RFJJ	No	No	S	No	23						AT **
SGB	Si	5		Si	7	22					1

Tabla No. 5. Comportamiento Durante los Diferentes Tratamientos. Fuente: Archivo Clínico HIES. \* Defunción. \*\* Actividad Tumoral

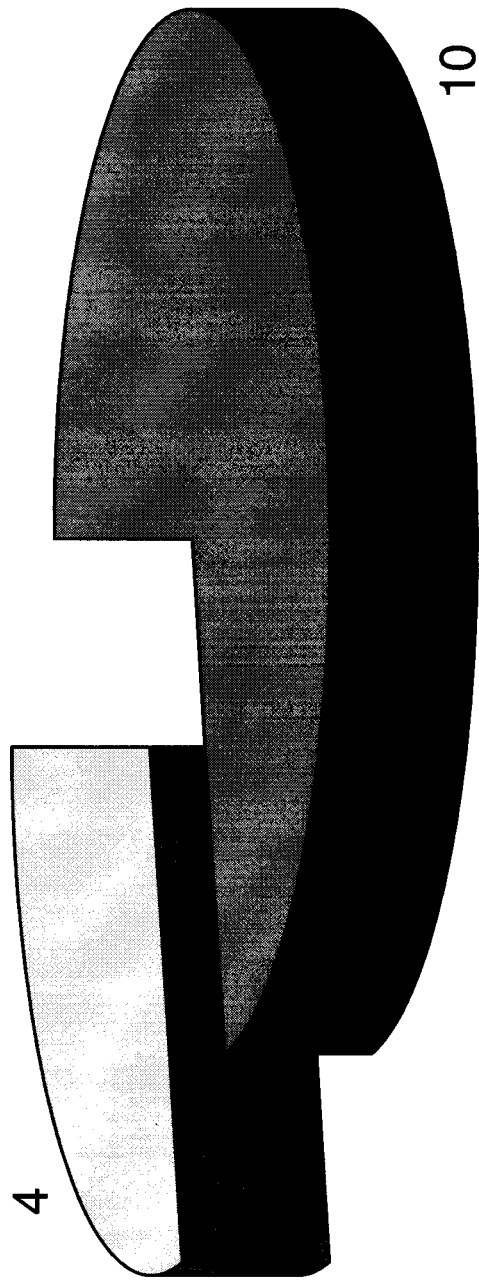


# Número de Ingresos con Linfoma de Hodgkin



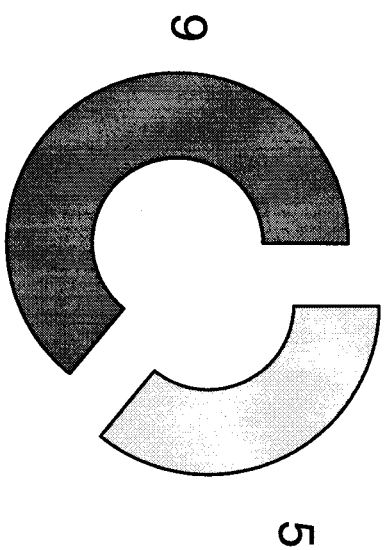
■ LH □ LH + MM

# Relacion de sexo en pacientes con LH mas MM.



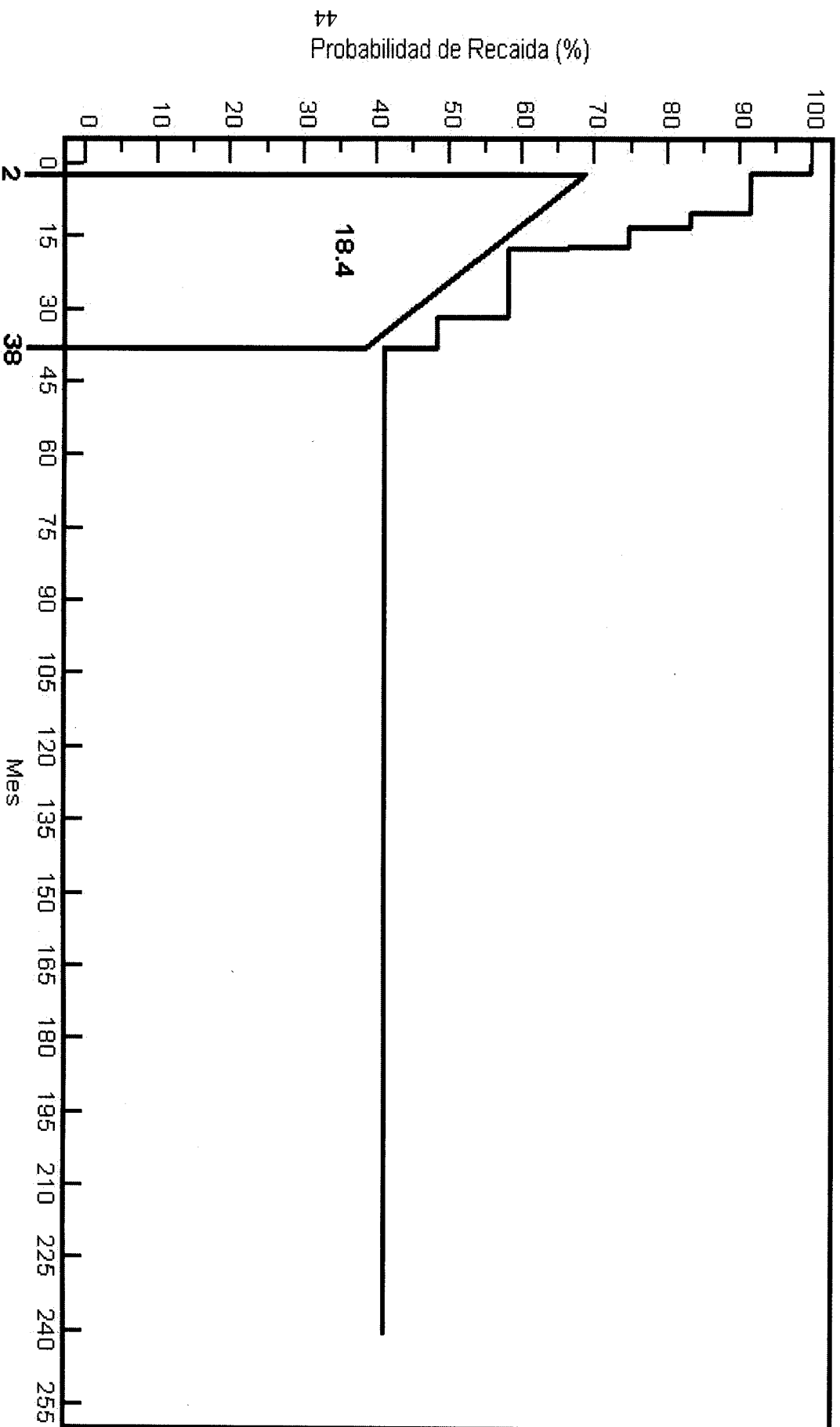
■ Masculino □ Femenino

# Tamaño de Tumoraçion Mediastinal Mayor de 0.33



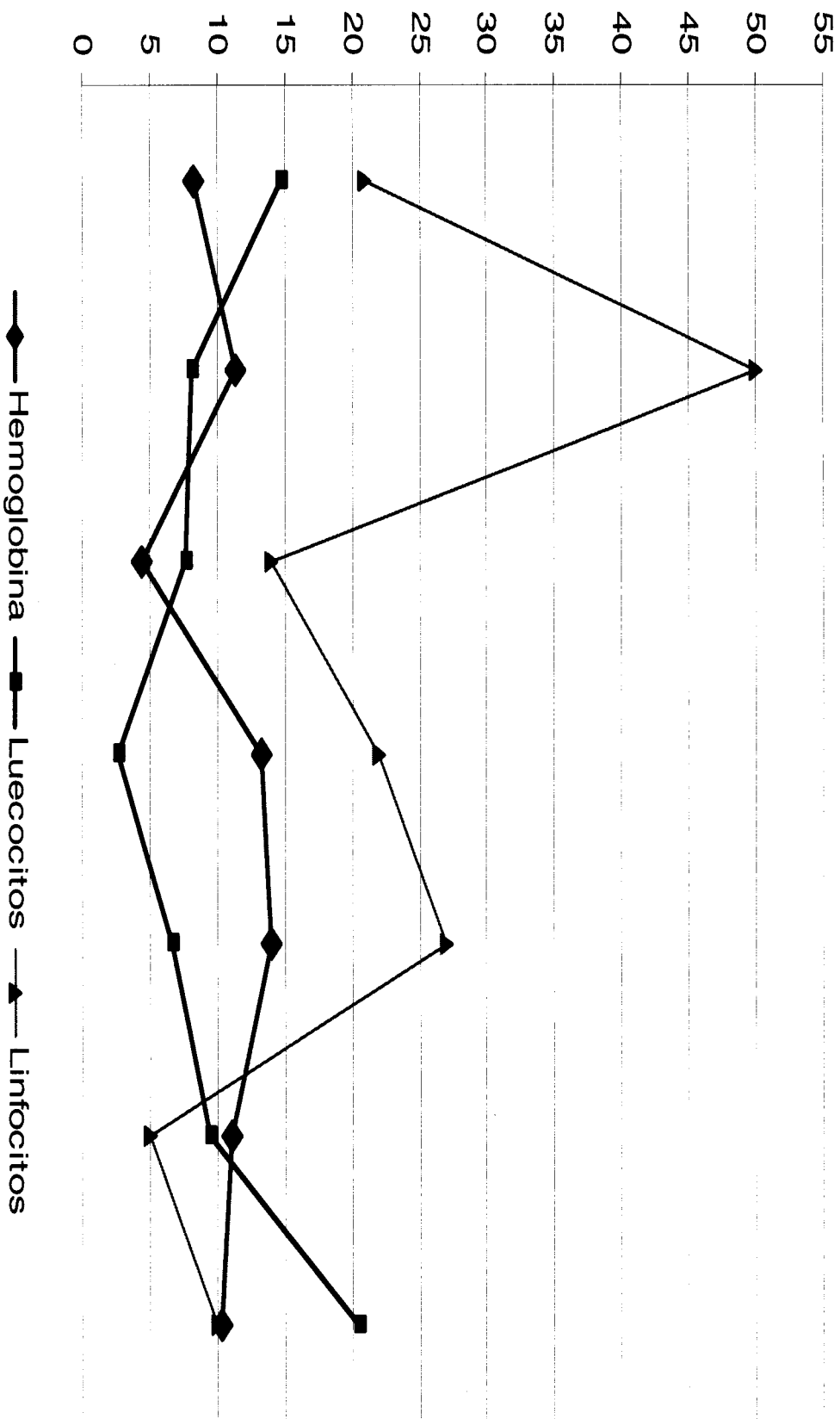
No  Si

Sobrevida Libre de Enfermedad de Primer Tratamiento



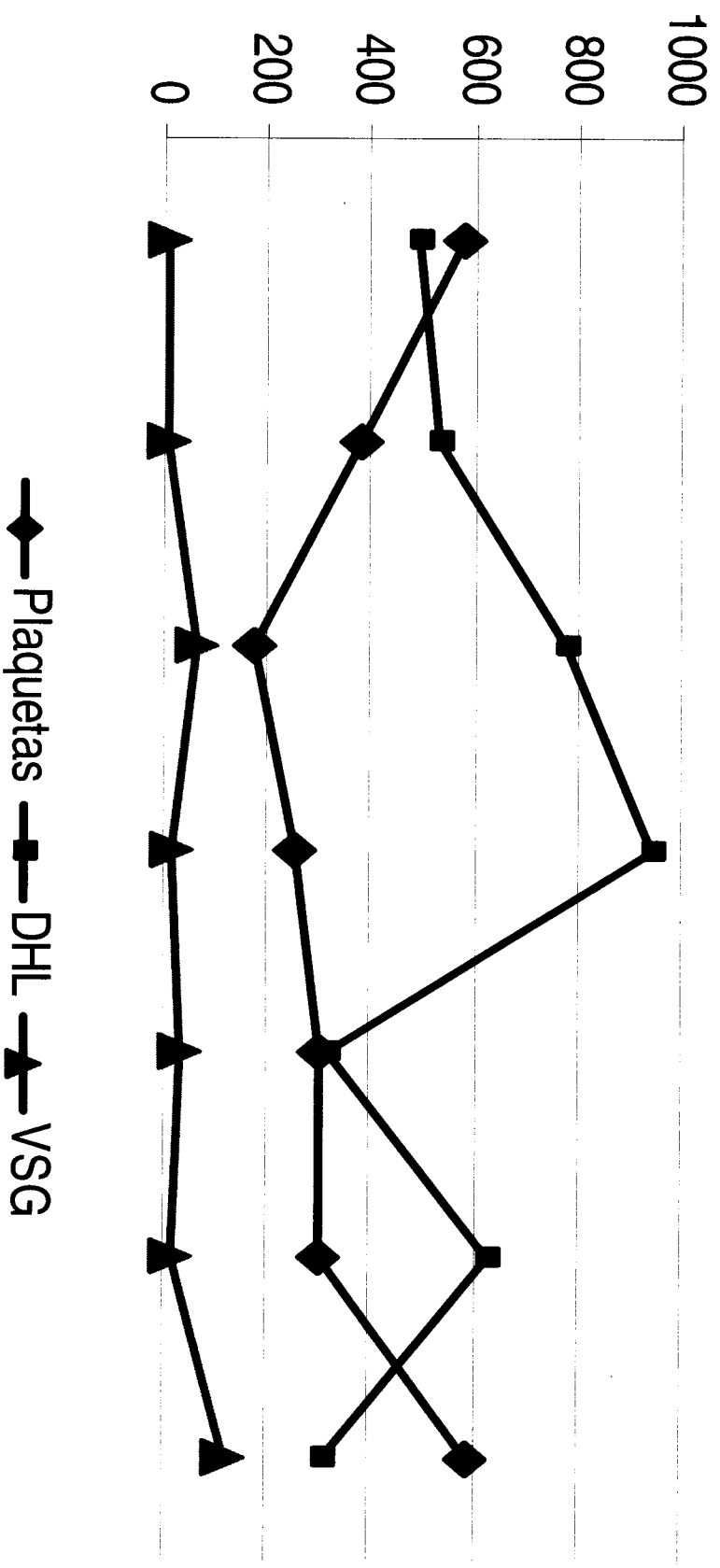
Grafica No. 4. Sobrevida Libre de Enfermedad Después de Primer Esquema de Tratamiento. Fuente: Archivo Clínico HIES.

## Presentación de Laboratorios en Pacientes con Recaída Después de Primer Tratamiento

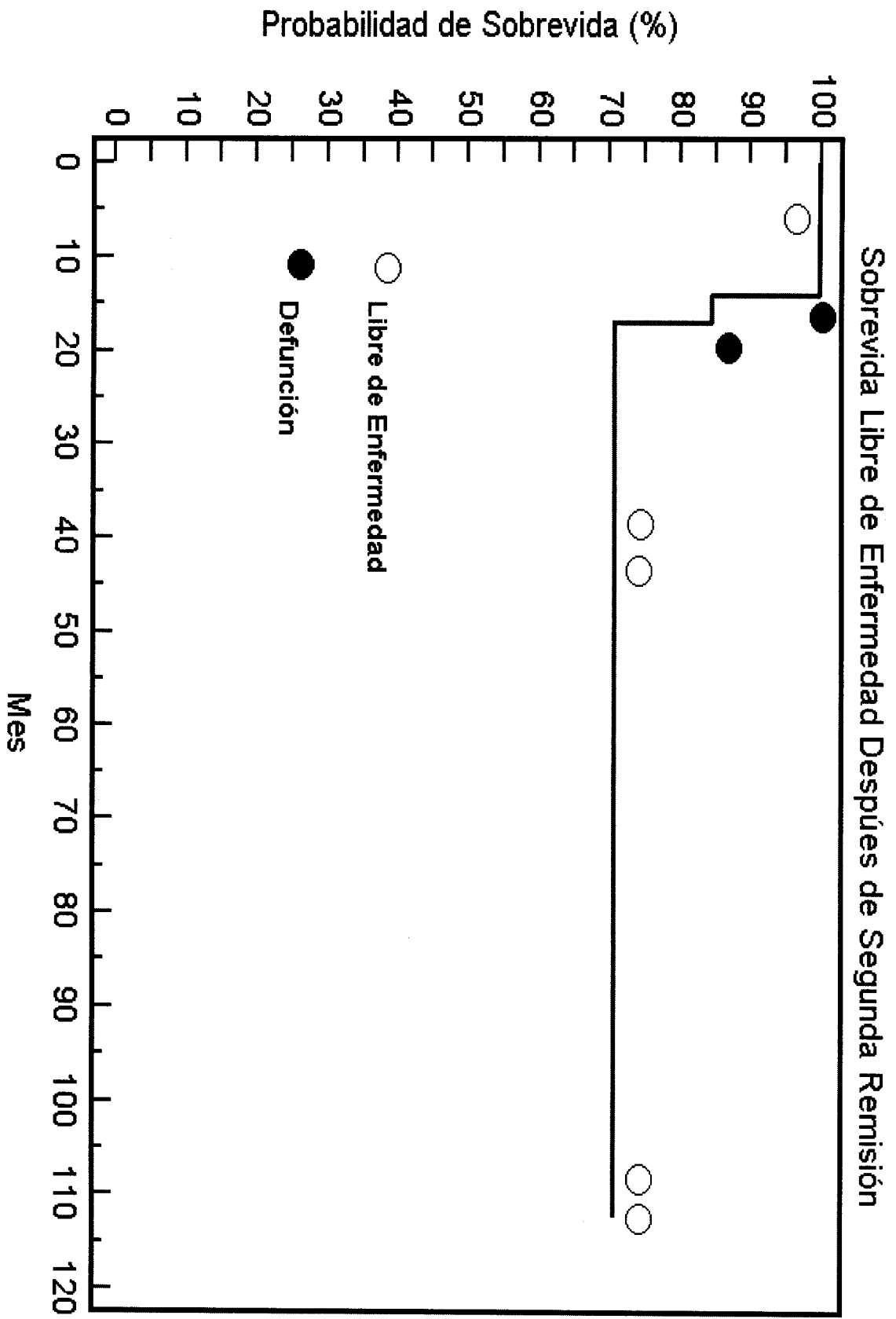


Grafica No. 5. Fuente: Archivo Clínico HIES.

## Presentación de Laboratorios en Pacientes con Recaída Después del Primer Tratamiento

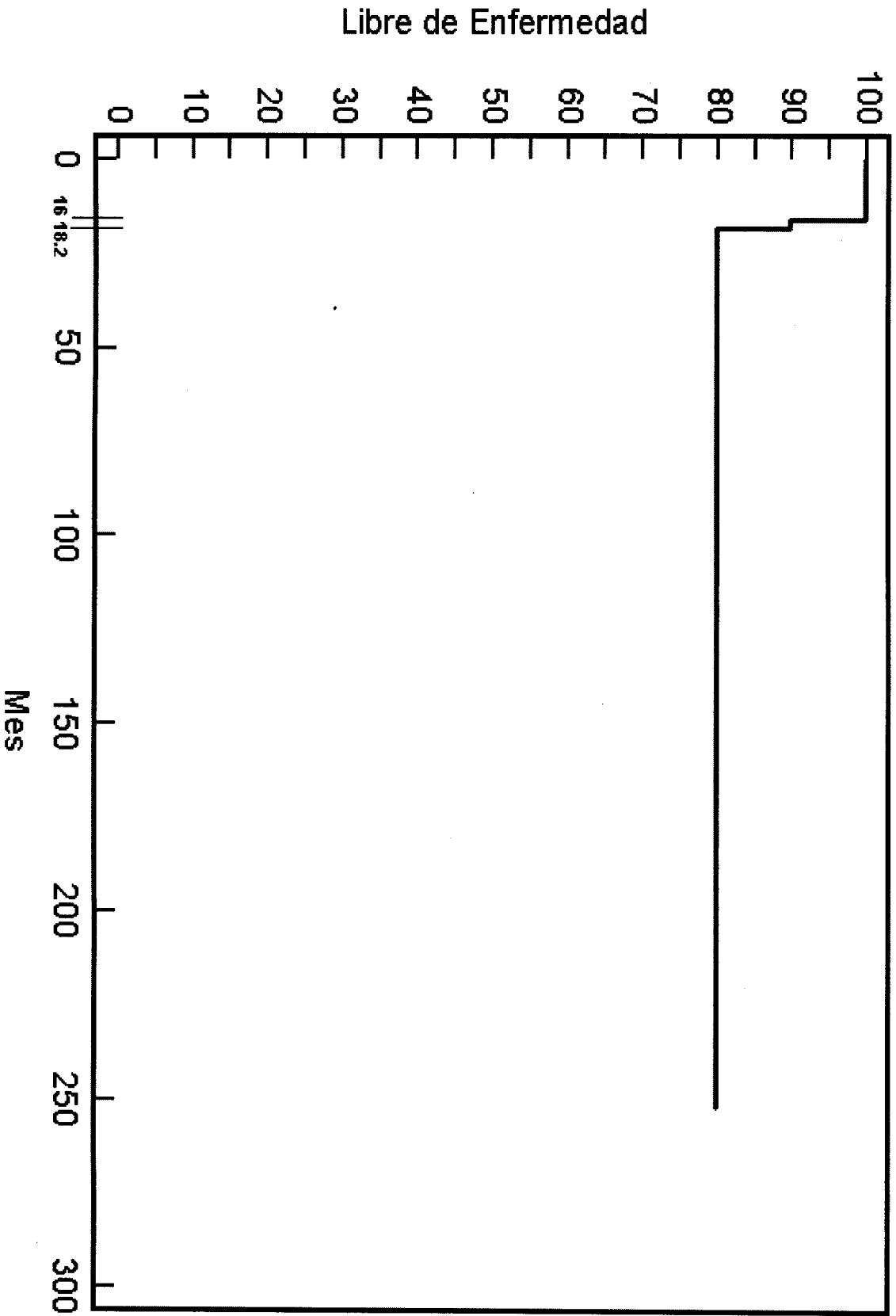


Grafica No. 6. Fuente: Archivo HIES.



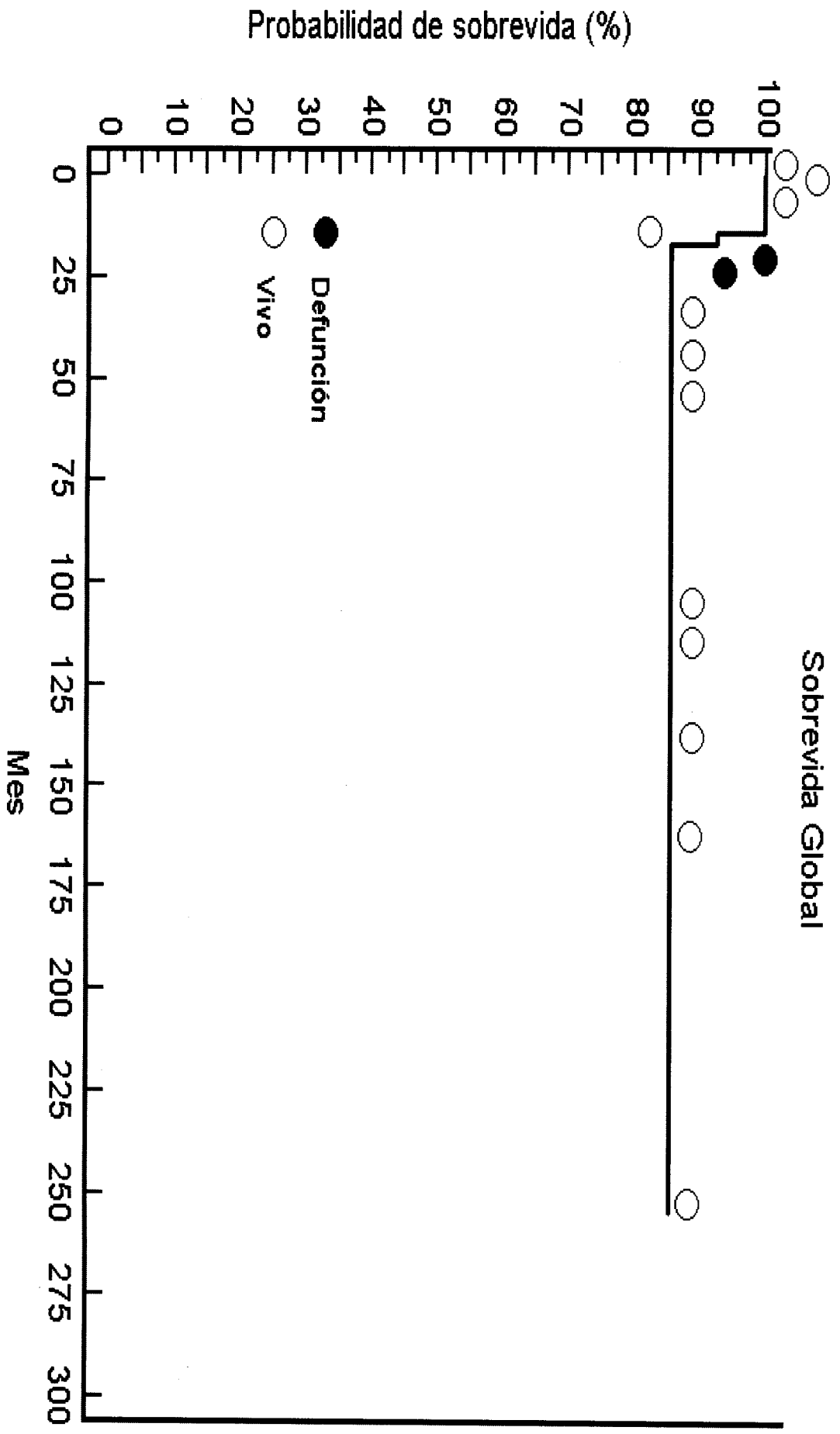
Grafica No. 7. Sobrevida Después de Segunda Remisión de 7 pacientes con recaída.  
Fuente: Archivo Clínico HIES.

Sobrevida Libre de Enfermedad Después de 2a. Remisión



Grafica No. 8. Sobrevida Libre de Enfermedad. De 10 pacientes. Fuente: Archivo Clínico HIES.





Grafica No. 9. Sobrevida Global. Fuente: Archivo Clínico HIES.

## HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Nom. \_\_\_\_\_ 2. Reg. \_\_\_\_\_ 3. Sexo \_\_\_\_\_  
4. Edad al Tx \_\_\_\_\_ 5. Fecha de Tx \_\_\_\_\_

6. Sitio Primario al diagnóstico \_\_\_\_\_

7. Exploración física:

Localización \_\_\_\_\_

Tamaño \_\_\_\_\_ Características \_\_\_\_\_

8. Hepatoesplenomegalia: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ 9. Sínt.: A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_

### Laboratorios:

10. Hb \_\_\_\_\_ 11. Leucocitos \_\_\_\_\_ ( ) 12. Plaq. \_\_\_\_\_

13. VSG \_\_\_\_\_ 14. CuS \_\_\_\_\_ 15. DHL \_\_\_\_\_ 16. F. Alc \_\_\_\_\_

### Gabinete:

17. RX tórax Masa Mediastinal Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

18. Masa Menor de 1/3 Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

19. TAC Masa Mediastinal: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

20. TAC Abdominal Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### Histopatológico

21. Tipo Histológico \_\_\_\_\_

22. Fecha de Dx. \_\_\_\_\_

23. Biopsia de M.O. \_\_\_\_\_

24. Estadio \_\_\_\_\_

### Tratamiento:

25. Tipo \_\_\_\_\_ 26. No. de ciclos \_\_\_\_\_

27. Respuesta: a. Rem comp \_\_\_\_\_ 28. Fecha de rem. \_\_\_\_\_

b. Rem parcial \_\_\_\_\_ 28. Fecha de rem. \_\_\_\_\_

c. Enfermedad progresiva \_\_\_\_\_

29. Radioterapia Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ 30. Ciclos \_\_\_\_\_ Num. dosis \_\_\_\_\_

31. Sitio de irradiación \_\_\_\_\_

32. Fallecimiento Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ 31. Causa \_\_\_\_\_

33. Vivo:

Remisión completa : \_\_\_\_\_

Recaída: \_\_\_\_\_

Enf Progresiva \_\_\_\_\_

## RECAIDA

34. Sitio de recaída \_\_\_\_\_  
35. Fecha de recaída \_\_\_\_\_ 36. Síntomas asociados: A \_\_\_\_\_ B \_\_\_\_\_  
37. Radiografía de tórax: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_ 38. Menor de 1/3: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
39. Estadio \_\_\_\_\_  
40. Recaída siguiente:

41. TAC de Abdomen: \_\_\_\_\_

### Laboratorios:

42. Hb \_\_\_\_\_ 43. Leucocitos \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_) 44. Plaq. \_\_\_\_\_  
45. VSG \_\_\_\_\_ 46. CuS \_\_\_\_\_ 47. DHL \_\_\_\_\_ 48. F. Alc. \_\_\_\_\_

### Histopatológico:

49. Biopsia: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

### Tratamiento:

50. Tipo \_\_\_\_\_  
51. Numero de Ciclos \_\_\_\_\_  
52. Radioterapia: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
53. Sitio de irradiación \_\_\_\_\_ 54. Ciclos \_\_\_\_\_ Dosis \_\_\_\_\_

### Respuesta:

55. a. Remisión completa: \_\_\_\_\_  
b. Remisión parcial: \_\_\_\_\_  
56. Fecha de remisión \_\_\_\_\_  
57. Actividad tumoral \_\_\_\_\_  
58. Defunción: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
59. Causa: \_\_\_\_\_  
60. Fecha: \_\_\_\_\_

61. Vivo: a. Libre de enfermedad \_\_\_\_\_  
b. Actividad tumoral \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Luna. Hemato-Oncología Pediátrica. Primera Edición. Ed. Editora de Texto Mexicanos, 2006: 301-314.
2. De Vita V. Cancer: Principles and practice of oncology. Séptima edición. Ed. JB Uppincott. 1992: 2243-2277.
3. Longo D, Glatstein E, Duffey L, Young R, Hubbard S. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*. 1991; 9(6): 906-917.
4. Bradley A.J, Carrington B.M, Lawrance J.A, Ryder W.D, Radford J.A. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(8): 2493-2498.
5. Colonna P, Jais J-P, Desablens B, Harousseau J-L, Brière J, Boasson M. Mediastinal Tumor Size and Response to Chemotherapy are the Only Prognostic Factors in Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease treated by ABVD Plus Radiotherapy: Ten-Year Result of the Paris-Ouest-France 81/12 Trial, Including 262 Patients. *Journal of Clinical Oncology*. 1996; 14(6): 1928-1935.
6. Longo D, Longo D, Glatstein E, Duffey L, Young R, Ihde D, Alternating MOPP and ABVD Chemotherapy Plus Mantle-Field Radiation Therapy in Patients with Massive Mediastinal Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15(11): 3338-3346.
7. Foltz L, Song K, Connors J, Hodgkin's Lymphoma in Adolescents. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24 (16): 2520-2526.
8. Diehl V. Advanced Hodgkin's Disease: ABVD is Better Yet is not Good Enough! *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(4): 583-585.
9. Linfoma de Hodgkin infantil.  
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/hodgkininfantil/HealthProfessional/page1>
10. Covarrubias G, Muñiz Angel. "Enfermedad de Hodgkin" Tratamiento con Quimioterapia Exclusivamente. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el Periodo Comprendido de 1987-1998. Hospital Infantil del Estado de Sonora. Febrero 2000.
11. Hockenberry M, Hinds P, Barrera P, Billups C, Rodriguez-Galindo C. Incidence of Anemia in Children with Solid Tumors or Hodgkin's Disease. *Journal Of Pediatric Hematology/Oncology*. 2002; 24(1): 35-37.
12. Lanzkowsky P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third Edition. 2000: 413-443. Ed. Academic Press.
13. Leopold K, Canellos G, Rosenthal D, Shulman L, Weinstein H. Stage IA-IIIB Hodgkin's Disease: Staging and Treatment of Patients with Large Mediastinal Adenopathy.. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 17 (8):1059-1065.
14. Friedman S, Henry-Amar M, Cosset J-M, Carde P, Hayat M. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in posttherapy early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6 (4): 596-602.
15. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339 (21):1506-1514.
16. Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas S. Intensive salvage therapy with high dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial Chemotherapy results of the GELA H89 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20 (2): 467-475.

17. Linch C, Gosden R, Tulandi T, Tan S-L, Hancock S. Hodgkin's lymphoma choice of therapy and late complications. *Hematology*. 2002. pag 205-221.
18. Duggan D, Petroni G, Johnson J, Glick J, Fisher R. Randomized comparison of ABVD and MOPP ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkins disease report of an intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (4): 607-614
19. GP Canellos Anderson, KJ Propert, N Nissen, MR Cooper. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327 (19):1478-1484
20. Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina T, Brice P. ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (12): 1197-1205.
21. Horning S, Williams J, Bartlett N, Bennett J, Hoppe R. Assessment of the Stanford V Regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's Disease: Eastern cooperative oncology group pilot study E1492. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18 (5): 972-980.
22. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuch M, Lathan B, Paulus U. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP ABVD for advanced Hodgkin's Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348 (24): 2386-2395.
23. Cannelos G, Petroni G, Barcos M, Duggan D, Peterson B. Etoposide, vinblastine, and doxorubicin an active regimen for the treatment of Hodgkin's disease in relapse following MOPP. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13 (8): 2005-2011.
24. Klimo P, Connors J. MOPP ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1985; 3 (9): 1174-1182.
25. Moskowitz C, Nimer S, Zelenetz A, Trippett T, Hendrick E. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease. *Blood*. 2001; 97 (3): 616-623.
26. Horning S, Hoppe R, Breslin S, Bartlett N, Brown B. Stanford V and Radiotherapy for Locally Extensive and Advanced Hodgkin's Disease Mature Results of a Prospective Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20 (3): 630-637.
27. Ng A, Weeks J, Mauch P, Kuntz K. Decision analysis on alternative treatment strategies for favorable-prognosis, early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17 (11): 3577-3585.
28. Lieskovsky Y, Donalson S, Torres M, Wong R, Amylon M. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Recurrent or Refractory Pediatric Hodgkin's Disease: Results and prognostic indices. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (22): 4532-4540.
29. Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, Burgers J.M.V, Mellink W.A.M. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *Journal of Clinical Oncology*. 1993 ; 11 (2): 225-232.
30. Mauch P, Tarbell N, Skarin A, Rosenthal D, Weinstein H. Wide-field radiation therapy alone or with chemotherapy for Hodgkin's disease in relapse from combination chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987; 5 (4): 544-549
31. Yahalom J, Ryu J, Straus D, Gaynor J, Myers J. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *Journal of Clinical Oncology*. 1991; 9 (12): 2193-2201.
32. Desch CE, Lasala M, Smith T, Hillner B. The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after a chemotherapy relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10 (2): 200-209

33. Schnell R, Dietlein M, Staak J, Borchmann P, Schomaecker K. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an Iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23 (21): 4669-4678.
34. Radford J.A, Cowan R.A, Flanagan M, Dunn G, Crowther D. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6 (6): 940-946.
35. Jochelson M, Mauch P, Balikian J, Rosenthal D, Canellos G. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1985; 3 (5): 637-640.
36. Torrey M.J, Poen J.C, Hoppe R.T. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15 (3): 123-1130.
37. Ancer A, Tarin L.C, Hernandez A, Barbosa A, Diaz C. Variantes histológicas y estadios clínicos al momento del diagnósticos de la Enfermedad de Hodgkin en México. *Medicina Universitaria*. 2002; 4 (16): 137-140.