



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON VAMP EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
HODGKIN DE PRONÓSTICO FAVORABLE**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

QUE PRESENTA:

DR. FABIÁN SÁNCHEZ SAGÁSTEGUI

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

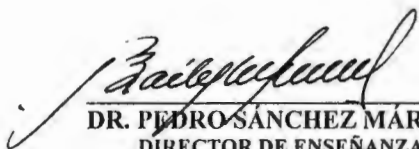
TUTOR DE TESIS: DR. ALBERTO OLAYA VARGAS



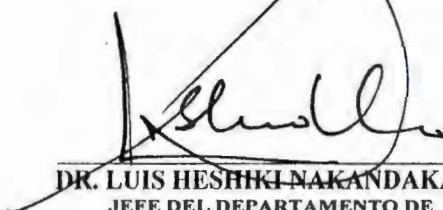
MÉXICO, D. F.

2004

**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON VAMP EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE
HODGKIN DE PRONÓSTICO FAVORABLE.**



DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PREGRADO Y POSGRADO



DR. ALBERTO OLAYA VARGAS
TUTOR DE TESIS



DRA. LETICIA BORNSTEIN QUEVEDO
COTUTOR DE TESIS

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	10
OBJETIVOS	11
HIPOTESIS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
RESULTADOS	16
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	21
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	22
ANEXO 1	24
ANEXO 2	27
ANEXO 3	33

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON VAMP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE PRONÓSTICO FAVORABLE.

*Dr. Fabián Sánchez Sagástegui**

*Dr. Alberto Olaya Vargas***

*Dra. Leticia Bornstein Quevedo****

* *Residente de 3er año de Pediatría, del Instituto Nacional de Pediatría.*

** *Adscrito al Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.*

*** *Adscrita al Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.*

RESUMEN

Introducción

La EH clásica es un linfoma que afecta principalmente ganglios linfáticos y se origina de linfocitos B. Se caracteriza por 2 picos de edades de máxima incidencia: la primera antes de la adolescencia y la segunda en la sexta década de la vida. El cuadro clínico se caracteriza por ser una enfermedad ganglionar con localización principal en hasta 90% en región cervical.

El tratamiento para los estadios tempranos se basa en aplicar 4 ciclos de quimioterapia con VAMP y radioterapia a 21.6Gy. Para los pacientes con estadio I la sobrevida global a 5 años es de 100%, y en estadio II es de 98%; la sobrevida libre de enfermedad a 5 años es de 96% y 91% en estadio I y II, respectivamente.

Material y Métodos

Se seleccionaron pacientes con EII menores de 18 años en estadios Ia, Ib, IIa, diagnosticados de 1998 hasta la fecha y recibieron 4 ciclos de quimioterapia con VAMP y radioterapia a dosis baja a 21.6Gy.

Resultados

Se estudiaron 17 pacientes en estadios tempranos de EH. La sobrevida global fue del 94.12% con una media de seguimiento de 66 meses. La sobrevida libre de evento fue del 88.24% con una media de seguimiento de 63 meses. El número de hospitalizaciones secundarias al tratamiento fue de 2 (11.8%).

Conclusiones

El tratamiento con VAMP más radioterapia a campos comprometidos alcanza una sobrevida global de 94.12% y una sobrevida libre de evento de 88.24% superior a lo esperado (90%) y superior o igual a otros esquemas de tratamiento y superior al uso de radioterapia como monoterapia. La toxicidad secundaria es mínima y bien tolerada.

Palabras claves: EH (enfermedad de Hodgkin), VAMP (vinblastina, adriamicina, metrotexate, prednisona), estadios tempranos, radioterapia.

EVALUATION OF TREATMENT WITH VAMP IN PEDIATRICS PATIENTS WITH EARLY-STAGE HODGKIN'S DISEASE.

ABSTRACT

Introduction

HD is a B-cell lymphoma with frequent lymph node disease. It's characterized by a bimodal age curve; the first before adolescence and second in the sixth decade of the life. The clinical picture is characterized by painless lymphadenopathy with cervical location in 90%.

The treatment for early-stage is based on applying 4 cycles of chemotherapy with VAMP and 21.6Gy involved-field radiation. For patients with stage I disease the overall survival 5 years is 100%, and for patients in stage II is 98%; with a 5 years event-free survival of 96% and 91% for stages I and II, respectively.

Patients and methods

All patients younger than 18 years with HD in stages Ia, Ib and IIa, diagnosed since 1998 to date, and treated with 4 cycles of chemotherapy with VAMP and 21.6Gy involved-field radiation were studied.

Results

Seventeen patients with early-stage HD. The overall survival was 94.12% with a median follow-up of 66 months, the event-free survival was of 88.24% with a median follow-up of 63 months, and there were only 2 subsequent admissions due to treatment (11.8%).

Conclusion

The treatment with VAMP plus involved-field radiation reach an overall survival of 94.12% and an event-free survival of 88.24%, these were higher to what we expected, superior or equal to others treatments and higher to involved-field radiation as monotherapy. The secondary toxicity was minimum, and well tolerated.

Key words: HD (Hodgkin's disease), VAMP (vinblastine, doxorubicin, methotrexate, and prednisone), early-stage, involved-field radiation.

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 distribución predecible. Sternberg en 1898 y Reed en 1902 realizaron la primera descripción histológica. En forma particular Reed realizó una descripción precisa de la célula gigante multinucleada (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 linfóide B (1,2). **Fig. 1**

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 (1,2). Hay evidencias que apoyan que existe tanto susceptibilidad genética como ambiental que influyen en la patogénesis de EH. Así como

en la mayoría de los cánceres, ciertamente se ve involucrada una interacción entre el huésped y el ambiente. Se ha asociado a los jóvenes con estatus socio económico alto en los países industrializados. La incidencia es discretamente mayor en el sexo masculino, siendo rara vez diagnosticada en menores de 5 años. La heterogeneidad de la EH indica que estos múltiples factores pueden estar involucrados en la patogénesis (3). Existe una mayor predisposición en pacientes inmunocomprometidos a desarrollar enfermedad o linfoma de Hodgkin como en el caso de pacientes con Ataxia-telangiectasia (4), o bien en inmunodeficiencias adquiridas como en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) (5). Clásicamente se ha relacionado el virus de Epstein Barr en la etiología, ya que se han encontrado títulos altos de anticuerpos en pacientes con EH, así como en partículas de DNA viral en las células de Reed-Sternberg (6).

Actualmente se acepta que la célula neoplásica característica en la EH 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 o incluso una célula presentadora de antígeno (7,8). La mayoría de las evidencias sugieren que esas células binucleadas son originadas por linfocitos B en los centros germinales de tejido linfoide, pero ocasionalmente parecen ser de la línea de células T. Estas células consistentemente expresan los antígenos CD30 y CD15. Otros antígenos que son comúnmente expresados por las células de Reed-Sternberg incluyen CD 25, CD 71, y epitopes de HLA-DR. El mejor antígeno característico expresado por la célula de Reed-Sternberg es CD30, un antígeno de superficie de 120kd. Que inicialmente fue reconocido por el anticuerpo monoclonal ki-1. El CD30 pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral (9). **Fig. 2, 3**

Existen cuatro variantes histológicas reconocidas de la OMS en la clasificación (10):

Rico en linfocitos.

La arquitectura del ganglio linfático puede estar parcial o completamente destruida. Existe proliferación de linfocitos de apariencia benigna, con o sin histiocitos y escasas. **Fig. 4**

Celularidad mixta.

El ganglio linfático está infiltrado en forma difusa por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y células plasmáticas, y escasas células de Reed-Sternberg clásicas, que alternan con focos de fibrosis y necrosis focal. **Fig. 5**

Esclerosis nodular.

Representa el 70% de los casos de EH clásica, es más común en mujeres y muestra afección mediastinal frecuente, ganglios supraclaviculares y cervicales. Morfológicamente, el ganglio muestra EH clásica con bandas de fibrosis y numerosas células lacunares. **Fig. 6**

Depleción linfocítica

Es la forma más agresiva de la EH, presenta escasos linfocitos y abundantes células de Reed-Sternberg o de sus variedades pleomorfas atípicas (10). **Fig. 7**

El cuadro clínico se caracteriza por ser una enfermedad eminentemente ganglionar, su localización principal es a nivel 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 presente en 60 al 90% de los casos y el 50% de estos se acompañan de tumor mediastinal. La enfermedad exclusiva de mediastino no es mayor al 4% (11,12). 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 tríada sintomática de la EH se ha denominado internacionalmente como síntomas B, y estos consisten en: pérdida de peso mayor del 10% en un periodo menor de 6 meses, fiebre mayor de 38°C sin evidencia de infección y diaforesis nocturna. La presencia de estos datos clínicos tiene una implicación de mal pronóstico.

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

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

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

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

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

Se agrega el sufijo B si se presentan síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, diaforesis nocturna), y A si no existen. (13).

En el tratamiento de la EH, existe aun gran controversia. Se considera que los regímenes de tratamiento basados en mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona (MOPP), tienen eficacia de más del 50% cuando se administran como único tratamiento (14,15). También se ha reportado que el uso de quimioterapia combinada con ciclofosfamida, oncovin, prednisona y procarbazona (COPP) presenta un 60% de curación para estadios tempranos, independientemente del tipo histológico y/o presencia o ausencia de síntomas B (16).

El tratamiento con ABVD (adriamicina, vinblastina, prednisona, dacarbazona) produce resultados comparables con el esquema MOPP cuando se administra como primera línea de tratamiento. Muchos investigadores están de acuerdo en 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. 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 (19). Los esquemas que alternan ABVD Y MOPP, tiene 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 (20).

La importancia de obtener un régimen adecuado de tratamiento esta 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 (21). Otras complicaciones reportadas son principalmente infecciosas, gastrointestinales como úlcera gástrica, obstrucción intestinal, trastornos de la motilidad, etc. Se ha informado que los principales factores pronósticos para la sobrevida libre de evento son el numero de sitios afectados y el 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 (10,11, 12, 22).

A partir de 1975 se cambio el tratamiento EH, iniciando tratamiento conjunto con quimioterapia y radioterapia solamente en pacientes con ganglios mayores de 4cm, mientras que en ganglios menores de 4cm recibieron solamente MOPP. Donde informaron que en 15 pacientes con estadios I-II con ganglios menores de 4cm tratados con MOPP no presentaron recaída y tuvieron 100% de sobrevida libre de enfermedad, con seguimiento de 25 a 132 meses (media 59.6meses). En pacientes con ganglios mayores de 4cm que recibieron MOPP + radioterapia (25gy) solamente uno presento recaída y después de 26 meses falleció, el resto presentó remisión completa, con sobrevida libre de enfermedad de 92%, con seguimiento de 26 a 100 meses (media 58.4meses) (23).

En un estudio comparativo de MOPP + radioterapia vs. ABVD + radioterapia, en donde se dieron 3 ciclos de quimioterapia seguido de radioterapia (35Gy) y posteriormente 3 ciclos mas de quimioterapia, se observó que la remision completa (RC) con ABVD más radioterapia fue de 92.4%, y con MOPP más radioterapia fue de 80.7%. En cuanto a la progresión de la enfermedad en el grupo MOPP fue de 34.5% y con ABVD de 16.2% en los primeros 3 años y del 4 al 7mo año fueron 2.7% para MOPP y 5.2% para ABVD. En cuanto a la recaída, con MOPP fue de 22.6% y con ABVD de 9.5%. La sobrevida se informo a 7 años con MOPP 67.9% y con ABVD de 77.4%. En cuanto a las complicaciones se menciona que se encontraron retraso para la administración de la radioterapia así como de la quimioterapia (reducción al 50% de la dosis óptima) por mielosupresión o una depresión medular prolongada, presentándose en el grupo MOPP en un 59.8% y con ABVD 20.2% (24).

Los efectos colaterales secundarios a radioterapia reportaron retardo en el crecimiento, hipoplasia mamaria, hipotiroidismo. Con la administración de quimioterapia se desarrollo ginecomastia e incremento de LH, FSH, mientras que los varones presentaron hipogonadismo, esterilidad, azozpermia, e insuficiencia cardiaca por dosis acumulada de adriamicina. También se describió el desarrollo de segundas neoplasias cuando se utilizó terapia conjunta tales como leucemia aguda, leucemia no linfoblástica, linfoma No Hodgkin de alto grado (24). Se ha descrito que el ABVD es menos oncogénico y causa menor esterilidad en hombres (23,24).

En un estudio realizado en Inglaterra para pacientes con estadio I recibieron como tratamiento solamente radioterapia a dosis de 35Gy, donde observaron que de 59 niños 50

(85%) se mantuvieron libres de enfermedad a los 36 meses de seguimiento, evitándose la administración conjunta con quimioterapia; mientras que 9 presentaron recaída detectada entre los 6 y 55 meses de vigilancia (con media de 18 meses). De estos solo 8 (98%) pacientes presentaron remisión cuando se combinó con quimioterapia a los 3 años de seguimiento libres de enfermedad, el paciente que recayó falleció de infecciones graves. La sobrevida fue de 85% (50 de 59) a 3 años (25).

Se reporta que la combinación de quimioterapia y dosis bajas de radioterapia presentan excelentes resultados en cuanto al sobrevida libre de recaída en un 90% a los 7.5 años (25).

Donaldson reportó que después de administrar solamente radioterapia en pacientes con estadio I y II se presentaron con sobrevida libre de evento de un 79% a 82%, mientras que los pacientes que recibieron radioterapia + MOPP llegaron a ser de un 93% (26).

En el hospital St Jude se realizó la combinación de 5 ciclos de vincristina y procarbamina alternado con 4 ciclos de ABVD y dosis bajas de radioterapia 20Gy regional, reportando en pacientes con estadio II remisión completa continua a los 2 años de un 96%, estimando una sobrevida global a los 5 años de 96%, y con sobrevida libre de evento del 93% a los 5 años. La toxicidad durante el tratamiento se presentó solamente en dos pacientes presentando cardiotoxicidad con cambios en el tamaño ventricular. Solamente un paciente no respondió al tratamiento presentando recaída a los 12 meses a mediastino. Entre otras alteraciones se mencionan disfunción tiroidea, desarrollo de segundas neoplasias malignas, esterilidad (22).

Un estudio realizado en dos centros médicos con un total de 173 pacientes con estadio I (53) y II (118), donde se dio tratamiento con MOPP alternando con ABVD + radioterapia, se observó una sobrevida global a los 10 años en los pacientes con estadio I de 91.5%, y con estadio II de 91%, la sobrevida libre de evento en el estadio I de 83% y 89% en el II a los 10 años. La sobrevida más allá de los 15 años fue de 91%. Entre los efectos tóxicos de la quimioterapia y la radioterapia se menciona que de 119 pacientes el 63% presentaron hipotiroidismo, otra complicación fue la esterilidad, y además se menciona 3 pacientes presentaron segundas neoplasias leucemia aguda linfoblástica, carcinoma gástrico y carcinoma de tiroides (27).

Constantine reportó en un estudio de 119 pacientes que recibieron radioterapia a cuello, donde 24 de ellos recibieron una dosis de 2600 rads o menor, donde 4 presentaron incremento de la TSH, 95 pacientes recibieron más de 2600 rads, donde 71 de ellos presentaron incremento de la TSH, reportando que la edad, sexo y la quimioterapia no son factores predisponentes para disfunción tiroidea. Presentando disfunción tiroidea con dosis baja a los 18 meses y con dosis altas a los 31 meses (28).

La Dra. Sara Donaldson, y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de septiembre de 1990 a febrero del 2000, donde se incluyeron pacientes menores de 21 años con EH estadio I y II, con la finalidad de mantener un índice de supervivencia igual o mayor al 90%, así como también disminuir la incidencia de la cirugía, la toxicidad por la quimioterapia y radioterapia con la utilización de drogas menos tóxicas, así como dosis más bajas de radiación. El esquema terapéutico que se utilizó en estos pacientes fue de 4 ciclos de quimioterapia con vinblastina 6mg/m²sc IV, adriamicina 25mg/m²sc IV, metrotexato

20mgm2sc IV prednisona 40mgm2sc VO (VAMP) en dos brazos, con diferencia de 4 semanas entre cada ciclo, así mismo la aplicación de radioterapia a campos comprometidos, con dosis de 15Gy a pacientes con remisión completa, y 25.5Gy a pacientes con remisión parcial, fraccionando la dosis a 1.5Gy 5 veces por semana utilizando un acelerador lineal, todo esto después de la aplicación de 2 ciclos de quimioterapia. Se incluyeron a 110 pacientes, con una relación H:M 2.1:1 con una edad media de 13 años (rango de 3 a 20 años), 34 pacientes fueron estadio I y 74 estadio II. Después de 2 ciclos de quimioterapia 49 pacientes (45%) presentaron remisión completa y 61 pacientes (55%) con remisión parcial. De estos 7 pacientes, recayeron 6 al terminar la terapia y 1 durante la misma, de estos 3 fallecieron por progresión de la enfermedad. La supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años fue de 99% y 93% respectivamente. Para los pacientes con estadio I a 5 años la supervivencia global fue del 100%, mientras que el estadio II fue de 98.5%, la supervivencia libre de evento en estadio I fue de 96% y en estadio II 91%. Por sexo la supervivencia global a 5 años en varones fue de 99% y para mujeres del 100%, con una supervivencia libre de enfermedad en varones de 93% y mujeres con 91%.

A los 5 años la supervivencia libre de evento en pacientes con remisión completa del 100%, mientras que con remisión parcial del 98%.

En cuanto a la toxicidad que se observó en este estudio estos fueron leves con la quimioterapia tales como alopecia parcial, náuseas, vómito; mialgias (vinblastina), neutropenia, fiebre; 2 pacientes con bacteremia por *staph. aureus*, y 5 casos de herpes zoster. Y secundarios a la radioterapia náuseas, vómito, 28 pacientes con hipotiroidismo detectados de uno a 7 años después del diagnóstico, 6 de ellos con 15Gy y el resto con 25.5Gy, todos estos pacientes recibieron tratamiento sustitutivo. Solo se reportó que uno de ellos desarrolló bocio multinodular y 7 años después un adenoma folicular.

En comparación con otros estudios en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, este estudio reportó a 5 años una supervivencia global del 99% y supervivencia libre de evento 93% en comparación con el estudio Francés MHD90 con supervivencia global 97% y supervivencia libre de evento 91% utilizando en este vinblastina, bleomicina, etoposido y prednisona, donde 2 de estos desarrollaron leucemia relacionada a etoposido.

Otro estudio con el cual se comparó fue el del Children's Cancer Group 5942, en el cual se obtuvieron resultados muy similares con una supervivencia libre de evento a 3 años del 97% después de 4 ciclos de ciclofosfamida, vinblastina y bleomicina (COPP/ABV) y 21Gy, mientras que después de un solo ciclo de quimioterapia fue de 91%, pero con una toxicidad mayor a la esperada con VAMP.

El análisis histológico reportó mejores resultados en los pacientes con predominio de linfocitos y peor pronóstico en esclerosis nodular, sin encontrar diferencias estadísticas en cuanto a la edad, sexo y estadio (29,30).

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento actual de la enfermedad de Hodgkin alcanza hasta un 95% de supervivencia global para los estadios tempranos, hasta el 81% para los estadios avanzados. El uso exclusivo de radioterapia en el tratamiento de estadio temprano implica sin embargo el riesgo de recidivas sistémicas y el uso de altas dosis de radioterapia con sus efectos secundarios.

Es por todo esto que es importante diseñar esquemas de quimioterapia y radioterapia combinada a dosis bajas que mantengan la supervivencia global pero mejoren la supervivencia libre de evento y disminuyan los efectos secundarios

- OBJETIVO**
- 1) evaluar la sobrevida global de los tratados con VAMP
 - 2) evaluar la sobrevida libre de eventos
 - 3) evaluar la toxicidad del tratamiento VAMP

HIPÓTESIS

- 1) la sobrevida global de los pacientes con EH tratados con VAMP es mayor al 90% a 48 meses
- 2) sobrevida libre de evento de los niños con EH tratados con VAMP es mayor al 85% a 48 meses
- 3) la toxicidad hematológica y no hematológica con VAMP es grado I o II de la OMS.

MATERIAL Y METODO

Este es un estudio retrospectivo, comparativo y observacional

Se seleccionaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con EH en estadio Ia, Ib, y IIa diagnosticados desde 1998 hasta el 2003 tratados con la combinación de la quimioterapia con VAMP (Vinblastina 6mgm²sc dosis IV, días 1 y 15. Adriamicina 25mgm²scdosis IV, días 1 y 15. Metrotexate 20mgm²sc dosis IV, días 1y 15. Prednisona 40mgm²scdosis, días 1 al 14, repetir cada 28 días. Con un numero total de 4 cursos, con 2 brazos cada uno. Evaluando con TAC después del 2do curso de quimioterapia. La radioterapia se aplico después de 2 cursos completos de quimioterapia, a campos comprometidos a dosis de 21.6Gy, fraccionando en dosis de 150Gcy, 5 veces por semana.

Se utilizó una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para este protocolo con la siguiente información :edad, genero, variedad histológica, estadio, fecha de diagnóstico, fecha de ultima consulta, estado actual, efectos tóxicos asociados ala aplicación de este tratamiento tanto hematológicos como no hematológicos (pulmonares, tiroideas, cardiovasculares, hepáticos, gastrointestinales, renales).

El grupo comparativo se seleccionó de los pacientes con enfermedad de Hodgkin diagnosticados en el periodo previo a 1998 y quienes fueron tratados exclusivamente con radioterapia a dosis de 35Gy a campos comprometidos a quienes se les evaluaran las mismas variables de respuesta y toxicidad que al grupo en estudio.

Población en estudio.

Pacientes ambos sexos con diagnostico histopatológico de EH grado Ia, Ib y IIa que recibieron tratamiento con vinblastina, adriamicina, metrotexate y prednisona, además de radioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero de 1998 al año 2003.

Criterios de inclusión.

Pacientes con EH en estadio Ia, Ib y IIa (de todas las variedades histológicas) de 0 a 18 años de edad con confirmación histopatológica que recibieron tratamiento con vinblastina,

metrotexate, prednisona, adriamicina y radioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 1998 al año 2003.

Criterios de exclusión

Expedientes incompletos, pacientes que hayan recibido un esquema terapéutico diferente al VAMP.

Calculo del tamaño de la muestra

De acuerdo al estudio multicentrico de la Dra. Donaldson del Hospital de St. Jude en donde se trataron a un grupo de 110 pacientes con EH estadio I y II favorables con VAMP y radioterapia a dosis bajas de 15 a 25 Gy en el cual obtuvieron una sobrevida global del 99% y del 93% para la sobrevida libre de evento, comparada con la sobrevida global del 89% y libre de evento del 80% para un grupo de pacientes con las mismas características estudiados en el INP y tratados exclusivamente con radioterapia a dosis de 35Gy, en base a una formula para comparar proporciones se obtuvo un tamaño muestral de 64 pacientes por grupo de estudio con un tamaño muestral total de 128 pacientes.

Consideraciones éticas

No se requiere por tratarse de un estudio retrospectivo

Definición operacional de las variables

Edad: se presenta en años al momento del diagnostico y se presenta de acuerdo ala distribución obtenida.

Género: Masculino y Femenino

Enfermedad de Hodgkin: Linfoma de células B con afección ganglionar.

Estadios:

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

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

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

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

Síntomas B: se define como la presencia de fiebre de más de 38 grados centígrados durante más de 3 días consecutivos, además de diaforesis nocturna y pérdida de peso mayor del 10% en un periodo menor de 6 meses previo al diagnóstico.

Sitio primario: se consigna como tal el sitio anatómico de inicio de la o las masas presentes al diagnostico.

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

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

Variedad histológica: fue consignada de acuerdo a los criterios de Rye ya mencionados en los antecedentes. Esclerosis nodular, predominio linfocítico, depleción linfocitaria, celularidad mixta.

Tratamiento: se hace mención ala modalidad de tratamiento recibido

Quimioterapia: VAMP

Radioterapia: Campos comprometidos

Manto: enfermedad supradiafragmatica con involucro mediastinal, así como uno o varias cadenas ganglionares cervical, axilar, supraclavicular, infraclavicular o axilar.

Minimanto: enfermedad supramediastinal bilateral con involucro de la cadena ganglionar axilar, supraclavicular, infraclavicular o cervical.

Hemiminimanto: enfermedad supramediastinal unilateral con involucro de cadenas ganglionares axilar, supraclavicular, infraclavicular o cervical.

Mediastino: enfermedad mediastinal en uno o ambos hilios

Hilio esplénico: enfermedad subdiafragmatica en bazo, hilio esplénico o áreas paraorticas.

Laya: enfermedad subdiafragmatica en bazo, hilio esplénico, paraortico y áreas iliacas.

Pelvis: enfermedad iliaca bilateral y áreas inguinal femoral.

Hemipelvis: enfermedad iliaca unilateral en áreas inguinal femoral.

Y invertida: enfermedad subdiafragmatica en bazo, hilio esplénico, paraortico y áreas pélvicas.

Criterios de toxicidad:

Grado 0 significa carente de toxicidad, grado 4 toxicidad fatal.

a) Hematológica.

- 4 Muerte debida a infecciones bacterianas o micóticas, o hemorragia asociada con neutrófilos de menos de 500/ml o plaquetas por debajo de 10 000/ml
- 3 Neutrófilos mayores de 500 y menores de 1000, plaquetas mayores de 10 000/ml, requiere transfusión de paquete globular.
- 2 Neutrófilos mayores de 1000 y menores de 1500, plaquetas mayores de 10 000/ml, Hb de 5 a 8 g/%
- 1 Neutrófilos mayores de 1500 y menores de 2000, plaquetas menores de 10 000/ml, Hb mayor de 8 y menor de 10 g/%.
- 0 Neutrófilos mayores de 2000, plaquetas por arriba de 100 000/ml, HB mayor de 10 g/%.

b) Hepático.

- 4 Muerte asociada a falla hepática.
- 3 Coma o ascitis sintomática que no responde a tratamiento médico y no se encuentra relacionada a tumor, hipoalbuminemia. Insuficiencia cardiaca congestiva secundaria, hipertensión porta con varices esofágicas sangrantes que ponen en peligro la vida del paciente.
- 2 Pruebas de función hepática 5 veces por arriba de lo normal.

- 1 Pruebas de función hepática 2 a 5 veces por arriba de lo normal.
- 0 Pruebas de función hepática menos de 2 veces por arriba de lo normal, o normales, paciente asintomático.

c) Pulmonar (no se relaciona a infección, enfermedad cardíaca o anemia)

- 4 Muerte por falla pulmonar.
- 3 Disnea en reposo, de pequeños esfuerzos (no puede realizar actividades cotidianas de cuidado personal).
- 2 Disnea con actividad o disminución al 50% de la pruebas de funcionamiento pulmonar.
- 1 Cambios radiológicos sin síntomas o alteraciones de la pruebas de función pulmonar en un 25 a 49%.
- 0 Paciente asintomático sin cambios radiológicos. Grado II: Acentuación de los datos en piel, diarrea, ictericia, bilirrubinas en

d) Cardiovascular.

- 4 Insuficiencia cardíaca congestiva severa o refractaria, taquicardia ventricular o tamponade.
- 3 Insuficiencia cardíaca congestiva leve, pericarditis, C.V.P multifocal.
- 2 Arritmia auricular, C.V.P. unifocales.
- 1 Cambios en el segmento ST, taquicardia sinusal, frecuencia cardíaca > 110 /min.
- 0 asintomático, EKG normal.

e) Gastrointestinal.

- 3 Vomito incoercible, úlceras en el tracto gastrointestinal, incapacidad para la alimentación por vía oral, diarrea con sangre.
- 2 náusea y vomito, puede alimentarse por vía oral, el paciente presenta deshidratación.
- 1 náusea, ardor, sin deshidratación.
- 0 asintomático.

f) Genitourinario.

- 4 Uremia sintomática, uropatía obstructiva.
- 3 Nitrógeno ureico >60 mg/%, creatinina >4.0, proteinuria 4+, hematuria macroscópica con presencia de coágulos.
- 2 Nitrógeno ureico de 41 a 60 mg/%, creatinina de 2.1 a 4.0, proteinuria 2+, hematuria macroscópica.
- 1 Nitrógeno ureico de 21 a 40 mg/%, creatinina de 1.3 a 2.0, proteinuria 1+, hematuria microscópica.
- 0 Nitrógeno ureico < ó = 20mgs/%, creatinina < ó = 1.2, proteinuria negativa, hematuria negativa.

g) Tiroidea

- 3 Hipotiroidismo
- 2 Hipertiroidismo
- 1 Normotiroideo con Bocio
- 0 asintomático

El grado de toxicidad reflejará el grado de mayor severidad en un periodo de 24 hrs, cuando se obtienen 2 criterios para el mismo aparato, utilizar el de mayor severidad, anotar aparte la toxicidad no mencionada.

RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información se recolecta en las hojas diseñadas para tal efecto, las cuales se muestran en el anexo 1.

CRONOGRAMA

Agosto-Septiembre:	Revisión de bibliografía
Septiembre-Octubre:	Realización de protocolo y presentación al comité de investigación del INP
Octubre-Noviembre:	Captura de información
Noviembre-Diciembre:	Análisis estadístico y de los datos
Diciembre-Enero:	Presentación de la información

Análisis estadístico:

Se realizará una descripción de las variedades epidemiológicas, y una descripción de frecuencias de las variables, así como un resumen de las mismas a través de medidas de resumen de tendencia central, y de dispersión, en caso de variables categóricas y nominales con mediana y valores mayores y menores, los resultados se presentarán en tablas de frecuencias y gráfico de barras, se establecerá la asociación entre variables independientes y la dependencia a través de la prueba de χ^2 . La supervivencia se determinará a través de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y ajustadas con la prueba de Cox.

RESULTADOS

Se revisaron 115 expedientes con diagnóstico de EH, de los cuales solamente se incluyeron a 17 expedientes, basándonos en los criterios de inclusión y exclusión para este estudio. Todos los pacientes recibieron quimioterapia con VAMP 4 ciclos con un intervalo entre cada ciclo de 3 semanas, así mismo todos recibieron después del segundo ciclo de la quimioterapia radioterapia a dosis de 21.6Gy a campos comprometidos.

De los 17 pacientes 14 fueron del sexo masculino (82.4%) y 3 del sexo femenino (17.6%), el rango de edad que se reporto fue desde los 3 años hasta los 15 años edad, con una mediana de 7 años.

En el 100% de los pacientes el sitio primario de presentación fue a nivel de cuello, el tiempo reportado entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico estuvo en un rango de 1 hasta 12 meses, siendo más frecuente a los 3 meses con un total de 5 pacientes (29.4%). Por estadio se encontró que de los 17 pacientes 8 (47.1%) correspondieron al estadio Ia y 9 (52.9%) al IIa.

En cuanto a la variedad histológica de los 17 pacientes, 10 de ellos se reporto esclerosis nodular (58.8%) y 7 pacientes con celularidad mixta (41.2%). El 94.1% (16 pacientes) correspondieron al nivel socioeconómico bajo de acuerdo a la clasificación utilizada en el propio Instituto solo un paciente (5.9%) fue de nivel socioeconómico medio. En un paciente (5.9%) se encontró antecedente de mononucleosis. Se encontró en 8 pacientes el virus de Epstein-Barr (47.1%), y de estos 2 pacientes (11.8%) fue por serología, 5 pacientes (29.4%) por biopsia y un paciente (5.9%) por ambos métodos.

La sobrevida global fue del 94.12% con una media de seguimiento a 66 meses y con un intervalo de confianza del 95%. La sobrevida libre de evento fue del 88.24% con una media de seguimiento a 63 meses e intervalo de confianza del 95%. Por estadio se encontró que los pacientes con estadio Ia la sobrevida global fue del 100% y una sobrevida libre de evento de 87.5%, y para el estadio IIa la sobrevida global fue de 88.89%, y una sobrevida libre de evento de 88.89%, con una media de seguimiento a 55 meses sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos estadios. Por variedad histológica la esclerosis nodular presento una sobrevida global de 90% y sobrevida libre de evento de 90%, y la variedad celularidad mixta presento una sobrevida global del 100% y sobrevida libre de evento de 85.7%, sin encontrarse diferencias significativas entre ambas variedades histológicas.

La recaída se presento en 2 pacientes (11.8%), con un tiempo de vigilancia al momento de la recaída de 4 y 16 meses respectivamente. Los sitios de recaída que se presentaron fueron sitio primario (5.9%), linfáticos proximales (5.9%), hígado (5.9%), páncreas (5.9%) y bazo (11.8%). De los pacientes con recaída uno corresponde al estadio Ia y el otro al IIa. El paciente con la se dio nuevamente como tratamiento ABVD en cuatro ciclos, un ciclo de MOPP, y radioterapia a sitio primario y a infraabdomen. Y al paciente con estadio IIa se le aplicaron 4 ciclos de ABVD, uno de MOPP, uno de COP y radioterapia infrabdominal.

El número de hospitalizaciones secundarias al tratamiento fue de 2 (11.8%), de los cuales un paciente presentó hipertensión arterial, dolor abdominal, crisis convulsivas y neuropatía; mientras que el otro paciente presentó una bronconeumonía de etiología viral. Los efectos secundarios a radioterapia fueron alteraciones endocrinológicas con un total de 7 pacientes (41.2%). De los pacientes afectados 6 (35.3%) presentaron hipotiroidismo, y 1 paciente (5.9%) presentó tiroiditis y bocio. El 100% requirió de tratamiento hormonal sustitutivo, y no requirieron de internamiento en ninguna ocasión.

Se realizó laparotomía como método de apoyo diagnóstico en un total de 5 pacientes (29.4%), y al 100% de ellos se les realizó hemiesplenectomía. La sobrevida global para los pacientes sin laparotomía fue de 91.67% y para los sí laparatomizados fue del 100%, sin diferencia estadísticamente significativa; la sobrevida libre de evento a su vez fue de 91.6% y de 80.6% respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hodgkin es la 4ª causa de cáncer en nuestro medio, el tratamiento actual de la enfermedad ha alcanzado una sobrevida alrededor del 90% sin embargo los efectos secundarios aún son importantes por lo que actualmente los esfuerzos del tratamiento se han encaminado a determinar la mejor sobrevida con el menor número de efectos secundarios, un hecho relevante es que los pacientes con estadios tempranos y factores favorables pueden tratarse exclusivamente con radioterapia como se demostró en un estudio realizado en Inglaterra para pacientes con estadio I que recibieron como tratamiento solamente radioterapia a dosis de 35Gy, donde observaron que de 59 niños 50 (85%) se mantuvieron libres de enfermedad a los 36 meses de seguimiento, evitándose la administración conjunta con quimioterapia; mientras que 9 presentaron recaída detectada entre los 6 y 55 meses de vigilancia (con media de 18 meses). De estos solo 8 (98%) pacientes presentaron remisión cuando se combinó con quimioterapia a los 3 años de seguimiento libres de enfermedad, el paciente que recayó falleció de infecciones graves. La sobrevida fue de 85% (50 de 59) a 3 años.

Por si esto fuera poco los efectos secundarios a la radioterapia se exacerban a largo plazo sobre todo cuando los pacientes son muy pequeños y no han terminado de crecer.

Se reporta que la combinación de quimioterapia y dosis bajas de radioterapia presentan excelentes resultados en cuanto a la sobrevida libre de recaída en un 90% a los 7.5 años.

Donaldson reportó que después de administrar solamente radioterapia en pacientes con estadio I y II se presentaron con sobrevida libre de evento de un 79% a 82%, mientras que los pacientes que recibieron radioterapia + MOPP llegaron a ser de un 93%.

Como podemos observar de acuerdo a los resultados previos de nuestro estudio, la edad de presentación incluyó pacientes desde los 3 hasta los 15 años de edad, lo que se traduce en un alto riesgo de toxicidad tardía en este grupo de pacientes secundario al uso de radioterapia a dosis tan altas.

En el hospital St Jude se realizó la combinación de 5 ciclos de vincristina y procarbamina alternado con 4 ciclos de ABVD y dosis bajas de radioterapia 20Gy regional, reportando en pacientes con estadio II remisión completa continua a los 2 años de un 96%, estimando una sobrevida a los 5 años de 96%, y con sobrevida libre de enfermedad del 93% a los 5 años. La toxicidad durante el tratamiento se reportó que solo dos pacientes presentaron cardiotoxicidad con cambios en el tamaño ventricular. Solamente un paciente no respondió al tratamiento con recaída a los 12 meses a mediastino. Entre otras alteraciones se mencionan disfunción tiroidea, desarrollo de segundas neoplasias malignas, esterilidad.

En un estudio realizado en dos centros médicos con un total de 173 pacientes con estadio I (53) y II (118), se dio tratamiento con MOPP alternando con ABVD + radioterapia. La sobrevida global a los 10 años en los pacientes con estadio I fue de 91.5%, y con estadio II de 91%, la sobrevida libre de evento se reportó en el estadio I de 83% y 89% en el II a los 10 años. La sobrevida más allá de los 15 años fue de 91%. Entre los efectos tóxicos de la quimioterapia y la radioterapia de 119 pacientes el 63% presentaron hipotiroidismo, otra complicación fue la esterilidad, y además se menciona que en 3 pacientes se presentaron segundas neoplasias, tales como leucemia aguda linfoblástica, carcinoma gástrico y carcinoma de tiroides.

Constantine reportó en un estudio de 119 pacientes que recibieron radioterapia a cuello, donde 24 de ellos recibieron una dosis de 2600 rads o menor, 4 presentaron incremento de la TSH; y 95 pacientes recibieron más de 2600 rads, donde 71 de ellos presentaron incremento de la TSH, reportando que la edad, sexo y la quimioterapia no son factores predisponentes para disfunción tiroidea. Presentando disfunción tiroidea con dosis baja a los 18 meses y con dosis altas a los 31 meses.

La Dra. Sara Donaldson, y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de septiembre de 1990 a febrero del 2000, donde se incluyeron pacientes menores de 21 años con EH estadio I y II, con la finalidad de mantener un índice de supervivencia igual o mayor al 90%, así como también disminuir la incidencia de la cirugía, la toxicidad por la quimioterapia y radioterapia con la utilización de drogas menos tóxicas y menores dosis de radiación. El esquema terapéutico que se utilizó en estos pacientes fue de 4 ciclos de quimioterapia con vinblastina 6mgm²sc IV, adriamicina 25mgm²sc IV, metotrexato 20mgm²sc IV prednisona 40mgm²sc VO (VAMP) en dos brazos, con diferencia de 4 semanas entre cada ciclo, así mismo la aplicación de radioterapia a campos comprometidos, con dosis de 15Gy a pacientes con remisión completa, y 25.5Gy a pacientes con remisión parcial, fraccionando la dosis a 1.5Gy 5 veces por semana utilizando un acelerador lineal, todo esto después de la aplicación de 2 ciclos de quimioterapia. Se incluyeron a 110 pacientes, con una relación H:M 2.1:1 con una edad media de 13 años (rango 3 a 20 años), 34 pacientes fueron estadio I y 74 estadio II. Después de 2 ciclos de quimioterapia 49 pacientes (45%) presentaron remisión completa y 61 pacientes (55%) con remisión parcial. De estos, 7 pacientes presentaron recaída, 6 al terminar la terapia y 1 durante la misma, falleciendo 3 por progresión de la enfermedad. La supervivencia global y la supervivencia libre de evento a 5 años fue de 99% y 93% respectivamente. Para los pacientes con estadio I a 5 años la supervivencia global fue del 100%, mientras que los estadio II fue de 98.5%, la supervivencia libre de evento en estadio I fue de 96% y en estadio II 91%. Por sexo la supervivencia global a 5 años en varones fue de 99% y mujeres del 100%, con una supervivencia libre de evento en varones de

93% y mujeres con 91%. A los 5 años de seguimiento la sobrevida libre de evento en pacientes con remisión completa fue del 100%, mientras que con remisión parcial fue del 98%. La toxicidad que se observó en este estudio estos fueron leves con la quimioterapia tales como alopecia parcial, náuseas, vómito; mialgias (vinblastina), neutropenia, fiebre; 2 pacientes con bacteremia por *staph. aureus*, y 5 casos de herpes zoster. Y secundarios a la radioterapia náuseas, vómito, 28 pacientes con hipotiroidismo detectados de uno a 7 años después del diagnóstico, 6 de ellos con 15Gy y el resto con 25.5Gy, todos recibieron tratamiento sustitutivo. Solo uno de ellos desarrolló bocio multinodular y 7 años después un adenoma folicular.

En comparación con otros estudios en pacientes con enfermedad de bajo riesgo, este estudio reportó a 5 años una sobrevida global del 99% y sobrevida libre de evento de 93% en comparación con el estudio Francés MHD90 con sobrevida global 97% y sobrevida libre de evento del 91% utilizando en este vinblastina, bleomicina, etoposido y prednisona, desarrollaron en 2 pacientes leucemia relacionada a etoposido.

Otro estudio con el cual se comparó fue el del Children's Cancer Group 5942, en el cual se obtuvieron resultados muy similares con una sobrevida libre de evento a 3 años del 97% después de 4 ciclos de ciclofosfamida, vinblastina y bleomicina (COPP/ABV) y 21Gy, y 91% después de la quimioterapia sola, pero con una toxicidad mayor a la esperada con VAMP.

En cuanto al análisis histológico se reportó mejores resultados a los pacientes con predominio de linfocitos y con peor pronóstico en la esclerosis nodular. No observando diferencias estadísticas en cuanto a la edad, sexo y estadio.

Se revisaron 115 expedientes con diagnóstico de EH, de los cuales solamente se incluyeron 17 expedientes, basándonos en los criterios de inclusión y exclusión para este estudio. Todos los pacientes recibieron quimioterapia con VAMP 4 ciclos con un intervalo entre cada ciclo de 3 semanas, así mismo todos recibieron después del segundo ciclo de la quimioterapia radioterapia a dosis de 21.6Gy a campos comprometidos. La diferencia con el esquema original de la Dra. Donaldson radica en que la radioterapia se dio a la mitad del tratamiento con quimioterapia y la dosis de radioterapia se estandarizó independientemente de la respuesta en 21.6 Gy.

De los 17 pacientes 14 fueron del sexo masculino (82.4%) y 3 del sexo femenino (17.6%), el rango de edad que se reportó fue desde los 3 años hasta los 15 años de edad, con una mediana de 7 años.

En el 100% de los pacientes el sitio primario de presentación fue a nivel de cuello, el tiempo reportado entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico estuvo en un rango de 1 a 12 meses, siendo más frecuente a los 3 meses con un total de 5 pacientes (29.4%). Por estadio se encontró que de los 17 pacientes 8 (47.1%) correspondieron al estadio I y 9 (52.9%) al IIa.

En cuanto a la variedad histológica de los 17 pacientes, 10 de ellos se reportó esclerosis nodular (58.8%) y 7 pacientes con celularidad mixta (41.2%). El 94.1% (16 pacientes) correspondieron al nivel socioeconómico bajo de acuerdo a la clasificación utilizada en el

propio Instituto solo un paciente (5.9%) fue de nivel socioeconómico medio. En un paciente (5.9%) se encontró antecedente de mononucleosis. Se encontró el virus de Epstein-Barr en 8 pacientes (47.1%), y de estos 2 pacientes (11.8%) fue por serología, 5 pacientes (29.4%) por biopsia y un paciente (5.9%) por ambos métodos.

La sobrevida global fue del 94.12% con una media de seguimiento a 66 meses y con un intervalo de confianza del 95%. La sobrevida libre de evento fue del 88.24% con una media de seguimiento a 63 meses e intervalo de confianza del 95%. Por estadio se encontró que los pacientes con estadio Ia la sobrevida global fue del 100% y una sobrevida libre de evento de 87.5%, y para el estadio IIa la sobrevida global fue de 88.89%, y una sobrevida libre de evento de 88.89%, con una media de seguimiento a 55 meses sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos estadios. Por variedad histológica la esclerosis nodular presentó una sobrevida global de 90% y sobrevida libre de evento de 90%, y la variedad celularidad mixta presentó una sobrevida global del 100% y sobrevida libre de evento de 85.7%, sin encontrarse diferencias significativas entre ambas variedades histológicas. Es importante mencionar que para los fines del análisis estadístico de este estudio se consideró a los 2 pacientes que abandonaron sin actividad como defunciones por lo cual la sobrevida global de nuestro evento se reportó en 94.12%, de haber excluido a estos dos pacientes la sobrevida global correspondería al 100%

La recaída se presentó en 2 pacientes (11.8%), con un tiempo de vigilancia al momento de la recaída de 4 y 16 meses respectivamente. Los sitios de recaída que se presentaron fueron sitio primario (5.9%), linfáticos proximales (5.9%), hígado (5.9%), páncreas (5.9%) y bazo (11.8%). De los pacientes con recaída uno corresponde al estadio Ia y el otro al IIa. El paciente con Ia se dio nuevamente como tratamiento ABVD en cuatro ciclos, un ciclo de MOPP, y radioterapia a sitio primario y a infraabdomen. Y al paciente con estadio IIa se le aplicaron 4 ciclos de ABVD, uno de MOPP, uno de COP y radioterapia infrabdominal.

El número de hospitalizaciones secundarias al tratamiento fue de 2 (11.8%), de los cuales un paciente presentó hipertensión arterial, dolor abdominal, crisis convulsivas y neuropatía; mientras que el otro paciente presentó una bronconeumonía de etiología viral. Los efectos secundarios a radioterapia fueron alteraciones endocrinológicas con un total de 7 pacientes (41.2%). De los pacientes afectados 6 (35.3%) presentaron hipotiroidismo, y 1 paciente (5.9%) presentó tiroiditis y bocio. El 100% requirió de tratamiento hormonal sustitutivo, y no requirieron de internamiento en ninguna ocasión.

Se realizó laparotomía como método de apoyo diagnóstico en un total de 5 pacientes (29.4%), y al 100% de ellos se les realizó hemiesplenectomía. La sobrevida global para los pacientes sin laparotomía fue de 91.67% y para los sí laparatomizados fue del 100% sin diferencia estadísticamente significativa; la sobrevida libre de evento a su vez fue de 91.6% y de 80.6% respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas. Estos datos nos sugieren que con un esquema de tratamiento sistémico con quimioterapia a dosis bajas y radioterapia, el riesgo de recaída no se incrementa a pesar de no haberse estatificado con laparotomía por lo que podemos inferir que este es un procedimiento innecesario que solamente incrementa la morbilidad de nuestro paciente.

CONCLUSIONES

El tratamiento con VAMP más radioterapia a campos comprometidos alcanza una sobrevida global del 94.12% y una sobrevida libre de evento de 88.24% superior a lo esperado (90%) y superior o igual a otros esquemas de tratamiento y superior al uso de radioterapia como monoterapia.

La toxicidad secundaria es mínima, bien tolerada y además con un adecuado apego ya que aun que no fue el objetivo de este estudio el 100% de los pacientes termino su tratamiento, sin embargo la toxicidad mediata secundario al uso de radioterapia se encontró muy elevada, lo que debe de reconsiderar la posibilidad de disminuir la dosis a 15Gcy en aquellos pacientes que presenten respuesta completa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanzkowky P. Pediatric Hematologic-oncology. Hodgkin's disease. McGraw-Hill Book Company New York, 4:96. 1980
2. Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. J.B Lippincott Company. Second Ed. Philadelphia; 24:577-95. 1992.
3. Gruferman 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. Loachim 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, Wormke 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. Dichl V, Van Kolle C, Fonotsch C. The cell origin in Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1982; 17:660-72.
9. Goldsby E. R, MD, Carrol LW, MD. The molecular Biology of Pediatric Lymphomas. *J.Ped Hem/Onc* 1998;20(4):282-29
10. Jaffe ES, Lee NH, Stein H: World Health Organization Classification of Tumors. Lyon, France. IARC press, 2001.
11. 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 30.
12. Hunger S, Link M, ABVD/MOPP and low dose involved-field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease: the Stanford Experience. *J Clin Oncol* 1994; 12 (10):2160-6.
13. De Carbone PT. (Symposium Ann-Arbor). Staging in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31:1707.
14. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy and the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970; 73:881-895.
15. Longo DL, Young RC, Wesley M, et al: Twenty years of MOPP therapy of Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, 1986 4:1295-1306.
16. Lange B, Littman P. Management of Hodgkin's disease in children and adolescents. *Cancer* 1983; 51:1371-1377.
17. Young RC, Canellos GP, Chabner BA, et al: Maintenance chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987; 5:20-27.
18. 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.
19. Sherins RJ, De Vita VT. Effect of drug treatment for lymphoma on male's reproductive capacity. *Ann Intern Med* 1973; 79:216-220.
20. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A: Alternating non-cross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8 years results. *Ann Intern Med* 1986; 104:739-746.
21. Strumb SB, Rappaport H: interrelations of histological types of Hodgkin's disease. *Arch Pathol* 1971; 91: 127-134.
22. Hudson MM, Greenwald C, Thompson E, William J,Marina N, Fairclough D, et al. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low dose involved field irradiation in children and adolescent with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:100-8
23. Behrendt H, Van Bunningen FM, Van Leeuwen EF. Treatment of Hodgkin's disease in children with or without radiotherapy. *Cancer* 1987; 59:1870.
24. 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.

25. Barrett A, Crennan E, Barnes J, Martin J, Radford M. Treatment of clinical stage I Hodgkin's disease by local radiation therapy alone. *Cancer* 1990; 66:670-674.
26. Leventhal BG. Management of stage I-II Hodgkin's disease in children. *J Clin Oncol* 1990; 8:1123-1124.
27. Donaldson SS, Whitaker SJ, Plowman PN, Link MP, Malpas JS. Stage I-II pediatric Hodgkin's disease: long-term follow-up demonstrates equivalent survival rates following different management schemes. *J Clin Oncol* 1990; 8:1128.
28. Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984; 53:878.
29. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, et al.: AMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:3081-7.
30. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Donaldson SS, et al.: Prognostic Factors for children with Hodgkin's Disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2026-2033.

ANEXO 1

Hoja de recolección de datos.

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CON VAMP EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE PRONÓSTICO FAVORABLE.

- 1. folio
- 2. registro
- 3. edad
- 4. genero 0 masculino 1 femenino
- 5. duración de los síntomas meses
- 6. presentación clínica
 - 6.1 síntomas B 0 no 1 sí
 - 6.2 sitio primario
 - 1. cuello
 - 2. mediastino
 - 3. abdomen
 - 4. inguinal.
 - 6.3 campos comprometidos al diagnostica 0 no 1 sí
 - 1. cuello
 - 2. mediastino
 - 3. bazo
 - 4. ganglios linfáticos abdominales
 - 5. hígado
 - 6. medula ósea
 - 6.4 enfermedad extranodal 0 no 1 si
- sitio
 - 6.5 enfermedad mediastinal mayor 33% de diámetro torácico 0 No 1 si
 - 6.6 adenopatías periféricas mayores de 6 cm. 0 no 1 sí
- 7. Estadificación: 0 no 1 sí
 - 7.1 laparotomía exploradora
 - 7.2 esplenectomía
 - 7.3 hemiesplenectomía
- 8. variedad histológica:
 - 1. esclerosis nodular
 - 2. Predominio linfocítico
 - 3. depleción linfocitaria
 - 4. celularidad mixta
 - 5. No clasificable.
- 9. tratamiento 0 no 1 si
 - 9.1 quimioterapia
 - 9.2 esquema de quimioterapia: 0 no 1 si
 - 1. VAMP

9.3 Radioterapia 0 No 1 Si

9.4 Dosis de radioterapia _____ Gy

9.5 Campo de radioterapia: 0 No 1 Si

- 1. cuello
- 2. mediastino
- 3. manto
- 4. hemimanto
- 5. abdomen

10. Pronóstico:

10.1 fecha de diagnóstico (dd/mm/aa)

10.2 fecha de la ultima consulta (dd/mm/aa)

10.3 Tiempo meses

10.4 Estado actual:

- 1. vivo sin actividad tumoral
- 2. vivo con actividad tumoral
- 3. abandono sin actividad tumoral
- 4. abandono con actividad tumoral
- 5. muerto sin actividad tumoral
- 6. muerto con actividad tumoral.
- 7. se desconoce

10.5 Recaída 0 no 1 si

10.6 tiempo de recaída (meses)

- 1. durante el tratamiento
- 2. en vigilancia

10.7 sitio de recaída

- 1. primario
- 2. cadenas linfáticas proximales
- 3. medula ósea
- 4. hígado
- 5. bazo
- 6. páncreas

10.8 tratamiento de recaída

- 1 quimioterapia
- 2 radioterapia

11. Toxicidad

11.1 No. De hospitalizaciones debidas a efectos del tratamiento

11.2 secuelas de radioterapia 0 No 1 Si especificar

11.3 Secuelas de quimioterapia 0 No 1 Si especificar

11.4 efectos secundarios (según los criterios de la OMS del 0 al 4) especificar según el grado

- a) hematológicos
- b) hepáticas
- c) pulmonares
- d) cardiovasculares
- e) gastrointestinal
- f) genitourinario

- g) tiroideos
- h) neurológicas

12. factores ambientales asociados 0 No 1 Si

- 1. medio socioeconómico bajo
- 2. historia de mononucleosis infecciosa Edad

13. Síndrome de inmunodeficiencia asociados 0 No 1 Si

- Inmunodeficiencia primaria
- Inmunodeficiencia secundaria
- Uso de inmunosupresores

14. virus de Epstein- Barr 0 No 1 Si

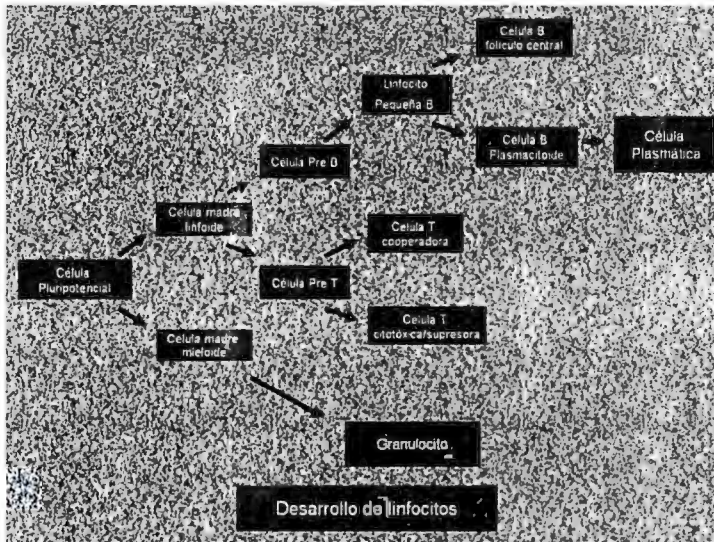


Fig. 1. Maduración de la serie linfoide

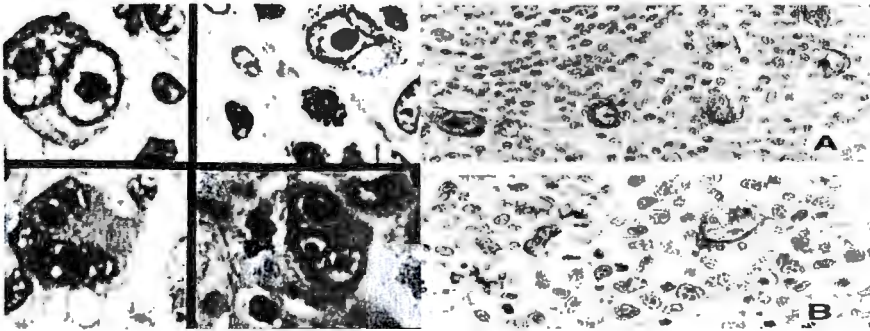


Fig. 2. Célula de Reed-Sternberg, estas células binucleadas son originadas por linfocitos B en los centros germinales de tejido linfoide.

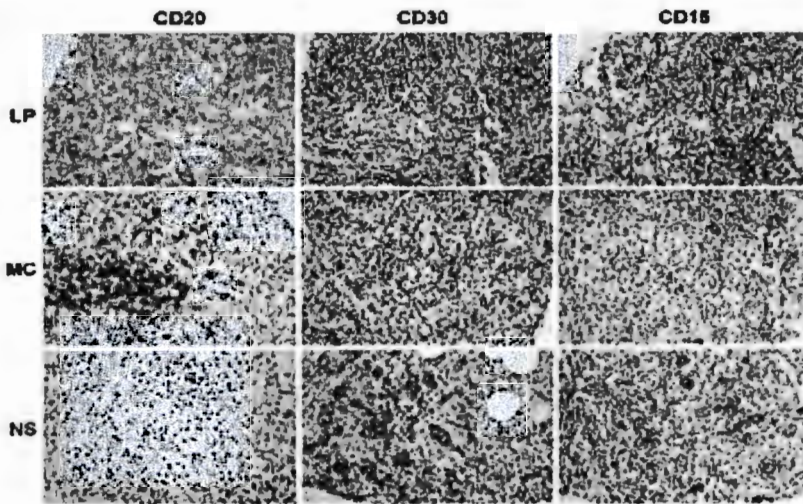


Fig. 3. Inmunohistoquímica para el diagnóstico de la Enfermedad de Hodgkin.

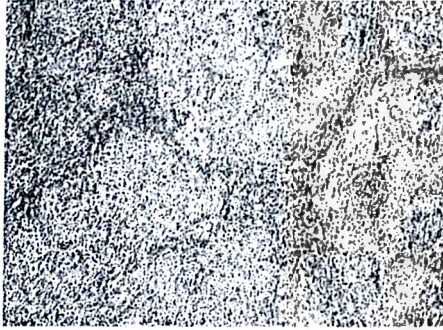


Fig. 4. Rico en linfocitos

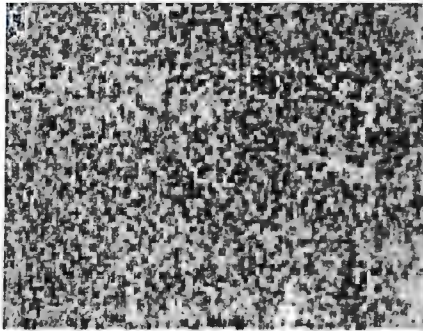


Fig. 5. Celularidad Mixta

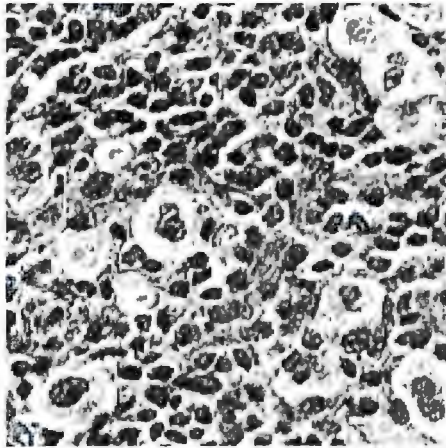


Fig. 6. Esclerosis Nodular

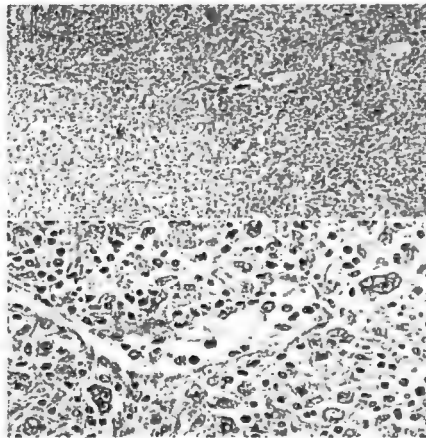


Fig. 7. Depleción linfocítica

ESQUEMA TERAPÉUTICO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

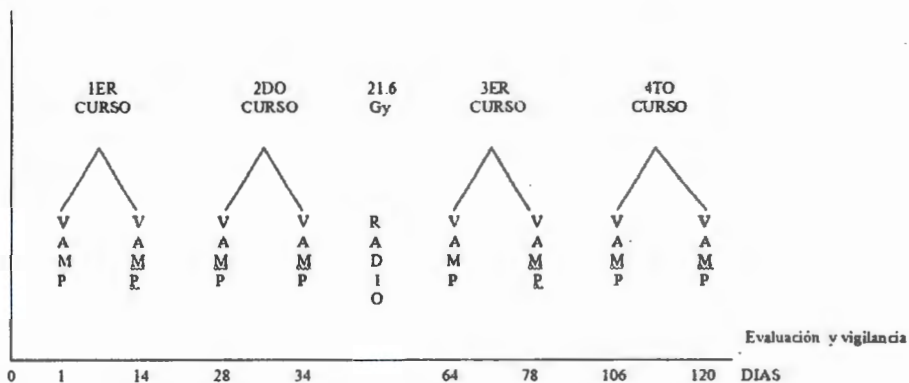


Fig. 8. Esquema terapéutico de la enfermedad de Hodgkin con quimioterapia y radioterapia para estadios favorables tratados en el Instituto Nacional de Pediatría

Anexo 3

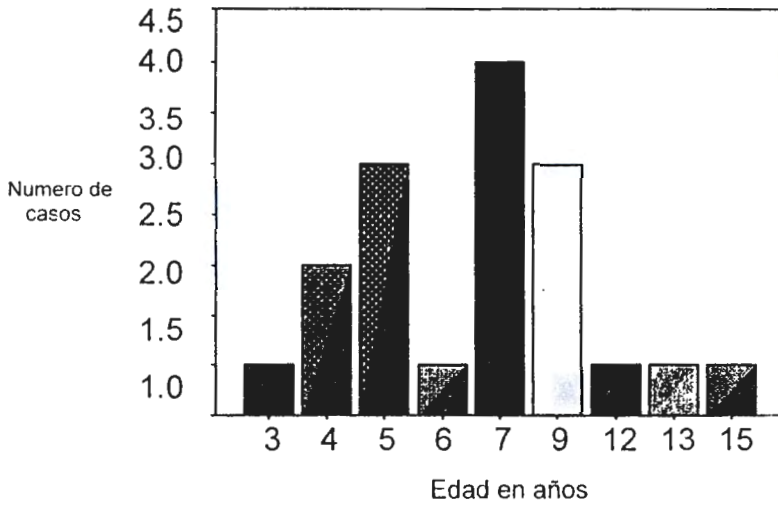


Fig. 9. Distribución por edad de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin favorable tratados con VAMP en el Instituto Nacional de Pediatría.

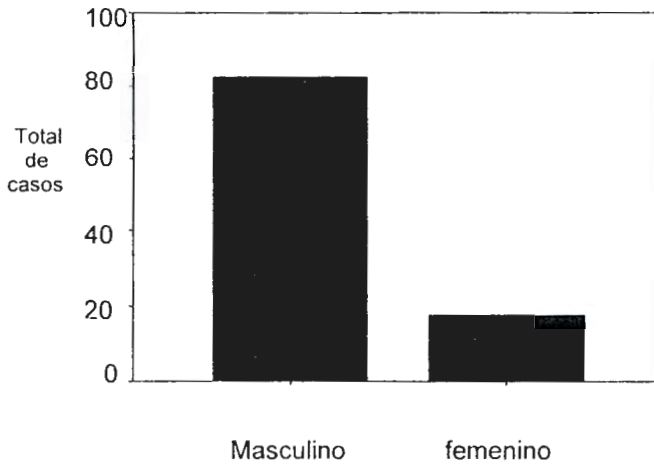


Fig. 10. Distribución por sexo de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin favorable tratados con VAMP en el Instituto Nacional de Pediatría.

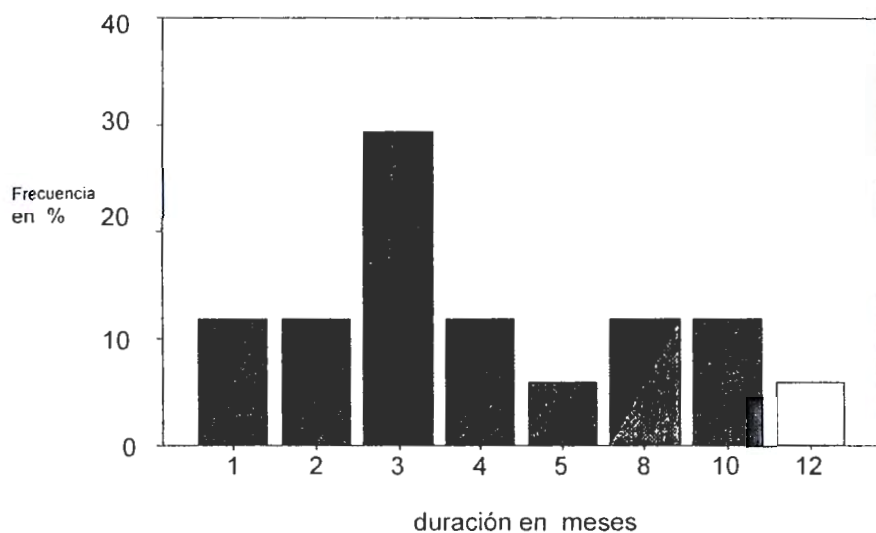


Fig. 11. Duración de los síntomas previo al diagnóstico de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin favorable tratados con VAMP en el Instituto Nacional de Pediatría.

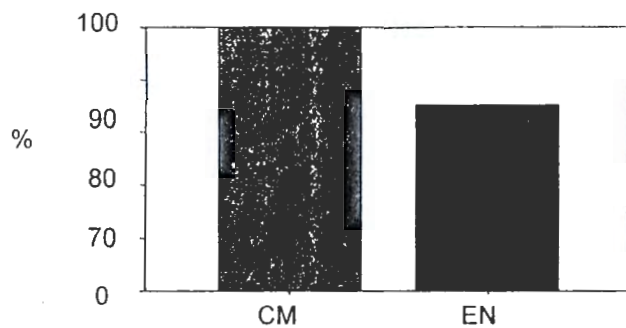


Fig. 12. Sobrevida Global por variedad.
CM (celularidad mixta), EN (esclerosis nodular).

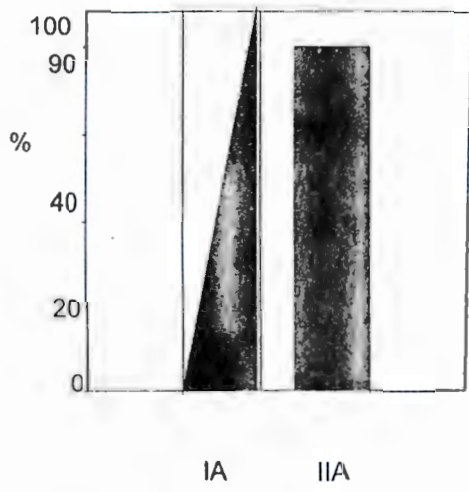


Fig. 13. Sobrevida global por estadio

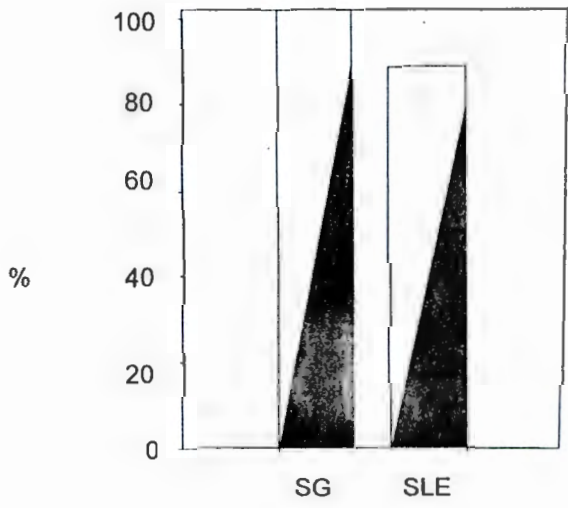


Fig. 14. Sobrevida Global (SG) y Sobrevida libre de evento (SLE).