



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**FACTORES PREDICTIVOS DE INFILTRACION A MEDULA OSEA
POR ENFERMEDAD DE HODGKIN EN NIÑOS MEXICANOS**

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

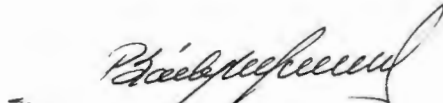
DR ISIDORO TEJOCOTE ROMERO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

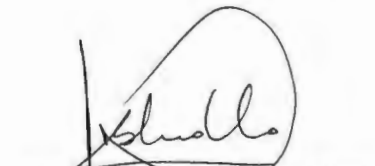
ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA

HOJA DE APROBACION

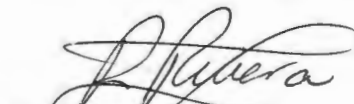
**FACTORES PREDICTIVOS DE INFILTRACION A MEDULA OSEA
POR ENFERMEDAD DE HODGKIN EN NIÑOS MEXICANOS**


Dr. Pedro Sánchez Márquez

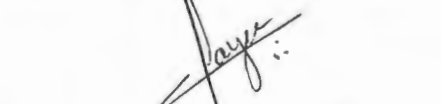
Director de Enseñanza


Dr. Luis Heshiki Nakandakari

Jefe del Departamento de Enseñanza de Pregrado y Posgrado


Dr. Roberto Rivera Luna

Profesor titular del curso de Oncología Médica Pediátrica


Dr. Alberto Olaya Vargas
Tutor del Trabajo de Investigación

FACTORES PREDICTIVOS DE INFILTRACIÓN A MEDULA OSEA POR ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Dr. Isidoro Tejocote Romero, Dr Alberto Olaya Vargas. Departamento de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN

Antecedentes: la enfermedad de Hodgkin ocupa el cuarto lugar en frecuencia de las neoplasias malignas en el Instituto Nacional de Pediatría. La biopsia de médula ósea se realiza de rutina a todos los pacientes con enfermedad de Hodgkin al diagnóstico. Existen factores clínicos, hematológicos e histopatológicos bien establecidos que se asocian a infiltración de médula ósea por EH, siendo los más importantes el estadio clínico y la presencia de síntomas B. La mayoría de estudios de estos factores han sido realizados en pacientes adultos, existiendo pocos reportes en pacientes pediátricos.

Material y Métodos. Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo que incluyó pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin, diagnosticados y tratados en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría. Se realizó un cálculo de tamaño de muestra en base a la fórmula $n = (Z_{\alpha})^2 \times (Z_{\beta})^2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta}) / \Delta^2$ tomando un error alfa de 0.05 y error B .2 con poder de .8, siendo el tamaño de la muestra de 90 +/-20 pacientes. Se evaluaron las características clínicas (edad, género, síntomas B, estadio clínico), hematológicas y histopatológicas, bioquímicas así como la realización de biopsia de médula ósea bilateral al diagnóstico. Se analizaron las variables epidemiológicas mediante medidas de tendencia central y de dispersión y se realizó un análisis de correlación entre los pacientes con biopsia de médula ósea positiva y negativa con las variables de interés.

Resultados: se evaluaron un total de 109 pacientes, de los cuales 88 fueron del género masculino y 21 femenino, la edad promedio de 8.5 años. Un 45% del total presentó síntomas B. La variedad histológica EN se presentó en 67 pacientes; celularidad mixta en 35, depleción linfocítica en 5 y predominio linfocítico en 2. Los estadios III y cuatro constituyeron 70.4% de los casos. Se encontró una frecuencia de infiltración a médula ósea de 14.6% (16 pacientes). Los factores que se asociaron significativamente a infiltración de médula ósea al diagnóstico fueron: estadio clínico avanzado (II y III), presencia de síntomas B, variedad histológica depleción linfocítica, nivel de hemoglobina y nivel sérico de fosfatasa alcalina, resultados similares a los descritos para pacientes adultos. El estadio clínico para los 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva fue III en 12 pacientes y IV en 4. Doce de los 16 pacientes presentaron síntomas B y 3 correspondieron a la variedad histológica depleción linfocítica.

Conclusiones: en este estudio se encontró una frecuencia de infiltración a médula ósea al diagnóstico por enfermedad de Hodgkin de 14.6% mayor a lo descrito para pacientes pediátricos en reportes previos. Se encontró asociación con estadio clínico avanzado, presencia de síntomas B, variedad histológica depleción linfocítica, nivel de hemoglobina y de fosfatasa alcalina sérica. No se encontró afección en estadios tempranos, por lo que consideramos que este estudio puede ser innecesario para este grupo y que pudiera realizarse solamente en pacientes con factores de riesgo de infiltración. El estadio clínico pre-biopsia de 12 de los 16 pacientes fue III, cambiando el diagnóstico de III a IV, sin embargo no hubo cambio en el manejo, ya que el tratamiento para ambos estadios es el mismo.

Antecedentes:

La enfermedad de Hodgkin(EH) fue descrita inicialmente por Malphigi en 1661 mencionando los hallazgos macroscópicos post mortem. En 1832 Thomas Hodgkin la describió histológicamente como una afección del sistema linfático con distribución predecible. Sin embargo es hasta 1898 con Sternberg y en 1902 con Reed cuando se realiza una descripción histológica de la enfermedad, estableciéndose la definición de una célula específica de Hodgkin: la célula de Reed Sternberg(1). En la actualidad se define como una neoplasia maligna con diseminación por contigüidad ganglionar, aunque su origen ha sido objeto de múltiples controversias, recientemente se ha relacionado con la línea linfoide B(2).

La EH ocupa el cuarto lugar en frecuencia de presentación dentro de las neoplasias malignas en el Instituto Nacional de Pediatría(3). Se caracteriza por dos picos de presentación: uno antes de la adolescencia y el segundo en la 6ª década de la vida. En países en vías de desarrollo tiende a presentarse en edades más tempranas. Tiene un rango de presentación entre los 5 y 15 años, siendo rara antes de los 5 años(2). Existe un alto predominio en el sexo masculino(4).

Durante las tres últimas décadas el diagnóstico y manejo de la EH en niños ha cambiado significativamente, resultando en un dramático incremento en la sobrevida global. Estudios recientes demuestran una sobrevida global a los 5 años de 90% para estadios tempranos(5,6,7,8) y una sobrevida libre de eventos de 70 a 90 a los 5 años para estadios avanzados(9,10).

Esta mejoría se ha logrado debido a los avances en técnicas de imagen que han llevado a una estadificación clínica más aproximada y al uso de combinaciones efectivas de quimioterapia y/o radioterapia a campos involucrados en el tratamiento(2)

El examen de biopsia de médula ósea ha sido una parte esencial para la estadificación de pacientes con EH, la infiltración de médula ósea al momento del diagnóstico de EH cataloga al paciente como una enfermedad avanzada(EIV), independientemente de otros parámetros de estadificación, con las implicaciones terapéuticas y pronósticas de un estadio avanzado(11,12,13).La interpretación de un espécimen de médula ósea es difícil de realizar, debido a que las células de Reed Sternberg no son siempre evidentes.

Doll y cols reportan la presencia de células de Reed Sternberg solamente en un 44% de biopsias de médula ósea positiva(14). El patrón de infiltración a médula ósea puede ser focal o difuso y frecuentemente se acompaña de fibrosis reversible(2). Está bien establecido que una sola biopsia de médula ósea es inadecuada para detectar afección a médula ósea en pacientes con enfermedad de Hodgkin, por lo que es necesario realizar biopsia de médula ósea en forma bilateral(15-19). La mayoría de reportes en la literatura enfocados al estudio de infiltración a médula ósea en pacientes con enfermedad de Hodgkin han sido realizados en pacientes adultos, describiendo una frecuencia que varía entre un 2 y 32%(14,20,21). Howard y cols reportan una frecuencia de infiltración a médula ósea en pacientes adultos de 10%, lo mismo que Bartl y cols(13,22). Mientras que Doll y cols reportan una frecuencia de 13% también en pacientes adultos(14).Existen muy pocos reportes en la literatura de estudios de este tipo en pacientes pediátricos. Mahoney y cols en un estudio de 110 pacientes con enfermedad de Hodgkin en el Texas Children Hospital encontraron una frecuencia de infiltración de 1.8% solamente(23-26).

Así mismo estos autores señalan varias características clínicas, hematológicas, histopatológicas bien establecidas que se asocian a infiltración de médula ósea al momento del diagnóstico en pacientes no tratados con EH. Estas incluyen: sexo masculino, la presencia de síntomas B, citopenias (anemia, plaquetopenia y leucopenia), enfermedad en estadio clínico avanzado y las variedades histológicas depleción linfocítica y celularidad mixta (14,21,23). Los niveles elevados de fosfatasa alcalina también se han encontrado como factor predictivo de infiltración a médula ósea por enfermedad de Hodgkin (22). Otros parámetros estudiados incluyen niveles aumentados de DHL y aumento de la velocidad de sedimentación globular reportándose sin valor significativo (14). La presencia de síntomas B y enfermedad en estadio clínico avanzado se han asociado significativamente a infiltración de médula ósea por EH, reportándose hasta en un 25 a 35% (22,27). Mahoney y cols en su estudio de 110 pacientes pediátricos con diagnóstico de EH encontraron infiltración a médula ósea sólo en 2 pacientes (1.8%) ambos con estadio clínico avanzado, presencia de síntomas B, citopenias y variedades histológicas depleción linfocítica y celularidad mixta, ningún paciente con estadio clínico temprano fue afectado (23); Doll y cols de un estudio de 59 pacientes con estadio clínico temprano (IA, IIA), ninguno tuvo evidencia de infiltración a médula ósea (14).

Howard MR y cols reportan infiltración de 1 a 2% en estadios clínicos I y II (13); Macintre y cols en un estudio de 613 pacientes con EH reportan 6% de infiltración a médula ósea, todos los pacientes con MO positiva tuvieron estadio clínico avanzado y presencia de citopenias (20). Bartl y cols reportan una frecuencia de infiltración a médula ósea en estadios tempranos de un 1 a 2% y para estadios clínicos avanzados de un 25 a 45% (22).

Todos los autores mencionan que la biopsia de médula ósea da poca información diagnóstica adicional para la estadificación en pacientes con estadio clínico temprano, y sugieren que estos pacientes pueden tener una baja posibilidad de tener infiltración a médula ósea y por consiguiente no tener implicaciones terapéuticas y pronósticas. Sugiriendo que este estudio que es un procedimiento invasivo pudiera limitarse a los pacientes con los factores de riesgo de infiltración a médula ósea.

JUSTIFICACIÓN

El conocer la frecuencia de infiltración a médula ósea y su asociación con factores clínicos, histopatológicos y bioquímicos conocidos como predictivos nos ayudará a determinar en estudios posteriores si la realización de biopsia de médula ósea puede ser limitada a los pacientes que presentan estos factores.

OBJETIVOS.

- 1) Identificar los factores clínicos, hematológicos, histopatológicos y bioquímicos que se asocian a infiltración de médula ósea en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad de Hodgkin.
- 2) Describir la frecuencia de infiltración a médula ósea al diagnóstico en niños mexicanos con enfermedad de Hodgkin en nuestra institución

HIPOTESIS

- 1) Si existen al diagnóstico presencia de citopenias, síntomas B, enfermedad en estadio clínico avanzado, las variedades histológicas depleción linfocitaria o celularidad mixta, niveles elevados de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, y el paciente es del sexo masculino entonces existe mayor frecuencia de infiltración a médula ósea
- 2) La frecuencia de infiltración a médula ósea en pacientes pediátricos mexicanos con enfermedad de Hodgkin es similar a lo descrito en la literatura (14).

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se realizó un estudio observacional, retrolectivo, transversal y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hodgkin, en todas sus variedades histológicas y estadios, a los cuales se les realizó evaluación clínica completa (estadificación clínica y por estudios de imagen), biometría hemática, determinación de niveles séricos de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina, así como biopsia de médula ósea bilateral al diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes que no contaron con expediente clínico completo.
- 2) Pacientes que recibieron tratamiento previo.

MATERIAL Y METODOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con enfermedad de Hodgkin, diagnosticados y tratados en el departamento de Oncología de Instituto Nacional de Pediatría. Se anotaron las variables de interés en las hojas diseñadas para tal efecto y posteriormente se incluyeron en una hoja de cálculo del programa SPSS versión 8.0. Se calculo el tamaño de la muestra considerando el estudio de Mahoney y cols(14), en el que se establece el papel de la biopsia de médula ósea en niños con enfermedad de Hodgkin en la estadificación, donde se estudia una población de 110 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin a los cuales se les realizó biopsia de médula ósea al diagnóstico encontrando una frecuencia de infiltración de 1.8%(2 casos), asociándose a factores predictivos de infiltración(enfermedad en estadio avanzado y presencia de síntomas B. Se calculo el tamaño de la muestra con la fórmula $n=(Zpq) \times (Z\alpha + ZB) / \delta^2$, tomando un error alfa de 0.05 y un error B de .2 con un poder de .8, obteniéndose un tamaño de muestra de 90 Casos +/-20 pacientes para evitar el riesgo de no-inclusión.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Definición operacional de las variables:

Edad. Se determinará en meses al momento del diagnóstico.

Genero. Femenino y masculino.

Médula ósea positiva. Que esté documentada en expediente clínico con reporte por el servicio de patología. Estableciéndose en base a los criterios diagnósticos de la conferencia de Ann Arbor que incluye infiltración por células típicas de Reed Sterberg o sus variantes mononucleares con las características celulares descritas para las variedades histológicas y que usualmente incluyen áreas de fibrosis.

Síntomas B. Definiéndose como tales la presencia de fiebre de más de 38°centígrados durante más de 3 días consecutivos, además de diaforesis nocturna y pérdida de peso inexplicable de más del 10% en los seis meses previos al diagnóstico.

Citopenias. Se tomó en base a los valores para la edad según Forestier y cols. *Pediatr Res*20:342.1986.

Hemoglobina(g/dl). 6-12 años= 13.5gr/dl(+/- 1DS)

12-18 años= 14.5gr/dl(+/-1DS)

Plaquetas/mm³. 6-12 años= 150-350mil/mm³

12-18 años= 150-350mil/mm³

Leucocitos/mm³ 6-12 años= 8100(4.5-13.5)

12-18 años=7800(4.5-13.5)

Valor de pruebas bioquímicas.(Asociación Americana de química clínica.*JAMA* 260:73,1988).

Deshidrogenasa láctica 150-300U/l

Fosfatasa alcalina. 2-10 años 100-320 U/l

11-18años 100-390U/l

Estadificación. La estadificación se realiza a través de la examinación física con medición de las cadenas ganglionares afectadas complementada con estudios de imagen tomografía abdominal y torácica para búsqueda de zonas ganglionares o extraganglionares afectadas(estadificación clínica). La laparotomía estadificadora está indicada cuando por estudios de imagen no encontramos enfermedad infradiafragmática(estadificación quirúrgica). La biopsia de médula ósea se realiza previo a la evaluación quirúrgica y cuando esta es positiva inmediatamente se cataloga al paciente como estadio IV.

El sistema de Ann Arbor es el utilizado para asignar la etapa o estadio clínico de la enfermedad, describiendo los cuatro estadios que a continuación se describen:

Estadio I. Infiltración de una sola región linfática o extralinfática de un lado del diafragma.

Estadio II. Infiltración de dos ó 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.

Estadio III. Infiltración en regiones linfáticas a ambos lados del diafragma, que pueden estar acompañadas por infiltración de bazo o infiltración localizada de órganos o sitios extralinfáticos o ambos.

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

Cada estadio se subdivide en A y B según la ausencia o presencia de síntomas B.

Variedad Histológica. Se describen a continuación los cuatro tipos o variedades histológicas reconocidas en la clasificación de Rye para EH:

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

Celularidad Mixta. El ganglio está difusamente infiltrado por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos, histiocitos y células reticulares malignas. Las células de Reed Sterberg son frecuentemente numerosas.

Esclerosis nodular. Es el subtipo más común y es caracterizada por una variante lacunar de células de Reed Sternberg, en la mayoría de los casos la cápsula del ganglio linfático esta engrosada y hay presencia de bandas de colágeno que atraviesan el ganglio linfático incluyendo nódulos de tejido linfoide normal y anormal.

Depleción Linfocítica. Es rara en niños pero es común en pacientes infectados por HIV, presenta escasos linfocitos y muchas células de Reed Sternberg. Los pacientes con esta variedad histológica frecuentemente se presentan con enfermedad diseminada y afección a hueso y médula ósea.

RESULTADOS.

Se analizó la información obtenida en equipo de computo con paquetería software SPSS for Windows Release 8.0. Se analizaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión, posteriormente se realizó un análisis de correlación entre la variable dependiente biopsia de médula ósea positiva y las variables independientes (factores predictivos de biopsia de médula ósea positiva), estableciendo la significancia estadística de estas últimas tomando en cuenta el error alfa de .05 en base al tamaño de muestra calculada. Para las variables continuas se realizó el análisis con prueba de T y para las variables ordinales y nominales prueba exacta de Fisher's.

Se incluyeron 109 pacientes pediátricos que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 8.5 años (mínima de 3.8 y máxima de 17 años). El sexo masculino ocupó un 80.7%(88 pacientes) y el sexo femenino 19.3%(21 pacientes). El promedio de duración de sintomatología previo al diagnóstico fue de 6 meses. Los síntomas B se presentaron en 49(45%)de los pacientes. La variedad histológica esclerosis nodular se presento en 67(61.5%) casos; celularidad mixta en 35(32.1%); depleción linfocítica en 5(4.6%) y

predominio linfocítico en 2(1.8%). Los estadios clínicos III Y IV constituyeron 70.4% de los casos.

El número de pacientes con biopsia de médula ósea positiva y negativa fue de 16(14.6%) y 93(85.3%) casos respectivamente, sus características se describen en tabla 1. Las características de los parámetros hematológicos y bioquímicos así como las características de asociación de médula ósea positiva con las diferentes variables se describen en la tabla 2. Del grupo de 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva 12(75%) fueron del sexo masculino. Los síntomas B se presentaron en 11 (68.7%) de los 16 pacientes. De acuerdo a los criterios de Ann Arbor 12(75%) de los 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva fueron estadio III y cuatro(25%) estadio IV. No se presentaron estadios clínicos I y II.. Tres de 16(18.7%) pertenecieron al grupo de depleción linfocítica, nueve(56.2%) a esclerosis nodular y cuatro(25%) a celularidad mixta. El estadio clínico se modificó en 12 pacientes de III a IV sin repercusión en el tratamiento ya que el manejo para ambos estadios avanzados es el mismo(ver tabla 2). Se encontró significancia estadística entre biopsia de médula ósea positiva y las siguientes variables: presencia de síntomas B ($P=0.036$); estadio clínico avanzado ($P=0.01$); variedad histológica depleción linfocítica (0.022); nivel de hemoglobina($p=0.001$) y nivel de fosfatasa alcalina($P=0.006$). No se encontró asociación con género, variedad histológica celularidad mixta, cuenta leucocitaria y plaquetaria (Ver tabla 2).

DISCUSION.

Se encontró una frecuencia de infiltración a médula ósea al diagnóstico en pacientes con enfermedad de Hodgkin no tratados de 14.6%, mayor a lo descrito por Mahoney y cols para pacientes pediátricos quienes describen una frecuencia de 1.8% y similar a lo que se describe para pacientes adultos de 12-14%(14,20,21).

De las características descritas en asociación a infiltración de médula ósea como género, estadio clínico avanzado, presencia de síntomas B, citopenias, variedades histológicas celularidad mixta y depleción linfocítica así como niveles elevados de fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica (14,21,22,23) se encontró en este estudio asociación significativa con estadio clínico avanzado (III y IV) y presencia de síntomas B. Los 16(100%) pacientes en nuestro estudio correspondieron a estadio clínico avanzado y 11(68.5%) de 16 presentaron síntomas B. A diferencia de lo reportado por Mahoney y cols para pacientes pediátricos, en nuestro estudio encontramos 5 pacientes con biopsia de médula ósea positiva que no presentaron síntomas B. Estas dos características son las que se reportan principalmente en asociación a infiltración de médula ósea por enfermedad de Hodgkin tanto en pacientes adultos como pediátricos(22,27). Contrariamente a los estadios avanzados ningún paciente con estadio clínico I y II presentó infiltración a médula ósea. La variedad histológica depleción linfocítica se presentó en 5 pacientes, tres de los cuales presentaron infiltración a médula ósea al diagnóstico, estableciéndose asociación significativa(p.022). Los niveles de fosfatasa alcalina se encontraron elevados en nueve(56.2%) de 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva, con un valor promedio de 468 U/L contra 218 U/L para el grupo de biopsia de médula ósea negativa estableciéndose asociación significativa entre niveles séricos elevados de fosfatasa alcalina e infiltración de médula ósea en nuestro estudio(tabla II).Entre los parámetros hematológicos estudiados la cuenta plaquetaria y leucocitaria no presentaron asociación, no así el nivel de hemoglobina que sí mostró asociación significativa a infiltración de médula ósea. En este estudio no se encontró asociación con niveles séricos de DHL como se reporta por otros autores(14).

No se encontró asociación significativa entre variedad histológica celularidad mixta e infiltración a médula ósea. De los 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva, nueve presentaron la variedad histológica esclerosis nodular, correspondiendo al 15% del total de pacientes con esta variedad. Estos resultados son similares a los descritos por Bartl(22). El género masculino no mostró asociación significativa como se reporta por otros autores(22,14).

CONCLUSIONES

En este estudio se encontró una frecuencia de infiltración a médula ósea de 14.6% mayor a lo descrito en reportes previos para pacientes pediátricos. De los factores conocidos que se asocian a infiltración de médula ósea por enfermedad de Hodgkin encontramos asociación estadísticamente significativa con estadio clínico avanzado, presencia de síntomas B, variedad histológica depleción linfocítica, nivel de hemoglobina y nivel sérico de fosfatasa alcalina. No se encontró asociación significativa a género y variedad histológica celularidad mixta como se reporta en la literatura. En estadios clínicos tempranos I y II no se encontró ningún caso de afección a médula ósea. Consideramos que este estudio puede ser limitado a pacientes que presentan los factores asociados a infiltración.

Tabla 1. Frecuencia de infiltración a Médula ósea en 109 pacientes no tratados con Enfermedad de Hodgkin. De acuerdo al estadio clínico y variedad histológica

	Pacientes	No Afectados (%)
Grupo Total	109	16 (14.6)

ESTADIO CLINICO

I	17	0
II	15	0
III	62	12 (19.3)
IV	15	4(26.6)

VARIEDAD HISTOLÓGICA

Esclerosis nodular	67	9 (13.4)
Celularidad mixta	35	3(8.5)
Predominio linfocítico	2	0
Depleción linfocitaria	5	3 (60%)

Tabla 2. Características de Pacientes con y sin afección a médula ósea

Característica	Biopsia MO Positiva	Biopsia MO Negativa	Valor de P
Grupo total	16	93	
Género (M/F)	12/4	76/17	0.370
Síntomas B			
Presentes	5	55	0.036
Ausentes	11	38	
Hemoglobina(gr/dl)			
Media	9.04	11.69	0.001
Mínima- máxima	3.92-14.2	7.29-16.9	
Leucocitos/mm ³			
Media	7168	8625	0.589
Mínima-Máxima	4544-9792	6447-10803	
Plaquetas /mm ³			
Media	239812	292704	0.135
Mínima-máxima	136000-345628	269436-315472	
DHL			
Media	287	259	0.187
Mínima-máxima	203.62-370.78	218-285	
Fosfatasa alcalina			
Media	468.69	218	0.000
Mínima-máxima	297-558	200-235	
Variedad Histológica			
Esclerosis nodular	9	58	518
Depleción linfocítica	3	2	.022
Celularidad mixta	4	31	.365
Preominio linfocítico	0	2	.722
Estadio clínico			
I	0	17	0.01
II	0	15	
III	12	50	
IV	4	11	

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Hoster HA, Dratman MB, Craver LF: Hodgkin Disease. *Cancer Res* 1948, 8:1-78
- 2.- Pizzo A.MD, Poplack G MD. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Ed 3, 1997; pp 523-543
- 3.- Rivera et al. Enfermedad de Hodgkin; Diagnóstico del Niño con Cancer 1994: 143-150
- 4.- Spits Mr, Sider JF, Jonson CC et al. Ethnic pattern of Hodgkin's Disease incidencia among children and adolescent in United States, 1973-1982. *J Natl Cancer Inst* 1986;76-235
- 5.- Schellong g, Hornig Franz I, Rath B, et al. OEPA in combined modality treatment of Hodgkin's Disease: preliminary results of the German-Austrian Multicenter trial, DAL-HD-90. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23:184. Abstract
- 6.- Donaldson SS, Whitaker SJ, Plowman PN. Stage I-II Pediatric Hodgkin Disease: long term follow-up demonstrates equivalent survival rates following different management Schemes. *J Clin Oncol* 1990;8:1128-37
- 7.- Hudson MM, Greenwald CG, Thompson E, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved-field radiotherapy in children and adolescent with Hodgkin's Disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100
- 8.- Schellong g, Bramswig JH, Hornig Franz I. Treatment Of Children with Hodgkin's disease: results of de German Pediatric Oncology Group Study. *Ann Oncol* 1992;3:73
- 9.- Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R, et al. Intensive Chemotherapy(MOPP plus ABVD) and low dose radiotherapy for the treatment o advancede stages Hodgkin's Disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999;9:1591

- 10.- Weiner MA, Leventhal BG, Brecher R, et al. A randomized study of intensive MOPP-ABVD-low dose nodal radiation therapy in the treatment of stages IIb,IIIa,IIIb,IV Hodgkin's Disease in pediatric patients. A Pediatric Oncology Group Study. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:408. Abstract
- 11.- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease: Costwolds Meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-1636
- 12.- Hudson MM and Donaldson SS. Hodgkin Disease. In Pizzo PA, Poplack DG: Pediatric Oncology, ed 3: Philadelphia: JB Lippincott, 1993.pp 523-543
- 13.- Howard MR, Taylor PR, Lucraft HH. Bone marrow examination in newly diagnosed Hodgkin's disease; current practice in the United Kingdom. Br J Cancer 1995;71:210-212
- 14.- Doll C, Reigenberg S, Anderson P MA. Bone marrow in the initial staging of Hodgkin's Disease. Medical and Pediatric Oncology 1989;17:1-5
- 15.- Rosenberg SA: Hodgkin's Disease of the bone marrow. Cancer Res 1971;31:1733-1736
- 16.- Webb DI, Ubogy G, Silver RT: Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin Disease. Cancer 1970;26:313-17
- 17.- Kaplan HS: Contiguity and progression in Hodgkin's Disease. Cancer Res 1971;31:1811-13
- 18.- Grann V, Pool JL, Mayer K. Comparative study on bone marrow aspiration and biopsy in patients with neoplastic disease. Cancer 1966;19:1898-00
- 19.- Bruning RD, Bloofield CD, Mckena RW, Peterson L: Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic disease. Ann intern Med 1975;82:365-366

- 20.- Macintree EA, Vaughan Hudson B, Linch DC et al. The Value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur H Haematol* 1987;39:66-70
- 21.- Manker R, Hasenclever D, Brosteneau O, et al. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: an analysis of 135 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1995;13:403-9
- 22.- Bartl R, Frish B, Bukhardt R, Huhn D, Pappenberger R: Assessment of the marrow histology in Hodgkin's: Correlation with clinical factor. *Br J Haematol* 1982;51:345-360
- 23.- Mahoney D MD, Schreuders MS, et al. Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin Disease. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:175-77
- 24.- Carrol WL, Berberich FR, Galder BE: Pancytopenia with myelofibrosis. *Clin Pediatr* 1986;25:106-108
- 25.- Hunger SP, Link MP, Donaldson SS: ABVD-MOPP and low dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin Disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994;12:2160-66
- 26.- Bader SB, Weistein H, Mauch P, et al. Pediatric Stage IV Hodgkin's Disease: Long term survival. *Cancer* 1993; 72;249-255
- 27.- Ellis ME, Diehl LF, Grange E: Trephine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin's Disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedures criteria. *Am J Haematol* 1989;30:115-20