

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.
SECRETARIA DE SALUD
DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA, DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA
PROYECTO DE INVESTIGACION

INP
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

**SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON
ENFERMEDAD DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE
UNA INSTITUCION MEXICANA (INP).**

Investigador responsable : Dr. Alberto Olaya Vargas
Investigadores asociados : Dra. Rocío Cárdenas Cardos
Dr Roberto Rivera Luna,
Dr Daniel Carrasco

Tesista: Dra Ruth Palafox Sánchez.

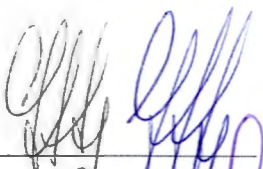
Facultad de Medicina



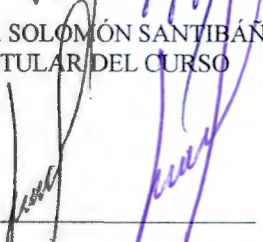
MEXICO, D.F.

FEBRERO 2007

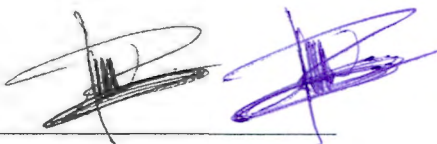
**SOBREVIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
ENFERMEDAD DE HODGKIN. EXPERIENCIA DE UNA
INSTITUCIÓN MEXICANA (INP).**



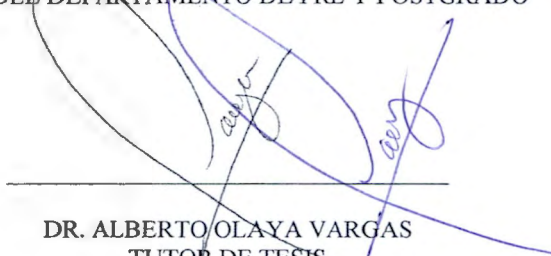
**DR. GUILLERMO A. SOLOMÓN SANTIBÁÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



**DR. JOSÉ N. KEYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS**

INDICE

	Página
I. RESUMEN.....	3
II. ABSTRACT.....	4
III. ANTECEDENTES.....	5-11
IV. JUSTIFICACION.....	12
V. OBJETIVOS.....	12-13
VI. MATERIAL Y METODOS.....	14-18
VII. ANALISIS ESTADISTICO.....	18
VIII. CONSIDERACIONES ETICAS.....	19
IX. RESULTADOS.....	19-22
X. DISCUSION.....	23-26
XI. CONCLUSIONES.....	27
XII. BIBLIOGRAFIA.....	28-33
XIII. GRAFICAS.....	34-40

I. RESUMEN

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

OBJETIVO: Evaluar la experiencia del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) durante 10 años en el tratamiento de pacientes con Enfermedad de Hodgkin (EH), su perfil clínico así como la eficacia y toxicidad de las modalidades terapéuticas usadas durante este periodo. Con el fin de plantear esquemas terapéuticos con mayor eficacia y menor toxicidad a corto y a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS: se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional, que incluyó a los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin tratados en el departamento de Oncología del INP, en el periodo comprendido de enero de 1987 a diciembre de 1997, siendo las variables de interés la presentación clínica, el tipo de tratamiento recibido, la sobrevida, la presencia de recaída y las secuelas presentadas.

ANALISIS ESTADISTICO: Se realizaron estadísticas descriptivas, con medidas de tendencia central y de dispersión, así como análisis de sobrevida de Kaplan y Meier con pruebas de Log-Rank. De acuerdo al comportamiento de las variables se realizó un análisis multivariado.

RESULTADOS: Del total de los pacientes estudiados (n=133), 108 correspondieron al sexo masculino (81.2%), y 25 al femenino (18.8%). La edad media al diagnóstico fue de 7.9 años (DS 3.5). La relación masculino: femenino 4.3:1, la esclerosis nodular fue la variedad histológica predominante. El 45.9% presentó síntomas B. La sobrevida global fue de 94.06% y la sobrevida libre de enfermedad a 45 meses fue de 80.9%. Esta estuvo directamente relacionada con la modalidad terapéutica recibida, 109 pacientes recibieron quimioterapia (82%), 103 pacientes recibieron radioterapia y quimioterapia (74.5%). 23 pacientes presentaron recaída, (21.1%), 80% al sitio primario. La toxicidad se determinó en base al promedio del número de hospitalizaciones por neutropenia y fiebre del paciente. El 3% de los pacientes presentaron secuelas por quimioterapia y 28% por radioterapia.

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

II. ABSTRACT

Hodgkin Disease occupies the fourth place in frequency between malignant neoplasias that are diagnosed in the National Institute of Paediatrics (Mexico City). Until now two therapeutic modalities have been used basically to obtain the treatment: chemotherapy and radiotherapy. The main prognostic factors for this one disease are the stage and the histology variety.

OBJECTIVE: To evaluate the experience of the Oncology Department at the National Institute of Paediatrics (INP) during 10 years in the treatment of patients with Hodgkin Disease (EH), its clinical profile as well as the effectiveness and toxicity of the used therapeutic modalities during this period. With the purpose of raising more effective therapeutic schemes with minor toxicity in the short and long term.

MATERIAL and METODOS:

A retrospective, cross-sectional, descriptive and observational study was made. This study included patients with diagnosis of Hodgkin Disease treated in the department of Oncology Department at the National Institute of Paediatrics (INP), in the period of January of 1987 to December of 1997. The variables of interest were the clinical presentation, the type of treatment received, the outcome, the presence of relapse and sequels.

STADISTIC analysis:

Descriptive statistics were made, with measures of central tendency and dispersion, as well as analysis of outcome of Kaplan and Meier with tests of Log-Rank. According to the behaviour of the variable a multivaried study was preformed.

RESULTS:

Of the total of the studied patients (n=133), 108 corresponded to masculine sex (81.2%), and 25 to the feminine (18.8%). The average age to the diagnosis was of 7,9 years (DS 3,5). The masculine relation: feminine 4.3:1, the sclerosis to nodular were predominant the histológica variety. The 45,9% presented/displayed symptoms B. The global sobrelife was of 94,06% and the free disease outcome to 45 months was of 80.9%. This was directly related to the therapeutic modality received, 109 patients received chemotherapy (82%), 103 patients received radiotherapy and chemotherapy (74.5%). 23 patients presented relapse, (21.1%), 80% to the primary site. The toxicity determined on the basis of the average of the number of hospitalisations by neutropenia and fever of the patient. 3% of the patients presented sequels by chemotherapy and 28% radiotherapy.

CONCLUSION:

In this series, the clinical presentation of patients with HD differs from the reported in Literature. The radiotherapy combined with chemotherapy is the treatment of choice for patients with HD in advanced stages. The use of combined chemotherapy improves the prognosis of these patients. The toxicity is acceptable. The number of sequels are inferior to the reported. The abandon index is high, which can create slant in this study.

III. ANTECEDENTES

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

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

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

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

Predominio Linfocítico.

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

Celularidad Mixta.

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

Esclerosis nodular.

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

Depleción linfocítica.

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

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

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

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

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

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

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

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

El sistema de Ann- Arbor¹³ es el utilizado para asignar la etapa o estadificación de la enfermedad:

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 ó ambos.

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

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

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

En el tratamiento de la EH, existe aún gran controversia. Recientemente se ha considerado que los regímenes de tratamiento a base de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), tienen eficacia de más del 50 % cuando se administran como único tratamiento.^{14,15} En otros estudios se ha

reportado el uso de quimioterapia combinada con ciclofosfamida, oncovin, prednisona y procarbazona (COPP) con 60 % de curación para estadios IIIB y IV así como 68 a 100% de curación para estadios tempranos, independientemente del tipo histológico y / o presencia o ausencia de síntomas B. ¹⁶

El tratamiento con ABVD produce resultados comparables con el esquema MOPP cuando se administra como primera línea de tratamiento. Muchos investigadores están de acuerdo con que los tratamientos prolongados son innecesarios, ya que una vez que se obtiene la remisión completa, la administración de uno o dos cursos de consolidación son suficientes. ^{17, 18} Se ha observado que la laparotomía exploradora puede ser evitada en niños cuando la quimioterapia es planeada. ^{19, 20} La quimioterapia presenta varios inconvenientes, los agentes alquilantes como mostaza nitrogenada y ciclofosfamida, son bien conocidos como inductores de esterilidad y su potencial leucemogénico se incrementa con el uso de radioterapia en altas dosis. ^{21, 22} Los esquemas que alternan ABVD y MOPP tienen una clara ventaja sobre los que usan solo MOPP, con respecto a la sobrevida global y a la sobrevida libre de enfermedad, así como menor índice de efectos secundarios. ²³

Connors y colaboradores trataron 76 pacientes con MOPP/ABVD, obteniendo remisión completa en 80% de los pacientes tratados sólo con quimioterapia y los 15 restantes recibieron radioterapia adicional en áreas comprometidas con enfermedad residual, obteniendo un 89% de respuesta en pacientes con estadios III y IV. ^{24, 25,26} Al evaluar la eficacia de bajas dosis de radioterapia con

quimioterapia sola, se sugiere que 20 Gy fue una dosis adecuada para inducir la curación. La mayor ventaja de la quimioterapia sola sobre la radioterapia en niños, es la ausencia de afección al crecimiento musculoesquelético.²⁷ La importancia de obtener un régimen adecuado de tratamiento está dada por la elevada incidencia de secuelas tales como hipotiroidismo en 7% de los pacientes a 5 años y de 14% a los 10 años.²⁸ Otras complicaciones reportadas son principalmente infecciosas, gastrointestinales como úlcera gástrica, obstrucción intestinal, trastornos de la motilidad, etc. Se ha reportado que los principales factores pronósticos para la sobrevida libre de enfermedad son el número de sitios afectados y del estadio, disminuyendo de 93 % con un sitio de afección a 79 % con 2 o 3 sitios y a 50 % con 4 o más sitios afectados.²⁹

IV. JUSTIFICACION

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

V. OBJETIVOS:

El objetivo del estudio es conocer el cuadro clínico de presentación así como el pronóstico en pacientes con Enfermedad de Hodgkin en el Instituto Nacional de Pediatría durante un periodo de 10 años: 1987a 1997.

Se pretenden conocer las características clínicas al diagnóstico en cuanto a edad, sexo, síntomas B, y variedad histológica, así mismo establecer si existe correlación con la histología y la presentación clínica.

Determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio en base a los sitios afectados.

Evaluar la sobrevida, así como los factores que influyeron en la misma.

Evaluar el índice de recaídas y los factores que influyen en la presencia de las mismas. Tales como, presencia de síntomas B, variedad histológica, edad, sexo y estadificación con realización de laparotomía exploradora y hemi o esplenectomía.

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

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

VI. MATERIAL Y METODOS

Población en estudio

Criterios de inclusión

Se incluyo a todos los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en todas sus variedades histológicas y en todas sus etapas, con confirmación histopatológica en el INP y que se diagnosticaron entre enero de 1987 y diciembre de 1997. Se revisaron los expedientes clínicos en el archivo, recolectando las variables especificadas en la hoja de captación de datos.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes con expediente clínico incompleto para la recolección de la información solicitada en la hoja de captación de datos. Así como pacientes con diagnóstico histológico no realizado en el INP.

Tamaño de la muestra

Se estudio el universo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin tratados en el departamento de Oncología en los últimos 10 años: 1987-1997, mediante la revisión de sus expedientes clínicos.

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Edad: Se determino en años al momento del diagnóstico y se represento de acuerdo a la distribución obtenida.

Género: Se determino el género al que pertenecen con el fin de evaluar si tiene influencia en el curso clínico y el pronóstico.

Síntomas B. Se define como presencia de síntomas B a fiebre de más de 38 grados centígrados durante más de tres días consecutivos, además de diaforesis nocturna y pérdida de peso inexplicable de más del 10 % en los 6 meses previos al diagnóstico.

Sitio primario: Se designo como tal, el sitio anatómico de inicio de la o las masas presentes al diagnóstico.

Campos comprometidos: se consignará los sitios de infiltración tales como cuello, mediastino, bazo, ganglios linfáticos hígado y médula ósea.

Presencia de factores conocidos como desfavorables al diagnóstico:

- 1) Enfermedad mediastinal mayor al 33 % del diámetro torácico
- 2) Tumor primario mayor de 10 cm de diámetro

3) Adenopatías periféricas mayores de 6 cm.

Enfermedad extranodal: Presencia de infiltración extralinfática en sitios como piel, pulmón y sistema nervioso central.

Laparotomía exploradora: Se consignara si se realizó estadificación con laparotomía exploradora y hemi o esplenectomía.

Variedad histológica: Se consignara de acuerdo a los criterios de Rye ya mencionados en los antecedentes:

- Esclerosis nodular
- Predominio linfocítico
- Depleción linfocitaria
- Celularidad Mixta.

Tratamiento: se hará mención a la modalidad de tratamiento recibido:

- 1) Quimioterapia: Tipo de medicamento, dosis e intervalo de administración.
- 2) Radioterapia: dosis y campos de radiación.

Pronóstico

- **Sobrevida:** Será evaluada de la fecha del diagnóstico a la fecha de la última consulta de seguimiento.
- **Recaídas.** Se consignara el periodo durante el cual se presenta la recaída (durante el tratamiento, en vigilancia) así como el sitio de la misma y su tratamiento.
- **Sobrevida libre de eventos:** el tiempo entre el diagnóstico y la fecha de la última consulta de seguimiento previo a la presencia de eventos negativos como abandono, recaída o defunción.

Toxicidad:

- **A corto plazo:** se tomo en cuenta el número de hospitalizaciones debidas a efectos de la quimioterapia, tales como neutropenia y fiebre.
- **A largo plazo:** presencia de alteraciones funcionales o estéticas atribuibles al tratamiento utilizado, tales como enfermedades endocrinas que ameriten soporte hormonal, talla baja no familiar, deformidades estéticas, alteración de la función de las extremidades, disfunción cardiaca, disfunción pulmonar, esterilidad.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

El estudio es retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

VII. ANALISIS ESTADISTICO

Se analizaron las variables epidemiológicas con medidas de tendencia central y de dispersión, las cuales se expresaron en proporciones y porcentajes, así como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartilar para las variables que así lo ameritaron. La sobrevida se evaluó a partir de la fecha del diagnóstico y la última fecha de seguimiento mediante el método de Kaplan y Meier, aplicándose prueba de Log-Rank para determinar los factores que influyeron en el pronóstico de los pacientes.

De acuerdo al comportamiento de las variables se realizara un análisis multivariado si así se requiere. Para evaluar el riesgo de recaídas se realizaron pruebas estadísticas como chi cuadrada con análisis de correlación de Pearson y prueba de Mantel y Haenzel para asociación lineal y obtener de esta forma la frecuencia mínima esperada. Toda la información se proceso con paquetería Software programa SPSS for Windows release 10.0, (SPSS Inc) en equipo de cómputo Windows Xp del departamento de Oncología.

VIII. CONSIDERACIONES ETICAS

Dado que se trata de un estudio retrospectivo no es necesaria la aprobación de este estudio por parte del comité de ética ni la realización de una carta de consentimiento informado para participar en el estudio, de igual forma no es necesaria la aprobación de ningún tipo de financiamiento.

IX. RESULTADOS

De enero de 1987 a diciembre de 1997, se registraron 156 pacientes con diagnóstico histopatológico de Enfermedad de Hodgkin, de los cuales se excluyeron 23 por no contar con expediente clínico completo. Del total de los pacientes estudiados (133), 108 correspondieron al género masculino (81.2%), y 25 al femenino (18.8%), con una relación 4.3:1. Se registraron edades entre 6 meses a 17 años con una media de 7.92 y desviación estándar de 3.55. La duración de los síntomas al momento del diagnóstico fue de 1 a 24 meses, con una media de 6.39 meses y una desviación estándar de 4.5. El sitio primario de afección fue en cuello: 119 pacientes (89.5%), mediastino: 6 pacientes (4.5%), abdomen: 5 pacientes (3.8%), y otros sitios: 3 pacientes (2.3%). Tabla 1 En

relación a la presencia de síntomas B: 72 pacientes no presentaron síntomas B (54.1%), y 61 de los pacientes si presentaron síntomas B (45.9%). La variedad histológica más frecuente fue: Esclerosis nodular con afección en 78 pacientes (58.6%), celularidad mixta: 46 pacientes (34.6%), Predominio linfocítico: 5 pacientes (3.8%), Depleción linfocítica: 2 pacientes (1.5%), y no clasificados: 2 pacientes (1.5 %). Grafica 1 Se estadificaron por laparotomía exploradora 104 pacientes (78.2%) de los cuales se realizo hemiesplenectomia a 28 pacientes (21.1%) y al resto se le realizaron biopsias en cuña de lesiones macroscópicas, a ningún paciente se le realizo esplenectomia. Al tener imágenes sugestivas de infiltración, se omitió la realización de laparotomía en 17 pacientes.

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

Los esquemas de quimioterapia incluyeron los protocolos habituales de Mostaza nitrogenada, Procarbazina, Oncovin y Prednisona (MOPP), por 6 a 10 cursos y esquemas combinados con 3 cursos MOPP alternando con 3 cursos de Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina, (ABVD). 109 pacientes recibieron quimioterapia (82%), 15 pacientes, no recibieron quimioterapia (11.3%). 76 pacientes (49.6%) recibieron esquemas combinados (MOPP + ABVD), 26 pacientes ABVD (19.5%), 7 pacientes MOPP, como esquema único (5.3%) y 7 pacientes recibieron otros esquemas que incluyeron ABVD No combinada, y COMP (ciclofosfamida, oncovin, prednisona y metotrexate). La distribución de

pacientes según los diferentes esquemas se muestra en la tabla 3. Las dosis, frecuencias y duración de cada esquema se muestran en las tablas 4,5 y 6.

La radioterapia fue administrada a campos comprometidos de acuerdo al volumen tumoral. La dosis de radioterapia fue de 20 a 60 Gy, con una media de 33.7, y una desviación estándar de 10.44. 103 pacientes (74.5%) recibieron radioterapia, de los cuales 15 pacientes (11.3%) recibieron radioterapia como tratamiento único y 30 pacientes no fueron evaluados. El esquema habitual de radioterapia consistió en lo siguiente:

- 1) 20-30 Gy a mediastino
- 2) Irradiación en Y invertida
- 3) Irradiación a los órganos abdominales comprometidos

Recibieron radioterapia a cuello (debido a que presentaron un volumen importante al término de la primera fase de tratamiento) además del esquema anteriormente mencionado, 99 pacientes (74.7%), a mediastino 56 pacientes (42.1%), abdomen 36 pacientes (27.1%) y manto 4 pacientes (3%).

De los 133 pacientes, 23 presentaron recaída (21.1%), el 80% al sitio primario, 15% a medula ósea y 5% a cadenas linfáticas regionales (cuello y abdomen). Grafica 2 Todas las recaídas se presentaron durante vigilancia a los 9, 22 y 26 meses. Un paciente falleció por toxicidad durante el tratamiento de reinducción y dos abandonaron al diagnosticarse la recaída. Un paciente se

encuentra vivo sin enfermedad a 119 meses de seguimiento, posterior a recibir el segundo esquema de tratamiento.

La media de seguimiento fue de 45 meses, 12 pacientes abandonaron el tratamiento (19%), 8 pacientes con actividad tumoral, (2 al momento de la recaída y 6 durante el tratamiento) y 4 pacientes sin actividad tumoral (durante la vigilancia). El análisis de función de sobrevida de Kaplan y Meier obtuvo una sobrevida global (SG) de 94.06% Grafica 3 y una sobrevida libre de enfermedad de 80.92% Grafica 4 con significancia estadística para las pruebas de Long Rank, Breslow y Tarone- ware (0.005).

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

La toxicidad tardía se evaluó en base a la presencia de secuelas atribuibles al uso de radio o quimioterapia. El 3% de los pacientes presentaron secuelas por quimioterapia Grafica 5 y 28% por radioterapia. Grafica 6

X. DISCUSION

La Enfermedad de Hodgkin (EH) es uno de los padecimientos oncológicos más frecuentes en nuestro medio, se han registrado 346 casos en los últimos 20 años en el Instituto Nacional de Pediatría.³⁰ Por lo que es importante conocer el perfil clínico así como su evolución y pronóstico. Esto depende en gran parte de la etapa en que es diagnosticada la enfermedad. Nosotros estudiamos 156 casos registrados en los últimos 10 años. La importancia de esta investigación estriba en la controversia que aún existe en cuanto a su tratamiento y a los factores pronósticos.

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

La presencia de síntomas B se ha descrito clásicamente como un factor negativo para el pronóstico, el 45,9% de nuestros pacientes presentaron síntomas B,

comparado con 33% reportado por Hunger y cols ³¹ sin embargo no constituyó un factor negativo para el pronóstico.

La variedad histológica para EH, reportada en 1997 por el United Kingdom Children's Cancer Study Group fue de 56% de Esclerosis nodular y 21% para Celularidad mixta, sin valor estadísticamente significativo para la predicción de recaída ni de sobrevida, ³² similares a los resultados obtenidos en este estudio, Esclerosis nodular 58.6% y Celularidad mixta 34.6%, no pudieron ser corroborados como factores de influencia para lo ya mencionado.

La realización de laparotomía estadificadora es aún controversial, en nuestro medio, al no contar con gabinete de imagen lo suficientemente sensibles para permitir un adecuado diagnóstico, se realizó laparotomía en pacientes con imágenes dudosas, o sin ellas y en pacientes con imágenes sugestivas de infiltración (104 pacientes). No se encontró relación con la sobrevida, el pronóstico ni las secuelas presentadas, así mismo no se observó un incremento en el riesgo de segundas neoplasias como lo sugiere Match y cols. ³³

Uno de los objetivos de este estudio fue determinar el patrón de diseminación de la enfermedad en nuestro medio, en base a los sitios afectados al diagnóstico. Encontramos que la mayoría de los pacientes acudieron con afección ganglionar por arriba y por abajo del diafragma y el 49.6% tuvo positividad en bazo y en ganglios abdominales solamente el 46%, 14.3% a medula ósea y de 4.8% a hígado, lo cual se relacionó con predicción de recaída mayor para aquellos con

bazo positivo e hígado positivo con valores estadísticamente significativos lo cual indica que la diseminación es predominantemente linfática y retrograda. Acorde con lo reportado previamente.

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

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

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

El género femenino no se ha reportado como un factor pronóstico de recaída, sin embargo al evaluarlo se obtuvo significancia estadística (Log Rank 0.0148). Este resultado puede estar relacionado con la diferencia en el tamaño de las muestras. La morbilidad asociada a quimioterapia fue evaluada de acuerdo al número de cuadros de neutropenia y fiebre, el 38% de los pacientes no tuvo ningún ingreso hospitalario mientras que el resto tuvieron de 1 a 3 ingresos durante todo el tratamiento, 3 de las 4 defunciones, se atribuyeron a infección por toxicidad, durante el tratamiento. No se reportó toxicidad aguda por los medicamentos administrados. Son bien conocidos los efectos a largo plazo, se reporta un alto índice de segundas neoplasias, entre ellas tumores sólidos, leucemias, linfomas y cáncer de mama, por orden de frecuencia.^{36,37} El riesgo relativo para el desarrollo de segundas neoplasias es mayor para el sexo masculino y se incrementa con el tiempo. Se observaron secuelas en 16% de los pacientes, comparado con 55% de 28 pacientes con estadios III y IV reportados por Hudson y cols en 1993,³⁶ la más importante en frecuencia fue toxicidad pulmonar, secundaria al uso de bleomicina y a deformidad torácica secundaria a la radioterapia en aproximadamente 5 vs 30%, 2 pacientes cursan con tiroiditis por radioterapia que amerita soporte hormonal 3%, vs 27 % de lo reportado, un paciente cursa con insuficiencia cardíaca congestiva que amerita uso de digitálicos y diuréticos (1.5% vs 3.5%). Las alteraciones posturales fueron secundarias a la radioterapia, sin embargo, no existen estudios comparativos.

XI. CONCLUSIONES

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

Se conoce el predominio en el sexo masculino, en este estudio la relación de 4.7 a 1 es notablemente mayor a lo reportado. El sexo femenino constituye un factor de riesgo para recaída. La histología predominante fue celularidad mixta, diferente a lo reportado en países desarrollados.

La radioterapia sigue siendo parte importante del tratamiento de estos pacientes. Los esquemas de quimioterapia combinada con ABVD y MOPP, son superiores a los esquemas no combinados, para pacientes con EH en estadios avanzados. La eficacia y la toxicidad de estos esquemas son aceptables. Las secuelas son importantes, pero menores a lo reportado.

El 18% de los pacientes abandonó el tratamiento, con o sin enfermedad lo cual pudo haber creado sesgo en el análisis de sobrevida global y libre de enfermedad. Las recaídas se presentaron en forma temprana, lo cual indica que la posibilidad de recaída disminuye con el tiempo.

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

XII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lanzkowky P. En *Pediatric Hematology-Oncology. Hodgkin's disease*. McGraw-Hill Book Company New York 1980; 4:96.
- 2.- Leventhal BG, Donalson SS. Hodgkin's disease. En Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. J:B: Lippincott Company. Second Ed. Philadelphia 1992; 24:577-95.
- 3.- Grufermon SL, Delzel E: Epidemiology of Hodgkin's disease. *Epidemiol Rev* 1984 ;6:76-106.
- 4.-Gatti RA, Good RA: Occurrence of malignancy in immunodeficiency disease: A literature review. *Cancer*1971; 28:89-98.
- 5.- Ioachim HL, Cooper MC, Hellman GC. Lymphomas in men at high risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). A study of 21 cases. *Cancer* 1985; 56:2831-42.
- 6.- Weiss L, Morohed LA, Wornke RA. Detection of Epstein Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1984; 320:502-506.
- 7.- Kadin ME. Possible origin of Reed-Sternberg cells from interdigitating reticulum cell. *Cancer Treat Rep*1982; 66:601-608.

8.- Diehl V, Van Kolle C, Fonotsch C. The cell origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1982; 17:660-72.

9.- Strumb SB, Rappaport H: Interrelations of histologic types of Hodgkin's disease. *Arch Pathol* 1971; 91:127-134.

10.- Smith KL, Rivera G: Comparison of clinical course of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Med Pediatr Oncol* 1976; 2:361-370.

11.- Rostack RA, Siegelman SS, Lenhard RE, Whorom MD, Order SE: Thoracic CT scanning for mediastinal Hodgkin's disease: results and therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:451-457.

12.- Cline MJ, Berlin N: Anemia in Hodgkin's disease. *Cancer* 1963; 16:526-532.

13.- De Carbone PT. (Symposium Ann-Arbor). Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31:1707.

14.- Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, Brecher M, Ternberg J, Behm FG. Intensive chemotherapy and low dose radiotherapy for the treatment of advanced stage Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1591-98.

15.- Schellong G, Waubke-Landehr AK, Lagermann HJ, Riehm HJ, Bramswig J, Ritter J. Prediction of splenic involvement in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1986; 57:2049-56.

16.- Kennedy BJ, Loeb V, Peterson V, Donegan W, Natarajan N, Mettlin C. Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Med Ped Oncol* 1992; 20:100-104.

17.- Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy and the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73: 881-895.

18.- Longo DL, Young RC, Wesley M, et al: Twenty years of MOPP therapy of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986 4:1295-1306.

19.- Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51:1371-1377.

20.- Young RC, Canellos GP, Chabner BA, et al: Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Lancet* 1973; 1:1339-1343.

21.- Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al: Long term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: Superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* 1987; 5:27-37..

22.- Sherins RJ, Devita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973; 79:216-220.

23.- Bonadona G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8 years results. *Ann Intern Med* 1986; 104:739-746.

24.- Connors JM, Klimo P: MOPP/ABVD hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease . *Semin Hematol* 1987; 24:35-40.

25.- Viviani S, Bonadonna G, Santoro A, et al: Alternating vs hybrid administration of MOPP/ABVD in Hodgkin's disease. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1990; 9:254 (abstr).

26.- Wagener DJT, Burgers JMV, Dekker AD, et al: Sequential non-cross-resistant chemotherapy regimens (MOPP and CAVMP) in Hodgkin's disease IIIB and IV. *Cancer* 1983; 52:1558-62.

27.- Dionet C, Oberlin O, Habrand JL, Vilco J, Madelain M, Dotou L, et al. Initial chemotherapy and low dose radiation in limited fields in childhood Hodgkin's disease . *J Rad Oncol Bio Phys* 1988; 15:341-6.

28.- Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, Williams J, Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low dose involved field

irradiation in children and adolescents with Hodgkin's disease. J Clin Oncol 1983; 11: 100-8.

29.- Sear JD, Greven K, Ferree CR, D'Angostino RB. Definitive irradiation in the treatment of Hodgkin's disease. Cancer 1997; 79: 145-51.

30. Rivera-Luna, Leal-Leal, Cárdenas-Cardós. A survey of 4,076 children with Cancer. Certain epidemiological aspects from a single institution. Bol Med Hosp Infant Mex 1996; 53 (12): 598-604.

31. Hunger S, Link M, ABVD/MOPP and low dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin disease: The Stanford Experience Clin Oncol 1994; 12 (10) : 2160-6.

32. Shankar A, Ashley S. Does Histology influence outcome in childhood Hodgkin Disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J clin Oncol 1997 ; 15 (7) :2622-30.

33. MauchP, Kalish L, Marcus K. Second malignancies after treatment for laparotomy Staged IA-IIIB Hodgkin Disease: Long term analysis of risk factors and outcome. Blood 1996; 87 (9) : 3625-32

34. Pizzo-Poplak. Hodgkin Disease. Principles and practice of pediatric oncology,,second edition pag 577-594.J B Lippincott Co . Philadelphia.

35. Weiner N, Leventhal B, Brecher M. Randomized Study of intensive MOPP/ABVD with or without low dose Total Nodal Radiation Therapy in the Treatment of Stages IIB, IIIA2 IIIB and IV Hodgkin's disease in Pediatric Oncology Group Study. J clin Oncology 1997;15 (8): 2769-79.

36. Hudson M, Greenwald C, Thompson E. Efficacy and Toxicity of Multiagent Chemotherapy and Low-dose Involved-field Radiotherapy in children and adolescents with Hodgkin's Disease. J clin Oncol 1993; 11 (1) : 100-8.

37. Wolden S, Lamborn K, Cleary S. Second Cancers Following Pediatric Hodgkin's Disease. J Clin Oncol 1998;16 (2): 536-44.

XIII.GRAFICAS

SITIO	No. DE PACIENTES	(%)
CUELLO	119	89.5 %
MEDIASTINO	6	4.5 %
ABDOMEN	5	3.8 %
OTROS SITIOS	3	2.3 %
TOTAL	133	100 %

Tabla 1. Distribución del sitio de pacientes con enfermedad de Hodgkin

MODALIDAD TERAPEUTICA	No. DE PACIENTES	(%)
QUIMIOTERAPIA	9	6-3 %
RADIOTERAPIA	15	11.3 %
QUIMIOTERAPIA + RADIOTERAPIA	109	82 %
TOTAL	133	100 %

Tabla 2. Modalidad Terapéutica de Hodgkin

ESQUEMA	No. DE PACIENTES	(%)
MOPP	7	5 – 9 %
ABVD+MOPP	76	64.4 %
OTROS	35	29.6 %
TOTAL	118	100 %

Tabla 3. DISTRIBUCION POR ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS
MECLORETAMINA	6 mgm2dosis	1 y 8
ONCOVIN	2 mgm2dosis	1 y 8
PROCARBAZINA	100 mgm2día	1 y 14
PREDNISONA	20 mgm2día	1 y 14

Tabla 4. ESQUEMA TERAPEUTICO MOPP: Dosis, Frecuencia y Duración (intervalos de 3 semanas por 6 a 8 cursos)

MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS
ADRIAMICINA	25 mgm2día	1 y 15
BLEOMICINA	10 mgm2día	1 y 15
VINBLASTINA	6 mgm2día	1 y 15
DACARBAZINA	375 mgm2día	1 y 15

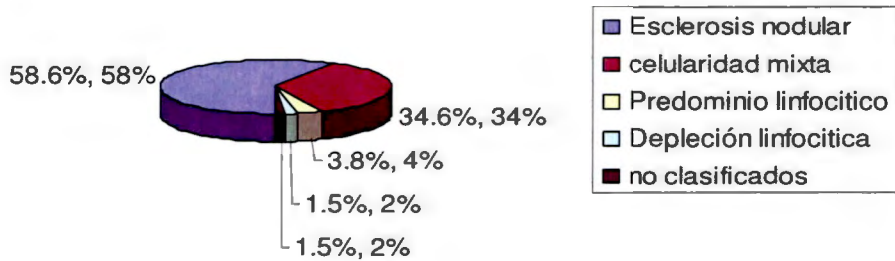
Tabla 5. ESQUEMA TERAPEUTICO ABVD: Dosis, Frecuencia y Duración (intervalos de 2 a 3 semanas por 6 a 8 cursos)

ABDD	MOPP	ABVD	RTP SUPRADIFRAGMATICA	ABVD	MOPP	ABVD	RTP SUPRADIFRAGMATICA
SEM 0	SEM 4	SEM 7	SEM 11	SEM 14	SEM 17	SEM 20	SEM 22

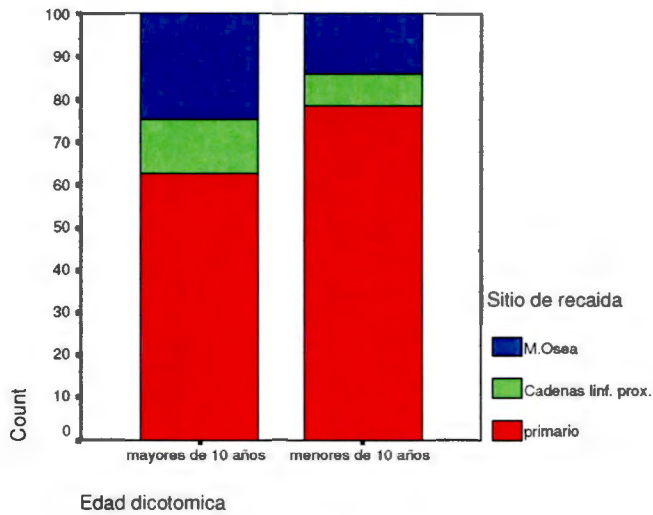
Tabla No.6 ESQUEMA COMBINADO ABVD/MOPP

GRAFICA 1

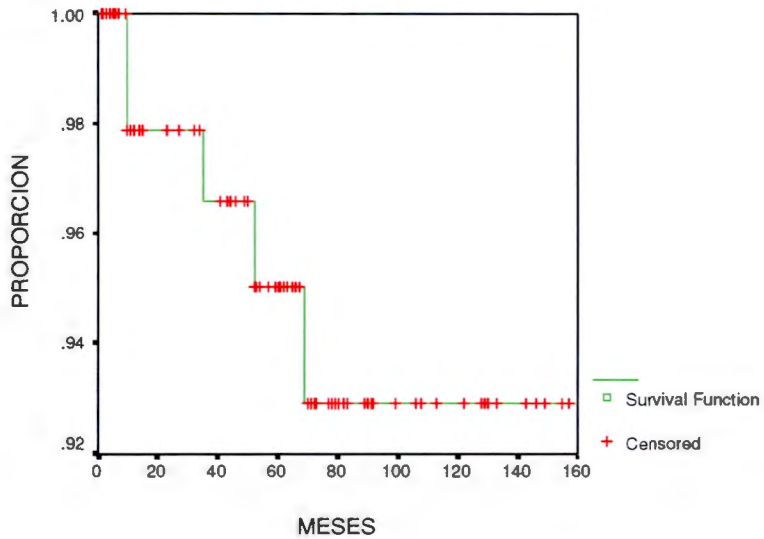
VARIEDAD HISTOLÓGICA



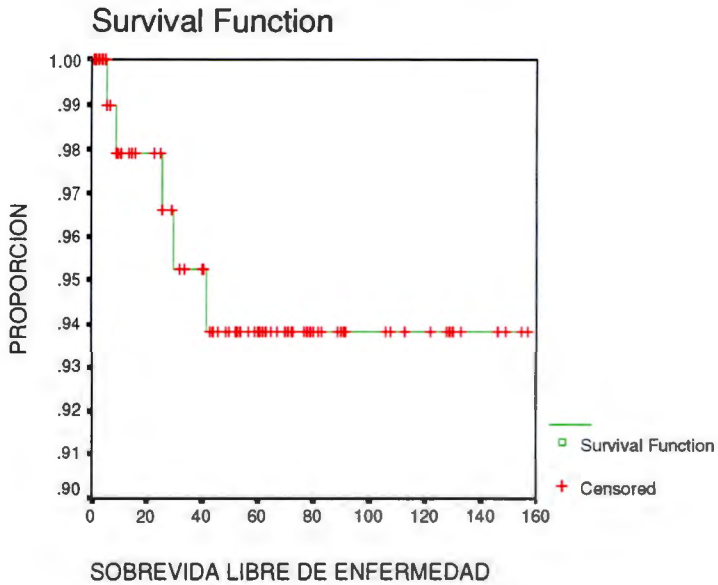
GRAFICA 2. SITIO DE RECAIDA



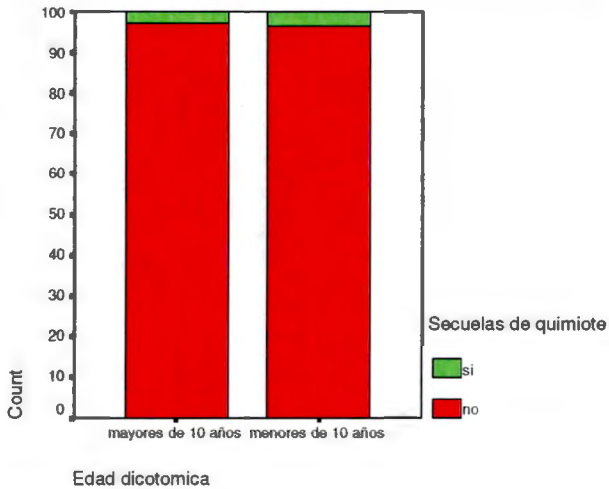
Grafica 3. SOBREVIDA GLOBAL



Grafica 4. Sobrevida Libre de Enfermedad



Grafica 5. SECUELAS DE QUIMIOTERAPIA



Grafica 6. SECUELAS DE RADIOTERAPIA

