

11237
5
2eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO

"ENFERMEDAD DE HODGKIN EN NIÑOS"

ANALISIS DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. RAQUEL AMADOR SANCHEZ

ASESORA DRA. MARIA MELIA DOMINGUEZ



SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA

MEXICO, D. F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RECONOCIMIENTO

A mi asesora de tesis, Dra. Ana María Mejía
Domínguez, por su apoyo y dirección en la -
elaboración del presente trabajo.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

Por haberme dado la luz de la vida
y su fortaleza de lucha constante.

A MIS HERMANOS:

Hilda, Martín, Evelia y Yolanda,
por su apoyo y confianza.

A MIS AMIGOS:

Por la ayuda y entusiasmo que
siempre me han ofrecido, inyec-
tándome ánimos para seguir ade-
lante, sobre todo a mis compañe-
ros residentes por su toleran-
cia y dedicación en la conviven-
cia diaria.

A LOS NIÑOS:

Gracias a los cuales
existe la Pediatría.

A

Martin

Y

José Francisco (+)

I N D I C E

INTRODUCCIO.	2
ANTECEDENTES	3
EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA	3
PATOLOGIA.	3
DEFECTOS INMUNES	5
PRESENTACION CLINICA	6
ESTADIFICACION	7
TRATAMIENTO	10
HIPOTESIS.	13
OBJETIVOS.	14
JUSTIFICACION.	15
FINALIDAD.	15
DISENO DE LA INVESTIGACION	15
MATERIAL Y METODOS	16
RESULTADOS	17
DISCUSION.	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24
GRAFICAS	26

ENFERMEDAD DE HODGKIN EN NIÑOS

**ANÁLISIS DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GÓMEZ".**

ELABORO: DRA. RAQUEL AMADOR SANCHEZ

ASESOR: DRA. ANA MARIA MELIA DOMINGUEZ

INTRODUCCION.

Las enfermedades malignas en los niños, son mas graves que en los adultos, por lo que es de suma importancia conocer los diversos factores de este padecimiento en la población que asiste a este centro hospitalario.

Las múltiples investigaciones tanto clínicas, epidemiológicas y experimentales en todo el mundo, ha favorecido la mejoría en la supervida a través de tratamientos con combinación de drogas (quimioterapia) con ó sin Radioterapia.

La Enfermedad de Hodgkin se presenta como la tercera causa de cáncer en la población pediátrica, después de las Leucemias agudas y los Tumores del Sistema Nervioso Central.

La Enfermedad de Hodgkin es una de las neoplasias donde se ha observado una mejor supervida en la población pediátrica en comparación a los adultos. Por lo que es de importancia conocer los diversos factores de este padecimiento en nuestro medio con respecto a lo referido en la literatura.

ANTECEDENTES

En 1832 Thomas Hodgkin fue el primero que propuso el concepto de malignidad de los tumores primarios del sistema linfático (1), pero fue hasta 1967 que se refiere el origen clonal maligno de la CELULA DE REED-STERBERG, a través de análisis citogenético de líneas celulares (2).

Hasta la fecha el entendimiento de la patología, origen celular, e historia natural de la Enfermedad de Hodgkin no está bien aclarado, cerca de 3 de cada 4 pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin están curados. La aplicación de modernas técnicas tanto en el diagnóstico y tratamiento son parte de la respuesta en este padecimiento.

EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA.

En los Estados Unidos se ha estimado que cerca de 7900 casos de Enfermedad de Hodgkin se han diagnosticado durante 1993, mientras 43000 casos de Linfoma No Hodgkin en ese mismo año. Se ha observado comportamiento bimodal con el mayor pico en adultos jóvenes, en los niños la mayor incidencia se presenta en los escolares.

Se observan diferencias en los subtipos histológicos en poblaciones económicamente desprotegidas (3), así mismo se ha referido una clara predisposición genética con ciertos Ag. de histocompatibilidad: B18, B27 y DR3.

Dentro de los datos epidemiológicos asociado con naturaleza infecciosa y Enfermedad de Hodgkin está referido desde 1898, Sternberg sospechó que la Micobacteria tuberculosa, por la alta incidencia de Tuberculosis en estos pacientes(4). Más recientemente un pequeño aumento en la incidencia de Mononucleosis infecciosa, con un aumento en el título de anticuerpos del virus Epstein-Barr (VEB), y que precede a la sintomatología de Enfermedad de Hodgkin (3), se ha hecho referencia que la Enfermedad de Hodgkin podría representar la respuesta final común de diversos procesos patológicos, tales como infecciones virales, exposición de tóxicos ambientales y respuesta del huésped determinado genéticamente.

PATOLOGIA.

La enfermedad de Hodgkin es un diagnóstico histológico basado en el reconocimiento de células multinucleadas CELULAS DE REED-STERBERG., generalmente se encuentran como células de dos núcleos, que también puede encontrarse en algunos casos donde la etiología es inflamatoria. La clasificación de RYE es la más comúnmente usada. (Tabla No.1)

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE RYE DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

Subtipo	Descripción Histológica
Predominancia Linfocítica -Patrón difuso -Patrón nodular	Linfocitos abundantes de apariencia normal con distribución de granulocitos y células plasmáticas presencia de las células de REED-STERNBERG sin fibrosis.
CELULARIDAD MIXTA	Infiltrado pleomórfico, presencia de linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas e histiocitos con numerosas células de Reed-Sternberg.
ESCLEROSIS NODULAR	Ganglios de infiltrado linfocitoide, separados por bandas de colágeno, conteniendo variantes de células lacunares de células de REED-STERNBERG.
DEPLECION LINFOCITICA	El patrón histológico en este subtipo, se presenta con escases de linfocitos y células estromales, por remplazo de fibrosis difusa y presencia de células de REED-STERNBERG de aspecto bizarro.

tabla No. 1

El valor de la subclasificación histológica al correlacionarla con los hallazgos clínicos incrementa su importancia pronóstica. El pronóstico más favorable desde este punto de vista cuando las células neoplásicas son raras como se presentan en el subtipo de predominancia linfocitaria, así mismo es de pronóstico desfavorable cuando predominan las células neoplásicas como lo es el subtipo de depleción linfocitaria. El subtipo de celularidad mixta tiene un pronóstico intermedio, así mismo el subtipo de Esclerosis Nodular es de pronóstico favorable. En la actualidad es importante el criterio de los Patólogos para el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin y diferenciarlo de otras entidades que simulan la apariencia histológica, como en el caso de linfomas de células grandes anaplásico Ki-1 positivo y otros linfomas de células T. (10)

ORIGEN CELULAR: Es generalmente aceptado que las células neoplásicas de la Enfermedad de Hodgkin son las CELULAS DE REED-STERNBERG , y que ellas están rodeadas por infiltrado pleomórfico de células reactivas predominantemente células T ayudadoras. Sin embargo la identificación del componente normal de las CELULAS DE REED-STERNBERG es controversial, algunos estudios sugieren que son células linfocitos activadas tanto T como B, otros estudios se inclinan en forma independiente a células B, a células T ó de origen monocítico. Así mismo se ha mencionado que varía el origen de las células dependiendo del caso específico , estudiándolo como un proceso patológico múltiple en el desarrollo de la Enfermedad de Hodgkin.(3)

Se ha estudiado in vitro através de técnicas de cultivo celular a las células de REED-STERNBERG, con análisis de Inmunofenotipo y citogenético , las cuales muestran una ausencia de células T y los antígenos de células B no son expresados, pero con expresión de otros: CD15, CD30, CD74 Y CD 75, por técnicas de rearrreglo genético, se identifican receptores de inmunoglobulinas para células T. El análisis citogenético ha revelado anomalías en el 35 - 45% , pero un marcador cromosómico específico no se ha identificado en la Enfermedad de Hodgkin. (5)

Se han referido evidencias de la presencia de proto-oncógenos que contribuyen en la transformación de la Enfermedad de Hodgkin . Las células transformadas liberan citoquinas que pueden producir reacciones locales ó de tipo sistémicas . Se han descrito múltiples citoquinas en cultivo celular en Enfermedad de Hodgkin, como la interleucina 1, interleucina 2, interleucina 3, interleucina 6, Factor alfa y beta de necrosis tumoral, Gamma Interferon , FEC-GM, FEC-G, FEC-M y factor beta de crecimiento tumoral, las cuales se han descrito asociadas a la presencia de síntomas B.

La heterogeneidad de la Enfermedad de Hodgkin esta de acuerdo a los aspectos clínicos, histológicos, inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares.

DEFECTOS INMUNES.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin pueden presentar alteraciones persistentes del sistema inmune, estos se han relacionado a defectos del linfocito T como aumento en la sensibilidad hacia células T supresoras y producción anormal de Interleucina 2, dando como resultado una inmunidad celular anormal, como consecuencia los pacientes con Enfermedad de Hodgkin presentan un aumento en la incidencia de infecciones con gérmenes patógenos oportunistas específicos, tales como: virus, hongos y tuberculosis. La complicación por bacterias encapsuladas en los casos de pacientes Post-esplenectomizados, es frecuente.(15) Los defectos inmunes son acentuados por los efectos colaterales inmunosupresores de la quimioterapia y radioterapia, los cuales frecuentemente persisten años después de que se obtiene la remisión. (Tabla No.2).

PERFIL INMUNE EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN

<i>Características Inmunes</i>	<i>Enfermedad Activa</i>	<i>Durante la vigiliacia</i>
<i>Producción de Ag. Inducidos por Ac.</i>	<i>Normal</i>	<i>Disminuida transitoriamente.</i>
<i>Quimiotaxis</i>	<i>Disminuida</i>	<i>Disminuida</i>
<i>Pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía</i>	<i>Anérgico</i>	<i>Reactivo</i>
<i>Formación de Rosetas E.</i>	<i>Disminuido</i>	<i>Disminuido</i>
<i>Mitógenos induciendo proliferación de células T</i>	<i>Disminuidas</i>	<i>Disminuidas</i>
<i>Proliferación de cultivo de linfocitos mixtos: Autólogo</i>	<i>Disminuido</i>	<i>Disminuido</i>
<i>Alogénico</i>	<i>Disminuido (+)</i>	<i>Disminuido (+)</i>
<i>Sensibilidad a células T supresoras.</i>	<i>Aumentado</i>	<i>Aumentado</i>
<i>Relación CD4/CD8</i>	<i>Disminuido (+)</i>	<i>Disminuido</i>

TABLA No. 2

PRESENTACION CLINICA.

La manifestación clínica más frecuente de la Enfermedad de Hodgkin en el 90% de los casos es la presentación de una masa tumoral ó aumento de volumen de ganglios linfáticos cervicales, siendo esta región la más comúnmente afectada. En los casos de presentación hilar ó mediastinal se presentan manifestaciones de dificultad respiratoria de grado variable, en las formas de presentación abdominal puede detectarse masa abdominal o encontrarse como hallazgo en estudio de imagen.

Las manifestaciones clínicas, catalogadas como síntomas B se presentan entre 30 a 40% de los pacientes de diversas series (5-6).

Las adenomegalias son de las manifestaciones clínicas, la más común.

Las manifestaciones clínicas referidas como síntomas B incluyen los siguientes, con impacto sobre el pronóstico:

Fiebre

Sudoración nocturna

Pérdida de peso.

Otras manifestaciones como: Prurito, dolor (inducido por alcohol), sin relación con la evolución de la enfermedad, estas manifestaciones clínicas se presentan con más frecuencia en pacientes viejos, asociadas a un pronóstico pobre por el subtipo histológico.

ESTADIFICACION.

Muchos pacientes con Enfermedad de Hodgkin son asintomáticos con hallazgo negativo de linfoadenopatía periférica, el avance de la enfermedad en los ganglios linfáticos primarios es por continuidad, en algunos pacientes con afectación de la cadena cervical izquierda, puede involucrar a ganglios del retroperitoneo en forma saltona, respetando al mediastino.(7) El tumor puede extenderse a la víscera adyacente y diseminarse hematógicamente al hazo, médula ósea, hígado y otros órganos, aunque la afectación primaria del hazo puede presentarse en algunos casos, no siendo indicador necesariamente de diseminación hematógena.(15)

La clasificación de Ann Arbor para la estadificación clínica fue reportada desde 1972, y en 1989 fue modificada durante la reunión de Cotswolds Inglaterra (Tabla No. 3)

**ESTADIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN
CLASIFICACION DE ANN ARBOR (2)**

ESTADIO I	<i>Involucra a una región de ganglios linfáticos única o un sitio u órgano extralinfático (Bazo, timo, cadena de Waldeyer).</i>
ESTADIO II	<i>Involucra a dos ó más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma , o a un órgano extralinfático ó más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma.</i>
ESTADIO III	<i>Involucra a ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma además de un sitio u órgano extralinfático, con involucro o no del bazo.</i>
ESTADIO IV	<i>Difuso ó diseminado , involucro de órganos extralinfáticos, hígado, Médula ósea, con ó sin cadenas linfáticas asociadas.</i>

Tabla No. 3

MODIFICACION COSTWOLD (DE LA CLASIFICACION DE ANN ARBOR)(5)

"X"	<i>Enfermedad voluminosa: > de 10 cm en la dimensión mayor de la masa ganglionar.</i>
II (s)	<i>El número de regiones afectadas debe indicarse (sufijo).</i>
III III.1.-	<i>Subdivisión del estadio III: (1) con ó sin afectación en bazo, hiliar, celiaca, ó ganglios portaes.</i>
III.2.-	<i>Con ganglios para-abérticos, iliacos ó mesentéricos.</i>
IV	<i>Diferenciar la estadificación clínica (EC) Diferenciar el estadio patológico (EP)</i>
V	<i>Una nueva categoría es de acuerdo a la respuesta al tratamiento: No confirmado, incierto, remisión completa (RC). Debe introducirse por las anomalías patológicas persistentes de significado incierto.</i>

La estadiificación clínica es determinada por realización de biopsia inicial, Historia clínica y examen físico, evidencias radiológicas. Los pacientes son clasificados como "A" / "B", ante la presencia ó no de manifestaciones clínicas.

En la literatura Americana (5), se ha descrito 10-15% estadio I, 10-15 % estadio IV por afectación de la médula ósea y un 70 a 80% estadio II - III.

El primer propósito de estadiificar, es determinar la extensión anatómica y seleccionar el tratamiento más apropiado, identificar el sitio inicial y valorar respuesta de los sitios involucrados.

La evaluación inicial incluye: Historia clínica completa, con especial atención a los síntomas B: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso mayor del 10% previos a 6 meses de la enfermedad. Examen físico completo, Estudios de laboratorio: Biometría hemática completa con velocidad de sedimentación globular, Pruebas de función hepática, pruebas de función renal, cobre sérico y biopsia de médula ósea.

ESTUDIOS DE IMAGEN: Radiografía de torax Antero-posterior y lateral, Tomografía torácica, abdominal y pélvica

En algunos casos la resonancia magnética nuclear y gammagrama con Galio en la presencia de masas mediastinales residuales y en los estudios de seguimiento para valorar actividad, aunque en algunas ocasiones en que se reporta positiva puede corresponder a fibrosis postratamiento.

BIOPSIAS: Ganglios linfáticos periféricos o del sitio afectado.

La estadiificación quirúrgica estaría indicada sólo si los hallazgos fueran significativos y que de alguna manera alterarían el tratamiento. La ventaja es que en forma exacta se determinaría los sitios afectados por el gran número de biopsias tomadas, el riesgo de mortalidad es de < 1% y por morbilidad las complicaciones incluyen a sepsis postesplenectomía especialmente cuando en el tratamiento se combina con radioterapia. En la actualidad sólo en casos individuales se elige el procedimiento quirúrgico para la estadiificación, ante el avance de los métodos de imagen.(15)

VALORACION QUIRURGICA: Laparotomía estadificadora (valoración individual).

TRATAMIENTO

Existe controversia en los diversos centros en cuanto a los tratamientos dándose a la estadificación clínica ya sea con Radioterapia sólo en los estadios tempranos, quimioterapia ó una combinación. La radioterapia parece ser un tratamiento efectivo para estadios tempranos, aunque se ha asociado el riesgo de recidiva en los que no se realicen la estadificación por Laparotomía(5). Existen estudios en los cuales el tratamiento es combinado: quimioterapia/ Radioterapia lo que disminuye el riesgo de recidiva, no obstante no se muestra diferencia significativa en la supervivida a largo plazo. Sin embargo la Radioterapia a campos extendidos, ocasiona en los niños en crecimiento las siguientes alteraciones: estrechamiento intraclavicular, estatura corta, crecimiento mandibular disminuido, cuello corto y atrofia en el desarrollo de tejidos blandos y muscular, así como el riesgo de segundos neoplasias sólidas.(7)

Propuestas de tratamiento de acuerdo a la estadificación e histología:

a).- Para los estadios I-II, A/B: pueden ser tratados con 4 ciclos de quimioterapia y radioterapia local. 2 ciclos de quimioterapia + RDT + 2 ciclos de quimioterapia.

b).- En los casos donde la estadificación es III-IV: 6 ciclos de quimioterapia con radioterapia supradiaphragmática e infradiaphragmática.

RADIOTERAPIA: La dosis puede ser de 15 Gy: 150 cGy fraccionada, 25 Gy en fracciones de 150 cGy para pacientes con adenopatía mediastinal. La Radioterapia en mano para enfermedad supradiaphragmática, adenomegalias: cervicales, supraclaviculares e infraclavicular.

Y invertida: En mediastino y enfermedad infradiaphragmática.

La radioterapia urgente al momento del diagnóstico, previo a quimioterapia en casos donde exista riesgo para la vida como compromiso de las vías aéreas y médula espinal (15).

QUIMIOTERAPIA: Desde los inicios en que se propuso el esquema MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona) ha sido la combinación tradicional en Enfermedad de Hodgkin. ciclos cada 28 días.

MOPP:

Mostaza Nitrogenada: 6 mg/m²sc/ sem /2

Vincristina : 2 mg/m²sc/sem/2

Procarbazona: 100 mg/m²sc /VO/14 días

Prednisona: 40 mg/m²sc/VO/ 14 días

ABVD:

Adriamicina: 25 mg/m²sc/ IV/ día 1 y 15

Bleomicina: 10 mg/m²sc/ IV/ día 1 y 15

Vinblastina: 6 mg/m²sc/ IV/ día 1 y 15

Dacarbacina: 375 mg/m²sc/ IV/ día 1 y 15

MVPP:

Mostaza Nitrogenada: 6 mg/m²sc/IV/sem/2

Vinblastina: 6 mg/m²sc/IV/sem/2

Prednisona: 40 mg/m²sc/día/ VO/ 14 días.

Procarbazina: 100 mg/m²sc/día/VO/ 14 días

CVPP:

Ciclofosfamida: 300 mg/m²sc/ IV/ sem/2

Vinblastina: 6 mg/m²sc/IV/sem/2

Prednisona: 40 mg/m²sc/VO/14 días

Procarbazina: 100 mg/m²sc/ VO/ 14 días.

COP: Ciclofosfamida

Vincristina

Procarbazina

ChVPP: Clorambucil+ Vinblastina+ Prednisona+ Procarbazina

BCVPP: BCNU+ Ciclofosfamida+Vinblastina+ Prednisona+ Procarbazina

COMBINACIONES: MOPP / ABVD

COP / ABVD

MOPP/ABV Híbrido

En caso de recaídas, las opciones son las combinaciones de esquemas alternos como es MOPP/ABVD, otra opción en regimenes de quimioterapia conteniendo: etopósido ó nitrosoureas.: CEP: CCNU+ Etopósido+Prednisona

MIME: METILGLOXAL-BISGUANILIDRASONA

IFOSFAMIDA

METHOTREXATE

ETOPOSIDO

Los resultados son más óptimos con tratamientos de salvamento convencional para la Enfermedad de Hodgkin, con altas dosis de quimioterapia combinada y trasplante de médula ósea, además con soporte hematopoyético por la toxicidad de la quimioterapia, ocasionando mieloesupresión severa; Dicho soporte hematopoyético es más efectivo con la administración de células tronco de sangre periférica con estimulación de FEC-G (Factor Estimulante de Colonias de línea granulocítica)

La complicación mas común del tratamiento, en el caso de radioterapia en manto es el hipotiroidismo, que puede presentarse hasta 25 años después, también puede presentarse fibrosis pulmonar y pericardíaca, retardo en el crecimiento en los niños, así como riesgo de un segundo tumor. La mielodisplasia y la leucemia aguda puede presentarse en el 2 a 3 % en pacientes tratados con MOPP, mientras que el riesgo es insignificante con esquema ABVD. En caso de la leucemia secundaria puede presentarse de 2 a 10 años después de haber recibido los agentes alquilantes. La infertilidad es comúnmente asociada con combinaciones de quimioterapia, la azospermia se ha visto ante altas dosis de MOPP. Puede presentarse disfunción cardíaca secundaria a la doxorubicina al usarse ABVD y fibrosis pulmonar asociada a la administración de bleomicina.

HIPOTESIS

LA PRESENTACION CLINICA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN NUESTRO MEDIO SON LOS ESTADIOS AVANZADOS, A LO OBSERVADO EN PAISES DESARROLLADOS

EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN CON ESTADIOS AVANZADOS Y CON SINTOMATOLOGIA B, ES MAS FRECUENTE LAS RECAIDAS Y LA MORTALIDAD

LA SOBREVIDA DE LOS PACIENTES EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN ESTA ASOCIADA A UNA ADECUADA ESTADIFICACION , HISTOLOGIA FAVORABLE Y UN TRATAMIENTO IDEAL, ASI COMO LA ADMINISTRACION DE TRATAMIENTO DE SOPORTE POR LA TOXICIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA.

LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESQUEMAS COMBINADOS: QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA, ES VENTAJOSA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN ESTADIOS AVANZADOS.

OBJETIVOS

DETERMINAR LA PRESENTACION CLINICA MAS FRECUENTE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN, QUE ACUDEN AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO " FEDERICO GOMEZ "

ANALIZAR LA EFECTIVIDAD DE LOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO TANTO INDIVIDUALES O COMBINACIONES : RADIOTERAPIA SOLA, QUIMIOTERAPIA SOLA Y/O QUIMIOTERAPIA / RADIOTERAPIA.

CONOCER LA SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIATRICOS , EN LOS DIVERSOS ESTADIOS DE ACUERDO A L TIPO DE TRATAMIENTO EN UN LAPSO DE 10 AÑOS.

CORRELACIONAR LA PRESENTACION CLINICA , ESTADIFICACION, SUBTIPO PATOLOGICO, RESPUESTA A TRATAMIENTOS Y SU INFLUENCIA EN EL PRONOSTICO Y SOBREVIDA EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN.

ANALISAR LAS DIFERENCIAS ENTRE LA ESTADIFICACION QUIRURGICA Y LA ESTADIFICACION ATRAVES DE METODOS DE IMAGEN.

JUSTIFICACION:

El aumento en la incidencia de los padecimientos neoplásicos en los últimos años, hace necesario conocer en nuestro medio las características en particular tanto de los tumores sólidos como de las malignidades hematológicas. Por lo que se planteó efectuar el análisis durante 10 años de la ENFERMEDAD DE HODGKIN. Este estudio incluye: edad, sexo, lugar de residencia, influencia del estado socio-económico y cultural.

Estos datos nos ayudaran a conocer su epidemiología. Así mismo aspectos en su presentación clínica, subtipo histológico y respuesta al tratamiento en nuestro medio, así como conocer el tipo de complicaciones en esta población y sobrevida libre de enfermedad.

FINALIDAD

CONOCER EL COMPORTAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN LOS NIÑOS QUE ACUDEN AL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ". CON LA INCLUSION DE ESTUDIOS DE INVESTIGACION COMO ES LA BIOLOGIA MOLECULAR, DIRIGIDOS A DETECTAR RESPUESTA A LOS TRATAMIENTOS Y DETECTAR UNA TEMPRANA RECAIDA.

DISEÑO DE LA INVESTIGACION

El presente estudio cuenta con las siguientes características:

REPLICATIVO: Trata de refrendar hallazgos previamente descritos

LONGITUDINAL: Revisión de un periodo de 10 años

NO EXPERIMENTAL: Limitado a la observación

ABIERTO: Aceptando sin restricciones todas las unidades de estudio

ESTUDIO DE POBLACION: Por establecimientos como objeto de estudio a un grupo de individuos definidos en tiempo y espacio para su observación.

RETROSPECTIVO: Ya que en el registro de las observaciones es sobre hechos ocurridos y estuvieron presentes en los individuos en tiempo pasado

ANALITICO: Pretende averiguar la veracidad de las hipótesis propuestas.

MATERIAL Y METODO

En el departamento de Bioestadística del Hospital Infantil de México " Federico Gómez", se revisaron 248 expedientes clínicos, excluyendo 185 por no corroborarse el diagnóstico de ENFERMEDAD DE HODGKIN, siendo por tanto 143 expedientes sometidos a revisión, el periodo de análisis fue de 10 años (1982-1992).

De cada expediente se obtuvieron los siguientes datos:

Edad

Sexo

Lugar de residencia: Rural, marginado/urbano, urbano

Medio socio-económico y cultural del grupo familiar

Presentación clínica: Adenomegalias: regiones primarias afectadas

Estadificación: Con sistemas A-B: Estadíos clínicos: I, II, III, IV.

Método de estadificación: Quirúrgica, métodos de imagen y subtipo histológico

Esquema de tratamiento: Radioterapia sola

Quimioterapia sola

Radioterapia / Quimioterapia

Combinaciones de Quimioterapia.

Tipo de morbilidad:

Mortalidad: Por la enfermedad

Por el tratamiento: Toxicidad

Otra complicación

Sobrevida libre de enfermedad

Recaldas: Correlación por estadio, subtipo patológico, abandono.

Complicaciones tardías.

Los resultados se sometieron a análisis estadístico con presentación en cuadros y gráficas.

Corresponde a una investigación sin riesgo, ya que la metodología es de investigación documental retrospectiva, sin llevarse a cabo alguna acción que influya en los resultados.

RESULTADOS

La Enfermedad de Hodgkin en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" ocupa la tercera causa de CÁNCER EN LOS NIÑOS, superado por la LEUCEMIA AGUDA Y TUMORES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

En el periodo de estudio se encontraron 143 casos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin, mostrando las siguientes características: (Gráfica No.1)

1.- ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS: Predominio del sexo masculino: 129 casos contra 14 del sexo femenino, con una relación de 9:1. (Gráfica No. 2)

La edad promedio de presentación se observó a los 8.5 años, con un rango de 1 a 17 años, con prevalencia marcada en la etapa escolar de 5-10 años, la edad pico se observó a los 6 y 7 años de edad, con marcada disminución de los 12 a los 17 años, en este grupo de edad solo se presentaron 12 casos, así mismo solo hubo 3 casos en niños menores de 2 años. (Gráfica No. 3)

El lugar de procedencia de los niños con Enfermedad de Hodgkin, que se detectaron en el Hospital correspondieron al Estado de México y Distrito Federal, en el 50% de la muestra, así como en un 40% para los estados circunvecinos al área metropolitana de la Ciudad de México: Los estados en orden de frecuencia de presentación es el siguiente: Michoacán, Guerrero, Guanajuato, Veracruz, Hidalgo, Puebla, Oaxaca, Tlaxcala, Chiapas y Morelos. Para los estados del norte de la República y Península de Yucatán ocupó el 10%. (Gráfica No.4)

En cuanto al medio socio-económico y cultural de los pacientes y sus familias en su mayoría pertenecían al grupo denominado Bajo, con marginación en cuanto a tipo de vivienda, aparte económico, contaminación en sus domicilios, por basura, animales domésticos, uso de insecticidas, así como en las áreas rurales contactos familiares con tuberculosis.

La presentación clínica más frecuente en cuanto a los crecimientos ganglionares fueron las de localización cervical, las cuales estaban presentes en 133 pacientes, que corresponde al 93% del total. En 123 pacientes (86%) se encontró que las adenomegalias, además de la presentación cervical, se detectaron en áreas axilares, inguinales y mesentéricas, y con presentación mediastinal en 16 pacientes (11.2%), y otras presentaciones extraganglionares en 9 pacientes (6.2%) (gráfica No.5)

En cuanto a la presentación de síntomas A / B, con la referencia de ausencia de sintomatología (A) se detectó a 34 casos (23%), con sintomatología B: 103 casos que corresponde al 72%, y en 6 casos (5%) no referido. En el tipo de síntomas B, referidos como manifestaciones generales: fiebre, sudoración nocturna, prurito; se encontraron en 85 pacientes (59.4%), ataque al estado general referido como pérdida de peso (mayor de 10%, en un tiempo menor de 6 meses: se encontró en 79 pacientes (55.2%). La presencia de visceromegalias abdominales: Hepato-esplenomegalia como manifestación inicial al diagnóstico se observa en 46 pacientes (32.1%).

La estadificación de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, en los pacientes de esta revisión, correspondió para los estadios avanzados III-IV en el 67.8% y para los estadios tempranos el 27.9%. Se ilustra en la tabla No. 3, la estadificación relacionada a la presencia de síntomas B. (gráfica No.6).

ESTADIFICACION DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN Y LA PRESENCIA DE SINTOMAS B.

ESTADIOS	SINTOMAS		TOTAL
	A	B	
I	19 (13.2%)	4 (2.8%)	23 (16%)
II	6 (4.1%)	11 (7.6%)	17 (7.6%)
III	9 (6.2%)	40 (27.9%)	49(34.2%)
IV	0 (0)	48 (33.5%)	48 (33.5%)
NO CLASIFICADOS:	6 (4.1%)		

tabla No.3

El periodo de revisión incluyó la ESTADIFICACION QUIRURGICA, a través de Laparotomía con esplenectomía, esta metodología se efectuó hasta 1985, y los siguientes años de revisión la estadificación fue por métodos de imagen. Por tanto a 65 casos (45.5%) correspondieron a Estadificación quirúrgica, a los cuales se les realizó Esplenectomía. La realización de métodos de imagen, como lo es la Tomografía Axial computarizada de abdomen y pélvica, se llevó a cabo en 72 pacientes (50%), dicho estudio se encontró con alteraciones: como imágenes de ganglios abdominales, retroperitoneales, así como hepatomegalia en el 32.2% de los casos.

De los 48 casos (33.5%) clasificados como estadio IV, en 12 (25%) de ellos, se demostró infiltración a médula ósea.

El subtipo patológico de la Enfermedad de Hodgkin, que se demostró en un mayor número de casos fue la CELULARIDAD MIXTA en 83 pacientes (58%), en segundo lugar se encontró a la ESCLEROSIS NODULAR en 43 casos (30%), DEPLECIÓN LINFOCÍTICA EN 10 CASOS (6.9%) y el subtipo histológico PREDOMINIO LINFOCITARIO se encontró en 3 pacientes (2%). No se determinó el tipo histológico de la Enfermedad de Hodgkin en 4 pacientes (2.8%) (gráfica No. 7)

El tipo de tratamiento durante los 10 años de revisión, el tratamiento en estadios I-II A se utilizaba radioterapia sola a campos comprometidos, quimioterapia con régimen MOPP y/o COPP, así como regímenes combinados quimioterapia/radioterapia en los estadios III-IV con síntomas B. De 1991 / 1992, se efectuó modificaciones de los esquemas: Estadios tempranos: I-II: Quimioterapia / Radioterapia: MOPP / RDT /MOPP (Radioterapia a campos comprometidos), Estadios III-IV: Quimioterapia con esquemas alternos y radioterapia (En Manto, en Y invertida, en los estadios IV: con afectación a hígado, pulmón y huesos, excepto a médula ósea. MOPP / ABVD / RDT.

Por tanto los tipos de tratamiento se encontraron de la siguiente manera:

Radioterapia sola: 8 pacientes (5.5%)

Quimioterapia Sola: 89 pacientes: (62.2%) (en 53.- 60%: COPP, 36.- 40%: MOPP

Quimioterapia / Radioterapia: 34 Pacientes (23.7%), (MOPP)

Quimioterapia combinada + RDT: 12 pacientes: (8.3%), (MOPP / ABVD + RDT)

La evolución observada en cuanto a respuesta al tratamiento, fue de 119 casos (84%), con control de la enfermedad sin actividad de la misma durante el periodo de observación, se detectaron 24 casos con recaída (16%), hubo 17 fallecimientos (11.8%), pero 5 correspondieron a causa relacionada a la Esplenectomía y secundario al tratamiento de quimioterapia, estos casos no contaron con la aplicación de vacuna antineumocócica y anti H. Influenzae, por lo que corresponde al 7.6% del total de los casos esplenectomizados. (gráfica No. 8), (gráfica No. 9).

La mortalidad relacionada directamente a la Enfermedad de Hodgkin fue de 12 casos que representa el 8.3% del total de casos, correspondiendo a recaídas y progresión de la enfermedad.

El análisis de las recaídas en cuanto a estadificación y subtipo histológico, correspondió a estadios avanzados III-IV con síntomas B: 20 / 24 casos (83.3%), y 4 casos para estadios I-II. (16.7%), La correlación de la histología fue: Celularidad mixta: 12 casos (50%), Esclerosis nodular: 9 casos (37.5%) y para el subtipo Depleción linfocitaria: 3 casos (12.5%).

El análisis de la mortalidad asociada al padecimiento primario (12 casos) y su correlación con la edadificación correspondió a 11 casos (91.6%) fueron estadios III-IV, 1 caso (8.4%) se trató de estadio II-B. La coorrelación de la mortalidad con el subtipo histológico, se encontró de la siguiente forma: Celularidad mixta 6 casos (50%), Esclerosis nodular 3 casos (25%), y para el subtipo de depleción Linfocitaria 3 casos (25%), tratándose de los 3 casos que presentaron recaída con esta histología: (corresponde al 30% de todos los pacientes con esta histología).

La proporción de los fallecimientos de acuerdo a la histología que se detectó fue la siguiente:

- CELULARIDAD MIXTA: 12/33 = 14.4%*
- ESCLEROSIS NODULAR: 9/43 = 20.9%*
- DEPLECION LINFOCITARIA: 3/10 = 30%*

La supervida libre de enfermedad hasta el cierre de la revisión fue que de los 119 casos (83.3%) con control de la Enfermedad de Hodgkin se encontraron de la siguiente forma:

- 34 casos.- Vigilancia hasta de 1 año*
- 31 casos.- Vigilancia de 1-5 años*
- 35 casos.- Vigilancia de 5-10 años*
- 17 casos.- Vigilancia > de 10 años.*

En 2 casos se documentó como complicación tardía probablemente por agente alquilante y/o Radioterapia: segunda neoplasia. 1 caso Leucemia aguda no Linfoblástica: 7 años post-quimioterapia (se usó agente alquilante). 1 caso de Osteosarcoma (12 años después de tratamiento de quimio-radioterapia).

DISCUSION

Este estudio nos muestra, como se ha referido en la literatura de que la Enfermedad de Hodgkin en la población pediátrica ocupa el tercer lugar del CANCER EN EL NIÑO (7-8).

Como se demostró en los resultados en este estudio es evidente la incidencia de presentación para el sexo masculino, y que otras revisiones se da una proporción igual en cuanto a sexo (6). La edad que mostró mayor incidencia es la etapa escolar, la referencia de que estos niños proceden de familias de bajo nivel socio-económico y cultural facilita su posible contacto con virus, como es el Virus de Epstein Barr y el Micobacterium Tuberculoso que esta demostrado su posible relación como agente etiológico dentro una enfermedad de tipo multifactorial (7-8-9-10-11).

Las manifestaciones clínicas así como la estadificación en nuestro estudio fue más frecuente los referidos como síntomas B y estadios avanzados (III-IV), a diferencia de lo encontrado en países desarrollados (7). Se ha correlacionado al bajo nivel socio-económico y cultural de estos pacientes para que su diagnóstico se efectúe en forma tardía, aunque debe mencionarse que aproximadamente en el 30% de los casos este diagnóstico tardío se debió a una inadecuada identificación por el grupo médico de 1o y 2o nivel, para su envío a una Institución especializada, considerando a estos casos de una posible etiología infecciosa.

La demostración en cuanto al subtipo histológico fue la correspondiente a Celularidad mixta en esta revisión, que junto con la de Predominio Linfocitario están descritas en niños menores de 10 años (6), en este trabajo sólo se encontró un 2% para el de Predominio Linfocitario, que se le ha definido como de Histología favorable.

La respuesta a los diversos esquemas de tratamiento es bueno, ya que se logró que el 84% de los pacientes se encuentren en vigilancia, no obstante hay estudios en los cuales la respuesta es mayor del 90%(6-7). Debemos de considerar que en esta revisión hubo una mayor incidencia de las formas avanzadas, estadios III-IV de la enfermedad de Hodgkin.

En la actualidad existen variantes dentro de los esquemas de tratamiento para la Enfermedad de Hodgkin, con demostración de mejores resultados a los tradicionales de MOPP y ABVD, la recomendación de quimioterapia con multiagentes o combinaciones de regímenes alternos y administración de radioterapia (7-12-13-14).

En este estudio se demuestra que para estadios tempranos el manejo individual de radioterapia, no es el recomendado ya que hubo recaídas que se trataron secundariamente con combinación de quimioterapia y radioterapia.

Existen estudios en los cuales se demuestra la efectividad de regimenes con disminución de la toxicidad, aunque se usen combinaciones con bajas dosis de radioterapia (15).

En los pacientes de este estudio en los cuales se les realizó esplenectomía dentro de la estadificación quirúrgica, hubo mayor incidencia de morbimortalidad, ya que no contaron con la administración de vacunas antimemocócica y la de H. Influenzae, como es la recomendación (6).

Es importante que ante estadios avanzados III-IV, se inicie oportunamente esquemas adecuados o bien ciclos alternos y la inclusión de la radioterapia, para disminuir el riesgo de recaída y refractariedad, en estos casos algunos grupos han incluido en el tratamiento altas dosis de quimioterapia con rescate através de TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA y soporte de factor estimulante de colonias granulocítico (16).

La toxicidad de los diversos tratamientos en nuestro estudio fue la mielosupresión, así como condicionamiento de huesped inmunocomprometido, que facilitó el desarrollo de gérmenes oportunistas. La cardiotoxicidad favorecida por la administración de antraciclinas no se detectó como problema clínico, pero debemos referir que no hubo el monitoreo para detectar esta cardiotoxicidad que esta descrita (17).

Otras manifestaciones asociadas a toxicidad es la referida como reacción de hipersensibilidad aguda al Etopósido, se ha descrito en el regimen VEPA (18).

Los avances en el estudio de los factores epidemiológicos así como etiológicos, se ha referido a la expresión de antioncogenes através del estudio de la P-53(19).

Otro aspecto en el seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin es su asociación a una segunda neoplásia, las cuales se han descrito hasta 20 años después de que se usó quimioterapia asociado a los agentes alquilantes y etopósido con la posibilidad de desarrollar leucemias agudas. El antecedente de radioterapia se ha asociado a la presencia del sarcoma osteogénico (20).

Como se ha descrito la Enfermedad de Hodgkin se le ha considerado como un padecimiento de tipo multifactorial y que através de los estudios epidemiológicos, de la biología molecular, y del avance en los esquemas de tratamientos, se ha aumentado la supervivida libre de enfermedad, con disminución de las causas de morbimortalidad, por lo que es de gran importancia que a estos pacientes se les efectue diagnóstico en fases tempranas ya que favorece su pronóstico.

CONCLUSIONES:

Los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, que acuden al Hospital Infantil de México pertenecen a estadios avanzados III-IV, contrario a lo observado en países desarrollados, esto correlacionó con presencia de síntomas B, y desde luego con los porcentajes de supervivida libre de enfermedad a 10 años.

La estadificación quirúrgica, no mostró diferencias cuando la estadificación se realizó por métodos de imagen que sin embargo hubo un mayor porcentaje de complicaciones en cuanto a morbi-mortalidad en los pacientes en quienes se les practicó Esplenectomía.

Solo dos casos presentaron una segunda neoplásia, asociado al tratamiento: agentes alquilantes / radioterapia.

En el Hospital Infantil de México; se encontró que la Enfermedad de Hodgkin es la tercera causa en la frecuencia de CANCER EN EL NIÑO, superado por Leucemias agudas y Tumores Cerebrales.

BIBLIOGRAFIA

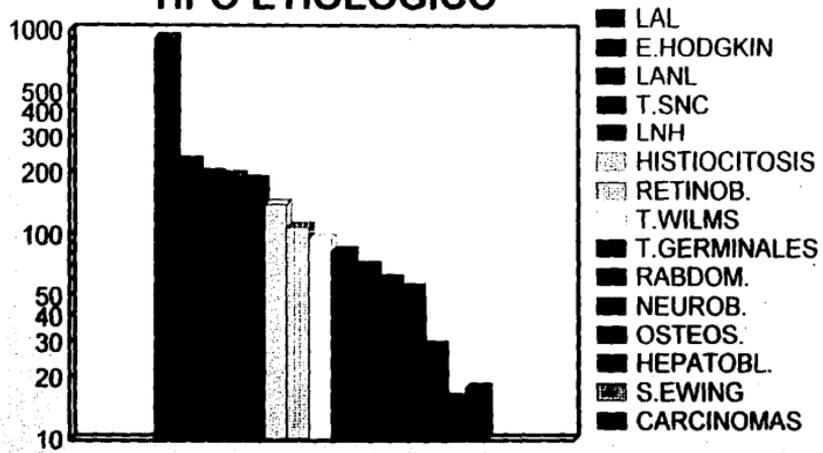
- 1.- Sullivan M. P. et al : *Hodgkin's Disease in Children. Hematology/Oncology clinics of North America.* 1: 4, 1987.
- 2.- Gilchrist G.S and Evans R. G.: *Contemporary Issues in Pediatric Hodgkin's Disease Pediatric Clinics of North America* 32: 3, 1985.
- 3.- Donaldson S. and Link M.: *Hodgkin's Disease. treatment of the young child. Pediatric Clinics of North America.* 38: 2, 457-473, 1991.
- 4.- Jarret R. and Owens D.: *Viruses and Hodgkin's Disease. Leukemia.* 6: Suppl 1, 14-17, 1992.
- 5.- Winshel E. and Peterson B.: *Hodgkin's Disease. Cancer J. Clinic.* 43: 327-346, 1993.
- 6.- Leventhal B.G. and Donaldson S.S.: *Hodgkin's Disease. Pediatric Oncology. Pizzo Phillip, Poplack. 2o Ed. J.B. Lippincott Co. 1993.*
- 7.- Winshel E.L. and Peterson B.A.: *Hodgkin's Disease. CA Cancer Clin.* 43: 327-346, 1993.
- 8.- Mueller N., Evans A., Harris N.L. et al: *Hodgkin's Disease and Epstein Barr Virus: altered antibody pattern before diagnosis. N.E.J.M.* 320: 689-695, 1989.
- 9.- Shibata D., Hansman N.L., Weiss I.M., Nishwani B. N.: *Epstein Barr Virus infection and Hodgkin's Disease: A study of fixed tissue using the polymerase chain reaction. Human Pathology* 22: 1261-1267, 1991.
- 10.- Anagnostopoulos I., Herbst H., Niedobitek K., Stein H. : *Demonstration of monoclonal EBV genomes in Hodgkin's Disease and Ki-L-positive, Anaplastic Large Cell Lymphoma by combined Southern Blot and insitu hibridización. Blood* 74: 810-816 1989.
- 11.- Sandjev K.B., Hamilton S.J. and Pallesen G.: *Influence of Epstein-Barr Virus encoded. Latent membrane protein 1 on the expression of CD 23 antigen, ICAM-1 and I fa-3 in Hodgkin and Reed-Sternberg Cell. A Morphometric Analysis. Leukemia and Lymphoma* 9: 95-101, 1993.
- 12.- Somers R.P., Carde M. et al: *A randomized Study in stage III-B and IV Hodgkin's Disease comparing eight courses of MOPP versus an alternation of MOPP with ABVD: A European Organization for research and treatment of Cancer Lymphoma cooperative group and groupe Pierre-et Marie-Curie controlled clinical trial.*

J. of Clinical Oncology. 12: (2); 279-287, 1994.

- 13.- Hudson M.M., Greenwald C., et al : *Efficacy and Toxicity of multiagent chemotherapy and Low-Dose Involved-Field Radiotherapy in Children and adolescents with Hodgkin's Disease*. *J. of Clinical Oncology*. 11: (1); 100-108, 1993.
- 14.- Zwaan P.L., Mazza P., et al : *Massive Mediastinal Involvement in Stage I-II Hodgkin's Disease: Response to combined modality treatment*. *Leukemia and Lymphoma*. 8: 81-85, 1992.
- 15.- Hudson M.M., Greenwald C., Thompson E., Whitman J., Marina N., Fairclough D., Kaufman W., Bonatus P., Macher P.W., Abramowitz M., Jordhus J., Boslden T., Kan L.: *Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved field radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's Disease*. *J. Clin. Onc.* 11: 100-108, 1993.
- 16.- Bezvoda W.R., Dansey R.: *High - Dose Chemotherapy with Bone - Marrow rescue for Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin's Disease*. *Leukemia and Lymphoma* 1: 71-75, 1989.
- 17.- Goss W.I., Sridhar K.S. and Forman T.J.: *Detection of Early Anthracycline Cardiotoxicity by Monitoring the Peak Filling Rate*. *Am. J. Clin. Oncol.* 16(2): 109-112, 1993.
- 18.- Melissa M.H., Weinstein H.J., Donaldson S.S., Greenwald C., Kan L., Tarbel NJ Humphrey W.A., Rupp C., Marina N.M., Whitman J. and Link M.P.: *Acute Hypersensitivity Reactions to Etoposide in a VEPA Regimen for Hodgkin's Disease*. *J.Clin Oncol.* 11: 1080-1084, 1993.
- 19.- Dogliani C., Plesio P., Mombello A., Sacarpa A. and Chilosi M.: *Immunohistochemical Evidence of Abnormal Expression of the Antioncogene Encoded p53 Phosphoprotein in Hodgkin's Disease and CD30 + Anaplastic Lymphoma*. *Hematologic Pathology*, 5(2): 67-73, 1991.
- 20.- van Leeuwen F.E., Klokman W.J., Hagenbeek A., Noyon R., van den Belt-Duse boult A.W., van Kerkhoff E.H.M., van Hoerde P. and Somers R.: *Second Cancer Risk Following Hodgkin's Disease: A 20 - Year Follow-Up Study*. *J. Clin. Oncology*. 12: 312-325, 1994.

CANCER EN PEDIATRIA

TIPO ETIOLOGICO



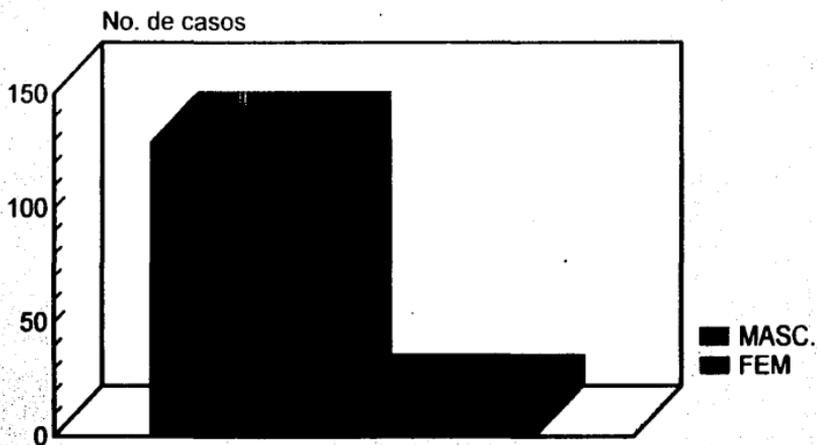
1982 - 1992

Gráfica No. 1

HIM "F.G"

ENFERMEDAD DE HODGKIN

INCIDENCIA POR SEXO

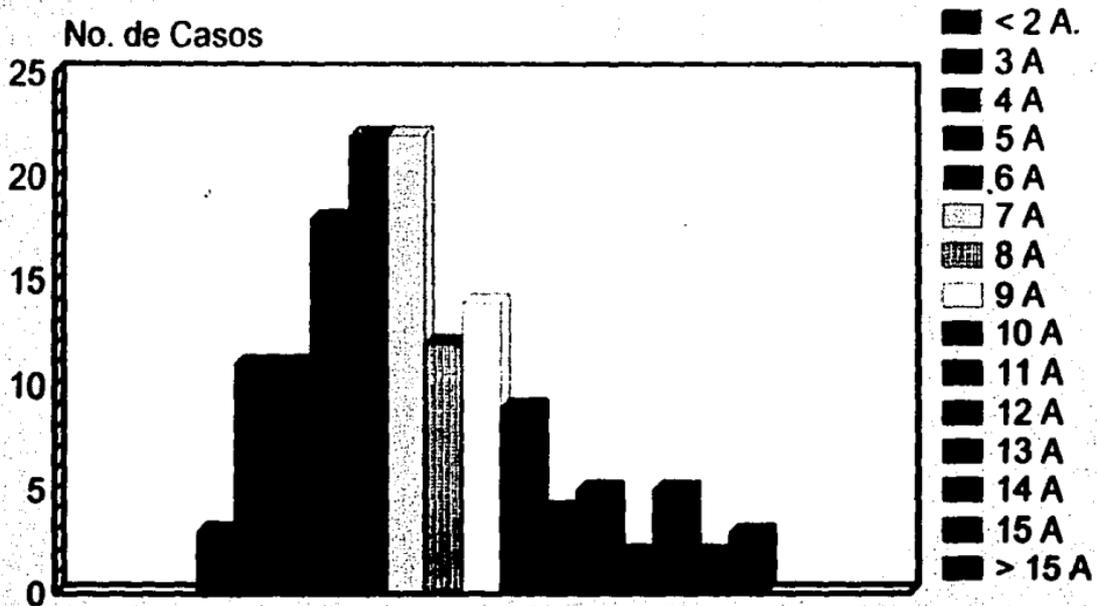


1982 - 1992

Gráfica No. 2

ENFERMEDAD DE HODGKIN

INCIDENCIA POR EDAD



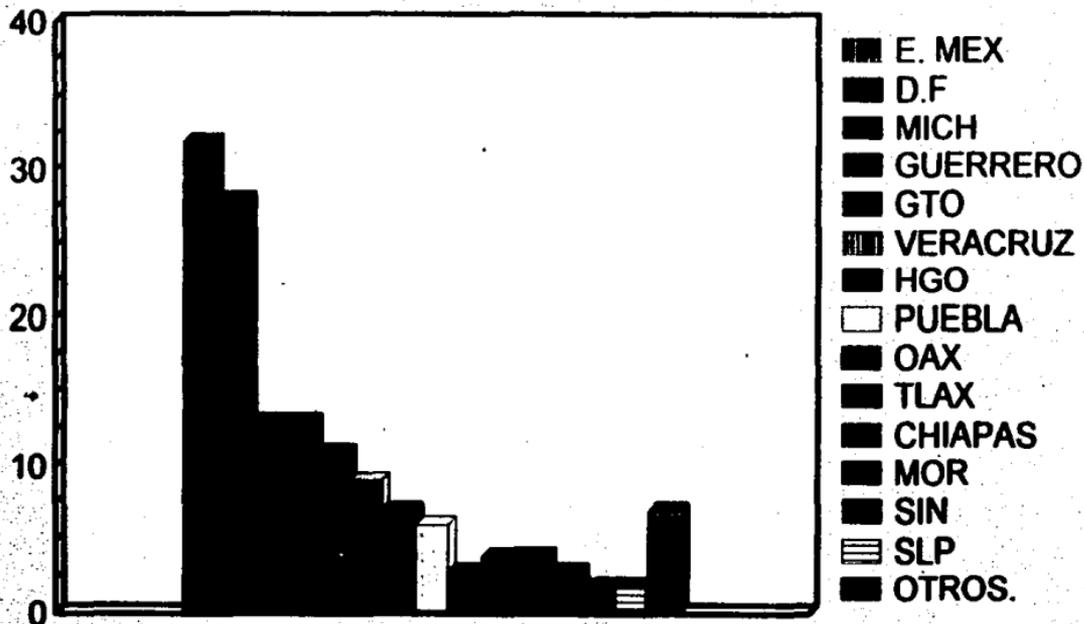
1982 - 1992

Gráfica No. 3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ENFERMEDAD DE HODGKIN

LUGAR DE PROCEDENCIA

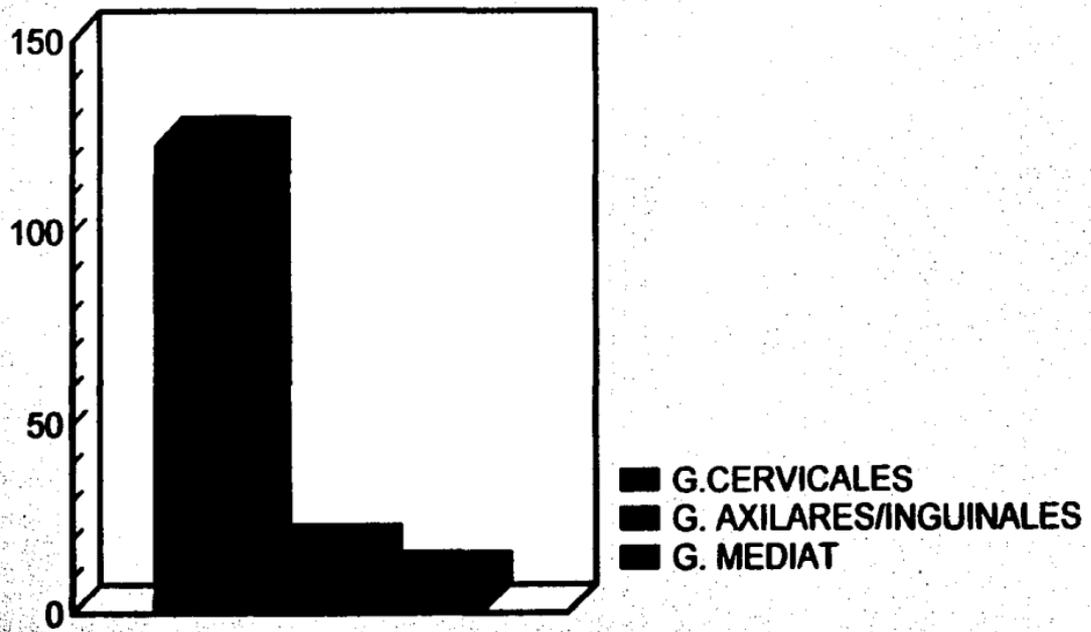


1982 - 1992

Gráfica No. 4

ENFERMEDAD DE HODGKIN

GANGLIOS AFECTADOS

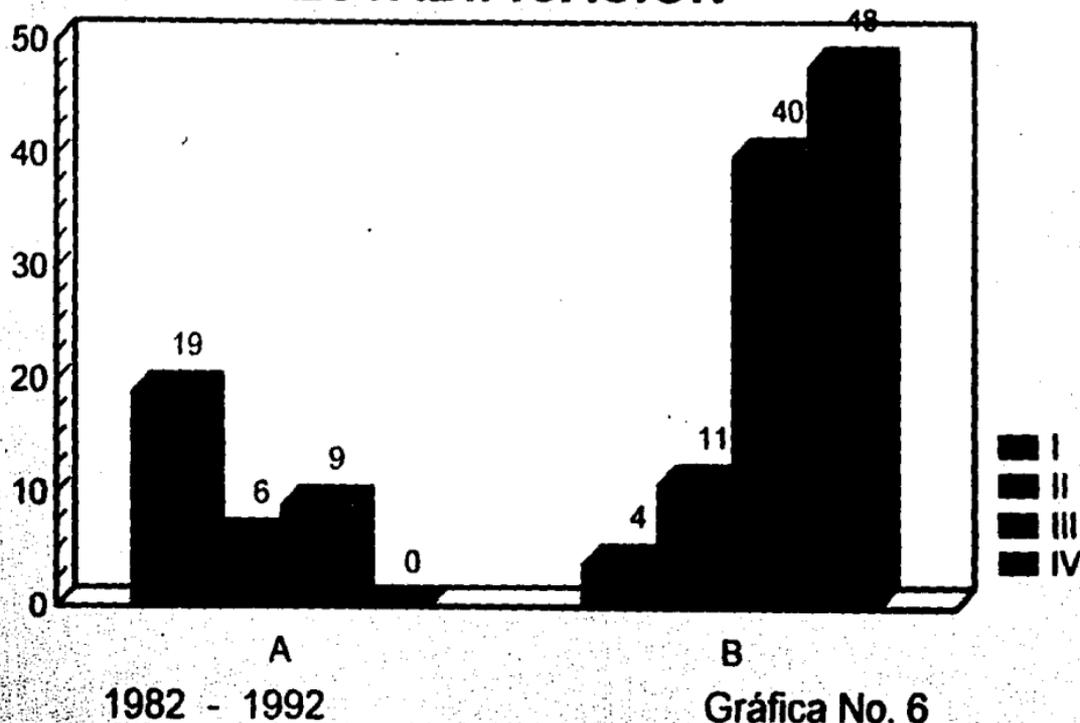


1982 - 1992

Gráfica No.5

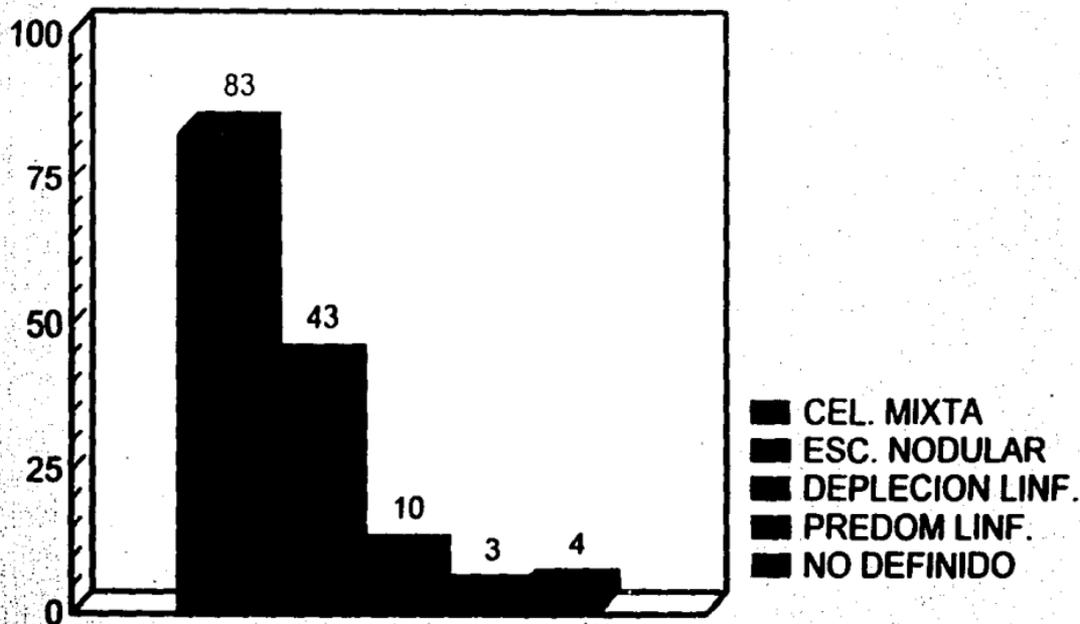
ENFERMEDAD DE HODGKIN

ESTADIFICACION



ENFERMEDAD DE HODGKIN

TIPO DE HISTOLOGIA

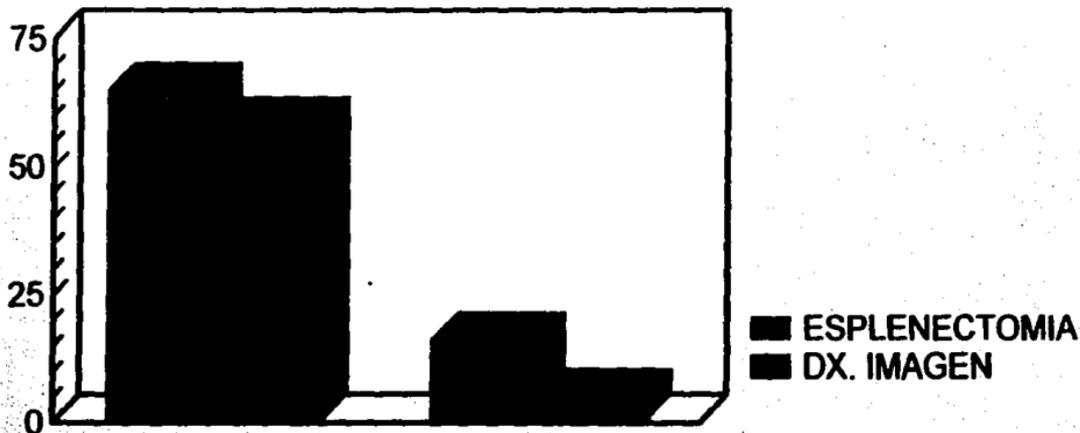


1982 - 1992

Gráfica No. 7

ENFERMEDAD DE HODGKIN ESPLENECTOMIA VS. DX-IMAGEN

MORBI-MORTALIDAD



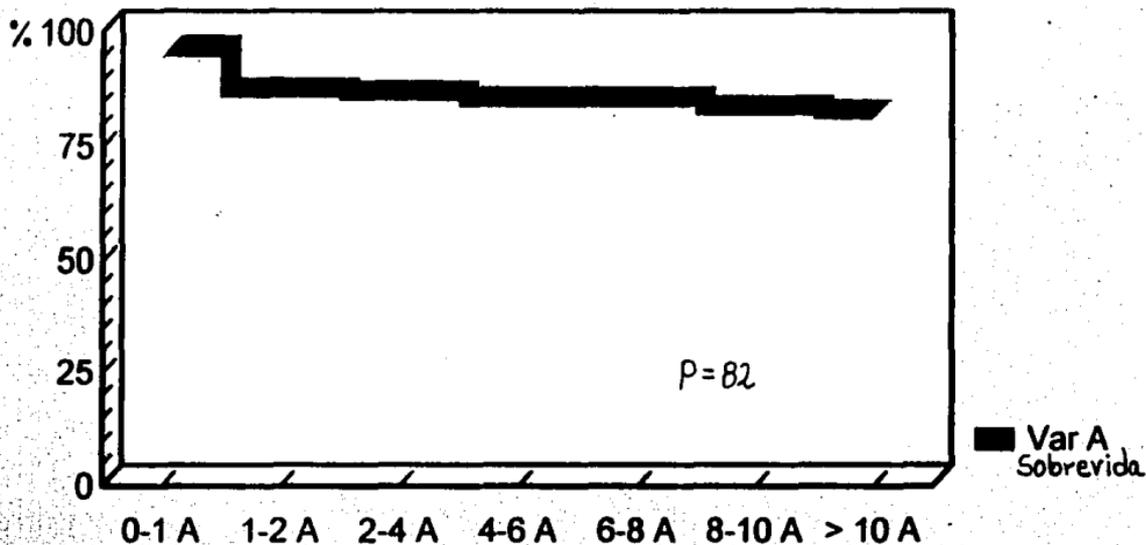
1982 - 1992

HIM "FG"

GRAFICA No. 8

ENFERMEDAD DE HODGKIN

SOBREVIDA GLOBAL



1982 - 1992

GRAFICA No. 9

HIM. "FG"