

77
8762

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
24 83

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento Dpto. Farmacología,
Pediatria y Radiología
Facultad de Medicina
Aprobada con carácter de tesis el día 22-10-93
09-11-93
Sevilla 09 de Noviembre de 1993
EL DIRECTOR DEL DPTO.

El Jefe del Negociado de Tesis,

Alvaro Laffitte

Manuel Navarrete



ESTUDIO DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN



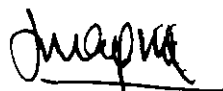
TESIS DOCTORAL
JOSE LUIS BAREA BEJARANO
Sevilla 1993.

JUAN RAMON ZARAGOZA RUBIRA, Catedrático
de Radiología y Medicina Física de la
Facultad de Medicina de Sevilla,

I N F O R M A

que el trabajo presentado por D. JOSE
LUIS BAREA BEJARANO, titulado: "Estudio
de los factores pronósticos en la enfer-
medad de Hodgkin", ha sido realizado
bajo mi dirección y reúne las condicio-
nes necesarias para optar al título de
Doctor.

Sevilla, 14 de octubre, 1993.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Juan Ramon', is written over a horizontal line. Below the line, there are several small, faint marks, possibly asterisks or dots.

AGRADECIMIENTOS:

A mis compañeros y amigos del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario "Virgen del Rocío" de Sevilla. los Drs José Andres Moreno Nogueira, Luis Iglesia Perez, Ana Casas Fernandez de Tejerina, Manuel Noguer Mediavilla, Alvaro Montaña Periañez, Elisa Calvo Garcia, Manuel Ruiz Borrego, por su apoyo en la dura tarea del control de los pacientes oncológicos.

Al Dr José Andres Moreno Nogueira por su constante colaboración y perseverancia porque este trabajo se halla hecho realidad.

Al Dr José Javier Sanchez Hernandez y al Pof. Miguel Gili por su colaboración y ayuda en el estudio estadístico.

Al Dr Felipe Borderas Naranjo por su inestimable ayuda en el estudio de las preparaciones histológicas.

Al Dr Alvaro Montaña Periañez por su colaboración en el trabajo informático.

A la D.U.E. Maria Angeles Garcia Carpintero Muñoz por su ayuda diaria.

Dedico ésta Tesis Doctoral a mis
hijas Maria del Mar y Paloma,
que son esperanza de futuro.

Esta Tesis Doctoral es fruto de mi constante trabajo diario, con los pacientes oncológicos, en el terreno de los Linfomas de Hodgkin (LH) y que me permite conocer la historia natural, el pronóstico y las diversas alternativas terapéuticas, por lo cual, me he animado, a escribir sobre ellos, para saber realmente qué está pasando con este tipo de enfermos y si estamos en el camino de obtener la curación, y si no es así, cuales son las pautas de investigación a plantearnos en el futuro.

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCION.....	1.
2.- PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL ESTUDIO.....	58.
3.- OBJETIVOS.....	61.
4.- MATERIAL Y METODOS.....	63.
5.- RESULTADOS.....	73.
6.- DISCUSIÓN.....	147.
7.- CONCLUSIONES.....	159.
8.- RESUMEN.....	164.
9.- BIBLIOGRAFIA.....	167.

I.- INTRODUCCIÓN.

1.- CARACTERÍSTICA CLÍNICO BIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

RECUERDO HISTÓRICO.

El primero que publico y trato 6 casos de tumor primario de los ganglios linfáticos y bazo fue Thomas Hodgkin en Enero de 1832 en el Guy's Hospital de Londres, proponiendo el concepto de malignidad de los elementos derivados del sistema inmune. (1) (2).

Treinta años mas tarde Samuel Wilks en 1865, le aplico el nombre de Enfermedad de Hodgkin, describiendo la Historia Natural, caracterizada por una progresión tumoral gradual a través de los linfáticos con eventual infiltración visceral hasta la muerte (2).

La Histología de la Enfermedad de Hodgkin (EH) fué descrita por Sternberg en 1898 y con mas amplios detalles por Dorothy Reed en 1902, identificando las células gigantes características de esta enfermedad. Ambos autores pensaron en el origen infeccioso de la enfermedad (1).

Pel y Epstein en 1887, describieron la fiebre periódica. Parker y Jackson, así como Fitzhugh y Speis, confirmaron la ausencia de respuesta a la tuberculina en presencia de tuberculosis en la Enfermedad de Hodgkin (EH) (3). La primera clasificación histopatológica surgió en 1947 por Jackson y Parker (3) y la moderna de Lukes y Butler fue adoptada sobre "Obstáculos en el control de la Enfermedad de Hodgkin" en 1966 en Rye, y que fue simplificada en 4 variedades histológicas, hasta que mas recientemente en 1979, el grupo germano en Kiel, redescubrió la importancia de la variante nodular del predominio linfocítico (4).

La primera clasificación por estadios útil, fué descrita por Peters y cols, dividiendo a los pacientes en tres categorías, que posteriormente fué modificada en la década de los 60, incluyendo una nueva categoría, el Estadio IV (5). Una ulterior modificación se efectuó en la Conferencia de Ann Arbor en 1971, que persiste hasta hoy (6).

Pusey en 1902, refirió por primera vez una serie de pacientes tratados con Radioterapia (RTP). Fue Gilbert en 1939, quien comenzó a establecer los principios de la Radioterapia, reconociendo la importancia de tratar todas las localizaciones, con la máxima extensión y dosis posible,

así como las localizaciones adyacentes, debido a la frecuencia de recidivas. Todos estos conceptos fueron definidos por Vera Peters entre los años 1940-50 en Toronto (4).

Pero los primeros estudios iniciales aleatorios prospectivos, fueron planificados desde 1962 a 1970 por la Universidad de Stanford, estableciendo programas terapéuticos sistémicos en cada grupo según estadios, instaurando en Julio de 1968, la laparatomía de rutina para la clasificación por estadios (7).

El empleo de la monoquimioterapia, se inicio a principio de la década de 1940, con Mostaza Nitrogenada y como experiencia a partir de los gases de Mostaza, empleados en la II Guerra Mundial, observando que producía efectos importantes sobre los tejidos hematopoyéticos y linfoides. Posteriormente se desarrolló un programa de drogas en el Instituto Nacional del Cáncer USA, en el que se añadían otros fármacos al arsenal terapéutico (3).

A partir de 1964 el grupo de De Vita y el Instituto Nacional del Cáncer USA (INC) diseñaron el programa MOPP para el tratamiento de la enfermedad avanzada y ya en 1967 se publicaron los primeros resultados informándose periódicamente durante 20 años por el INC (8) (9). Posteriormente al principio de la década de los 70 se desarrollaron nuevas combinaciones sin resistencia cruzada, para tratar a los pacientes que fracasaban con el esquema MOPP y es de gran interés la combinación referida por Santoro y cols, el programa ABVD (10).

Aunque desde entonces se han realizados progresos notables en el tratamiento de la enfermedad, nuestros conocimientos en la biología celular básica son limitados y el origen celular son aun investigados, así como las causas que producen el profundo déficit de inmunidad celular, que nos permitan tener nuevas opciones terapéuticas.

En un futuro podremos comprender la etiología, la citogenética y la inmunología, que nos permitan reducir los efectos secundarios de los tratamientos y aumentar las tasas de curabilidad.

EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOPATOGENIA.

Los estudios epidemiológicos han demostrado que la curva de incidencia según la edad y el sexo, está modificada por la raza, la nacionalidad y las condiciones socio-económicas. Pero de forma general persiste una distribución bimodal, con un pico hacia los 25 años y otro a los 50 y preferentemente en hombres (68-79% de los casos), sobre todo a base de éste segundo pico (11).

Se describen tres patrones epidemiológicos, determinados por las condiciones socio-económicas. El Modelo I con patrones histológicos mas agresivos, mayor incidencia en niños varones y áreas mas pobres. El Modelo III, con patrones histológicos menos agresivos, mayor incidencia en adultos jóvenes y áreas mas desarrolladas. El Modelo II con características intermedias entre los dos modelos anteriores (12).

Según la edad, el sexo, el área geográfica y las condiciones socio-económicas de los modelos anteriores, se concluye que exista una diferente distribución de tipos y subtipos histológicos. En países desarrollados la forma más frecuente es la Esclerosis Nodular (EN) entre un 52-72 %, seguida de la Celularidad Mixta (CM) entre un 16-29 %, Predominio Linfocítico (PL) 5-11 %, y la Depleción Linfocítica (DL) entre un 1-14 %. En países menos desarrollados la forma mas frecuente es la CM entre un 45-55 %, la DL entre 21-38 %, el PL con 8-10 %, y EN 2-8 % (13). La variedad EN incide mas en pacientes jóvenes, tanto mujeres como hombres, y la CM es mas común en hombres y en edades medias, y la forma PL es mas frecuente en varones (11) (14).

Dado el contexto clínico de fiebre, regresiones espontaneas, los aparentes brotes epidémicos y la distribución bimodal por edades, no es de extrañar que se atribuya a la Enfermedad de Hodgkin un origen infeccioso. Han sido infructuosa todas las investigaciones encaminadas a la búsqueda de un agente causal (15). Quedó demostrada la naturaleza tumoral de la enfermedad a partir de los trabajos de Kaplan y Gartner (16), aunque se conocen algunos datos para pensar en un origen infeccioso en las personas jóvenes, basados en estudios epidemiológicos (17).

No se ha demostrado una relación clara con el virus de Epstein Barr (12), aunque en un reciente estudio, existe una asociación entre los subtipos histológicos celularidad mixta y esclerosis nodular con el genoma

del virus de Epstein Barr (18). Estudios de caso-control serológicos múltiples, han encontrado títulos altamente significativos de anticuerpo (Ac) contra el antígeno (Ag) de la capsida del virus de Epstein Barr con Enfermedad de Hodgkin, sugestiva de activación viral (19).

Aunque la asociación del virus de Epstein Barr y la Enfermedad de Hodgkin han sido mantenida, desde hace mucho tiempo, la infección por virus de Epstein Barr puede ser consecuencia de un defecto inmune visto en pacientes con EH. Hay datos que demuestran que el genoma del virus de Epstein Barr es incorporado dentro del DNA del huésped en el 57 % de los pacientes con EH. Este genoma ha sido clonado, observándose que la incorporación ocurre antes que la transformación maligna. Este genoma está presente en un 20 % de las células malignas de la EH asociado al Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (AIDS) (20).

Se ha observado que el virus de Epstein Barr puede inducir la expresión de dos antígenos (designados como Ki-1/CD30 y Ki-24/CDw70) en células B y T periféricas, las cuales también han sido detectadas (21) y son restrictivas de las células de Reed-Stemberg. Esta expresión puede ser el resultado de la infección del virus de Epstein Barr en la célula de la enfermedad de Hodgkin (22).

Se han propuesto mecanismos por los cuales la estimulación antigénica crónica podría actuar en la patogénesis (22). Ésta hipótesis podría aclarar el gen y las alteraciones cromosómicas, reflejando los cambios genéticos y el defecto inmunológico que conlleva a la inadecuada producción de linfoquinas (11). Es posible que existan factores genéticos, ya que se ha encontrado mayor riesgo de contraer la enfermedad en hermanos de enfermos y que podrían estar relacionados con una deficiencia de linfocitos T. Se ha demostrado que existen tres Antígenos HLA asociados con la Enfermedad de Hodgkin: A1, B5, y B18 (23).

Los datos epidemiológicos y moleculares sugieren que una pequeña proporción de pacientes con EH, pueden desarrollarse a partir de Linfoma no Hodgkin foliculares. Aunque esto puede representar un proceso entre varios, que predisponen al desarrollo subsiguiente de la Enfermedad de Hodgkin (21).

HISTOPATOLOGIA.

El diagnóstico de ésta enfermedad solamente puede hacerse mediante el estudio microscópico y se basa en el hallazgo de una célula llamada de STERNBERG (CS) (23), y las variantes llamadas célula lacunar, célula linfocítico-histiocítica y células pleomorficas, tras la biopsia de un ganglio linfático y el estudio en un medio histológico apropiado (23).

No existe un fenotipo único, sino cuatro subgrupos mayores y una variedad de subtipos menores (24).

La célula de Sternberg es gigante, binucleada o multinucleada, abundante citoplasma ligeramente eosinofilo, con uno, dos o varios nucléolos grandes y largos y con un halo claro periférico y cromatina grumosa (25). A la célula de Sternberg mononucleada se le llama Célula de Hodgkin (CH) (24).

La célula Linfocítico-histiocítica (L-H) es de rasgos mas suaves, con membranas mas finas y nucléolos menos ostensibles, que aparecen en el tipo Predominio Linfocítico (26).

La célula lacunar, de gran tamaño y nucleo lobulado, con citoplasma muy claro y observada en el tipo esclerosis nodular. No se conoce la relación entre la célula de Sternberg y la célula lacunar (27).

La variante pleomórfica, sarcomatosa y anaplásica, ha sido descrita en casos de deplección linfocítica y son células con núcleos poliploide y nucléolos prominentes (24).

Inmunofenotípicamente esta generalmente aceptado que la célula de Sternberg es: Ki-1 + (CD), Leu M1 (CD15), HLA-DR + y que posee receptores para la Interleukina 2 (CD25). Sin embargo muestra negatividad para: Antígeno Comun Leucocitario (CD45), Antígeno de Células T, Antígeno de Células B y Antígeno monocítico-macrofágico-histiocítico (28).

La célula L-H (Linfocítico-histiocítica) y la célula de Sternberg, de la variedad nodular del tipo histológico predominio linfocítico (PL) manifiestan Antígeno B+ (29). En otros subgrupos histológicos han sido encontrados expresión para antígenos de células T y antígenos de células B y T o histiocíticos (30). Esto indica que el origen de la célula neoplasica en la Enfermedad de Hodgkin es de naturaleza heterogénea 31) (32).

El receptor de la IL-2 (Interleukina-2) se ha detectado en Linfomas B, foliculares nodulares difusos, así como en las células H (CH) y en la célula de Sternberh (CS), mediante anticuerpos monoclonales (33).

El Antígeno de Membrana Epitelial, se creyó que solamente lo expresaban las células epiteliales, pero se ha comprobado en la CS de la EH del predominio linfocítico tanto nodular como difuso (34).

El Anticuerpo LN1 aparte de expresarse en Linfocitos B y células epiteliales, también lo hace de forma constante en CS y en la célula H (CH) en el tipo predominio linfocítico y de forma irregular en la esclerosis nodular y en la celularidad mixta (35).

En síntesis si morfológicamente consideramos tres tipos de células de Sternberg, la L-H, la lacunar, y la clásica, inmunofenotípicamente parecen existir dos, la L-H, de naturaleza linfocitaria B y las otras dos de comportamiento parecido y que todavía no tienen una definición histogenética inequívoca (23).

Clasificaciones Histológicas.

En 1936 Rosenthal propuso la primera subclasificación histológica de la Enfermedad de Hodgkin en cuatro tipos, dependiendo del grado de afectación linfática (36).

Los sistemas de clasificación histológicas han ido progresando desde entonces (37) y se muestran en la Tabla I.

La clasificación clásica de Jackson y Parker, divide a la Enfermedad de Hodgkin en tres tipos, conocidos como paragranuloma, granuloma y sarcoma (38) basada mas en un medio histológico, que en las propias células neoplásicas (23).

En 1966 aparecen dos clasificaciones la de Lukes y Butler (39), y la de Rye, que es la que ha tenido una aceptación general y la que se ha seguido durante estos últimos años prácticamente en todo el mundo y que considera cuatro tipos: Predominio linfocítico (PL), Esclerosis Nodular (EN), Celularidad Mixta (CM) y Depleción Linfocítica (DL) (Tabla II) (40) (41).

Sin embargo, el subtipo de Esclerosis Nodular fue descrito por primera vez por Juan Varela Gil, en Agosto de 1931 en una comunicación presentada y leídas en las Jornadas Médicas de Vigo (23).



En la actualidad a causa de los estudios inmunohistoquímicos y a las características arquitecturales, se pueden expresar en cinco tipos histológicos, al redescubrir la importancia de la variante nodular en el subtipo predominio linfocítico (2).

1º.- Predominio Linfocítico (PL). Aparece en hombres jóvenes, sintomáticos, y representan el 5 % de los casos de EH, con escasas células de Sternberg, conocidas por células L-H, con núcleos lobulados, que se acompañan de las llamadas células momificadas y ocasionalmente células gigantes multinucleadas del tipo Warthin-Finkeldey, con ausencias de células inflamatorias, de fibrosis y de necrosis (Figura 1a y Figura 2b).

El cuadro descrito puede tener un crecimiento difuso (Tipo predominio linfocítico difuso) o, mas frecuentemente, nodular, que aparece en individuos alrededor de los 40 años, en ganglios cervicales y axilares (42).

Los estudios inmunofenotípicos han mostrado diferencias entre el predominio linfocítico nodular por una parte y el resto de los tipos histológicos por otra (43). Los nódulos se componen de linfocitos pequeños, donde aparecen las células L-H, que muestran afinidad a los marcadores de estirpe B, así como Ig G y una cadena ligera por célula. Las células atípicas del PL nodular expresan antígenos panleucocitarios, cadena J, LN-1, Leu M1 y Ki1 negativos (44), que son mas característicos de los otros tipos celulares (45). Ésto sugiere que la forma PL nodular puede estar mas relacionada con un Linfoma B y representar una entidad distinta.

2º.- Esclerosis Nodular (EN). Su diagnostico se basa en una triada histológica: células de Sternberg características, células lacunar y esclerosis colagena. La célula lacunar tiene nucleo polilobulado, con nucléolo pequeño, citoplasma abundante eosinofilo (46). La esclerosis es de tipo colageno, que rodea a los nódulos tumorales. La citologia dentro de los nódulos tumorales puede evidenciar subtipos de predominio linfocítico, de celularidad mixta que puede presentar necrosis focales y deplección linfocítica (Figura 2a y Figura 2b) (47).

Esta que hemos descrito es la esclerosis nodular tipo I (EN1) en contra de la esclerosis nodular tipo II (EN2), en la que muchos de los nódulos muestra una citologia de Deplección Linfocítica y abundantes células de Stergberg lacunares pleomórficas (48).

3º.- Celularidad Mixta (CM). Es un cuadro granulomatoso difuso,

con numerosas células de Stergber, con la existencia de leucocitos polimorfonucleares eosinófilos, en menor escala neutrofilos, plasmáticas y linfocitos (Figura 3) (2).

3º.- **Depleción Linfocítica (DL).** Las Células de Sternberg son tan abundantes, como escasos los linfocitos, con abundantes zonas de necrosis y fibrosis desordenadas. Se pueden encontrar dos formas:

- Reticular, compuesto preferentemente de células de Sternberg de aspecto sarcomatoso, sin fibrosis.

- Difusa, con componente celular disperso entre bandas de colageno acelulares que origina una imagen sinusal (Figura 4).

El diagnostico se debe hacer siempre mediante biopsia para poder definir el tipo histológico. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) puede tener un papel en el diagnóstico de alguna recidiva (3).

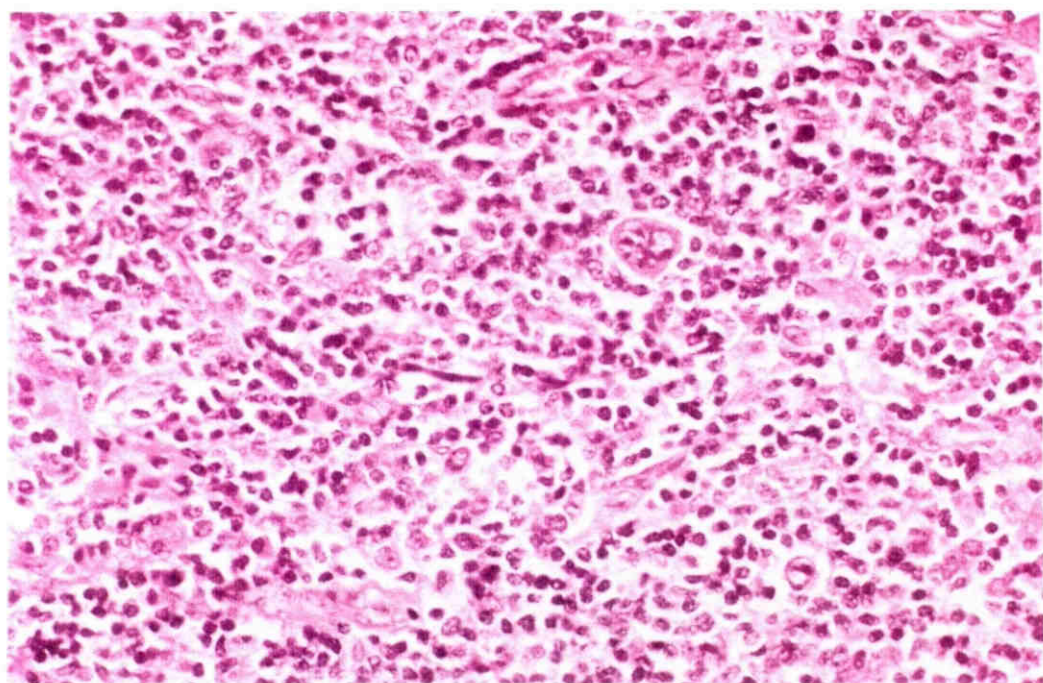


Figura 1a. Predominio Linfocítico.

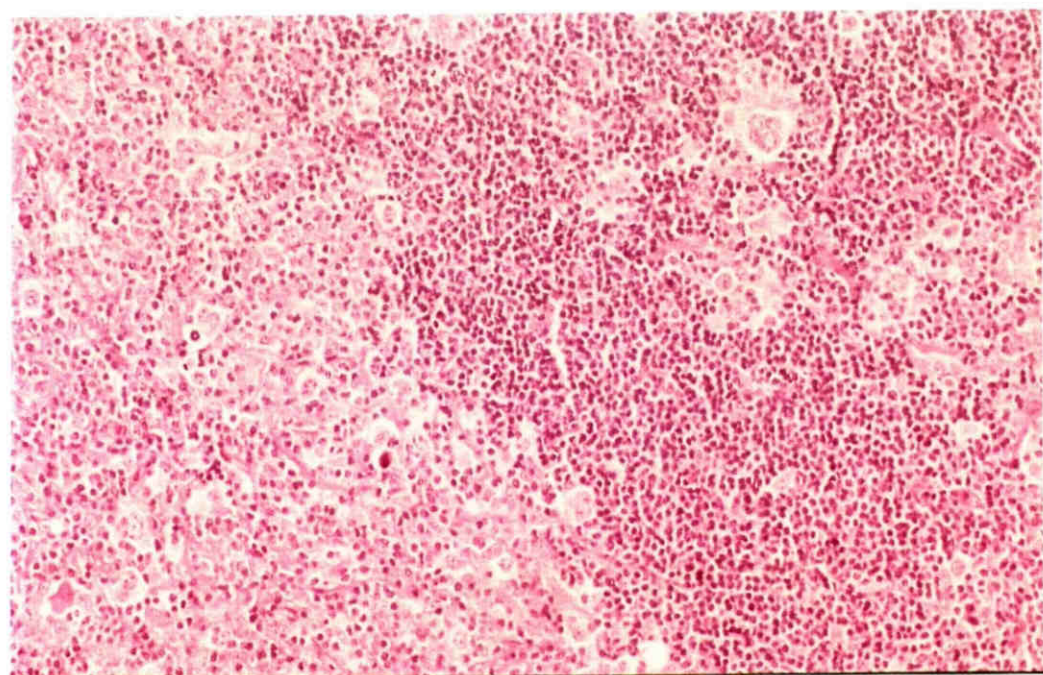


Figura 1b. Predominio histiocítico.

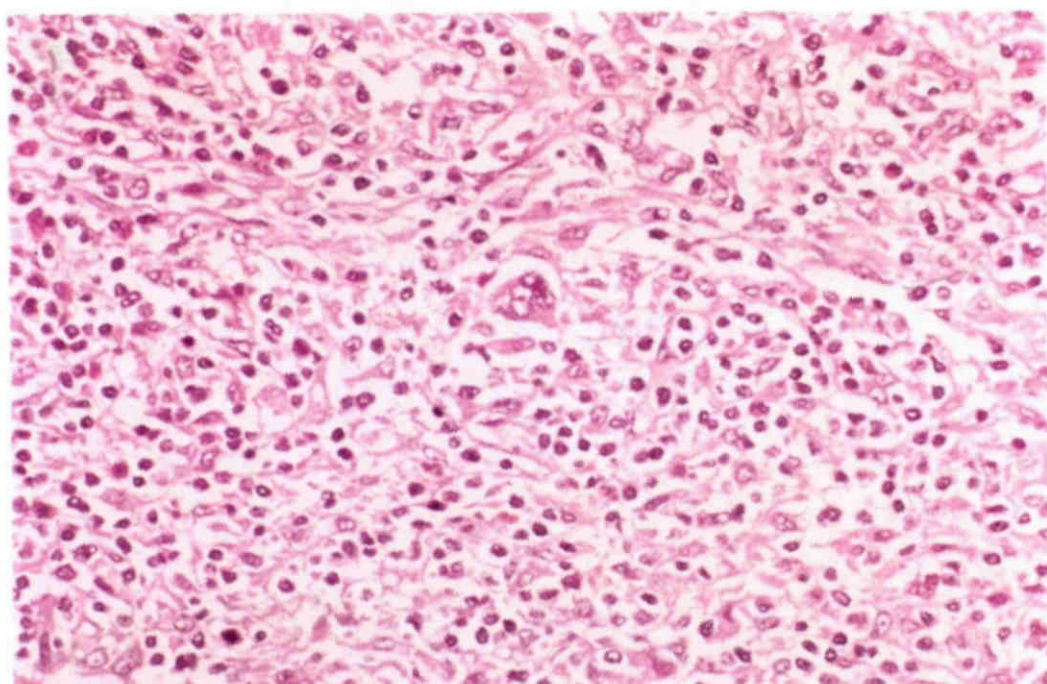


Figura 2a. Esclerosis nodular.

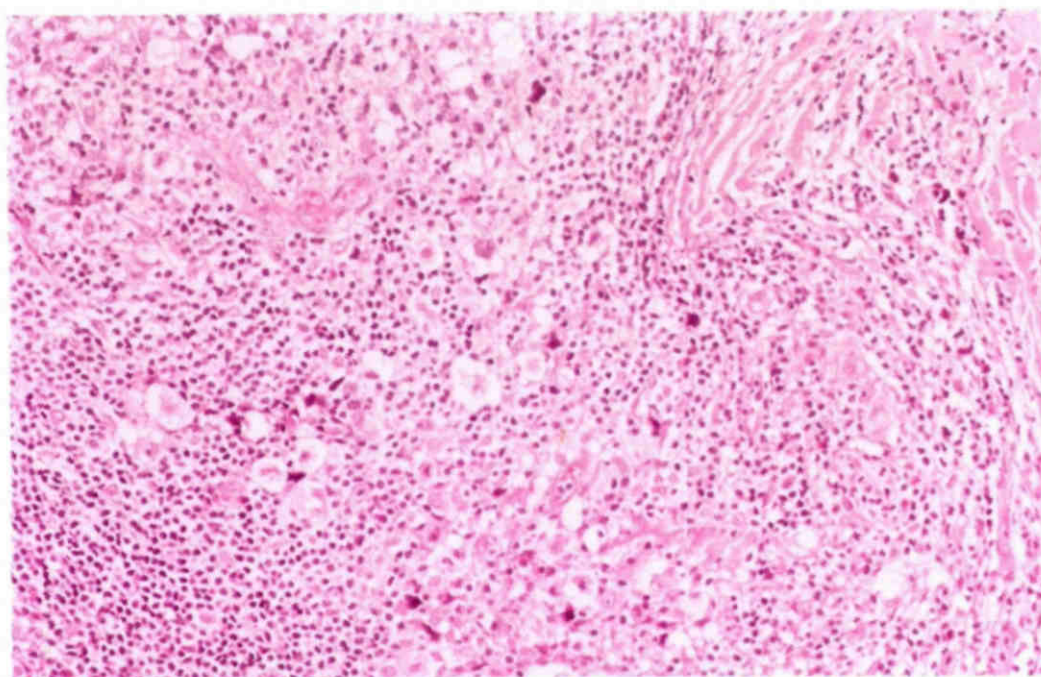


Figura 2b. Esclerosis nodular.

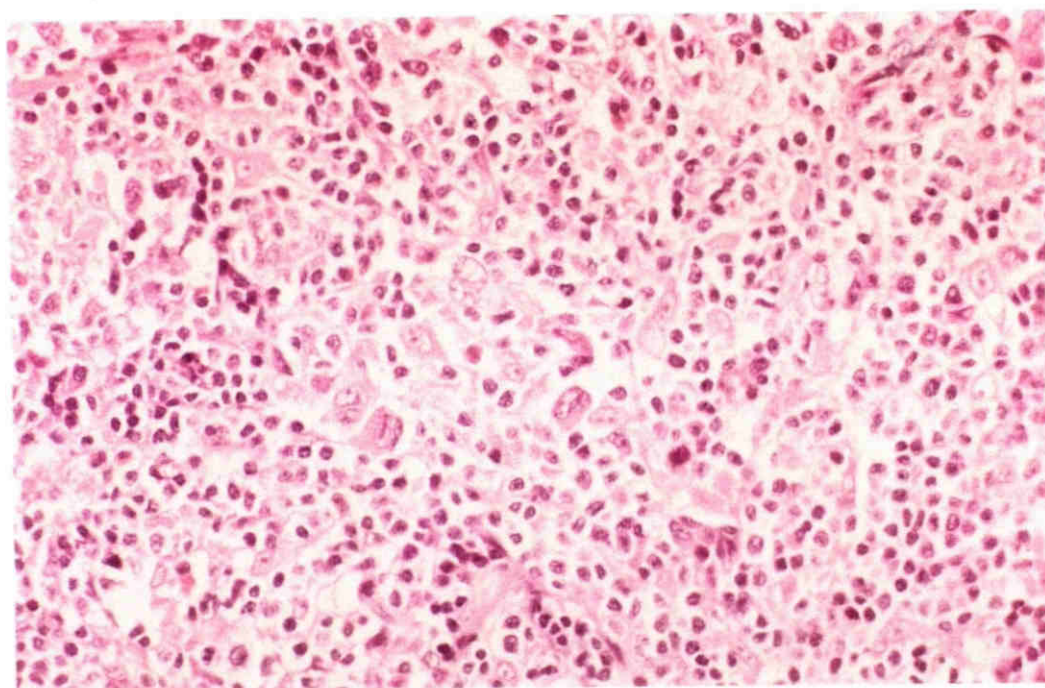


Figura 3. Celularidad mixta.

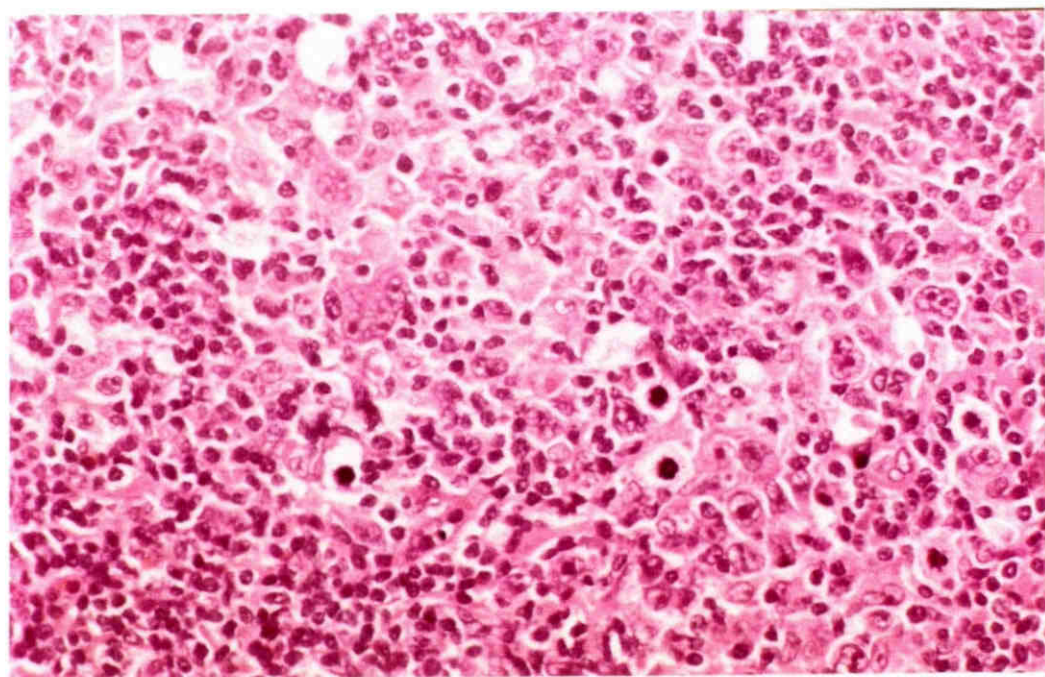


Figura 4. Deplecion lifocítica.

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

SUBTIPO.	PATRON.	DESCRIPCION.
<p>Predominio Linfocítico. (PL)</p>	<p>Difuso</p>	<p>Abundantes linfocitos y, dispersamente granulocitos y células plasmáticas . Ocasionales células de RS. No fibrosis</p>
<p>Esclerosis Nodular. (EN)</p>	<p>Nodular</p>	<p>Nodularidad debida a bandas de colageno birefringente. Moderado numero de linfocitos, plasmáticas y granulocitos. Células de RS lacunar</p>
<p>Celularidad Mixta (CM)</p>	<p>Difuso</p>	<p>Moderado numero de linfocitos, células plasmáticas y granulocitos. Células de RS fácilmente identificables.</p>
<p>Depleción Linfocítica (DL)</p>	<p>Difuso</p>	<p>Células estromales y linfocitos escasos y reemplazados por fibrosis. abundantes células de RS grandes.</p>

Tabla 2.

EVOLUCIÓN DE LAS CLASIFICACIONES HISTOLOGICAS.

JACKSON-PARKER. 1947.	LUKES-BUTLER. 1966.	RYE. 1966.	POPPEMA-LENNERT. 1979.
Paragranuloma	Linfocítico y/o histiocítico -Nodular -Difuso	PL	Paragranulom Nodular Paragranuloma Difuso Predominio Linfocítico
Granuloma	Esclerosis nodular	EN	Esclerosis Nodular
	Mixto	CM	Celularidad Mixta
Sarcoma	Fibrosis difusa Reticular	DL	Depleción Linfocítica

Tabla 1.

TEORÍAS SOBRE EL ORIGEN CELULAR.

El origen preciso de la célula de R-S en la EH es desconocido. La función de la célula de R-S como presentadora de antígenos y accesoria en la proliferación de linfocitos T inducida por mitógenos que presentan propiedades comunes con las células dendríticas y los linfocitos ativados (49).

Basados en técnicas especiales han sido argumentado distintos orígenes de la célula de R-S, que podría originarse de linfocitos T y B, de Monocitos y Macrófagos, de la célula reticular interdigitada, de la célula reticular dendrítica o de los precursores granulocíticos (50).

Análisis morfológicos de los ganglios linfáticos de la EH, revelan similitud ultraestructural entre las células de R-S y los linfocitos B y la célula reticular interdigitada (51). Durante mucho tiempo se consideró que éste podría ser el origen de la célula de R-S y de la célula H porque contenían antígenos HLA-DR y anti-Lu M1 (CD15), estearasa no específico y fosfatasa acida (51) (52) (53).

Otros investigadores sugieren que la célula de R-S y la célula H provienen de las líneas celulares monocitos-macrofagas (23) (50), basado en la similitud de expresión de la positividad para alfa-1 antitripsina, alfa-1 antiquimiotripsina, estearasa no específica, fosfatasa acida, y en su expresión variable del receptor C3 y Fc (54).

Otras hipótesis sugieren que las células de R-S y las células H pueden representar células granulocíticas sobre la base de su positividad de Leu-M1 (55).

En otros estudios aceptan el concepto de origen linfocítico de la célula de R-S. Estos expresan marcadores de superficie típicos de los linfocitos T y B (53) (55). Especímenes de ganglios linfáticos de pacientes con EH revelan la presencia de la célula de R-S que reaccionan con Anticuerpos Pan B (53) (56) y han sido visto predominantemente en el predominio linfocítico. Otros estudios han encontrado inmunoglobulinas intracitoplasmáticas como otra evidencia de su origen linfoide (49). La presencia de receptores IL-2, antígeno HLA-DR, refuerza la teoría del origen linfoide de la EH.

Linfocitos T activados, se han visto que reaccionan con Anticuerpos monoclonales Ant-Leu-M1, los cuales son típicos de las células de R-S y de todos los tipos histológicos de la EH, excepto del predominio linfocítico (49).

CARACTERÍSTICAS DE LA INMUNIDAD.

Los pacientes con Enfermedad de Hodgkin no tratados, en cualquier estadio clínico, presentan un defecto inmunológico caracterizado por una marcada reducción de la función de la inmunidad celular sin afectación importante de la inmunidad humoral (58).

El defecto de la inmunidad celular es manifestado por:

-hipersensibilidad retardada disminuida

-disminución de la formación de rosetas E

-reducción de la proliferación de células T, seguida de una activación por mitógenos, tales como phitohemaglutinina (PHA), Pokeweed mitógenos y Coenzima A (Con A) (59) (60).

Como consecuencia de esto se observa una mayor incidencia de infecciones por patógenos oportunistas como hongos, virus (Herpes simple, Varicella Zoster, Citomegalovirus, Epstein Barr) y Tuberculosis.

Todas estas alteraciones de la inmunidad celular persisten durante mucho tiempo, independientemente de la situación de la enfermedad (49).

Estas anomalías inmunológicas se atribuyen a una reducción de los linfocitos T (59), alteraciones de la relación T helper/T supresora y presencia de los inhibidores circulantes como las prostaglandinas (PGE). Este déficit T se ha comprobado que es funcional y no cuantitativo (61).

Investigaciones recientes con anticuerpos monoclonales, han mostrado que la relación de células T (T-helper hacia T-citotóxico/supresor) es normal en sangre periférica. Los linfocitos T circulantes están significativamente reducidos, solo en los pacientes con síntomas B, a pesar de la presencia de inmunidad celular anormal en todos los pacientes (62). También son normales los linfocitos B circulantes, monocitos y células T activadas productora de antígenos HLA-DR (60).

El defecto de la inmunidad celular suele ser secundario a una sensibilidad aumentada de las células T efectoras a los monocitos supresores y células T-supresoras (60) (61) (63).

El mecanismo puede estar relacionado con un defecto de la producción de interleukina-2. Receptores circulantes solubles de IL-2 están presente en exceso en los pacientes con EH cuando se comparan con los niveles normales. Estos receptores mantienen la sensibilidad de unirse a la IL-2 y por eso pueden interferir en la estimulación dependiente de IL-2 de los Linfocitos T y células Natural-Killer (CNK) (64). Esto confirma la presencia de receptores de IL-2 funcionales en la EH. Niveles bajos de IL-2 en suero en pacientes con EH, se correlaciona con un buen pronóstico (61) (63).

El defecto de la producción de IL-2 puede producirse por varias causas a saber:

-La síntesis de IL-2 puede estar disminuida por alteraciones genéticas en las células productoras o supresión en la transcripción de los genes.

-Refractariedad de las células productoras de IL-2 a la IL-1.

-Efecto supresor de otras células como los monocitos y células T-supresoras (62).

La producción de IL-1 es normal en la enfermedad de Hodgkin (61).

CITOGENETICA.

Un número de anomalías citogenéticas específicas han sido reconocidas en la EH. La detección de una de estas anomalías puede ser de gran ayuda, para establecer un diagnóstico correcto y puede ofrecer información sobre la importancia pronóstica (21)

Más recientemente, los análisis moleculares de las anomalías cromosómicas, nos pueden ofrecer importante información sobre la patogénesis del tumor. Estas anomalías cromosómicas incluyen anomalías estructurales, tales como traslocación y delección, así como anomalías numéricas (65).

La frecuencia de las anomalías cromosómicas en la Enfermedad de Hodgkin varía según los estudios (rango entre el 22 al 85 %) y dependiendo del subtipo histológico, entre el 75 % para la esclerosis nodular y un 42 % para el predominio linfocítico (66).

Anomalías cromosómicas numéricas más característica de la EH es la aneuploidia (100 %) con hiperdiploidia (75%), según revelan varios estudios, aunque en menor frecuencia se dan pseudodiploidia y en menor frecuencia aun la hipodiploidia (67). Estos análisis revelan ganancias de cromosomas 5, 2, 1, 12 y 21 y que frecuentemente son triplicados. El más común cambio numérico, afectó a la ganancia del cromosoma 5 y los más infrecuentes fueron los cromosomas 1, 4, 12 y el cromosoma X (65).

Anomalías Estructurales se observan en más del 60 % de los pacientes estudiados. La mayoría de estas anomalías fueron

traslocaciones y deleciones. El mas común reagrupamiento estructural observado fue en el cromosoma 1 (1p y 1q) y le siguieron el 11p, 11q, 6q, 14q (68). En menos ocasiones se describieron perdida de cromosomas. No se conoce la correlación con los distintos patrones histológicos de la enfermedad (2).

Los estudios sobre grande series pueden aportar mas datos para evaluar mejor las anormalidades numéricas y estructurales (65).

La influencia de los Oncogenes es desconocida. Se han detectado niveles altos de la proteína c-myc en el núcleo de las células de R-S y en los linfocitos e histiocitos que la rodean. También se ha demostrado activación del Oncogen n-ras en dos casos (66).

La significación pronóstica de las anormalidades citogenéticas en la EH, aun no están claras; sin embargo los resultados preliminares sugieren que el cariotipo puede tener importancia pronóstica en esta enfermedad. La correlación de los modelos citogenéticos, con las características clínicas y morfológicas seria esencial para evaluar el significado clínico y biológico de las anormalidades cromosómicas en la Enfermedad de Hodgkin (65).

La interacción humoral de las células de la EH con las células inmunocompetentes vía citokinas, es la clave para entender la patofisiología de la enfermedad. Examinando las reacciones sistémicas y locales producidas por las células de la Enfermedad de Hodgkin, en el huésped del organismo, estas deben interferir directamente a través de células accesorias, con el sistema inmune a través de mediadores. Algunos aspectos de la biología de la EH, sugieren injerencia de citokinas especificas (70).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DIAGNOSTICO DE EXTENSIÓN.

El 85-90 % de las formas de comienzo de la Enfermedad de Hodgkin son estrictamente ganglionares y comienzan en un territorio ganglionar (63) y pueden producir dolor local como primer signo y síntoma (71). La distribución ganglionar es axial (centrípeta), contigua, mientras que las zonas distantes raramente se afectan (72). La linfadenopatía cervical y/o supraclavicular aparece en mas del 70 % de los pacientes; con menor frecuencia se afecta el mediastino y los ganglios axilares e inguinales (Tabla 3) (73).

La linfadenopatía supraclavicular izquierda se asocia más frecuentemente con la afectación abdominal que la linfadenopatía derecha. El mediastino anterior es la localización principal en la esclerosis nodular (72).

La afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales, se produce en las fases tardías de la EH supradiaphragmática, y después de la afectación esplénica, del hilio esplénico y de los ganglios celiacos. También se afectan precozmente en las presentaciones inguinales. Es poco frecuente (10%) que exista inicialmente enfermedad infradiaphragmática sin lesión a otros niveles. Se observa en varones y con tipo histológico celularidad mixta y deplección linfocítica (Tabla 4) (71).

GANGLIOS LINFÁTICOS AFECTADOS EN LA EH AL DIAGNOSTICO

Latero-cervicales derechos.....	55-60 %
Latero-cervicales izquierdos.....	60-70 %
Mediastínicos.....	60-65 %
Axilares.....	20-25 %
Hiliares.....	10-25 %
Para-aorticos.....	25-35 %
Iliacos.....	10-15 %
Inguinales y Femorales.....	5-15 %
Mesentericos.....	1 %
Hilio esplénico, Celiacos, Portales	10-20 %

Tabla 3. (Tomada de Selby) (71).

Para valorar la extensión de la infiltración mediastínica se emplea la relación MTR (cociente entre el máximo diámetro transversal de la masa mediastínica y el diámetro transversal torácico a nivel de T5-T6) o, simplemente, el diámetro horizontal de la masa en centímetros. Se considera que existe una gran afectación mediastínica cuando el MTR es superior a 0,33 o la masa mide más de 7,5 cms (74).

La presentación extraganglionar es bastante rara (<5%). Puede tratarse de un síndrome de compresión medular por afectación ósea vertebral, de un cuadro icterico por afectación hepática, de una pancitopenia por desplazamiento medular etc (71).

La enfermedad extraganglionar se puede encontrar en el bazo (35%), pulmones (13%), huesos (7%), hígado (3%), médula ósea (3%), tejido celular subcutáneo (2%) y otros (4%) (75).

Aproximadamente, un tercio de los enfermos tienen síntomas generales, como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso o prurito (71) y de forma global, un 30 % tienen fiebre al diagnóstico, siendo los mecanismos implicados de origen desconocido, aunque parece ser que es producido por la IL-1 (76) (77).

De patogénesis igualmente desconocida es el prurito y puede per sé, cuando es severo, implicar un peor pronóstico (78).

El interés de la clínica general estriba en su asociación con estadios más avanzados, con histologías de peor pronóstico (CM y DL) y con afectación de la Médula Ósea (Tabla 4) (79).

Patrón de Diseminación.

En la mayoría de los casos (85-90%) comienza en un territorio ganglionar único (63) y que la diseminación ocurre por contigüidad de un área ganglionar a otra a través de los linfáticos.

La Esclerosis Nodular suele pasar por alto el mediastino y la enfermedad aparece en cuello y en la parte superior del abdomen (salto mediastínico) (79). La diseminación hematogena es tardía y característica de la Depleción Linfocítica (80).

La mayor parte de las veces el origen es supradiaphragmático y la extensión a cavidad abdominal sería a través del conducto torácico, en dirección contraria al torrente linfático. La afectación esplénica sería a través de los ganglios linfáticos para-aórticos y la afectación hepática, vía porta, tras la colonización del bazo (63). La teoría de Smithers postula que la infiltración del bazo sería por vía hematogena y considera posible el origen multicéntrico de la enfermedad (81).

Atendiendo a modelos estadísticos de grandes series de pacientes, se ha podido establecer, con bastante precisión, las vías de diseminación linfática. La Escuela Francesa del Hospital de San Luis ha señalado las vías de diseminación más probables en las principales formas de presentación (73):

1.- Localización inicial cervical con extensión a fosas supraclaviculares y axilas con mediastino indemne.

2.- Localización inicial axilar con extensión principal a territorios cervico-supraclaviculares homolaterales.

3.- Localización inicial mediastinica con extensión supraclavicular bilateral, que suele ser la afectación diagnóstica.

4.- Afectación inicial infradiafragmatica (cadenas inguinales, ilíacas y lumbo-aorticas) con progresión hacia los territorios supraclaviculares y axilares, salvando el mediastino.

Localizaciones de la Enfermedad Extraganglionar.

Pueden afectar por orden de importancia:

El Bazo. La predicción clínica de la afectación esplénica, mediante examen físico o métodos radiológicos no es nada fiable, ya que tras Laparotomía en el 50% de los casos serían normales histológicamente, y al menos en el 25 % de bazos clínicamente no afectados, tendrían oculta una Enfermedad de Hodgkin (72).

La afectación de los ganglios para-aorticos, va asociada a una mayor probabilidad de enfermedad esplénica. Normalmente va asociado al tipo histológico celularidad mixta y a varones (71) (72).

Cuando el **Higado** esta afectado, el bazo casi siempre está infiltrado. Su incidencia varia de unas series a otras, con un rango entre el 3-25 % (82). El diagnóstico suele ser difícil por la falta de correlación entre los estudios complementarios y el tamaño y casi siempre requiere la biopsia. Cuando hay importante afectación ganglionar , hiliar, se asocia a una ictericia colostática en ausencia de infiltración esplénica (83)

Pulmones. La afectación de los ganglios mediastinicos, precede a la afectación hiliar, y ésta por contigüidad directa, a la afectación pulmonar, así como también por diseminacion hematogena (según las series varia entre un 10-40 %). Es mas frecuente en la esclerosis nodular (72).

Se pueden producir nódulos irregulares y/o intersticiales, o incluso infiltrados lobulares. La única sitomatologia suele ser la tos (84).

Se ha observado con mayor frecuencia en mujeres y de localización en campos superiores. La asociación con síntomas B,

bilateralidad de las lesiones o longevidad son factores de mal pronóstico (85).

El **Derrame Pleural**, puede obedecer a invasión tumoral de la pleura o a obstrucción del drenaje linfático por enfermedad del mediastino (72).

En la **Afectación Pericardica**, rara vez produce taponamiento cardíaco y va asociada a infiltración ganglionar del ángulo cardio-frénico y se observa en recaídas tras Radioterapia tipo Mantle (2%) (72).

Los pacientes en fases avanzadas, con síntomas sistémicos e histología CM o DL, tienen un riesgo superior a tener afectada la **Médula Ósea**. Su incidencia oscila entre un 5-15 % según las series. Es obligatorio realizar una biopsia, ya que el aspirado es insuficiente (86).

La incidencia de **Afectación Ósea** oscila entre un 5-15 % y puede verse como lesión lítica, blástica o mixta, y puede resultar de extensión directa por contigüidad de una masa adenopática, o por diseminación hematológica.

La localización más frecuente es la Vertebral (65 %), seguida de la Pelvis (37 %), Costilla (20 %) y Craneo (20 %) (87).

La **afectación Cutánea y de Tejidos Blandos** es rara y tardía, en forma de nódulos, que suelen deberse a infiltración linfática retrógrada. De esta forma se explica también la afectación mamaria y de pared torácica descrita por algunos (88).

La **Afectación del Sistema Nervioso Central** es poco común y suele afectar a estructuras de la línea media y base del craneo; presentan un mal pronóstico. En casos aislados se ha descrito enfermedad leptomeningea (89).

El **Síndrome de Vena Cava Superior** es muy raro, y está más asociado a los LNH (72).

El **Síndrome de Compresión Medular** puede ser producido por extensión de la enfermedad ganglionar a través de los agujeros intervertebrales y puede estar o no asociado a lesión ósea (71).

Alteraciones Analíticas.

Las más frecuentemente asociadas a la EH son fundamentalmente hematológicas y bioquímicas.

La **Anemia** es de causa multifactorial: por bloqueo en la utilización del hierro, por hemodilución, y por afectación de Médula Ósea etc. La Anemia Hemolítica Autoinmune suele asociarse a enfermedad avanzada (83).

La **Leucocitosis** se encuentra en el 25 % de los pacientes, con **Linfopenia** (20 % de los casos) fundamentalmente en edades avanzadas. La **Neutropenia** es excepcional y casi siempre autoinmune (71).

La **Velocidad de Sedimentación Globular** también se asocia a enfermedad avanzada y en el 30 % de los casos es superior a 30 mm/h (71).

Las **alteraciones Bioquímicas** que se pueden encontrar son alteraciones de la función hepática (asociada a infiltración hepática), hiperuricemia, hipouricemia, hipercalcemia, etc (83).

SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS.

Es el determinante mas crítico para el pronóstico y el tratamiento (92).

La primera clasificación clínica por estadios fue descrita por Peters en 1950, proponiendo tres estadios, según el grado de afectación ganglionar y extraganglionar (91).

Posteriormente en Abril de 1971 en Ann Arbor, Michigan, se analizó la etapa de extensión de la enfermedad y generó la ya aceptada internacionalmente **Clasificación de ANN ARBOR** (Tabla 5) (90). Está basada en la distribución de la afectación linfática con respecto al diafragma, representando la afectación de órganos, estadios avanzados. No tiene en cuenta el diámetro del tumor, su localización etc (93), por lo que en 1989 se realizó una **Reunión en COTSWOLDS**, Inglaterra, en la que se revisó la clasificación de Ann Arbor y se propusieron algunas modificaciones (91).

1.- Incorporación del sufijo "x" para denominar la presencia de gran masa tumoral, que se define por un diámetro máximo de 10 cms en abdomen o ganglios periféricos, o, bien, masa mediastínica que ocupa mas de un

tercio del diámetro torácico medido a nivel de T5/T6.

2.- Subdivisión del Estadio III en III-1 y III-2 como describió Desser (94):

III-1: Infiltración de ganglios celiacos, portales e hilio esplénicos.

III-2: Invasión de ganglios para-aorticos, ilíacos o mesentericos.

3.- Señalar el numero de áreas afectas mediante un sufijo numérico.

Así se definió el Estadio Clínico (EC), y que a su vez se subdivide en A o B según la presencia o ausencia de síntomas, obtenidas a través de la biopsia inicial, la historia clínica, el examen físico, el estudio de laboratorio y el examen radiológico, y el Estadio Patológico (EP), que incluye además información histopatológica obtenida por medio de la biopsia de Médula ósea, la Laparotomía o la Laparoscopia (92)

La distribución por estadios encontradas en las diferentes series, varia, quizás, por las característica diferentes de las poblaciones, pero también por utilizar diferentes exploraciones complementarias para la determinación del Estadio (93).

En la siguiente tabla (Tabla 6) se exponen las distribuciones por estadios, referidas por la Universidad de Stanford y U.S. National Survey (93).

	U. STANFORD.	U.S.N.S.
ESTADIO I	17 %	20 %
ESTADIO II	47 %	26 %
ESTADIO III	30 %	20 %
ESTADIO IV	11 %	13 %

Tabla 6.

Las recomendaciones para el estadiaje figuran en la Tabla 7. La Linfografía es uno de los procederes mejores para detectar la presencia de afectación retroperitoneal, pero se ha sustituido por la TAC, aunque ésta nos informa sólo del diámetro ganglionar y no de la arquitectura interna. En un reciente informe de la Universidad de Stanford, comparando ambas técnicas, la linfografía y la TAC, y la sensibilidad fue del 100 % versus 86 % y la precisión total del 91 % versus 82 % respectivamente (95).

La Laparotomía como estudio de extensión no debe ser usada de forma rutinaria en los Estadios I y II (90). Puede ser abandonada completamente si en el estadio clínico, tanto la linfografía como la TAC de abdomen no demuestran signos de enfermedad, o el régimen de tratamiento posterior, incluye tratamiento estándar del bazo con quimioterapia o radioterapia (Tabla 8) (98).

El estadiaje debe realizarse no solo en la fase preterapéutica, si no también en la fase post-terapéutica (92), con biopsias de adenopatías residuales (93). Para el estudio de masas mediastínicas residuales es muy útil la gammagrafía con Galio (67), no siendo conveniente la toracotomía, ya que sólo un 18 % de pacientes con masas residuales mediastínicas recaen (96) (97).

En la Reunión de Cotswolds se evaluó también, las definiciones de respuestas al tratamiento y su documentación (91). La introducción de técnicas de imagen capaces de detectar pequeñas anormalidades ha llevado a redefinir el termino **remisión Completa (RC)**. Se acepta un nuevo termino, **Respuesta Completa incierta o no confirmada (RCu)**, para aquellos casos en los que persiste una pequeña masa residual en las exploraciones radiológicas.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS LH

PREDOMINIO LINFOCÍTICO (PL)	ESCLEROSIS NODULAR (EN)
<p>Frecuencia: 5-10 % Preferentemente hombres jóvenes (20-40 a), generalmente asintomáticos. El subtipo nodular aparece en individuos alrededor de 40 a y afecta preferentemente a ganglios cervicales y axilares. Presentación frecuente de adenopatías cervicales aislada. Frecuentemente en Estadios I y II A.</p>	<p>Frecuencia: 60-75 %. Preferentemente en el sexo femenino y personas jóvenes (15-40 a). Se trata de una forma indolente de la enfermedad. De localización mediastínica grande, considerada como enfermedad regional al estar localizada preferentemente en la parte superior del torax. En Esta I, II y III A o B.</p>
CELULARIDAD MIXTA (CM)	DEPLECIÓN LINFOCÍTICA (DL)
<p>Frecuencia: 20-35 % Ligeramente mas común en hombres. Edad: 30-50 a. Se asocia a menudo a síntomas sistémicos. Localización preferentemente infradiafragmática, con frecuente afectación de bazo. Frecuentemente diagnosticada en estadios II-III, pero puede incidir en todos los estadios.</p>	<p>Frecuencia: 2-5 % Preferentemente hombres mayores (40-50 a). Se acompaña de síntomas B. Localización preferentemente infradiafragmática (Ganglios retroperitoneales). Frecuente pancitopenia, hepatoesplenomegalia y diseminación hematogena tardía. Frecuentemente en Estadios III y IV B.</p>

Tabla 4.

CLASIFICACION POR ESTADIOS DE ANN ARBOR.

EATADIO.	DEFINICION.
I.	Afectación de una sola región ganglionar (I) o de un solo órgano o región extraganglionar (IE).
II.	Afectación de dos o mas regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de una región u órgano extraganglionar y una o mas regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (II E). Se recomienda indicar numero de regiones o áreas regionales afectadas (p. e II 3). Puede incluirse el bazo (IIS), (IIEB).
III.	Afectación de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III), puede incluir afectación localizada de una región u órgano extraganglionar (III E). puede incluir Bazo (III S) o ambos (III SE).
IV.	Afectación diseminada o difusa de un o mas órganos o tejidos extraganglionares, con o sin afectación ganglionar. Identificar los sitios afectos por las letras representativas.

Se recomienda además:

- "A" Ausencia de Síntomas Sistémicos
- "B" Presencia de Síntomas Sistémicos.*

* Perdida de peso de mas del 10 % en los últimos 6 meses y /o fiebre inexplicada de mas de 38 ° C y/o sudoración nocturna.

Patología extralinfática confirmada viene definida por la subscripción: H (Higado), S (Bazo), L (Pulmón), M (Médula Ósea), O (Ósea), D (Piel).

Tabla 5.

PROCEDERES PARA EL ESTADIAJE DE LOS LH.

PROCEDER.	INDICACION.	RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO.
H. Clínica	A todos los pacientes	Fiebre inexplicada, sudoración nocturna. Perdida de peso mas 10%,
E. Física	A todos los pacientes	Áreas ganglionares y extraganglionares afectas. Roce pericardico. Derrame pleural. Hepatoesplenomegalia etc.
Rx Torax	A todos los pacientes	Afectación mediastínica, hiliar, pericárdica, pleural y pulmonar.
Linfografía	A todos los pacientes	Periaórticos, iliacos, comunes-externos y femorales
TAC Torax	Sospecha afectacion	Confirmar afectación mediastínica, hiliar o pulmonar.
TAC/ECO Abdomen	A todos los pacientes	Afectación de hígado, bazo etc.
Gamm. Ósea	Paciente sintomático.	Afectacion ósea (Correlación radiológica).
Biopsia M.O.	A todos los pacientes	Afectación de la M.O.
Estudio de Laborato.	A todos los pacientes	Anemia, V. de S.G., Leucocitosis, linfopenia, albumina etc...
Laparotomia	Casos selec.	Afectación subdiafragmatica
Biopsia quirúrgica	En todos los pacientes	Determinar patrón histologico (Hematologo-patólogo).

Tabla 7.

NO REQUIEREN LAPAROTOMIA

1.	Estadios III, IVA, IVB.
2.	Pacientes con afectacion mediastínica masiva.
3.	Afectacion aislada: a.- Axila. b.- Latero-cervical alto. c.- Mediastino. d.- Inguinal.
4.	Pacientes mayores o con otras patologias graves asociadas.
5.	Mujeres con Estadio clínico I.
6.	Hombres con estadio clínico I y afectación mediastinica sola, predominio linfocítico o histologia interfolicular.
7.	Niños que recibirán tratamiento combinado.

Tabla 8.

TRATAMIENTO.

La Radioterapia se utiliza como método terapéutico en la E.H., desde hace mas de 50 años (99) (100). Desde los años 60 se vió su utilidad, en la curación, tras los datos acumulativos de tres décadas anteriores (102). Los trabajos de Gilbert, Peters y Kaplan, demuestran que casi todos los casos, la EH puede esterilizarse a 3.500-4.500 cGy administrados en una proporción de 1.000 cGy por semana (100) (101) (104).

Los campos de radiación mas adecuados son el Campo "Mantle" que abarca las cadenas ganglionares cervicales, supraclaviculares, mediastínicas y axilares (106), e "Y invertida" que incluye a los ganglios para-aorticos, iliacos, inguinales y femorales, además del bazo si no ha sido extirpado (99). La combinación de los dos campos es la Irradiación Ganglionar Total (IGT), mientras que al "Mantle" mas la inclusión de los ganglios para-aorticos y bazo se le llama Irradiación Ganglionar Subtotal (IGS) o Mantle extendido (72).

La Radioterapia (RTP) sola es el tratamiento de elección para los estadios IA y IIA (107). Algunos centros también utilizan radioterapia sola para tratar los estadios IB, IIB y IIIA (108) (109). La irradiación ganglionar subtotal es suficiente para controlar al 80-85% de los enfermos en estadios IA y IIA y a veces para estadios patologicos IIB (105) (110).

Los pacientes en estos estadios, de alto riesgo de recaída por masas mediastínicas voluminosas, síntomas generales, afectación de abdomen inferior y afectación esplénica importante, debén ser tratados con una combinación de Radioterapia (112) y Quimioterapia (111) o Quimioterapia sola (113) (114).

En la Universidad de Stanford los pacientes en estadios IIA, IIB y IIIA con masa mediastínica grande, reciben tres ciclos de quimioterapia y posteriormente radioterapia obteniendo una supervivencia global (SG) a los 5 años del 83%, y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 74% (115) (103). Estos resultados son mejores cuando utilizan seis ciclos y radioterapia (116) o el tratamiento combinado en sandwich: tres ciclos de quimioterapia-radioterapia-tres ciclos de quimioterapia, según la experiencia de la EORTC (105).

En las etapas IIIB y IV el papel de la radioterapia solo se utiliza sobre masas inicialmente voluminosas, bien sobre masas residuales, disminuyendo las recaídas, sin influencia en la supervivencia global (SG) (117). Esto se basa en la observación de que son frecuentes las recidivas tras quimioterapia en zonas con masas tumorales voluminosas (115). Sin embargo, con los estudios randomizados realizados hasta ahora no se puede saber si es realmente necesaria, ya que influye en los resultados otros factores pronósticos (Tabla 9 10) (118).

Con el uso de la poliquimioterapia ha mejorado enormemente la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Hodgkin en estadios avanzados (119). En una revisión de 20 años el Instituto Nacional del Cáncer de USA, fueron los primeros en publicar resultados magníficos con poliquimioterapia (120). En 1964 De Vita y colaboradores iniciaron los trabajos con la combinación MOPP: Mostaza Nitrogenada, Vincristina, Procarbacin y Prednisona. En Estadios III y IV consiguieron un 84 % de Remisiones Completas (RC) y el 66 % de los enfermos sobrevivían a los 10 años (121). Estos resultados han sido confirmados en muchos trabajos, pero con un porcentaje de RC algo inferior (106) (122).

Las modificaciones del MOPP, con sustituciones de la Vincristina por la Vimblastina o de la Mostaza Nitrogenada por Clorambucil, Ciclofosfamida o Nitrosoureas, son igualmente eficaces (123) (120).

Bonadonna, del Instituto Nazionale de Tumori de Milan fue, el primero en diseñar una combinación de citostáticos diferentes al MOPP (124). El régimen ABVD combina Adriamicina, Bleomicina, Vimblastina y Dacarbacin y mostró ser activo en pacientes con recurrencia tras MOPP, con un porcentaje de RC entre 4 y 59% (125). En pacientes no tratados previamente, es eficaz, incluso, mas que el MOPP en algunos estudios (126).

En un intento de mejorar los resultados obtenidos con MOPP se han realizado estudios de tratamientos con varios regímenes de poliquimioterapia alternante en la enfermedad avanzada (106). La experiencia del Memorial Hospital es de un 88% de RC y 12% de RP sin ningún fracaso primario al tratamiento. A los 66 meses solamente el 20% de los pacientes habían recaído. Bonadonna obtiene también mejores resultados con la alternancia MOPP/ABVD que con MOPP solo (127) (128). Para el tratamiento de las recaídas, en cambio, no es mejor la alternancia que la asociación única de fármacos (Tabla 11) (129) (130).

Los pacientes ancianos, con una edad superior a 70 años soportan bien un tratamiento agresivo a diferencia con lo que ocurre con los Linfomas No Hodgkinianos en este mismo grupo de edad (131).

Hay múltiples estudios controlados con combinaciones de drogas en estadios avanzados en la E.H., sin tratamientos previos y cuyos resultados se muestran en la tabla 12 (112), donde hay varios regímenes mejor tolerados que el MOPP, que permiten la administración de un porcentaje mayor de drogas con posibilidad de un mayor porcentaje de respuestas y períodos libres de enfermedad, aunque en el momento actual esto no ha sido así (106). Los regímenes alternantes tipo MOPP/ABVD no ha demostrado ser significativamente superiores a ABVD solo (127).

Cuando la remisión completa es documentada por un estudio exhaustivo, el tratamiento de mantenimiento no ofrece beneficios (121). En la enfermedad avanzada de mal pronóstico resulta prometedor la utilización de quimio-radioterapia intensivas con rescate de médula ósea, mediante trasplante autólogo (135) o citoquinas, como los factores estimulantes de colonias o interluquina 1, o una combinación de métodos (132) (133). En la actualidad se considera indicado en los casos con respuesta parcial al tratamiento convencional (134) o en primera o segunda recaída sensible a la quimioterapia a dosis normales (133). La probabilidad de supervivencia a largo plazo, cuando se aplican estos criterios de selección, están entre 50-60% (134), mientras que si no se aplican, esta cifra es solo del 30% (132). Es posible que en un futuro se contemple ésta técnica como tratamiento de elección inicial en pacientes jóvenes de mal pronóstico (136) (137).

Independientemente de lo señalado anteriormente, el manejo de pacientes con E.H. resistente, una adecuada programación terapéutica es posible, tales como en casos de recidiva no marginal tras la radioterapia aislada, esta indicado un tratamiento con ABVD sólo o alternando con MOPP, y en las recidivas después de la quimioterapia de primera línea y remisión completa previa de mas de 12 meses de duración, debe considerarse el empleo de la misma quimioterapia, sólo o en asociación con otros esquemas, sin resistencia cruzada (119). En la progresión durante la primera línea de quimioterapia o tras recidiva después de una respuesta completa de corta duración, esta indicado un tratamiento sin resistencia cruzada, y en pacientes en progresión o que recidivan tras respuesta completa de corta

duración con MOPP-ABVD secuenciales o en alternancia es recomendable el empleo de combinaciones de tercera línea del tipo CEP (Ciclofosfamida, Etopósido y Prednimustina) (Tabla 13 y 14) (134).

A la hora de valorar la respuesta al tratamiento constituye un problema determinar la presencia de enfermedad activa si existe alguna masa residual. Esto es mas frecuente a nivel de mediastino (138). Se considera que un 64% de los pacientes con afectación medistínica inicial tienen alguna anormalidad en la RX de torax tras el tratamiento. La incidencia es mayor si la masa mediastínica era voluminosa (139).

La Gammagrafia con Galio-67 es de gran ayuda en el diagnostico (67). Parece ser que la probabilidad de que existan recaídas es mayor en los pacientes con masa residual tras tratamiento exclusivamente con quimioterapia. Se aconseja un tratamiento adicional con radioterapia en estos casos (139).

Formas Clínicas de las Recaídas.

En los pacientes tratados con Radioterapia las recaídas suelen ser ganglionares y en zonas no tratadas (Extensión Ganglionar). En cambio tras la quimioterapia, las zonas que se suelen ver afectadas suelen ser las mismas (Recurrencia Ganglionar) (134).

La mayoría de los pacientes recaen dentro de los tres años siguientes a la finalización del tratamiento (102), aunque se han reconocidos algunas recaídas tras 20 años (113). Las recaídas tardias se asocian con la forma histológica esclerosis nodular y con el Estadio Clínico I. El tratamiento de las recaídas dependerá de su localizacion, del tiempo transcurrido desde la remisión completa y del tratamiento empleado previamente (134). Las recidivas tras quimioterapia, especialmente cuando se producen en el año siguiente a la finalización del tratamiento son de mal pronóstico (140).

Toxicidad del Tratamiento.

La toxicidad relacionada con el tratamiento puede ser aguda y

crónica. Mucho más importancia tiene la desarrollada a largo plazo ya que la mayoría de los enfermos sobreviven mucho tiempo o se curan (141). Podemos clasificar las complicaciones tardías en:

1.- Alteraciones inmunológicas y complicaciones de la Esplenectomía. El riesgo acumulado de infección bacteriana en los pacientes esplenectomizados es del 28 % dentro de los 6 años, pero el 75 % de estas infecciones ocurren durante el tratamiento y no se puede atribuir a la esplenectomía (142). La mayoría de las sepsis ocurren en niños y adultos jóvenes con edad inferior a 20 años (103).

Otras complicaciones infecciosas a largo plazo es la reactivación del virus varicela/zóster latente. El riesgo es mayor tras tratamiento combinado que tras radioterapia o quimioterapia sola.

2.- Alteraciones Cardio-Vasculares y Pulmonares.

Aproximadamente el 20 % de los pacientes presentan anomalías radiológicas en la placa de Torax, sintomáticos o no, tres meses después del tratamiento, por neumonitis post-radiación (103). El riesgo de la toxicidad pulmonar aumenta, tras ciertos tipos de tratamientos combinados, pero muy bajos tras quimioterapia sola (144). La fibrosis pulmonar restrictiva crónica, pericarditis crónica o insuficiencia coronaria clínicamente relevante son mas raras (145).

3.- Insuficiencia Tiroidea.

La Radioterapia sobre el cuello ocasiona insuficiencia tiroidea subclínica, que se manifiesta por elevación progresiva de la TSH en el 31-53 % de los pacientes (144). Un hipotiroidismo clínico se observa solamente en el 6-25 % de los casos y con un período de latencia de 4-5 años y puede ser detectado precozmente y corregido con hormonas tiroideas (145). Puede ocurrir cáncer de tiroides con un período de latencia superior a los 20 años (146).

4.- Ósteonecrosis.

Según datos obtenidos por el Memorial Hospital (147) y según la experiencia italiana (103) la ósteonecrosis de cadera o pelvis se observa en un 1,6 % de los casos irradiados, con un intervalo de 35-40 meses, tras la finalización del tratamiento.

5.- Infertilidad.

Es más frecuente en hombres que en mujeres y la modalidad de tratamiento que la produce, es la quimioterapia con agentes alquilantes,

procarbacin y nitrosoureas. La azoospermia ocurre en el 80 % de los pacientes y la amenorrea en el 50 %. Con el ABVD solamente ocurre toxicidad transitoria gonadal (103) (144). Está claramente relacionada con la edad superior a 25 años (103).

6.- Segundas Neoplasia.

El riesgo actuarial de que aparezcan Leucemias secundarias, sobre todo la Leucosis Aguda no Linfoblástica, varia desde un 3,3 % a 10 % a los 10-15 años de comienzo del tratamiento (103). Se observa un pico a los 6 años y una disminución progresiva tras 10-11 años (148). Los mayores responsables son los agentes alquilantes combinados o no con radioterapia. Los regímenes sin agentes alquilantes proporcionan un riesgo bastante inferior (146) (149). Esta complicación es mas probable en pacientes con edad superior a los 40 años (148).

La incidencia de Linfomas no Hodgkinianos es de 1,5 % a los 10-12 años y puede incrementarse con el tiempo. El factor de riesgo principal es la asociación quimio-radioterapia (144) (145).

Los tumores solidos aparecen en un 6 % a los 10 años y se va incrementando su incidencia hasta un 13 % a los 15 años. El factor de riesgo mayor parece ser la Radioterapia y, los carcinomas y sarcomas, típicamente aparecen dentro, o en los márgenes de los campos de radiación (141). Los mas descritos son: Carcinoma de Pulmón, en fumadores o no, Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en pacientes sin otros factores de riesgo conocidos, sarcomas óseos y de partes blandas, melanoma y cáncer de mama (145) (146) (149).

Estudios comparativos de QT versus RT o RT-QT en los estadios tempranos de la EH

Terapia	Estadio	Nº Pts	%RC	%SLE	%SG	Referencia
MOPP	IA	44	100	91	91	Longo
RT CE	IIB	41	95	67	78	
MOPP	IA	44	100	66	84	Biti
RT TN	IIA	45	100	74	93	
CVPP	IA	121	85	62	82	Paulovsky
CVPP+RT CE	IIB	123	93	71	89	

CE: Campo extendido. TN: Total nodal

Tabla 9.

Comparación de RT versus RT+QT en Estadios I-II de la EH

Terapia	Nº Pts	% RC	% SLE	% SG	Referencia
RT	128	100	70	93	Nissen
RT+MOPP	133	100	92	93	
RT	174	-	65	82	Hancoch
RT+MOPP	152	-	76	89	
RT	132	96	77	82	Carde.
RT+MOPP	135	96	91	89	

Tabla 10.

QT EFECTIVA EN EL TRATAMIENTO DE LA E.H.

DROGAS	Dosis: mgr/m2 Vía. Dias.*	DROGAS	Dosis: mgr/m2 Vía. Dias.*
MOPP: -M. Nitrogenada -Vincristina -Procarbacin -Prednisona	6 i.v 1,8 1,4 i.v 1,8 100 i.v 1-14 40 i.v 1-14	MVPP: -Mostaza Nitrogenada -Vimblastina -Procarbacin -Prednisona	6 i.v 1,8 6 i.v 1,8 100 i.v 1-14 40 i.v 1-14
ABVD: -Adriamicina -Bleomicina -Vimblastina -Dacarbacina	25 i.v 1,15 10 i.v 1,15 6 i.v 1,15 375 i.v 1,15	ChVPP: -Clorambucil -Vimblastina -Procarbacin -Prednisona	6 p.o 1-14 6 i.v 1,8 100 p.o 1-14 40 p.o 1-14
MOPP/ABVD. Híbrido. -M. Nitrogenada -Vincristina -Procarbacin -Prednisona -Adriamicina -Bleomicina -Vimblastina	6 i.v 1 1,4 i.v 1 100 p.o 1-7 40 p.o 1-14 35 i.v 8 10 i.v 8 6 i.v 8	MOPP/ABVD Alternante cada mes.	

* Cada 28 días

Tabla 11.

Resultados de Estudios Controlados con Combinaciones de Drogas en
Estadios Avanzados de la EH.

ESQUEMA	Nº Pts	% RC	% SLE	% SG	Referencia
CVPP	126	68	41	56	Morgenfeld
CCVPP	106	71	38	60	Paulovsky
MOPP	70	54	56		Cooper
MVPP	67	73	46		
CVOPP	71	56	60		
CVVPP	74	62	72		
B CVPP	77	78	65	67	Bakemeier
MOPP	87	70	47	61	
BCVPP-BLEO	93	74	68	68	Gams
BCVPP-BLEO/ABVD	90	71	72	70	
CAD/MOPP/ABVD+RT	34	82	91	89	Straus
MOPP/ABVD+RT	37	78	91	80	
MOPP	123	69	48	77	Canellos
ABVD	118	81	64	79	
MOPP/ABVD	159	82	64	82	
MOPP	43	74	36	62	Bonadonna
MOPP/ABVD	45	89	65	76	
MOPP/ABV +RT	76	97	90	93	Klimo

Tabla 12.

Principales Combinaciones QT de 2ª Línea en Pacientes Resistente a MOPP.

AUTOR	QT	Nº PTS	% RC	% SLE
Santoro	ABVD	70	54	34
Harker	B-CAVE	48	44	24
Harker	ABVD	55	38	25
Lenard	LVB	49	30	24
Goldman	CVB	39	26	4,5
Tanner	ABDIC	34	35	4,5
Pfreundschuch	CEVD	32	44	10 +
Weick	EBAP	27	19	7

LCB: Lomustina, Vindesina, Bleomicina. CVB: Lomustina, Vimblastina, Bleomicina. ABDIC: Adriamicina, Bleomicina, Dacarbacina, Lomustina, Prednisona. CEVD: Lomustina, Etoposido, Vindesina, Dexametasona. EBAP: Vindesina, Carmustina, Adriamicina, Prednisona.

Tabla 13.

Principales Protocolos de QT de 3ª Línea.

Autor	QT	Nº PTS.	% RC	% SLE
Santoro	CEP	75		
Cervantes.	CEP	15		
Hagemeister.	MIME	47		
Tsens	CEM	32		
Straus	CAD	15		

CEP: Lomustina, Etoposido, Prednimustina. MIME: Metil-GAG, Ifosfamida, Metrotexate, Etoposido. CEM: Lomustina, Etoposido, Metrotexate. CAD: Lomustina, Melfalan, Vindesina.

SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad. ND: No determinado.

Tabla 14.

2.- FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA ENFERMEDAD DE HODGKIN.

Importancia de la determinación de los Factores Pronósticos.

Los Factores Pronósticos se pueden definir como aquellos datos capaces de suministrar información sobre la posible evolución que va a experimentar un enfermo en particular. Su aplicación fundamental va a tener relieve en la planificación del tratamiento, en el diseño e interpretación de los ensayos clínicos y en el campo de la probabilidad en cuanto a pronóstico (150).

Identificar los diversos factores que pueden tener una significación pronóstica en la EH, es un requisito importante en orden a definir con mayor precisión la historia natural, conocer las distintas formas evolutivas, seleccionar el tratamiento y predecir los resultados, así como identificar grupos de riesgos que se podrían beneficiar de otros tratamientos.

A lo largo de estos últimos años se ha producido un gran interés en la búsqueda de variables clínicas, biológicas e inmunológicas que ayuden a predecir el pronóstico y la supervivencia. Estas variables predicen el valor pronóstico, si bien estos están cambiando su valoración con las nuevas combinaciones terapéuticas. Los objetivos han sido (151):

a) Identificar grupos de mal pronóstico, en los que un tratamiento más agresivo que el que correspondiera por estadio clínico, permita mejorar los resultados terapéuticos.

b) No sobretratar a enfermos con buen pronóstico, reduciendo así el riesgo de toxicidad a corto y, fundamentalmente a largo plazo.

Las variables pronósticas de una enfermedad evolucionan a lo largo del tiempo, debido a las modificaciones que va introduciendo la terapéutica. Algunas pierden importancia como las relacionadas con los aspectos clínicos y biológicos, y otras la ganan como las dependientes del tratamiento. Esto es más manifiesto en aquellas neoplasias que responden bien a la quimioterapia, como en la EH.

El 75 % de los pacientes alcanzan tasas de curabilidad según las series más importantes. El 5-10 % de las muertes ocurre por otras causas distintas a la Enfermedad de Hodgkin, pero existe un subgrupo de pacientes (15-20 %) que su supervivencia y curabilidad dependen de factores

pronósticos tales como la edad, estadio, carga tumoral, lugar de la enfermedad y del tratamiento inicial (152). Es importante identificar a este subgrupo que no responde a la terapéutica convencional por medio de los factores pronósticos (153).

Cada paciente requiere un plan terapéutico que determine el menor riesgo posible de recaídas y una supervivencia prolongada con una morbilidad mínima por el tratamiento (152).

Metodología empleada en el estudio de los FP.

La incorporación de métodos estadísticos complejos y medios informáticos en el campo de la investigación clínica han ayudado en gran manera al estudio de los factores pronósticos. Una premisa importante es que los factores pronósticos identificados en una determinada muestra son solo aplicables estrictamente a dicha serie. Cuando la muestra fuese suficientemente amplia los resultados se podrían extrapolar a otros grupos de pacientes.

El procedimiento que se sigue habitualmente para estudiar los factores pronósticos, consiste en seleccionar una serie de datos que, por sus especiales características, se presume que puedan tener valor predictivo. Posteriormente se analiza su relación con la supervivencia mediante métodos matemáticos. Hasta hace 20 años la técnica estadística que se empleaba era el análisis univariante. Sin embargo con este procedimiento se identifican parámetros que pueden estar relacionados entre si. Para resolver este inconveniente se desarrolló el análisis de regresión múltiple, que evita los problemas derivados de la multiplicidad e interdependencia de las variables. Esta técnica es la que se suele emplear en este tipo de estudio (150).

Factores Pronósticos en la Enfermedad de Hodgkin.

Los Factores pronósticos en general, para la EH podrían agruparse en tres grupos:

- 1º.- Factores propios del Tumor.
- 2º.- Factores dependiente del huésped.

3º.- Factores dependiente del tratamiento.

Los grupos 1º y 2º son valoradas en la fase preterapeutica y han sido los mas ampliamente estudiados. Estos factores varían de un grupo a otro, lo que dificulta su análisis amplio.

El papel del tratamiento ha sido mas recientemente incorporado a la valoración pronóstica, y dentro de ello a la intensidad del porcentaje de dosis (154).

1º.- Factores Propios del huésped.

1.1.- **Edad.** La edad avanzada es un factor que ensombrece el pronóstico y, durante muchos años así se ha reconocido en la Enfermedad de Hodgkin (151). Todos lo trabajos recogen una reducida supervivencia en los pacientes mayores, pero la edad a partir de la cual el pronostico es peor, es muy variable: desde los 30 años, hasta los 50, pasando por los 45 según diferentes estudios (151) (155) (156) (157). La edad que mejor delimita grupos de alto y bajo riesgo es la de 40 años (153) (154) (158).

Para algunos, la causa es su relación con tipos histopatológicos mas agresivos (71) (153) y para otros es que éste grupo de enfermos responden peor al tratamiento, obteniéndose menor numero de remisiones completas (155) (156).

A pesar de todo, se considera, que la variable edad, en la EH, tiene un valor pronóstico independiente de los demás factores (76) (156) (157).

1.2.- **Sexo.** En la mayoría de las series esta variable no es determinante como factor pronóstico (153) (156) (158), aunque en pocas series, parece ser que los varones evolucionan peor que las mujeres (159).

Sin embargo asociadas a otras variables como la edad superior a 40 años, es un binomio de mal pronóstico (76) (160).

1.3.- **Estado General.** Medido a través del índice de Karnoski o a través de la EGOC, se ha mostrado de utilidad pronóstica, pero está muy ligado a la presencia o ausencia de síntomas generales, edad etc (153) (161).

2º.- Factores dependientes del Tumor.

2.1.- Histología. Anteriormente estaba muy estrechamente ligada al pronóstico, pero con los avances de los tratamientos, el valor del subtipo histológico como variable pronóstica independiente (aparte del estadio) es menos claro, no obstante y en orden decreciente se sigue considerando de mejor a peor pronóstico los tipos histológicos de LUKES: Predominio Linfocítico, Esclerosis Nodular, Celularidad Mixta, siendo de pronóstico infausto la Deplección Linfocítica (162).

El subtipo histológico PL, forma nodular que expresa antígenos panleucocitarios, cadenas J y LN-1 (24), puede estar relacionado con un linfoma B de bajo grado y puede representar una entidad distinta (2), con lo que supone un alto índice de recaídas, con independencia del estadio clínico y del tratamiento aplicado, pero con un curso indolente y larga supervivencia (153) (163).

El subtipo histológico EN, subtipo 2 (EN-2) caracterizado por depleción linfocitaria o presencia de numerosas células pleomórficas (2), tienen una menor supervivencia global cuando se compara con otros subgrupos (24). La forma EN se asocia frecuentemente a recurrencia tardías (153) (164).

El subtipo DL, caracterizado por fibrosis difusa, se suele asociar a estadios clínicos avanzados, y a una mayor frecuencia de afectación de médula ósea (24).

Se ha encontrado una relación entre la presencia de Síntomas generales y la cuantía de necrosis e infiltrados neutrofilos, constituyendo estos parámetros, factores negativos en la supervivencia (162).

Se ha observado una tendencia a mejor supervivencia en los pacientes con tumores aneuploides y con un índice profiláctico inferior a 15 % (61). Así mismo se ha investigado la importancia pronóstica de la positividad al antígeno CD15 detectado en las células RS y sus variables mononucleares. En una serie de 11 casos se encontró positivo en el 59%, y la supervivencia global y la libre de enfermedad fue más favorable en los casos CD15 positivo, sin estar relacionado con la edad, el subtipo histológico, el estadio clínico etc (165).

2.2.- Síntomas Generales. Según vimos en la Clasificación de Ann Arbor, la presencia o ausencia de síntomas generales (Pérdida de peso superior al 10 % del peso corporal, Fiebre superior a 38º C, y Sudoración), se considera un factor de mal pronóstico (76) (77) (90) (122). Aunque los tres parámetros suelen asociarse, la fiebre y la pérdida de peso son los síntomas de mayor pronóstico (161).

La asociación del resto de los síntomas o signos (Prúrigo etc..) han sido estudiados, asociados a los anteriores, y han observado un peor pronóstico en estos enfermos, con mayor índice de recaídas y menor supervivencia (78) (122).

El retraso al diagnóstico, desde que aparecen los síntomas generales, tiene un fuerte impacto en la supervivencia global (SG) y en la supervivencia libre de enfermedad (SLE). El pronóstico empeora cuando el paciente lleva 6 o más meses con síntomas generales (158).

La presencia de síntomas generales, aumenta progresivamente desde el estadio I al IV y se relaciona con la existencia de infiltración esplénica, así como con el aumento de la masa tumoral (76) (160).

2.3.- Estadio Clínico. Existe una correlación significativa evidente entre el riesgo de recaída y la tasa de supervivencia, en relación al estadio (152) (153) (154) (155) (158). Cada vez es más necesario un conocimiento preciso del grado de diseminación abdominal mediante laparotomía-esplenectomía, aunque en aquellos centros, donde el tratamiento es preferentemente quimioterápico, ésta, no es necesaria e, incluso, su práctica puede ser nociva por la morbilidad y por la demora en la terapéutica. Cuando la radioterapia se indica hasta el estadio III, la laparotomía es una pauta obligada para adecuar la extensión de la radioterapia (166) (167) (168) (171).

A pesar de lo establecido en la Clasificación de Ann Arbor, la experiencia acumulada, coincide en que la extensión extraganglionar en los estadios I, II, y III empeora significativamente el pronóstico y que estos enfermos deben ser tratados con quimioterapia (76) (104) (167) (170).

La afectación abdominal exclusiva es rara en la Enfermedad de Hodgkin. Muy pocos autores analizan la repercusión pronóstica de esta situación. Es posible que la localización retroperitoneal primaria no se detecte precozmente debido a la inaccesibilidad del retroperitoneo a la

exploración física (167) (168) (171).

Ya conocemos la subdivisión que propone la Universidad de Chicago del estadio III en III-1 y III-2, pues bien, se ha demostrado la importancia pronóstica de esta subdivisión en cuanto a la supervivencia global (SG) y a la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (94) (170) (171). Mas recientemente se ha observado que los pacientes en estadio III-2 pueden ser subdivididos en dos subgrupos de distinto pronóstico, peor para los que tienen afectación ganglionar abdominal mas bajas (cadenas ilíacas e inguinales). Así pues el estadio III podría ser subclasificado en tres categorías: III-1, III-2 y III-3 (156) (172).

2.4.- Masa Mediastínica. El mediastino es frecuentemente afectado por la Enfermedad de Hodgkin, y el tamaño de la masa varia, estando relacionada con otros factores: es mas frecuente en pacientes jóvenes (158); los estudios realizados en adultos no muestran una clara relación entre edad y diámetro de la masa, mientras que en niños si existe esta correlación (153) (166); es mas frecuente en mujeres (158), y en el subtipo histológico EN (173). En los adultos es muy frecuente que se encuentre en estadios iniciales, y en los niños suele ser al revés (104) (174).

La presencia y el tamaño de la enfermedad mediastínica modifica el pronóstico en los estadios I y II supradiaphragmático (76) (104), ya que existe una elevada incidencia de recurrencias locales y regionales en pacientes con grandes masas mediastínicas (158) (167).

Para valorar la extensión de la infiltración mediastínica se emplea la relación MTR (ya comentada anteriormente). Se considera gran afectación mediastínica, cuando el MTR es superior a 0,33 o la masa mide mas de 7,5 cms. Aunque algunos autores, especifican si la invasión mediastínica es unilateral o bilateral, considerando entonces dos áreas ganglionares distintas (104) (172) (173) (174).

La aparición de síntomas producidos por la infiltración del mediastino (Síndrome de Vena Cava Superior etc.), independientemente del tamaño que alcance, puede ser un marcador de la capacidad infiltrante tumoral (actividad biológica), y es un dato de mal pronóstico (151).

2.5.- Afectación Esplénica. Para algunos autores la invasión esplénica amplia (cinco o mas nódulos de gran tamaño visibles en la pieza

quirúrgica) es el factor que tiene mayor influencia pronóstica en los pacientes con estadios IIIA. Se ha comprobado que en presencia de enfermedad en el bazo, aumenta las posibilidades de enfermedad extraganglionar oculta, sobre todo hepática (72) (83) (168).

Sin embargo en otros estudios, la invasión esplénica masiva, no influye en la supervivencia global, aunque si parecen tener una mayor tendencia a la recidiva. La supervivencia fue mayor en pacientes con estadios III-1 y masiva afectación esplénica, que en los enfermos del estadio III-2 con mínima o nula infiltración del bazo (161) (171).

2.6.- Masa Tumoral. Atendiendo a los múltiples estadios en los que tienen en cuenta la carga tumoral en la Enfermedad de Hodgkin, aparte de lo ya reseñado, podemos considerar de valor pronóstico algunas circunstancias más:

- El numero de áreas ganglionares supradiafragmaticas en los estadios I y II (158) (159).

- Tamaño de los ganglios supradiafragmaticos y de los ganglios retroperitoneales (mas de 3 cms) (159) (161).

- Localización supraclavicular, derecha y/o izquierda, independientemente del estadio clínico (160) (161).

- Número de órganos infiltrados en el estadio IV, así como la invasión de la Médula Ósea, por sí sola de pronóstico muy desfavorable, sobre todo si existe un contenido medular bajo en linfocitos (172) (176) (177).

2.7.- Alteraciones Inmunológicas. En los diversos trabajos analizados, no encontramos una estandarización en cuanto a la mayor o menor importancia de cada una de las variables inmunológicas significativas: síntesis espontanea de DNA, síntesis de DNA inducida por mitógenos, test cutáneos y recuentos linfocitários. Algunos autores aconsejan la realización de cultivos mixtos linfocitários en el estudio inicial porque pueden completar la información pronóstica (61).

La distribución de las diferentes poblaciones de linfocitos T y su relación con el pronóstico no está clara. La relación CD4/CD8 al diagnostico es normal, con una ligera disminución de los linfocitos helper/inductores (CD4). Por otro lado se puede comprobar que los pacientes

en respuesta completa muestran un aumento de linfocitos T supresores/citotóxicos (CD8) y la relación CD4/CD8 está invertida. La linfopenia al diagnóstico es debida a la disminución de los CD4 (59) (60).

En los últimos trabajos la determinación sérica del antígeno soluble CD8, que es un componente de la membrana de los linfocitos T supresores/citotóxicos, está aumentado en los estadios avanzados y probablemente esté influyendo sobre la supervivencia (59) (61).

Los niveles séricos aumentados de los receptores circulantes solubles de interleukina-2 (IL-2), es otro parámetro a valorar en la Enfermedad de Hodgkin. Parece ser que niveles disminuidos de IL-2, se correlacionan con un buen pronóstico (61) (63) (64).

2.8.- Otros parámetros pronósticos.

2.8.1.- Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Es un parámetro de baja especificidad y alta sensibilidad, que se eleva en muy diversas enfermedades. Es un valor pronóstico importante cuando se asocia a estadios avanzados y a la presencia de síntomas generales (153) (156). Los niveles de corte suelen estar entre 30 mm/h y 60 mm/h (158) (174). La persistencia de una VSG elevada en el tiempo es un indicador de riesgo elevado de recaída precoz (161). En análisis multivariables no tiene una significación estadística (158).

2.8.2.- Anemia. La Enfermedad de Hodgkin se acompaña de una anemia moderada, normocítica, normocromica, asociada a ferropenia. Es frecuente su asociación con los estadios avanzados de la enfermedad, en presencia de síntomas generales y en estadios histológicos mas agresivos (176). El valor límite para el pronóstico parece ser que está en 11gr/dl. En una amplia revisión se encontró una mayor supervivencia en aquellos enfermos con niveles significativamente bajos de hemoglobina al diagnóstico (177).

2.8.3.- L.D.H. Niveles normales de esta enzima son frecuentes en los estadios I y II, pacientes jóvenes, ausencias de síntomas constitucionales y patrones histológicos favorables. Sin embargo considerando todos los estadios, con independencia del tipo histológico, edad y tratamiento, presentan peor pronósticos los pacientes con niveles elevados de esta enzima (151) (153) (176).

2.8.4.- Otros datos biológicos de menor importancia pronóstica,

aunque pueden ser útil en la detección precoz de las recaídas: Linfopenia (176), hiposideremia, cifras de cupremia elevadas, niveles elevados de ferritina, hipoalbuminemia (153).

3.- Factores Dependientes del Tratamiento.

3.1.- **Respuesta Precoz al Tratamiento.** No existen muchos estudios al respecto, pero parece ser que los pacientes que obtenían respuesta completa en los primeros tres ciclos de quimioterapia, independientemente del estadio, tienen una mejor supervivencia a los 5 años, que el resto de los pacientes en RC. También en aquellos pacientes con factores pronósticos desfavorables como síntomas generales, masa mediastínica grande y/o afectación pulmonar, que responden precozmente, suelen tener una mayor supervivencia, que aquellos que responden tardíamente (178).

En otro estudio donde los pacientes alcanzan la respuesta completa antes del 5º ciclo, presentan significativamente una mayor supervivencia que aquellos que requieren 6 o más ciclos (121).

Quizás esto solo se explique por la sensibilidad/resistencia de las células tumorales a la quimioterapia, que podría explicarse por la cinética específica o características metabólicas de las células neoplásicas, en este grupo de pacientes (108).

3.2.- **Dosis Acumulada de Citostáticos.** Se consideran en ciertos trabajos, que cuando las dosis acumuladas de citostáticos, ideal y teórica son inferiores al 75 %, los resultados terapéuticos en cuanto a porcentajes de RC y SLE, son significativamente inferiores.

En los estudios de De Vita y Longo, se demostró que aquellos pacientes tratados con el esquema MOPP, y que completan 6 ciclos, y que recibieron dosis completas de Vincristina (2 mgr dosis total) obtuvieron altas tasas de RC y mayor SG. Parece ser que lo mismo ocurre para la Procarbina (120) (121).

3.3.- **Recaídas.** Alrededor de un 40 % de los pacientes que alcanzan una primera RC, con tratamientos de primera línea (MOPP) van a recaer. Las recaídas tardías pueden responder de nuevo a la misma

quimioterapia, con probabilidad de RC algo menores, que la primera vez, pero las recidivas precoces, responden todavía peor, y las que aparecen en los primeros 6 meses habitualmente ya no responden a la primera combinación (102).

Aquellos pacientes que tienen recaídas antes de los 12 meses, quizás por ser resistente a drogas, el pronóstico es muy malo y los tratamientos de rescate, ofrecen pobres resultados (103) (124) (134). Para aquellos pacientes con afectación de Médula Ósea, hígado, pulmón, tras recaídas, la probabilidad de obtener RC es muy pobre (134).

Vamos a pasar a analizar los trabajos mas significativos que concluyen en el establecimiento de nuevas clasificaciones y cuantificaciones del riesgo pronóstico. En éstos trabajos se analizan las diferentes variables, que resultan significativas en los estudios univariables o multivariables. La mayoría de estos trabajos tienen como finalidad el estudio de grupos de pacientes con un estadio determinado y otros, los menos el estudio no está centrado en el estadio.

1º. El grupo de Boston (Mauch, Rosenthal), estudiaron a 612 pacientes con enfermedad supradiafragmática, determinándose el estadio patológico, mediante Laparotomía. Varios factores clínicos fueron estudiados mediante análisis multivariábles y fueron estadísticamente significativos la afectación abdominal (estadio III y IV), síntomas generales, celularidad mixta y deplección linfocítica, número de áreas supradiafragmáticas (2 o mas), sexo masculino y edad mayor de 40 años.

Otro estudio de este grupo en el que se analizaron 315 pacientes en estadios I y IIA, tratados con RT Mantle e irradiación para-aórtica, con un seguimiento de 9 años, con una SG del 93% y un período libre de enfermedad (PLE) del 82%. El tamaño de la masa mediastínica fue el único factor pronostico encontrado (104) (169) (171).

2º. El Grupo Cooperativo Nacional Inglés, randomizó 299 pacientes en estadios III y IV, en el que se le administró tratamiento quimioterápico MOPP versus LOPP (sustituyendo la mostaza nitrogenada por el

Leukeran), no encontrando diferencias significativas en cuanto a la respuesta completa (63% para MOPP, 57% para LOPP), ni en el período libre de enfermedad a los 5 años (38% para MOPP, 35% para LOPP), ni en la respuesta global (65% para MOPP, 64% para LOPP). El análisis multivariáble determinó como factores favorables los pacientes jóvenes (< 40 años), grado I histopatológico, ausencias de síntomas generales, niveles de albumina normal. LOPP es tan efectivo como MOPP pero con menos toxicidad (123).

El Grupo del Christie Hospital de Manchester, mediante análisis multivariáble determina los factores pronósticos en 114 pacientes en estadio clínico IIIB y IV, identificando la edad, sexo, recuento linfocitario y estadio como factores pronósticos independientes significativos en la supervivencia. Posteriormente y junto con el **St. Bartolomew's Hospital** completan hasta 301 paciente, estableciendo una subdivisión en tres grupos pronósticos:

A: Buen pronóstico: Edad < 45 años, sexo femenino, estadio IIIB, y recuento linfocitario mayor de 750. La supervivencia a los 5 años es del 85%

B: Grupo de pronóstico intermedio.

C: Grupo de mal pronóstico, definido por estadio IV y sexo masculino, cuya supervivencia es sólo del 40 % (177).

3º. Desde 1964 a 1987 el **Grupo de Linfoma de la EORTC**, llevó a cabo cuatro estudios consecutivos para pacientes con EH en estadios clínicos I y II, incluyendo 1579 pacientes, para identificar aquellos grupos de pacientes que pudieran ser tratados con radioterapia exclusivamente, por lo que se registraron varios factores pronósticos de forma prospectiva.

El **Protocolo H2**, que fue realizado desde 1972-1976 con inclusión de 300 pacientes, el subtipo histológico fue la única variable considerada en la estrategia terapéutica. La extensión de la enfermedad determinada mediante laparotomía tuvo valor pronóstico solamente en los pacientes con indicadores pronósticos favorable.

El **Protocolo H5**, realizado desde 1977-1982, que incluía a 494 pacientes, estos fueron divididos en dos grupos distintos en función de que tuvieran laparotomía positiva o no, para ser tratados con radioterapia sola o combinación de quimio-radioterapia.

En el **Protocolo H6**, con 497 pacientes, también se subdividieron en dos grupos, uno mas favorables con ausencia de síntomas generales, velocidad de sedimentación globular (VSG) baja (<30 mm/h) y afectación ganglionar en menos de tres áreas.

El **Protocolo H7**, que contempla pacientes e estadios clínicos I y II, se subdivide en tres grupos según sus factores pronósticos:

A: Grupo de pronóstico muy favorable .- Sexo femenino, edad < 40 años, ausencia de síntomas generales, VSG baja, histología predominio linfocítico y esclerosis nodular, un área ganglionar afecta y sin mediastino grande .

B: Grupo intermedio.- El tratamiento compara una irradiación ganglionar subtotal con un tratamiento combinado, que incluye 8 ciclos de quimioterapia, y radioterapia sobre las zonas inicialmente afectadas.

C: Grupo de pronostico desfavorable.- Edad > 50 años, presencia de síntomas generales, VSG elevada, mas de tres áreas ganglionares afectas o presencia de masa mediastínica grande. El 40 % de lo pacientes se incluyen en este grupo. El tratamiento consiste en la combinación de quimio-radioterapia y se están comparando dos esquemas diferentes de citostáticos.

En los pacientes con estadios III y IV se ha realizado un estudio multivariante, donde el factor predictivo mas importante de una supervivencia larga es la obtención de la respuesta completa tras cuatro ciclos de quimioterapia, pero no se han establecido grupos de diferentes pronósticos (118) (131) (161) (179) (180).

4º. Los estudios del Grupo Nacional Danés, a través del Finsen Institute (Specht), analiza los factores pronósticos a través del análisis multivariante, clasificando la enfermedad en tres grupos según los estadios patológicos I-II, III y IV. En el estadio I-II analiza a 300 pacientes tratados rdbomizadamente con radioterapia sola versus radio-quimioterapia. El factor pronóstico mas significativo para la supervivencia libre de enfermedad fué el tamaño de la masa tumoral, y la edad en cuanto a la supervivencia global.

En el grupo del estadio III con 143 pacientes tratados con radioterapia sola y quimioterapia sola, fueron estudiados mediante análisis multivariables una serie de factores pronósticos, encontrándose que solamente el tamaño de la masa tumoral, intraabdominal y periférica es

importante para separar dos subgrupos de pronósticos diferentes.

Por último en el grupo del estadio IV, con 104 pacientes, la infiltración de la médula ósea mas la presencia de linfocitopenia son las características que permiten definir otros dos subgrupos en cuanto al pronostico (170) (174) (176) (181).

5º. El Grupo del Sloan-Kettering Cáncer de New York (Straus), que trata a 185 pacientes con regimenes alternantes MOPP/ABVD con dosis intermedia de radioterapia en estadios IIB, IIIB y IV, alcanzando la RC el 82% con SG del 71% a los 8 años. No se encuentran diferencias significativas en los porcentajes de RC, ni en la duración de la misma, ni en la supervivencia entre los estadios IIB; IIIB y IV. Sin embargo se encuentra en el análisis univariable los siguientes parámetros significativos: Edad >45 años, histología celularidad mixta, infiltración de médula ósea, masa mediastínica grande, infiltración de ganglios inguinales como reflejo de enfermedad en retroperitoneo, anemia, dos o mas áreas ganglionares afectas, L.D.H y albumina sérica.

En el análisis multivariante se mostraron asociadas a una supervivencia corta: Edad >45 años, L.D.H, afectación ganglionar inguinal, infiltración de médula ósea, masa mediastínica grande.

La suma de variables presente en cada paciente permite establecer grupos de riesgo diferentes. Todos los enfermos sin ningún factor adverso sobrevive 5 años. Con un factor la supervivencia a los 5 años es del 94,4%. Con dos factores del 60,5% y con tres factores del 20,5% (106) (113) (126) (182).

6º. En la Universidad de Stanford un grupo de 109 pacientes con recaídas, después de ser tratado con radioterapia sola y posteriormente con quimioterapia tipo MOPP tras la recaída, la supervivencia libre de enfermedad tras MOPP fue del 57 % a los 10 años. El factor pronóstico mas significativo fué la extensión de la enfermedad en el tiempo de recaída. Se establecen tres grupos diferentes:

A: Grupo Favorable. El 90% de los pacientes que tras la recaída fueron estadiados con IA y IEA, estaban libre de enfermedad.

B: Grupo intermedio. El 60% de los pacientes en estadio IIA y

IIEA o IIIA, estaban libre de enfermedad.

C: Solamente el 34% de los pacientes con síntomas B y estadios IV estaban libre de enfermedad (Grupo desfavorable) (183).

Por otro lado **Crnkovich de la misma Universidad**, para 126 pacientes, en estadio IIB, tratados con radioterapia sola y radioquimioterapia, la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años era del 81% y 74% respectivamente, y considera que únicamente el sexo masculino y la presencia de síntoma generales (los tres), son de influencia pronóstica independiente (76).

7º. En el **Instituto Nacional del Cáncer (Bethesda)**, 125 pacientes fueron randomizados con dos esquemas de tratamiento MOPP versus MOPP/CABS alternante, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global y al período libre de enfermedad. Se observó como factor pronóstico mas importante la intensidad del porcentaje de dosis de al menos dos drogas, la vincristina y la procarbacin (121) (128).

8º. En un estudio del **Anderson Cáncer Center de Houston**, con 71 pacientes que habían recaído tras tratamiento con MOPP y ABVD y que fueron tratados con altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea, en el que el 47% alcanzó la respuesta completa, el 30% respuesta parcial y el 23% fracasaron. Tras un seguimiento de dos años el 38% estaba libre de enfermedad. El análisis multivariable identificó dos factores pronósticos significativos para el fracaso: El performance status y el tratamiento quimioterápico previo. (184).

9º. En el **Royal Marsden Hospital (Horwich) de Londres** se analizaron 398 pacientes en estadios I y II entre 1963-1979 estableciéndose tres grupos distintos según los factores pronósticos mas significativos: edad, estadio, histología, masa mediastínica y síntomas generales.

A: Mal pronostico. Presencia de, al menos, dos de las siguientes características: VSG > 40 mm/h, sexo masculino, mas tres áreas ganglionares afectadas, presencia de síntomas sistémicos y masa mediastínica grande. La supervivencia a los 5 años es del 78%.

B: Pronóstico intermedio. Presencia de, al menos, dos de las siguientes características : VSG > 40mm/h, sexo masculino, tres áreas

ganglionares afectas, e histología celularidad mixta. La supervivencia a los 5 años es del 84%.

C; Buen pronóstico. El resto de los pacientes , en los que la supervivencia a los 5 años es del 92% (179) (186).

10º. El estudio realizado en el Hospital de la Paz de Madrid, en el que analiza una población de 223 pacientes, durante un período de 20 años, en todos los estadios clínicos, mediante análisis uni-multivariáble, se ha visto que los parámetros que influyen negativamente en la supervivencia global son: Edad, síntomas B, afectación ganglionar latero-cervical, supraclavicular o axilar bilateral, compromiso de mas de 2-3 áreas ganglionares, infiltración esplénica superior a 5 cms, infiltración pulmonar, hepática, de médula ósea o de otros órganos, hemoglobina, linfocitos, LDH, F. Alcalina, estadio clínico IV e histología deplección linfocítica.

El análisis multivariable arrojó tres grupos de supervivencia distintos:

A: Pacientes de bajo riesgo. Edad <45 años, histología PN o EN y estadio I, II o III.

B: Pacientes de riesgo medio. Edad <45 años, con CM o DL y estadio IV o bien pacientes de edad>45 años, PL o EN y estadio I y II.

C: Pacientes con riesgo alto. Edad >45 años, histología CM o DL y estadios III y IV (151) (160) (189).

11º. El Estudio del Grupo Italiano de Pavia (Gobbi), que incluye a 586 pacientes, en todos los estadios. Los factores pronósticos hallados por orden decreciente de importancia fueron: VSG, estadio clínico, subtipo histológico, edad, albúmina sérica y sexo. A partir de esta seis variables se establece una supervivencia estimada para cada paciente, que posteriormente fue aplicada a otra serie distinta.

Los autores observaron que las modificaciones terapéutica eficaces alteran éste sistema predictivo. Por ello volvieron a repetir el estudio con dos grupos de enfermos, en todos los estadios, tratados con esquemas diferentes: un grupo de 667 pacientes, fueron tratados con regímenes MOPP o ABVD, y el otro de 220 pacientes fueron tratados con regímenes alternante MOPP-ABVD. Observaron entonces que sólomente el sexo

y la albúmina sérica tenían capacidad discriminante en cuanto a la supervivencia. La influencia de los síntomas generales en la supervivencia desaparece en pacientes tratados con regímenes alternante. De la misma forma la presencia de masa mediastínica grande pierde su valor pronóstico cuando se utiliza una combinación de quimioterapia y radioterapia en sandwich.

Los autores concluyen que es necesaria una revisión periódica de los factores pronósticos en función del tratamiento para evaluar su importancia real (156) (191) (192).

12º. El Grupo Italiano de Milan (Bonadonna), a lo largo de 2 décadas ha tratado de diferente forma a pacientes con Enfermedad de Hodgkin. Todos los casos independientemente del estadio se han estudiado conjuntamente para evaluar el impacto de los diversos tratamientos en la supervivencia a los 5-10-15 años, y la morbilidad a largo plazo. Simultáneamente se han estudiado los factores pronósticos que influyen de una forma independiente en la supervivencia: Masa tumoral, síntomas B, edad superior a 60 años, DL, sexo masculino y enfermedad progresiva durante la quimioterapia (103) (124) (193) (194).

En conclusión éstos trabajos establecen la cuantificación de cada variable pronóstica, siendo las más significativas la edad, el estadio, la histología y la presencia de síntomas generales, así como el establecimiento de nuevas clasificaciones según el riesgo pronóstico, fundamentalmente en tres grupos diferentes: bajo, medio y alto riesgo.

Finalmente concluir que es necesaria una revisión periódica y de forma continua de los factores pronósticos en función del tratamiento para evaluar su importancia real (156).

II.- PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

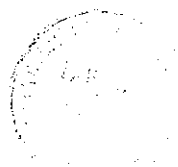
Identificar los diversos factores que puedan tener una significación pronóstica en la Enfermedad de Hodgkin, sigue siendo un tema de estudio de suma importancia en orden a definir con mayor precisión la historia natural de este proceso, conocer las distintas formas evolutivas, seleccionar mas adecuadamente el tratamiento y predecir los resultados terapéuticos.

Si contemplamos de una manera global el pronóstico de la Enfermedad de Hodgkin, éste ha variado de una manera notable desde el advenimiento de las terapéuticas actuales principalmente radioterapia y combinaciones quimioterapéuticas, alcanzándose resultados impensables hace algunos lustros, pero aun existen una proporción de pacientes que recaen o son resistentes a los tratamientos de primera línea. Es importante, por tanto, cuantificar los factores antes mencionados, e identificar nuevos factores de valor pronóstico, que los ya reconocidos y elaborar subgrupos de distintos riesgos, mediante análisis univariables y multivariables, con el subsiguiente reflejo en la intensidad y precocidad de la terapéutica.

Mediante análisis multivariante se identificaron los factores de importancia pronóstica individual. Según el peso de su influencia en la supervivencia se elaborará una nueva clasificación de utilidad clínica. Esto permitirá individualizar el pronóstico de cada enfermo en el momento del diagnóstico y optimizar la relación entre la eficacia del tratamiento y su toxicidad.

El factor respuesta puede seleccionar a un grupo de enfermos con factores pronósticos favorables, de forma que la mejoría en la supervivencia seria mas bien atribuible a éstos factores pronósticos y no a la respuesta.

Con ésta metodología algunos grupos de trabajo han elaborado nuevas clasificaciones. Verían de unas a otras, influenciadas por diversos



factores: tipo de enfermos incluidos en el estudio, parámetros analizados, tratamientos empleados etc. Destacar que la ubicación geográfica es diversa y, por tanto, el nivel socioeconómico de los pacientes, con lo que esto puede influir en la determinación de variables pronósticas.

Se ha analizado la experiencia de 20 años, sobre el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los Linfomas de Hodgkin, vistos en nuestro Servicio de Oncología Médica, para identificar subgrupos que requieran variaciones en la estrategia terapéutica. Nuevos factores de valor pronóstico se están incorporando en la valoración de los Linfomas de Hodgkin con el objetivo de identificar dichos subgrupos pronóstico.

El estudio actual es el resultado de nuestra experiencia y enfoque inicial, empleándose dos protocolos terapéuticos diferentes. La valoración de éstos resultados en cuanto a respuesta, supervivencia global, intervalo libre de enfermedad y su correlación con factores pronóstico predeterminados, era el objetivo esencial que serviría además de control de calidad de nuestra estrategia.

III.- OBJETIVOS.

OBJETIVOS.

1.- Analizar los principales factores pronósticos en todos los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, de una amplia serie de enfermos atendidos en un Hospital, durante mas de 20 años.

2.- Valorar la respuesta, la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad, en todos los estadios, en todos los grupos histológicos y en su forma global.

3.- Analizar los factores pronósticos, correlacionándolos con las curvas de supervivencia y/o mortalidad.

4.- Demostración de la importancia de la respuesta completa en la primera línea de tratamiento.

5.- Analizar mediante un método científico de análisis univariable y multivariable una clasificación clínico-patológica, que definan subgrupos pronósticos diferentes, de fácil aplicación clínica para la asistencia a este tipo de pacientes.

6.- Ajustar el tratamiento a los diversos subgrupos pronósticos, para conseguir mayor eficacia de respuesta y menor toxicidad:

a.- Identificar subgrupos de mal pronóstico, en el que un tratamiento mas agresivo, que el que le correspondería por el estadio, mejorara los resultados.

b.- Identificar subgrupos de buen pronóstico, reduciendo el riesgo de toxicidad a corto y largo plazo.

7.- Valoración de los diferentes protocolos terapéuticos (MOPP versus ABVD).

IV.- MATERIAL Y METODO.

MATERIAL Y MÉTODO.

El estudio se inició en 1970 y su valoración se ha realizado en 1992. Fueron revisadas todas las Historias Clínicas de una serie de 208 pacientes diagnosticados y tratados en nuestro Servicio, de Enfermedad de Hodgkin, confirmados histológicamente por biopsias, entre Enero de 1969 y Diciembre de 1991. Tres fueron perdidos en el seguimiento y por lo tanto excluidos para el estudio de supervivencia (205 casos).

Se seleccionaron los casos que cumplían los siguientes requisitos (Tabla 7):

1.- Historia Clínica inicial, como documento básico que nos permite identificar la existencia de síntomas generales (Fiebre inexplicada superior a 38°C, pérdida inexplicable de peso superior al 10% en los últimos 6 meses y sudoración nocturna), siendo la tipificación "B" por la existencia de algunos de los síntomas, y "A" la no existencia de síntomas.

Ha permitido analizar también el tiempo de retraso desde el inicio de los síntomas y la instauración del tratamiento, lo que tiene valor pronóstico y ha orientado en la posible extensión del proceso.

2.- La Exploración Física identifica la extensión, en cuanto a afectación ganglionar y extraganglionar.

3.- La Radiografía de Torax nos permite identificar la afectación mediastínica, hiliar, pulmonar y pleural etc..., realizándose en todos los pacientes al inicio del estudio y en el seguimiento.

4.- La Linfografía pédica, se realizó en los primeros casos, ya que con la incorporación de la TAC y la Ecografía abdominal, se dejó de realizar por problemas técnicos del Hospital. La rentabilidad a nivel retroperitoneo es de sobra conocida.

5.- La TAC de Torax se ha realizado, en aquellos casos que era necesario identificar la participación mediastínica, hiliar, pulmonar y pleural y en la evaluación de la respuesta de dichos casos. La Radiografía de torax nos sirvió para seleccionar dichos casos.

6.- La TAC de Abdomen se incorporó como exploración sistemática al final de los años setenta y posteriormente se complementaría con la ecografía abdominal. Últimamente la ecografía ha permitido realizar

punciones aspirados para el estudio de las masas abdominales, sobre todo residuales para una mejor documentación de la respuesta. Es esencial en la demostración de la afectación hepática, esplénica etc.

7.- El estudio con gammagrafía ósea o series óseas radiográficas, solo se ha realizado cuando se ha sospechado participación ósea.

8.- El estudio de la Médula Ósea es obligado, mediante aspirado y biopsia de cresta iliaca anterior o posterior, realizándose en esta serie n el 66% de los casos, no registrándose en el 34%.

9.- Los estudios de laboratorios realizados sistemáticamente en todos los pacientes, incluía hemograma completo (formula leucocitaria, recuento, hemoglobina y hematocrito), velocidad de sedimentación globular, proteinograma y cuantificación de inmunoglobulina (valorándose la alfa-2 globulina), estudio del hierro sérico (valorándose la sideremia), cupremia, LDH, fosfatasa alcalina. Estudios que se han repetido periódicamente en el seguimiento.

10.- La Laparotomía y Laparoscopia es solo para casos seleccionados o como prueba diagnostica inicial o como tratamiento de complicaciones abdominales (Tabla 8) (98).

11.- La gammagrafía con Galio se ha utilizado en las recurrencias (67).

12.- Otros procederes tales como la radiología digestiva, endoscopias digestivas o bronquiales son indicadas en casos seleccionados.

En el Estadiaje de los pacientes se han seguido los criterios de la clasificación de ANN ARBOR como figura en la tabla 5 (90).

En todos los pacientes se ha analizado el retraso en el diagnostico y terapéutico, desde el comienzo de la sintomatología y el performance estatus (ECOG) para su valoración pronostica.

La constancia del tratamiento recibido fue quimioterapia sola, radioterapia sola o bien radio-quimioterapia, según estadios clínico-patológicos.

Los protocolos de quimioterapia empleados han sido MOPP y ABVD (Tabla 16 y 17) y la radioterapia sola o asociada según se puede apreciar en la tabla 18.

Han sido valorados todos los pacientes que han recibido uno o

mas ciclos de quimioterapia y con uno o mas meses de seguimiento. Se ha analizados el tipo de respuesta según los criterios de lo OMS (Tabla 19). La Supervivencia Global Actuarial (SG) en meses desde el inicio del tratamiento hasta el momento de evaluación de la serie en Diciembre de 1991, y el Intervalo Libre de Enfermedad (ILE) desde el logro de la respuesta completa (RC) hasta la fecha de la recidiva o fecha de valoración de la muestra (91). Las respuesta se ha valorado al tercer ciclo de quimioterapia y al final del programa terapéutico.

Los parámetros valorados para el actual estudio figuran en la tabla 20 y 21. Dentro de estos parámetros se destacan:

-La edad. El sexo.

-Situación clínica en el momento del estudio: vivo o fallecido.

-Presencia de síntomas generales: A o B.

-Retraso en el diagnostico.

-Performance estatus (ECOG).

-Datos analíticos recogidos en el momento del diagnostico: leucocitos, linfocitos, hemoglobina, hematocrito, velocidad de sedimentación globular, LDH, fosfatasa alcalina, alfa-2 globulina, sideremia y cupremia, determinándose "a" para aquellos pacientes sin alteraciones analíticas y "b" para aquellos con alteraciones analíticas.

-Afectacion ganglionar periférica: latero-cervical, supraclavicular, asilar e inguinal determinándose la localización y/o bilateralidad en cada una de ellas.

-Afectacion ganglionar de la línea media: mediastínica, retroperitoneal y esplénica.

-Infiltración extraganglionar de órganos como hígado, pleuro-pulmonar, médula ósea u otros.

-Tipo histológico según la clasificacion de Rye (40) (41).

-Estadio clínico según la clasificacion de Ann Arbor (90).

-Tratamiento recibido por el paciente: radioterapia y sus modalidades y/o quimioterapia, detallando e protocolo elegido (MOPP o ABVD), el numero de ciclos y el porcentaje de dosis.

-Obtención de la Remisión Completa, el numero de ciclo que alcanza la RC y la duración de la misma.

-Presencia de alguna recaída, señalando el momento en que ésta ocurrió, el tipo de recaída (ganglionar y/o extraganglionar) y el

tratamiento que se realizó.

-Duración media de la RC y el tiempo total de evolución.

Hemos diseñado un estudio que a través de diversas etapas permite, al final, identificar y cuantificar el valor pronóstico de las variables que se analizan.

Los datos obtenidos del estudio fueron grabados sobre un soporte magnético para su posterior tratamiento estadístico BMDP (191).

La metodología estadística más empleada en el estudio de factores pronósticos, viene determinada por una serie de etapas.

La estadística descriptiva de la muestra se realizó con el programa BMDP1D y BMDP2D. En las variables continuas los resultados se expresan con los estadísticos: media, desviación estándar, mediana, valor máximo y valor mínimo. Para las variables cualitativas o discretas se muestra su distribución de frecuencias.

Para establecer la supervivencia de los distintos colectivos de enfermos analizados a lo largo del tiempo del estudio (serie global, tipos histológicos, estadios clínicos etc) se emplean curvas de supervivencia obtenidas por método actuarial de KAPLAN y MEIER (BMDP1L) (192) (193). La probabilidad de supervivencia actuarial de los diferentes subgrupos se ha comprobado mediante los siguientes test de significación estadística no paramétricos: Mantel-Cox, Tarone-Ware, Generalized Wilcoxon (Breslow) y Generalized Wilcoxon (Peto-Prentice) (193) (194) (195).

Este método (Kaplan y Meier) puede utilizarse para analizar un colectivo único de enfermo, o bien, investigar las posibles diferencias entre grupos de pacientes distribuidos según una condición prefijada (alcanzar o no remisión completa, tener un valor alto de una determinada variable analítica etc).

La meta perseguida con el análisis univariante es poder establecer grupos de pacientes con diferentes riesgos mediante la realización de puntos de corte en las variables con posible poder predictivo. Los grupos se definieron en función del tiempo de supervivencia global.

Para definir los puntos de corte se utilizó como referencia la mediana de la variable, o resultados de la literatura. Las dos poblaciones obtenidas se comparan posteriormente en cuanto a la supervivencia total,

mediante los test de Mantel-Cox, Tarone-Ware, Breslow y Preto-Pemtice. Estos datos nos permiten tener una aproximación de cual podría ser el valor que, para cada variable, dividiera a la población en dos grupos de riesgos diferentes (196) (197).

El análisis multivariante tiene como fin la búsqueda de posibles interacciones entre factores de riesgos individuales. En esta sentido el análisis fue realizado según e modelo de Cox (193) (194) y el modelo logarítmico lineal, centrado en la ecuación matemática que fije la probabilidad de un paciente de pertenecer a un grupo con unas características determinadas.

VALORACION DEL PERFORMANCE STATUS (ECOG)

- 0.- Actividad normal.
- 1.- Sintomático, pero ambulante.
- 2.- En cama < 50% del tiempo.
- 3.- En cama > 50% del tiempo.
- 4.- Postrado en cama 100%.
- 5.- Fallecido.

Tabla 15.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO MOPP.

DROGAS.	DOSIS mg/m2.	VIA.	DIAS
Mostaza Nitrogenada.	6.	i.v.	1-8.
Vincristina.	1,4	i.v.	1-8.
Procarbacin.	100.	p.o.	1 al 14.
Prednisona.	40.	p.o.	1 al 14.

Ciclos repetidos cada 4 semanas.

Tabla 16.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO ABVD.

DROGAS.	DOSIS mg/m2.	VIA.	DIAS.
Adriamicina.	25.	i.v.	1-15.
Bleomicina.	10.	i.v.	1-15.
Vinblastina.	6.	i.v.	1-15.
Dacarbacin.	375.	i.v.	1-15.

Ciclos repetidos cada 3 semanas.

Tabla 17.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO RADIOTERAPICOS.

LOCAL.	Un área ganglionar determinada.
MANTLE.	Incluye cadenas ganglionares cervicales, supraclaviculares, mediastínicas y axilares.
"Y" INVERTIDA.	Incluye cadenas ganglionares para-aorticas, iliacas, inguinales y femorales, además del bazo.
TOTAL.	Incluye la combinación de los dos campos anteriores.
SUBTOTAL.	Incluye el campo Mantle, mas ganglios para-aorticos y bazo.

Tabla 18.

CRITERIOS DE RESPUESTA DE LA OMS.

RESPUESTA COMPLETA. (RC).	Desaparición de todos los signos reconocidos de la enfermedad por lo menos durante 4 semanas.
RESPUESTA PARCIAL. (RP).	Disminución de más del 50% del tamaño de las lesiones, sin que aparezcan nuevas, al menos durante 4 semanas. RC con duración menor a 4 semanas.
ENFERMEDAD ESTABLE. (EE).	Disminución de menos del 50% o aumento de más del 25% de una o más lesiones.
ENFER. PROGRESIVA. (EP).	Aumento de más del 25% del tamaño de una o más lesiones o aparición de nuevas.

En el presente estudio EE y EP son consideradas fracasos.

Tabla 19

FACTORES PRONÓSTICOS ANALIZADOS

FACTOR.	CÓDIGO.	NO REGISTRADO
Edad.	Años.	0.
Sexo.	0:Hembra. 1:Varón.	0.
Retraso Diagnostico.	Meses.	2.
Situación. (status).	0:Vivo. 1:Muerto.	3.
Performance status.	ECOG (0-5).	0.
Síntomas generales.	0: "A". 1: "B":	0.
Nº Área Ganglionares.	Numérico.	0.
Nº Área Extra Ganglionares.	Numérico.	0.
Ganglios Latero-cervicales.	0:Ausente. 1:Unilateral. 2:Bilateral.	0.
Ganglios supraclaviculares.	Iden.	0.

Tabla 20.

Ganglios axilares.	Iden.	0.
Ganglios inguinales.	Iden.	0.
Ganglios mediastínicos.	0:Ausente. 1:Afectado.	1.
Ganglios retroperitoneales.	Iden.	0.
Afectacion Esplénica.	Iden.	0.
Afectacion hepática.	Iden	0.
Afectacion Pulmonar.	Iden	0.
Afectacion MO.	Iden	77.
Datos analíticos.	0: "a" 1: "b".	0.
Nº leucocitos.	Numérico (x10.6/cc).	2.
Nº linfocitos.	Numérico (x10.6/cc).	2.
Hemoglobina.	Numérico (gr/cc).	1.
Hematocrito.	Numérico (%).	1.
V de S. G.	Numérico (m.m).	1.
Alfa-2 globulina.	Numérico (gr/cc).	4.
LDH.	Numérico (U/l).	2.
Fosfatasa alcalina.	Numérico (U/l).	2.
Cupremia.	Numérico (mcg/dl).	3.
Sideremia.	Numérico (mcg/dl).	1.
Quimioterapia.	0:No, 1:MOPP, 2:ABVD.	0.
Radioterapia.	0:No. 1:Local.1:Mantle 2:"Y" inver. 3:Total.	0.
Nº Ciclos.	Numérico.	0.
Respuesta Tratamiento.	0:RC. 1:RP. 2:Fracaso.	0.
Nº ciclo RC.	Numérico.	0.
Duración RC	Numérico.	0.

Tabla 20 (continuación)

Nº Recidivas.	Numérico.	0.
Tipo de recidiva.	1:Ganglionar. 2:Extraganglionar 3:Ambas.	0.
Tratamiento recidiva.	1:RT. 2:QT. 3:Ambas.	0.
Tiempo de Evolución.	Meses.	0.
Estadio.	0:I. 1:II. 2:III. 3:IV.	0.
Histología.	0:PL. 1:EN. 2:CM. 3:DL.	1.

Tabla 20. (continuación).

V. - RESULTADOS.

ANALISIS DESCRIPTIVO.

I.- DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

Hemos analizados 208 pacientes de los que han sido excluidos tres para el análisis de supervivencia. Las características generales de estos pacientes es la que a continuación se describe.

La media de edad de la muestra es de 36 años y la mediana de 31,5, con un rango de 72 años (9-81) (Tabla 21 y Figura 5).

	Nº casos	MEDIA.	D.Stdr.	Mediana.	Máximo.	Mínimo.
EDAD	208	36	16,6	31,5	81	9

Tabla 21.

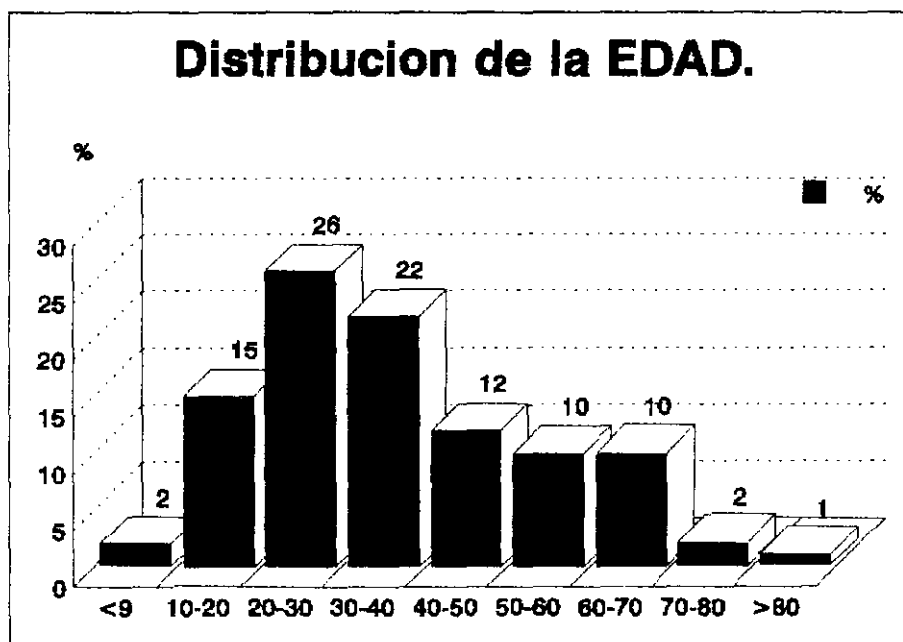


Figura 5.

En nuestra serie se incluyen 130 varones (62,5%) y 78 hembras (37,5%) (tabla 22). La relación hombre:mujer es de 1,6.

Variable.	Nº casos.	VARONES.		HEMBRAS.	
		N	%	N	%
SEXO.	208.	130.	62,5.	78.	37,5.

Tabla 22.

La mayoría de los pacientes tenían un buen performance status (ECOG) en grado 0 y 1 (44% y 30% respectivamente), apreciándose una mayor mortalidad a medida que el estado general era peor, con una mortalidad para el grado 4 y 5 del 75% y 100% respectivamente (tabla 23).

PER. STATUS (ECOG).	TOTALES (%)	MUERTOS (%)	VIVOS (%)
0.	93. (44%).	13. (15%).	79. (85%).
1.	63. (30%).	31. (50%).	32. (50%).
2.	36. (18%).	18. (50%).	18. (50%).
3.	10. (4%).	6. (60%).	4. (40%).
4.	4. (2%).	3. (75%).	1. (25%).
5.	1. (1%).	1. (100%).	0. (0%).
TOTALES.	208.	72. (35%).	133. (65%).

Tabla 23.

En 109 pacientes (52%) existía la presencia de síntomas generales (fiebre, pérdida de peso y sudoración) al diagnóstico de la enfermedad, de los cuales la mitad (50%) están vivos (Tabla 24).

La mayoría de los pacientes comenzó a referir algún síntoma seis meses antes del diagnóstico (Tabla 25).

SÍNTOMAS GENERALES.	Nº	(%)	MUERTOS (%)	VIVOS (%)
A.	99.	(48%).	21. (21%)	78. (79%)
B.	109.	(52%).	54. (49,5%)	55. (50,5%)
TOTALES.	208.		75. (36%)	133. (64%)

Tabla 24.

RETRASO AL DIAGNOSTICO.	Nº casos	MEDIA.	D.stdr.	Mediana.	Max.	Mini.
	208.	6,80.	7,13.	5.	48.	1.

Tabla 25.

La mayoría de los pacientes (132) presentaban (64%) actividad biológica en el momento del diagnóstico, determinada por las alteraciones analíticas, siendo el grado de mortalidad mayor en este grupo (45%) que en aquellos que no la presentaban (mortalidad del 18%) (Tabla 26).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	Nº.	(%)	MUERTOS (%)	VIVOS (%)
"a"	73.	(36%)	13. (18%)	60. (82%)
"b"	132.	(64%)	59. (45%)	73. (55)

Tabla 26.

Cabe destacar que las medianas de la LDH (335 U/L), de la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) (37 mm), Cupremia (165 gamma%), hematocrito (39%), presentaban mínimos valores ligeramente alterados, mientras que el resto estaba dentro de la normalidad (Tabla 27).

ANALISIS.	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
Leucocitos.	206.	8.791.	3.268.	8.200	21.900.	3.300.
Linfocitos.	206.	1.826.	887,5.	1.700.	5.010.	300.
Hemoglobina.	207.	12,6.	2,1.	12,8.	17,2.	6,4.
Hematocrito.	207.	38,9.	5,5.	39.	53.	25.
V de S.G.	207.	48.	38.	37.	150.	1.
Alfa 2-Globulina	204.	0,85.	0,29.	0,80.	1,7	0,2.
F. Alcalina.	206.	217,3	129,6.	190.	999.	42.
L.D.H.	206.	361.	130,1	335.	960.	120.
Cupremia.	205.	173,9.	73,7.	165.	848.	38.
Sideremia.	207.	71,9.	40,6.	67.	285.	10.

Tabla 27.

En la tabla 28 se recogen el numero y frecuencia, con la que los pacientes presentaron a su diagnostico, afectacion ganglionar periférica: latero-cervical, supraclavicular, axilar e inguinal. Se analiza la lateralidad de cada una de estas áreas. Destaca la igualdad de frecuencia de infiltración de los ganglios latero-cervicales (62%) y supraclaviculares (60%), frente a la afectación axilar (50%) y en menor medida la afectación inguinal (35%). Destaca la mayor frecuencia de afectacion de un solo área, excepto en la afectación inguinal, que es destacadamente bilateral.

La mitad de los enfermos (104), tuvieron los ganglios del mediastino infiltrado a su diagnostico (50%). La afectación retroperitoneal fue algo menor que la anterior con 99 pacientes (44%), siendo la infiltración esplénica de nuestra serie de un 27% (55 pacientes) (Tabla 29).

	AUSENTE. (%)		1 ÁREA. (%)		AMBAS ÁREAS. (%)	
CERVICAL.	79.	(38%).	97.	(47%).	32.	(15%).
SUPRACLAVICULAR.	83.	(40%).	84.	(40%).	41.	(20%).
AXILAR.	104.	(50%).	69.	(33%).	35.	(17%).
INGUINAL.	135.	(65%).	28.	(14%).	45.	(21%).

Tabla 28.

	AFECTACION. (%)		AUSENTE. (%)	
MEDIASTÍNICA.	104.	(50%).	103.	(50%).
RETROPERITONEAL.	92.	(44%).	116.	(56%).
BAZO.	56.	(27%).	152.	(73%).

Tabla 29.

La afectación extraganglionar se constató en 39 pacientes, que representó el 19% de toda la serie, con uno o más órganos afectados, de los cuales el 68% de los pacientes están muertos, en contraposición con aquellos pacientes que no tienen afectación de órganos (28%). El órgano más afectado fue el hígado con 30 pacientes (14%). Le sigue la afectación pleuro-pulmonar con 12 pacientes (6%), bien por contiguidad o en forma de nódulos o infiltrados periféricos. La afectación de médula ósea fue escasa con solo 6 pacientes (4%), si bien no se registró su realización en la historia clínica en 27 pacientes (Tabla 30 y Tabla 31).

Nº ÁREAS EXTRAGANGLIO.	Nº.	(%).	MUERTOS.	(%).	VIVOS.	(%).
NINGUNA.	169.	(81%)	48.	(28%).	121.	(72%).
UNA O MAS.	39.	(19%)	27.	(68%).	12.	(32%).

Tabla 30.

I. VISCERAL.	SI.	(%).	NO.	(%).	NO
PULMONAR.	12.	(6%).	196.	(94%).	REGISTRADO
HEPÁTICA.	30.	(14%).	178.	(86%).	
M.O.	6.	(4%).	125.	(60%).	

Tabla 31.

La distribución por estadio de nuestra serie, evidencia una clara preponderancia del Estadio III (44%), seguidos de los Estadios II (30%) y IV (19%). El menos frecuente fue el Estadio I (7%). Los estadios avanzados (III+IV) representan el 63% del total de los pacientes. Existe una correlación con la menor supervivencia a medida que aumenta el estadio (Tabla 32).

ESTADIO.	Nº.	(%).	MUERTOS.	(%).	VIVOS.	(%).
E-I.	15.	(7%).	2.	(13%).	13.	(87%).
E-II.	63.	(30%).	14.	(22%).	49.	(78%).
E-III.	89.	(44%).	30.	(34%).	59.	(66%).
E-IV.	38.	(19%).	26.	(69%).	12.	(31%).

Tabla 32.

La variable anatómo-patológica más frecuente en nuestro colectivo de pacientes fue a partes iguales la EN y la CM (40%) con 83

pacientes cada una, seguida del PL (12%) y la DL con 16 casos que representan el 8%. La mortalidad es la misma para los subtipos EN y CM, mientras que esta aumenta en DL con un 63% de mortalidad (Tabla 33).

HISTOLOGÍA.	Nº.	(%).	MUERTOS.	(%).	VIVOS.	(%).
P.L.	25.	(12%).	6.	(25%).	18.	(75%).
E.N.	83.	(40%).	27.	(37%).	55.	(67%).
C.M.	83.	(40%).	28.	(34%).	54.	(66%).
D.L.	16.	(8%).	10.	(63%).	6.	(37%).

Tabla 33.

El 63% de los pacientes recibieron radioterapia (RT) asociada o no a quimioterapia (QT). El 15% recibió RT sola y en solo 13 casos (6,2%) se administró RT exclusivamente en el abdomen (Tabla 34).

RT.	Nº.	(%).	QT.	Nº.	(%).
NO. (QT).	77.	(37%).	NO. (RT)	32.	(15%).
LOCAL.	8.	(4%).	M.O.P.P.	145.	(70%).
MANTLE.	48.	(23%).	A.B.V.D.	31.	(15%).
"Y" INVERTIDA.	13.	(6%).			
NODAL TOTAL.	62.	(30%).			

Tabla 34.

En la serie analizada 176 pacientes (85%) recibieron poliquimioterapia con o sin RT, de los cuales solo el 37% (77 pacientes) fueron tratados exclusivamente con QT. El esquema mas empleado fue el MOPP en 145 pacientes (70%) y ABVD se utilizo en 31 pacientes (15%) (Tabla 34).

En la mitad de los casos (48%) se administró un total igual o inferior a 6 ciclos de QT (Tabla 35).

Nº CICLOS.	Nº.	(%).
HASTA 6 CICLOS.	99.	48.
7-8 CICLOS.	62.	30.
MAS DE 9 CICLOS.	15.	8.
NO QT.	32.	14.

Tabla 35.

En 189 casos (91%) se alcanzó una remisión completa (RC) y en el 9% de los pacientes fracasaron (F) o solamente respondieron parcialmente (RP), y en la mitad de los pacientes (78) que recibieron QT se alcanzó la respuesta completa (RC) antes del tercer ciclo (Tabla 36).

RESPUESTA.	Nº.	(%).	Nº CICLO R.C.	Nº.	(%).
R.C.	189.	(91%).	<= 3 CICLOS.	78.	(49%).
R.P.	3.	(2%).	4-6 CICLOS.	69.	(44%).
FRACASO.	15.	(7%).	>= 7 CICLOS.	11.	(7%).

Tabla 36.

En 71 pacientes (35%) de toda la serie ha recaído, en el que solo el 9% afectó a dos o mas áreas ganglionares y el 25% afectó a un solo área ganglionar. El 66% de los pacientes (137) nunca recidivaron, cuando lo hicieron la forma mas frecuente de recidiva fue la ganglionar en el 75% de los casos de las recaídas (Tabla 37). En esta tabla también podemos ver el tratamiento empleado en la recaída.

Nº RECIDIVA	Nº. (%)	RECIDIVA	Nº. (%)	TRATO.	Nº. (%)
AUSENTE.	137. (66%)	AUSENTE.	137. (66%)	NO.	137. (66%)
UNA.	52. (25%)	GANGLIOS	53. (25%)	RT.	8. (4%)
2 O MAS.	19. (9%).	ORGANOS	6. (3%)	QT.	40. (19%)
		AMBOS.	12. (6%)	RT+QT.	22. (11%)

Tabla 37.

La duración media de la respuesta completa fue de 64,42 meses y la mediana de la misma fue de 43 meses, existiendo un caso en que la duración fue de 238 meses, según se puede apreciar en la tabla 38.

	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
DURACIÓN RESPUESTA.	208.	64,4	61,76.	43.	238.	1

Tabla 38.

Al final del estudio 133 pacientes (65%) permanecían vivos con un seguimiento medio de 176,21 meses (Tabla 39). La tasa de supervivencia actuarial global fue del 54% a los 270 meses, con una supervivencia actuarial libre de enfermedad del 56% en el mismo período para toda la serie (Figura 8 y Figura 9).

ESTADO ACTUAL.	Nº.	%
VIVOS.	133.	65.
MUERTOS.	72.	35.
NO CENSADOS.	3.	

Tabla 39.

II.- DESCRIPCIÓN POR ESTADIOS.

La mediana de edad es similar en los cuatro estadios, aunque en el estadio I es ligeramente inferior (Tabla 40). En la figura 6 vemos la distribución de las edades en cada grupo y observamos que los intervalos de edad con máxima incidencia varían de unos estadios a otros. En el estadio III aparece una bimodal con una primera elevación entre los 20 y 40 años y una posterior, menos acusada, entre los 60-70 años. En el estadio II el intervalo de edad, con mayor numero de enfermos, es de 20-40 años igual que para el estadio III. Por ultimo en el estadio IV el intervalo de edad mas frecuente es de 20 a 30 años. El porcentaje de enfermos con menos de 50 años es del 74%.

EDAD.	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
E-I.	15.	32,6.	16,3.	29.	60.	9.
E-II.	63.	33,4.	15,2.	31.	81.	9.
E-III.	91.	37,4.	37,4.	36.	81.	9.
E-IV.	39.	38,3.	38,3.	36.	74.	9.

Tabla 40.

Prácticamente en todos los estadios predominan los varones sobre las hembras, siendo la relación hombre:mujer en el estadio IV de 4,5, seguida de 4 para el estadio I, y de 1,2 y 1,3 para los estadios II y III respectivamente (Tabla 41).

En la tabla 44 aparece la distribución del Performance Status (ECOG) de la serie por estadios, apreciándose un mejor estado general en los estadios precoces (87% en el grado 0 y 1 para el estadio I y 90% para el estadio II) que para los estadios tardíos (79% en el grado 0 y 1 para el estadio III y 36% para el estadio IV).

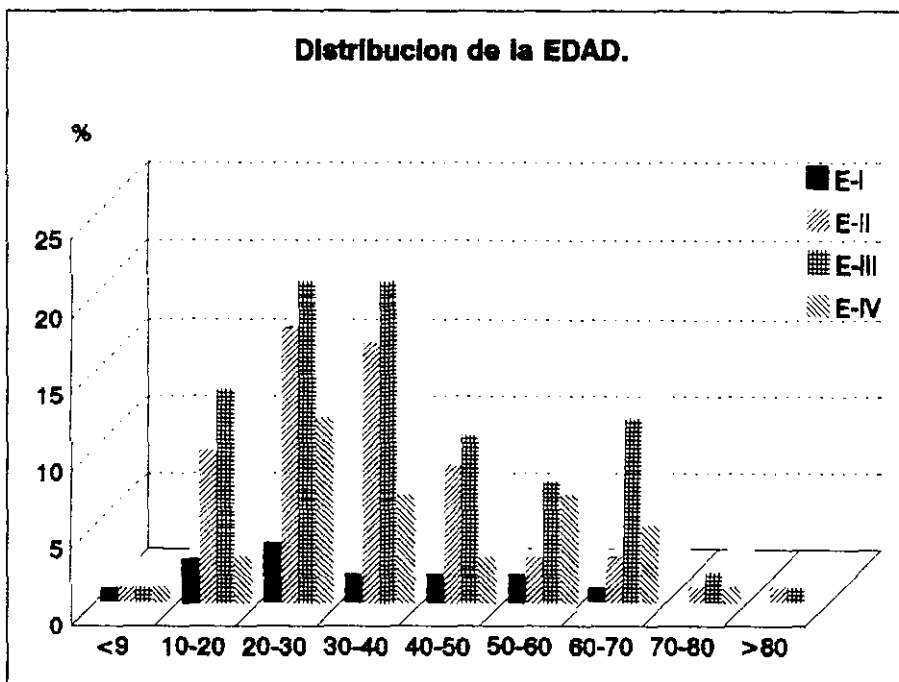


Figura 6.

SEXO.	Nº.	VARÓN. (%)	HEMBRA. (%)
E-I.	15.	12. (80%).	3. (20%).
E-II.	63.	34. (54%).	29. (46%).
E-III.	91.	52. (57%).	39. (43%).
E-IV.	39.	32. (82%).	7. (18%).

Tabla 41.

La presencia de síntomas generales se relaciona claramente con el estadio, aumentando progresivamente, siendo del 7% para el estadio I y del 90% para el estadio IV. La duración media de estos síntomas al diagnóstico es similar (Tabla 43 y Tabla 44).

P. STATUS (ECOG)	E-I. (%).	E-II. (%).	E-III. (%).	E-IV. (%).
0.	12. (80%)	36. (57%)	40. (44%)	5. (13%)
1.	1. (7%)	21. (33%)	32. (35%)	9. (23%)
2.		6. (10%)	15. (17%)	16. (41%)
3.	2. (13%)		3. (3%)	5. (13%)
4.			1. (1%)	3. (7%)
5.				1. (3%)

Tabla 42.

SÍNTOMAS GENERALES	Nº.	"A". (%).	"B". (%).
ESTADIO I.	15.	14. (93%).	1. (7%).
ESTADIO II.	63.	45. (71%).	18. (28%).
ESTADIO III.	91.	36. (40%).	55. (66%).
ESTADIO IV.	39.	4. (10%).	35. (90%).

Tabla 43.

RETRASO DIAGNOSTICO	Nº.	MEDIA	D.stdr	Mediana	Maxi.	Mini.
ESTADIO I.	15.	8,1.	9,57.	5,3.	36.	1.
ESTADIO II.	63.	6,1.	7,96.	4.	48.	1.
ESTADIO III.	91.	7,1.	6,83.	5.	36.	1.
ESTADIO IV.	39.	6,5.	6,5.	5.	24.	1.

Tabla 44.

La presencia de actividad biológica, determinada por las alteraciones analíticas, aumenta progresivamente de frecuencia con el estadio clínico, apreciándose un 7% en el estadio I y un 92% en el estadio IV (Tabla 45).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	Nº.	"a". (%)	"b". (%)
ESTADIO I.	15.	14. (93%).	1. (7%).
ESTADIO II.	63.	35. (55%).	28. (45%).
ESTADIO III.	91.	22. (24%).	79. (76%).
ESTADIO IV.	39.	3. (8%).	36. (92%).

Tabla 45.

En las localizaciones ganglionares periféricas, observamos que el patrón de afectación ganglionar es diferente en los distintos estadios (Tabla 46). En el estadio I predomina la localización latero-cervical (67%) y de un solo lado siendo mínima o nula la afectación supraclavicular, axilar e inguinal. En el estadio II es el área supraclavicular la más afectada (73%) y de un solo lado, con afectación inguinal mínima (6%), siendo la afectación latero-cervical y axilar casi similares (56% y 48%), con mayor lateralidad para la afectación axilar.

En el estadio III de nuevo la localización más frecuente es la latero-cervical (67%) con una bilateralidad del 17% y le sigue, de forma similar, la afectación supraclavicular y axilar, con un alto porcentaje de bilateralidad (62% y 60% respectivamente), siendo la localización inguinal la menos frecuente (51%), pero también con mucha afectación bilateral (33%). En el estadio IV no hay un predominio de un área sobre otra, salvo destacar el alto porcentaje de bilateralidad de la afectación inguinal.

En las localizaciones ganglionares de la línea media (Tabla 47) la infiltración del mediastino es muy similar en frecuencia en los estadios II, III y IV (43%, 53% y 62% respectivamente), pero menos en el estadio I (13%). La afectación del retroperitoneo es más frecuente en los estadios avanzados (III: 74% y IV: 51%), siendo nula en el estadio I. Las mismas

conclusiones extraemos de la afectación esplenica (E-III: 39% y E-IV: 51%).

G. CERVICALES.	Nº.	AUSENTE. (%)	UN LADO. (%)	AMBOS. (%)
E-I.	15.	5. (33%).	10. (67%).	0. (0%).
E-II.	63.	29. (46%).	29. (46%).	5. (8%).
E-III.	91.	30. (33%).	45. (50%).	16. (17%).
E-IV.	39.	15. (39%).	13. (33%).	11. ((5).
G. SUPRACLA.				
E-I.	15.	14. (93%).	1. (7%).	0. (0%).
E-II.	63.	17. (27%).	37. (59%).	9. (14%).
E-III.	91.	34. (37%).	33. (36%).	24. (26%).
E-IV.	39.	18. (46%).	13. (33%).	8. (21%).
G. AXILARES.				
E-I.	15.	15. (100%)	0. (0%).	0. (0%).
E-II.	63.	23. (52%).	20. (32%).	10. (16%).
E-III.	91.	37. (40%).	36. (40%).	18. (20%).
E-IV.	39.	19. (49%).	13. (33%)	7. (18%).
G. INGUINALES.				
E-I.	15.	13. (87%).	2. (15%).	0. (0%).
E-II.	63.	59. (94%).	3. (5%).	1. (1%).
E-III.	91.	42. (46%).	19. (21%).	30. (33%).
E-IV.	39.	21. (54%).	4. (10%).	14. (36%).

Tabla 46.

MEDIASTINO.	Nº.	AFECTACION.	(%).
E-I.	15.	2.	13 %
E-II.	63.	30.	47 %
E-III.	91.	48.	53 %
E-IV.	39.	24.	62 %
RETROPERITONEO.			
E-I.	15.	0.	0 %
E-II.	63.	5.	8 %
E-III.	91.	67.	74 %
E-IV.	39.	20.	51 %
BAZO.			
E-I.	15.	0.	0 %
E-II.	63.	1.	2 %
E-III.	91.	35.	39 %
E-IV.	39.	20.	51 %

Tabla 47.

La infiltración visceral esta claramente relacionada con el estadio IV, siendo el órgano mas frecuentemente infiltrado el hígado (77%). La infiltración pulmonar fue del 31% (Tabla 48).

Observamos una clara relación entre el estadio y el subtipo histológico. En el estadio I el subtipo mas frecuente fue la celularidad mixta, así como en el resto de los estadios, salvo en el estadio II en que lo fue la esclerosis nodular. El estadio IV se relaciona con la DL (Tabla 49).

A. VISCERAL.	Nº.	PULMONAR (%)	HEPÁTICA (%)	M.O. (%)
ESTADIO I.	15.	0. (0%).	0. (0%).	0. (0%).
ESTADIO II.	63.	0. (0%).	0. (0%).	0. (0%).
ESTADIO III.	91.	0. (0%).	0. (0%).	0. (0%).
ESTADIO IV	39.	12. (31%).	30. (77%).	6. (15%).

Tabla 48.

HISTOLOGÍA.	Nº.	PL. (%)	EN. (%)	CM. (%)	DL. (%)
E-I.	15.	6. (43%)	1. (7%).	7. (50%)	0. (0%).
E-II.	63.	9. (14%)	30. (48%).	20. (32%)	4. (6%).
E-III.	91.	10. (10%)	38. (42%).	40. (44%)	3. (3%).
E-IV.	39.	0. (0%).	14. (36%).	16. (41%)	9. (9%).

Tabla 49.

La decisión terapéutica en cada paciente se tomó en función del estadio y la presencia o no de síntomas generales. En consecuencia el análisis de los parámetros relativos al tratamiento administrado en los distintos estadios refleja esta conducta.

El estadio I (73%) y en menor medida el II (29%) recibieron más frecuentemente radioterapia que el estadio III (3%) o el IV (0%). En los estadios I y II fue predominantemente supradiafragmático y en el estadio III, ganglionar total (Tabla 50).

Por el contrario la quimioterapia es un tratamiento prácticamente constante en los estadios III y IV (97% y 100% respectivamente) y en menor medida en el estadio II (71%). El esquema quimioterápico más empleado ha sido el protocolo MOPP en todos los estadios (Tabla 51).

RT.	E-I. (%)	E-II. (%)	E-III. (%)	E-IV. (%)
AUSENTE. (QT)	0. (0%).	6. (10%).	41. (45%).	30. (77%).
LOCAL.	1. (7%).	3. (5%).	1. (1%).	3. (8%).
MANTLE.	8. (53%).	27. (43%).	11. (12%).	2. (5%).
"Y" INVERTIDA.	1. (7%).	6. (10%).	5. (6%).	1. (2%).
NODAL TOTAL.	5. (33%).	21. (32%).	33. (36%).	3. (8%).

Tabla 50.

QT.	E-I. (%)	E-II. (%)	E-III. (%)	E-IV. (%)
AUSENTE. (RT)	11. (73%).	18. (29%).	3. (3%).	0. (0%).
MOPP.	4. (27%).	33. (52%).	75. (86%).	33. (85%).
ABVD.	0. (0%).	12. (19%).	13. (14%).	6. (15%).

Tabla 51.

El porcentaje de remisiones completas (RC) es prácticamente el mismo para los estadios I (100%, II (95%) y III (95%), pero algo inferior en el estadio IV (72%) (Tabla 52).

RESPUESTA.	Nº.	R.C. (%)	R.P. (%)	FRA. (%)
ESTADIO I.	15.	15. (100%).		
ESTADIO II.	63.	60. (95%).		3. (5%).
ESTADIO III.	91.	86. (95%).	1. (1%).	4. (4%).
ESTADIO IV.	39.	28. (72%).	2. (5%).	9. (23%).

Tabla 52.

El porcentajes de recaídas está en concordancia con el estadio, siendo mas frecuente a medida que aumenta este. En el estadio III es del 42% y 44% para el estadio IV, siendo en este mas frecuente la afectacion de dos o mas áreas (23%) (Tabla 53).

RECIDIVA.	Nº.	AUSENTE. (%)	UNA. (%)	DOS O MAS (%)
ESTADIO I.	15.	13. (87%).	2. (13%).	
ESTADIO II.	63.	49. (78%).	13. (21%).	1. (1%).
ESTADIO III	91.	53. (58%).	29. (32%).	9. (10%).
ESTADIO IV.	39.	22. (56%).	8. (21%).	9. (23%).

Tabla 53.

Predominan en todos los estadios las recaídas ganglionares, fundamentalmente en los estadios avanzados III (35%) y IV (23%), siendo mas frecuente la recaída extraganglionar en el estadio II y la recaída ganglionar y extraganglionar se dio con mas frecuencia en el estadio IV (18%) (Tabla 54).

RECIDIVA.	Nº.	GANGLIONAR (%)	ORGÁNICA (%)	AMBAS (%)
ESTADIO I.	15.	2. (13%).		
ESTADIO II.	63.	10. (10%).	3. (5%).	1. (1%).
ESTADIO III.	91.	32. (35%).	2. (2%).	4. (5%).
ESTADIO IV.	39.	9. (23%).	1. (2%).	7. (18%).

Tabla 54.

El tratamiento de segunda línea mas utilizado ha sido la QT o una asociación de QT mas RT, fundamentalmente en el estadio IV .

La media de la respuesta completa (RC) va disminuyendo progresivamente del estadio I al IV (Tabla 55), como se observa mas gráficamente en las curvas de supervivencia.

DURACIÓN RESPUESTA	Nº.	MEDIA.	D. stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
ESTADIO I.	15.	110,7.	67,4.	108.	192.	12.
ESTADIO II.	63.	78,9.	62,5.	68.	238.	0.
ESTADIO III.	91.	63,6.	60,5.	45.	234.	0.
ESTADIO IV.	39.	25.	35.	12.	175.	0.

Tabla 55.

Al final del estudio, a mayor estadio, el porcentaje de vivos era menor, siendo significativamente iguales en los estadios I (87%) y II (78%), pero en los estadios III y IV el numero de pacientes fallecidos era mayor (Tabla 56).

STATUS.	Nº.	VIVOS. (%)	MUERTOS. (%)
ESTADIO I.	15.	13. (87%).	2. (13%).
ESTADIO II.	63.	49. (78%).	14. (22%).
ESTADIO III.	91.	59. (66%).	30. (34%).
ESTADIO IV.	39.	12. (32%).	26. (68%).

Tabla 56.

III.- DESCRIPCIÓN POR TIPOS HISTOLÓGICOS.

Las medias de edad en los distintos subtipos histológicos son muy similares. Observamos únicamente una discreta disminución de la media y mediana en el tipo esclerosis nodular (EN), según aparece en la tabla 57.

EDAD.	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
PREDOMINIO LINFOCÍTICO	25.	42,8.	20,5.	40.	81.	9.
ESCLEROSIS NODULAR	83.	30,9.	13,9.	28.	74.	9.
CELULARIDAD MIXTA	83.	39,1.	15,8.	36.	81.	9.
DEPLECION LINFOCÍTICA	16.	42,1.	16,8.	48.	63.	16.

Tabla 57.

En el tipo esclerosis nodular (EN) no hay un predominio manifiesto de ninguno de los dos sexos y la relación hombre:mujer es de 1, mientras que en los demás subtipos histológicos existe un predominio manifiesto hombre:mujer: Predominio linfocítico (PL) de 1,8; celularidad mixta (CM) de 2,4; deplecion linfocítica de 4,3. (Tabla 58).

SEXO.	Nº.	VARÓN. (%)	HEMBRA. (%)
PREDOMINIO LINFOCÍTICO.	25.	16. (64%).	9. (36%).
ESCLEROSIS NODULAR.	83.	41. (49%).	42. (51%).
CELULARIDAD MIXTA.	83.	59. (71%).	24. (29%).
DEPLECION LINFOCÍTICA.	16.	13. (81%).	3. (19%).

Tabla 58.

En todos los subtipos histológicos se aprecia, que el

performance status de los pacientes es mayoritariamente bueno en grado 0 y 1, salvo en el subtipo deplecion linfocítica, que por ser quizás una forma mas agresiva, empeora ya de por sí el estado funcional de este grupo de pacientes.

PERFORMANCE STATUS	PL. (%)	EN. (%)	CM. (%)	DL. (%)
0.	16. (64%)	35. (42%)	38. (46%)	3. (19%)
1.	4. (16%)	29. (35%)	23. (28%)	7. (44%)
2.	4. (16%)	13. (16%)	17. (20%)	3. (19%)
3.		6. (7%)	3. (4%)	1. (6%)
4.	1. (4%)		1. (1%)	2. (12%)
5.			1. (1%)	

Tabla 59.

Como se aprecia en la tabla 60, la presencia de síntomas generales, es cada vez mas evidente a medida que aumenta el grado histológico, siendo de un 20% para el PL y del 80% para la DL, quedando un grupo intermedio del 52% y 58% para la EN y CM respectivamente, siendo la duración media de los signos y síntomas de estos pacientes, prácticamente similar en todos los grupos histológicos, estando casi siempre por encima de los 6 meses (Tabla 61).

SÍNTOMAS GENERALES.	"A" (%)	"B" (%)
PREDOMINIO LINFOCÍTICO.	20. (80%)	5. (20%)
ESCLEROSIS NODULAR.	40. (48%)	43. (52%)
CELULARIDAD MIXTA.	35. (42%)	48. (52%)
DEPLECIÓN LINFOCÍTICA.	3. (18%)	13. (82%)

Tabla 60.

RETRASO DIAGNOSTICO.	Nº.	MEDIA.	D.stdr	Mediana	Maxi.	Mini.
PREDOMINIO LINFOCÍTICO.	25.	7,8.	8,13.	6.	31.	1.
ESCLEROSIS NODULAR.	83.	6,3.	6,78.	5.	48.	1.
CELULARIDAD MIXTA.	83.	7,1.	7,40.	5.	36.	1.
DEPLECION LINFOCÍTICA.	16	5,8.	6,35.	4.	24.	1.

Tabla 61.

En la tabla 62 apreciamos que la actividad biológica de los pacientes medida a través de los datos analíticos, son inversamente proporcionales a medida que aumenta el grado histológico, presentando un 28% de alteraciones para el PL, y un 86% para la DL, quedando un grupo intermedio para la EN (69%) y CM (67%).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	Nº.	"a". (%)	"b". (%)
PREDOMINIO LINFOCÍTICO.	25.	18. (72%).	7. (28%).
ESCLEROSIS NODULAR.	83.	26. (31%).	57. (69%).
CELULARIDAD MIXTA.	83.	27. (33%).	56. (67%).
DEPLECION LINFOCÍTICA.	16.	2. (12%).	14. (86%).

Tabla 62.

En cuanto a la afectación ganglionar periférica de la tabla 63, podemos deducir que en el subtipo PL la mayor frecuencia corresponde a la localización latero-cervical y fundamentalmente de un solo lado (56%). En el grupo EN es más frecuente la localización supraclavicular (68%), pero con mayor participación de la bilateralidad (23%).

Los pacientes con CM, tienen una mayor presencia de la localización latero-cervical (71%), pero observamos que en la afectación inguinal predomina la bilateralidad (28%).

G. CERVICALES.	Nº.	AUSENTE. (%)	UN LADO. (%)	AMBOS. (%)
PL.	25.	10. (40%).	14. (56%).	1. (4%).
EN.	83.	32. (39%).	37. (44%).	14. (17%).
CM.	83.	28. (34%).	42. (50%).	13. (16%).
DL.	16.	9. (56%).	3. (18%).	4. (25%).
G. SUPRACLA.				
PL.	25.	14. (56%).	8. (32%).	3. (12%).
EN.	83.	27. (32%).	37. (45%).	19. (23%).
CM.	83.	34. (41%).	35. (42%).	14. (17%).
DL.	16.	7. (44%).	4. (25%).	5. (31%).
G. AXILARES.				
PL.	25.	16. (64%).	6. (24%).	3. (12%).
EN.	83.	40. (48%).	28. (34%).	15. (18%).
CM.	83.	40. (48%).	29. (35%).	14. (17%).
DL.	16.	7. (44%).	6. (37%).	3. (19%).
G. INGUINALES.				
PL.	25.	17. (68%).	5. (20%).	3. (12%).
EN.	83.	56. (67%).	13. (16%).	14. (17%).
CM.	83.	51. (61%).	9. (11%).	23. (28%).
DL.	16.	10. (63%).	1. (6%).	5. (31%).

Tabla 63.

Para los enfermos con DL, es mas frecuente la localizacion axilar (56%) y la supraclavicular (56%), pero en esta ultima predomina fundamentalmente la afectacion de ambos lados (31%). Vemos que la afectacion inguinal es predominantemente bilateral (31%).

La bilateralidad de las lesiones aumenta progresivamente desde la forma PL a la DL, y se observa esta proporción, en todas las áreas ganglionares.

MEDIASTINO.	Nº.	AFECTACION.	(%).
PL.	25.	4.	16 %.
EN.	83.	55.	66 %.
CM.	83.	36.	43 %.
DL.	16.	9.	56 %.
RETROPERITONEO.			
PL.	25.	10.	40 %.
EN.	83.	39.	47 %.
CM.	83.	38.	46 %.
DL.	16.	5.	31 %.
BAZO.			
PL.	25.	3.	12 %.
EN.	83.	21.	25 %.
CM.	83.	24.	28 %.
DL.	16.	8.	50 %.

Tabla 64.

En la tabla 64 se observa la afectación ganglionar a nivel de la línea media. En el subtipo EN es más frecuente la infiltración del mediastino que en el resto de las formas histológicas; de los 83 pacientes con EN, 55 tienen afectación mediastínica (68%). Los pacientes con DL, tienen también en más del 50% de los casos, infiltración del mediastino.

En todos los grados histológicos existe casi una misma proporción de afectación retroperitoneal, entre el 31% para la DL, hasta el 47% para la EN.

Respecto a la presencia de enfermedad esplénica podemos observar ésta, en la mitad de los pacientes con DL, y en una cuarta parte de los pacientes con EN y CM.

El porcentaje de enfermos con infiltración visceral (hepática, pulmonar y de M.O.), aumenta progresivamente desde la forma PL hasta la DL. Es de destacar que en el PL no hay afectación visceral (Tabla 65).

A. VISCERAL.	Nº.	PULMONAR (%)	HEPÁTICA (%)	M.O. (%)
PL.	25.			
EN.	83.	4. (5%).	1. (2%).	11. (13%).
CM.	83.	5. (6%).	4. (7%).	12. (14%).
DL.	16.	3. (19%).	1. (12%).	7. (44%).

Tabla 65.

En la Figura 7 podemos ver la distribución por estadios. En los pacientes con PL predomina el estadio I, en la EN el estadio II y III, en la CM predominan todos los estadios por igual y en la DL el estadio IV.

Puesto que el tratamiento depende del estadio clínico, y el tipo histológico que se relaciona con el estadio clínico, podemos observar que la RT se utilizó más en la forma PL y algo menos en la EN y CM, y la QT en los subtipos DL (Tabla 66 y Tabla 67).

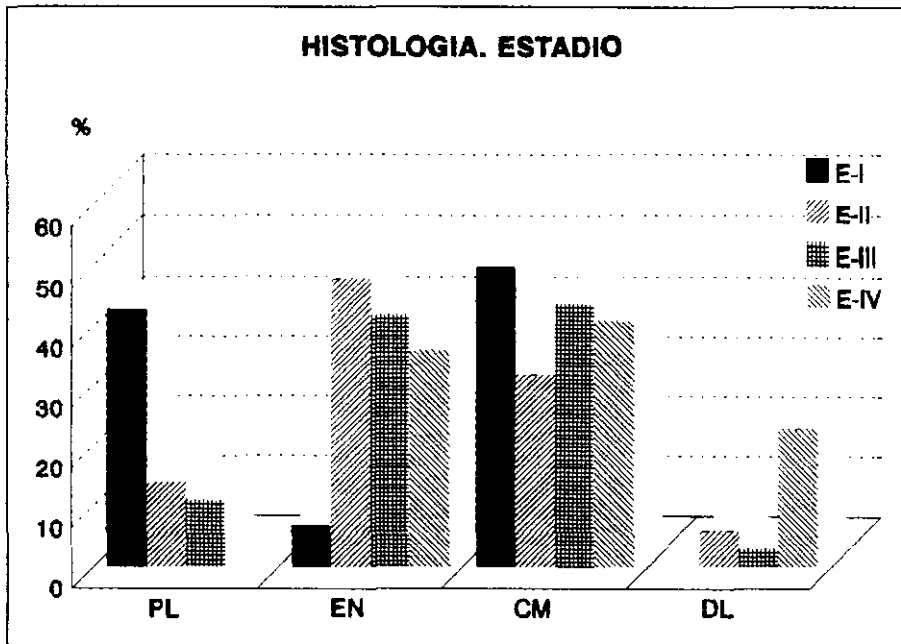


Figura 7.

RT.	PL. (%)	EN. (%)	CM. (%)	DL. (%)
AUSENTE (QT).	8. (25%).	31. (37%)	29. (35%)	9. (56%)
LOCAL	1. (4%).	2. (3%)	4. (5%)	1. (6%)
MANGLE.	8. (25%).	20. (24%)	18. (22%)	1. (6%)
"Y" INVERTIDA.	2. (8%).	5. (6%)	5. (6%).	1. (6%)
NODAL TOTAL.	6. (24%).	25. (30%)	27. (32%)	4. (25%)

Tabla 66.

Prácticamente en todos los subtipos histológicos la RT mas empleada fue la Nodal Total. El protocolo QT mas empleado ha sido el MOPP.

QT.	PL. (%)	EN. (%)	CM. (%)	DL. (%)
AUSENTE. (RT).	10. (40%)	10. (12%)	11. (13%)	
MOPP.	12. (48%)	57. (69%)	64. (77%)	12. (75%)
ABVD.	3. (12%)	16. (19%)	8. (10%)	4. (25%)

Tabla 67.

El 100% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa (RC) en el subtipo PL con una duración media de 85,4 meses. En el subtipo EN el grado de RC fue del 88% con una duración media de 64,4 meses. La RC en el subtipo CM fue mayor que en la anterior (94%) y con una duración media de la respuesta de 66,3 meses. El porcentaje de RC fue ya muy inferior en el subtipo DL (75%) con una duración media de 35,2 meses (Tabla 68 y Tabla 69).

En conclusión tanto la RC como la duración media de la misma van disminuyendo a medida que el grado histológico se hace mas agresivo.

RESPUESTA.	Nº.	R.C. (%)	R.P. (%)	FRA. (%)
PL.	25.	25. (100%)		
EN.	83.	73. (88%)	1. (1%).	9. (11%).
CM.	83.	78. (94%)	1. (1%).	4. (5%).
DL.	16.	12. (75%)	6. (6%).	3. (19%).

Tabla 68.

Prácticamente todos los subtipos histológicos, no presentan diferencias significativas en cuanto al numero de recaídas y reseñar que la afectación de dos o mas áreas se produjo mas frecuentemente en el subtipo DL (Tabla 70).

HISTOLOGÍA.	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
PL.	25.	85,4.	63,8.	74.	196.	5.
EN.	83.	62,4.	59,3.	38.	216.	
CM.	83.	66,3.	64,8.	48.	238.	
DL.	16.	35,2.	46,2.	24.	175.	

Tabla 69.

RECIDIVA.	Nº.	AUSENTE. (%)	UNA. (%)	DOS O MAS (%)
PL.	25.	18. (72%).	4. (16%).	3. (12%).
EN.	83.	56. (68%).	22. (26%).	5. (6%).
CM.	83.	53. (64%).	23. (28%).	7. (8%).
DL.	16.	10. (62%).	2. (13%).	4. (25%).

Tabla 70.

RECIDIVA.	Nº.	GANGLIONAR (%)	ORGÁNICA (%)	AMBAS (%)
PL.	25.	5. (20%).		2. (8%).
EN.	83.	19. (23%).	4. (5%).	4. (5%).
CM.	83.	25. (30%).	1. (1%).	4. (5%).
DL.	16.	3. (19%).	1. (6%).	2. (13%).

Tabla 71.

Predominan en todos los subgrupos las recaídas ganglionares, aunque sin ser significativa en cuanto a destacar alguno, salvo en la DL en que es menor, pero a cambio aumenta los porcentajes de la recaída extraganglionar o de ambas áreas (Tabla 71). El tratamiento de segunda línea mas utilizado ha sido la QT fundamentalmente en la DL y CM y la asociación QT+RT en la EN y CM.

Han fallecido mas de la mitad (63·%) de los pacientes con DL, así como la tercera parte del resto de los subgrupos histológicos (CM, EN,PL) (Tabla 73).

STATUS.	Nº.	VIVOS. (%)	MUERTOS (%)
PL.	24.	18. (75%).	6. (25%).
EN.	82.	55. (67%).	27. (33%).
CM.	82.	54. (66%).	28. (34%).
DL.	16.	6. (37%).	10. (63%).

Tabla 73.

IV.- DESCRIPCIÓN SEGÚN RESPUESTA.

Se observa que la población que alcanza remisión completa (RC) tiene una media y mediana de edad inferior a la otra serie (Tabla 73).

EDAD.	Nº.	MEDIA.	D.stdr.	Mediana	Maxi.	Mini.
RESPUESTA SI.	189.	35,8.	16,2.	31.	81.	9.
RESPUESTA NO.	19.	38,5.	19,8.	33.	74.	10.

Tabla 73.

La relación hombre:mujer es igual en las dos series, tanto en la que obtiene la respuesta completa (R.C.), como en la que no (R.C. NO). La relación es de 1,7 (Tabla 74).

SEXO.	Nº.	VARÓN. (%)	HEMBRA. (%)
R.C. SI.	189.	118. (62%).	71. (38%).
R.C. NO.	19.	12. (63%).	7. (37%).

Tabla 74.

En la Tabla 75 aparece la distribución del performance status (ECOG), observándose mayor índice de fracasos a medida que empeora el estado funcional de los pacientes.

La presencia de síntomas generales al diagnóstico es más frecuente en la serie sin R.C. (90%), sin embargo en los que obtienen la R.C. no hay diferencias significativa entre la presencia o ausencia de síntomas (Tabla 76). Sin embargo la duración media de los signos y síntomas es superior en la serie que obtiene la R.C.

P.S (ECOG)	0. (%)	1. (%)	2. (%)	3. (%)	4. (%)	5. (%)
R.C. SI.	89. 47%	58. 31%	33. 17%	7. 4%	2. 1%	
R.C. NO.	4. 21%	5. 26%	4. 21%	3. 16%	2. 10%	1. 5%

Tabla 75.

SÍNTOMAS GENERALES.	Nº.	"A". (%)	"B". (%)
R.C. SI.	189.	97. (51%).	92. (49%).
R.C. NO.	19.	2. (10%).	17. (90%).

Tabla 76.

En la Tabla 77, observamos que la actividad biológica es del 100% para la serie que no obtiene la R.C. y del 61% para la que obtiene R.C.

A. BIOLÓGICA.	Nº.	"a". (%)	"b". (%)
R.C. SI.	189.	74. (39%).	115. (61%).
R.C. NO.	19.		19. (100%).

Tabla 77.

En cuanto a la afectación ganglionar periférica, la axilar e inguinal fue más frecuente en la serie sin R.C. y preferentemente de afectación bilateral sobre todo en la localización inguinal. En la serie con R.C. las afectaciones más frecuentes fueron las cervicales y supraclaviculares y preferentemente unilaterales.

La Tabla 79 viene referida por la afectación ganglionar a nivel de la línea media. El porcentaje de enfermos que no obtienen la R.C. fue sensiblemente mayor en todas las áreas afectas (63% para la afectación mediastínica, el 52% para la esplénica y el 47% para el retroperitoneo).



G. CERVICALES.	Nº.	AUSENTE (%)	UN LADO (%)	AMBOS (%)
R.C. SI.	189.	71. (37%).	92. (49%).	26. (14%).
R.C. NO.	19.	8. (42%).	5. (26%).	6. (32%).
G. SUPRACLA.				
R.C. SI.	189.	75. (40%).	80. (42%).	34. (18%).
R.C. NO.	19.	8. (42%).	4. (21%).	7. (36%).
G. AXILARES.				
R.C. SI.	189.	100. (53%).	62. (33%).	27. (14%).
R.C. NO.	19.	4. (21%).	7. (37%).	8. (42%).
G. INGUINALES.				
R.C. SI.	189.	127. (67%).	27. (14%).	35. (18%).
R.C. NO.	19.	8. (40%).	1. (5%).	10. (55%).

Tabla 78.

MEDIASTINO.	Nº.	AFECTACION (%)
R.C. SI.	189.	92. (49%).
R.C. NO.	19.	12. (63%).
RETROPERITONEO.		
R.C. SI.	189.	83. (44%).
R.C. NO.	19.	9. (47%).
BAZO.		
R.C. SI.	189.	45. (24%).
R.C. NO.	19.	10. (52%).

Tabla 79.

El grado de invasión visceral es mayor en la serie que no alcanza la R.C. en todas las localizaciones, excepto en la afectación pleuropulmonar que es similar (Tabla 80).

A. VISCERAL.	Nº.	HEPÁTICA. (%)	PULMONAR. (%)	M.O. (%)
R.C. SI.	189.	11. (6%).	5. (4%).	19. (10%).
R.C. NO.	19.	1. (5%).	1. (10%).	11. (58%).

Tabla 80.

Llama la atención un predominio en la utilización de la RT (asociada o no a QT) en la serie que alcanza la RC, con mayor frecuencia de casos tratados con irradiación ganglionar total (IGT). Este hecho puede estar en relación con el estadio clínico diferente en ambas series (Tabla 81).

En cambio la utilización de la QT (asociada o no a RT) en ambas series es muy semejante tanto en frecuencia como en número de ciclos (Tabla 82).

RT.	R.C. SI. (%)	R.C. NO. (%)
AUSENTE. (QT).	65. (35%).	11. (58%).
LOCAL.	8. (4%).	
MANTLE.	45. (24%).	3. (16%).
"Y" INVERTIDA.	13. (7%).	
NODAL TOTAL.	57. (30%).	5. (26%).

Tabla 81.

QT.	R.C. SI (%).	R.C. NO. (%).
AUSENTE. (RT).	30. (16%).	2. (10%).
MOPP.	129. (68%).	16. (84%).
ABVD.	30. (16%).	1. (5%).

Tabla 82.

El porcentaje de pacientes muertos es claramente superior en la serie sin remisión (94%) en contraposición del alto porcentaje de pacientes vivos en la serie con RC (71%) (Tabla 83).

STATUS.	Nº.	VIVOS. (%).	MUERTOS. (%).
R.C. SI.	187.	132. (71%).	55. (29%).
R.C. NO.	18.	1. (6%).	17. (94%).

Tabla 83.

ANALISIS UNIVARIANTE.

El analisis univariante de nuestro colectivo analiza los diferentes factores pronósticos sobre la supervivencia global, correlacionándolos cada uno de ellos con la misma para su análisis pronóstico.

Al final del estudio 133 pacientes (64,9%) permanecían vivos con un seguimiento medio de 176,21 meses. **La Tasa de Supervivencia Global Actuarial (SG)** fue de 54% a los 270 meses con una mediana aun no alcanzada (Figura 8). **La supervivencia Actuarial Libre de Enfermedad (ILE)** con un seguimiento medio de 167,86 meses fue del 56% en el mismo período para toda la serie, con una mediana aun no alcanzada (Figura 9). Esta curva es bastante similar a la de la SG dado el alto índice de R.C.. Tanto una como otra permanecen estabilizadas.

La Edad para la mayoría de las series es un factor pronostico evidente y en nuestra serie la edad de 50 años separa dos grupos de supervivencia significativamente diferentes. Los pacientes con 50 o mas años tienen una mediana de supervivencia de 62,73 meses, frente a los menos de 50 años en que esta aun no se ha alcanzado para una $p \geq 0,0000$ (Figura 10). La correlación con el Intervalo Libre de Enfermedad (ILE), muestra una semejanza en cuanto a la Supervivencia Global (SG), siendo la mediana de supervivencia para los mayores de 50 años de 52 meses y no alcanzada para los menores de 50 años, para una $p \geq 0,0010$ (Figura 11).

En la mayoría de las series publicadas el **Sexo** es un factor pronóstico significativo y en la nuestra las mujeres tienen un factor pronostico mejor que para el hombre, con una mediana de supervivencia para estos de 167 meses y para las mujeres aun no alcanzada con una significación estadística de $p \geq 0,005$ (Figura 12). Para el I.L.E. las curvas de varones y hembras se acercan, pero siguen teniendo mejor pronóstico las mujeres, aunque la mediana no se ha alcanzado y para los hombres la mediana es de 86 meses para una significación estadística similar a la S.G. (Figura 13).

La presencia de afectacion del **estado funcional (Performance Status)** de los pacientes en el momento del diagnostico de la Enfermedad de

Hodgkin. condicionan una peor supervivencia para el grado 1,2,3,4 y 5 de forma decrecientes con medianas de 103 meses para el grado 1, 94 meses para el grado 2, 36 meses para el grado 3, 25 meses para el grado 4, y 4 meses para el grado 5. Para el grado 0 la mediana aun no se alcanzó, lo que es muy significativo como factor pronóstico para una $p \geq 0,0000$ según podemos ver en la Figura 14.

La ausencia o presencia de **Síntomas Generales** (A vs B), correlacionándola con la S.G. si ha presentado una importante significación estadística ($p \geq 0,0000$), con mejor pronóstico para aquellos pacientes que no presentan síntomas con mediana no alcanzada. La mediana para los pacientes con síntomas B fue de 103,37 meses (Figura 15). Este hecho concuerda con la mayoría de las series.

El tiempo transcurrido desde que comienzan a notar los enfermos los primeros signos y/o síntomas hasta que se diagnostica la Enfermedad de Hodgkin (**Retraso en el Diagnostico**) no parece tener importancia pronostica, ya que no se ha observado diferencias significativas en las medianas de supervivencia a los 6 meses como punto de corte (Figura 16).

La presencia o ausencia de **Actividad Biológica**, medida por las alteraciones analíticas, correlacionándolas con la S.G., ha presentado una importante significación estadística para una $p \geq 0,0001$, con mejor pronóstico para los pacientes sin actividad biológica, con una mediana aun no alcanzada que para aquellos pacientes que presentaban actividad biológica cuya mediana fue de 146,07 meses (Figura 17).

En cuanto al **Nº de Leucocitos** no parece tener importancia pronostica al no ser significativas las medianas de supervivencia con cifras mayores y menores de 10.000 leucocitos/L.

Las cifras de 1.500 células/cc de **Linfocitos** permite diferenciar dos poblaciones con supervivencia diferentes, con una significación estadística manifiesta ($p \geq 0,008$), con mediana de 146 meses para aquellos pacientes con menos de 1.500 cel/cc y en el otro grupo con mejor pronóstico la mediana aun no se ha alcanzado (Figura 19).

La cifra de **Hemoglobina** superior o inferior a 9,5 gr/dl, no ha presentado significación estadística, aunque separa dos grupos de pacientes diferentes con una mediana no alcanzada y otro con mediana de 76 meses (Figura 20).

La cifra de **Hematocrito** mayor e inferior del 40 %, separa a dos

grupos con diferencias en la supervivencia con una significación de $p \geq 0,0171$, con un mejor pronóstico para aquellos pacientes con cifras mayores del 40% (mediana no alcanzada), que para los pacientes con cifras inferiores (mediana de 180,5 meses) (Figura 21).

Al considerar las cifras de **La Velocidad de Sedimentación Globular (V.S.G.)** mas valoradas en la literatura, es decir superiores e inferiores a 30 mm a la 1ª hora, separamos dos grupos con diferentes significación pronostica ($p \geq 0,0000$), uno con cifras inferiores a 30 mm con una mediana no alcanzada y otro con con mediana de 120 meses para aquellos pacientes con V.S.G. superior a 30 mm (Figura 22).

En cuanto a **la Alfa-2 Globulina** tomamos como referencia la cifra de 0,8 grs/cc, que indican otros autores y encontramos una significación estadística de una $p \geq 0,0068$ con un grupo de peor pronóstico para aquellos pacientes con cifras superiores a 0,8 grs/cc donde la mediana es de 167 meses, y en el otro grupo la mediana no se alcanzó (Figura 23).

La L.D.H. es un factor pronóstico demostrado, y un determinado numero de trabajos lo relacionan con la carga tumoral. En esta serie no hemos demostrado significación estadística en los puntos de cortes de 240 U/l y como se puede observar en la Figura 24, las curvas de supervivencia se cruzan precozmente y las medianas no se alcanzan en ninguno de los dos grupos, por lo que esta cifra es de poco valor.

Exactamente lo mismo ocurre para **La Fosfatasa Alcalina** en el punto de corte de 230 U/l, con un cruce de ambas curvas muy precozmente, aunque aquí si se alcanza la significación estadística (Figura 25).

Se ha venido refiriendo a lo largo de los años y en múltiples trabajos que **la Cupremia y la Sideremia** tenían un valor pronóstico importante. En nuestra serie es de destacar que efectivamente la significación estadística se alcanza para la sideremia ($p \geq 0,0040$), con puntos de corte a 60 gamma %, estableciéndose dos poblaciones con pronósticos diferentes: una con buen pronóstico y con mediana no alcanzada con cifras superiores o iguales a 60 gamma % y otra con cifras inferiores con mediana de 120 meses. En cambio para la cupremia con puntos de cortes a nivel de 140 gamma % la significación pronostica es muy débil, las medianas no se alcanzan y las curvas se cruzan precozmente por lo que esta cifra debe ser de poco valor (Figura 26 y Figura 27).

La correlación del **Numero de Áreas Ganglionares** con la

supervivencia global es claramente significativa como factor pronóstico ($p \geq 0,0001$), analizando diferentes numeros de áreas, presentando mayor a menor supervivencia aquellos pacientes con menos o igual a 3 áreas afectas con una mediana aun no alcanzada, los de 4-5 áreas con una mediana de 174,87 meses y ya con peor pronóstico aquellos con 6-9 áreas y mas de 10 áreas con medianas de 76,5 meses y 14,4 meses respectivamente (Figura 28).

En lo que respecta a la **Afectacion Ganglionar periférica**, los pacientes con infiltración ganglionar **latero-cervical**, tienen medianas de supervivencia significativamente diferentes según su lateralidad. Observamos que los enfermos con ausencia de adenopatias la mediana no se ha alcanzado, así como los enfermos con una localizacion, presentando ambos grupos la misma supervivencia. La afectacion bilateral presenta peor pronóstico con una mediana de 76,5 meses (Figura 29).

El tipo de bilateralidad en la localizacion **supraclavicular** influye significativamente en la supervivencia ($p \geq 0,05$). Los pacientes con afectacion bilateral son los que tienen una mediana de supervivencia inferior al resto (m: 106 meses). No observamos diferencias entre los que no tienen afectacion o esta es unilateral, con medianas no alcanzadas (Figura 30).

La infiltración **Ganglionar Axilar** permite diferenciar grupos de pronósticos diferentes ($p \geq 0,0420$). En la curva podemos observar que los pacientes con enfermedad en una o ambas axilas tienen una supervivencia claramente inferior a la ausencia de afectacion, con medianas de 82,2 y 167 meses (Figura 31).

La localizacion **Ganglionar Inguinal**, diferencia grupos con supervivencia estadísticamente diferentes ($p \geq 0,005$). Se separan dos curvas claramente, aquellos pacientes con ausencia o una localizacion con medianas no alcanzadas, de aquellos otros con afectacion bilateral con medianas de 76,5 meses (Figura 32).

En cuanto a la **Afectacion Ganglionar a nivel de la Línea media**, en la infiltración **Mediastínica** no existen diferencias significativas entre los pacientes con enfermedad en el mediastino frente a los que no la tienen, con medianas de 180,5 meses y no alcanzada respectivamente (Figura 33).

A nivel de afectacion de los **Ganglios Retroperitoneales**, no determina, en nuestra población de enfermos, grupos de supervivencia diferentes (Figura 34).

La supervivencia de los pacientes que no tienen infiltración Esplénica es mas larga que los que si la tienen (mediana no alcanzada frente a 85,1 meses respectivamente), siendo esta estadísticamente significativa para una $p \geq 0,0002$ (Figura 35).

Los pacientes con infiltración Extraganglionar tuvieron unas medianas de supervivencia muy inferiores a la de los enfermos sin esta afectacion. La significación estadística fue muy elevada ($p \geq 0,0000$), con medianas de 64,9 meses y de mediana no alcanzada para el grupo sin afectacion (Figura 36).

En la afectacion Hepática las medianas de supervivencia fueron muy significativas ($p \geq 0,0000$) con medianas no alcanzadas para el grupo sin infiltración y de 40,2 meses para aquellos pacientes con infiltración (Figura 37).

En cambio para la afectacion Pulmonar y de Médula Ósea la significación estadística no se alcanzó en ninguno de los dos casos, aunque con medianas diferentes, estableciéndose dos grupos diferenciados en cuanto al pronóstico (Figura 38 y Figura 39).

En la correlación con el Estadio Clínico, la curva de supervivencia de los pacientes con Estadio IV es claramente inferior a la del resto de los estadios, con medianas de 76,53 meses frente a una mediana no alcanzada en los otros estadios, con una alta significación estadística ($p \geq 0,0000$). Las curvas del Estadio I y II prácticamente se superponen (Figura 40). Las curvas casi se repiten cuando consideramos el I.L.E., aunque la significación estadística es mucho mas débil ($p \geq 0,040$) (Figura 41).

Cuando correlacionamos estadios precoces (I+II) y avanzados (III+IV), la curva de supervivencia de estos pacientes es claramente inferior, para una significación estadística importante de $p \geq 0,0006$, siendo la mediana para estadios avanzados de 146 meses; en los estadios precoces esta no se alcanzó (Figura 42). Prácticamente el I.L.E. comparando estos dos grupos, no difiere mucho de la S.G. ($p \geq 0,0002$) con medianas de 86 meses para el estadio III+IV y mediana no alcanzada para los estadios precoces (Figura 43).

Cuando consideramos simultáneamente el estadio y la presencia o no de síntomas generales encontramos lo siguiente:

1.- Los estadios IIA y IIB la mediana de supervivencia no se

alcanzó, con diferencias poco significativas, aunque las curvas se separan al final (Figura 44).

2.- La supervivencia de los estadios IIIA y IIIB es semejante, no alcanzando la significación (Figura 45).

3.- Los estadios IIIB y IVB son claramente diferentes en cuanto a su supervivencia, con una $p \geq 0,0001$, con medianas de 167 meses para el estadio IIIB y de 94,2 meses para el IVB (Figura 46).

En cuanto al análisis de los diferentes **Subtipos Histológicos** la curva de supervivencia de los pacientes con DL es inferior con mediana de 76,66 meses, al resto de los subtipos histológicos con medianas no alcanzadas. La significación estadística se alcanzó al principio y al final del estudio (mantel-cox y peto-prentice), no siendo significativas en etapas intermedias (tarron-warre y breslow). Las curvas de los subtipos PL, EN y CM prácticamente se superponen (Figura 47).

En cuanto al **tratamiento** las diferencias son importante ($p \geq 0,001$) entre los pacientes tratados con algún tipo de **radioterapia (RT)** asociada o no a quimioterapia (QT), frente a los tratados únicamente con QT, presentando estos peor pronóstico con medianas de 85,1 meses. Los pacientes tratados con RT local ha sido complementaria de la QT bien de forma paliativa (las menos) o como tratamiento de masa residual, la mediana de supervivencia no se ha alcanzado, pero presentan peor pronóstico que los tratados con el resto de las modalidades de RT (Mantle, "Y" investida y Nodal Total), con curvas que prácticamente se superponen y con medianas no alcanzadas, si bien hay que tener en cuenta que son modalidades de tratamiento para estadios precoces (I+II) (Figura 48).

Cuando analizamos la significación estadística de los pacientes que recibieron alguno de los dos protocolos de **Quimioterapia (QT)** del estudio (MOPP o ABVD) asociado o no a RT, frente a los que recibieron únicamente RT, la curva no es significativa, pero la que presento peor pronóstico fue para la modalidad de QT tipo MOPP (mediana de 146,8 meses). Las otras dos curvas (ABVD asociado o no a RT y RT sola) prácticamente son iguales, con mejor pronósticos y con medianas no alcanzadas (Figura 49).

No hay diferencias significativas en cuanto al pronósticos al considerar el **numero de ciclos administrados**, aunque tienen peor pronóstico cuando no se alcanzan los 6 ciclos de tratamiento (mediana de 167 meses) (Figura 50).

El tipo de **Respuesta** es uno de los factores pronósticos mas importante, con una alta significación estadística ($p \geq 0,0000$). La mediana de supervivencia de los pacientes que alcanzan la respuesta completa (RC) no se ha alcanzado, pero queda claramente diferenciada como factor pronostico, frente a aquellos pacientes que fracasan o hacen respuesta parcial, con medianas de supervivencia muy bajas (10,6 y 14,4 meses respectivamente) (Figura 51). Por ello lograr la RC debe ser el objetivo prioritario de toda estrategia terapéutica en los Linfomas de Hodgkin.

Cuando analizamos el **numero de ciclos en que se alcanza la RC**, esto no es significativo en los puntos de corte antes del 3º ciclo o después del mismo, y las curvas al final del estudio se superponen (Figura 52).

Al correlacionar el **numero de Recidivas**, esta presenta una alta significación estadística ($p \geq 0,0000$) y marca un mejor pronóstico para aquellos pacientes que no recaen con mediana no alcanzada, frente a los que presentan una recidiva (mediana de 94,37) o dos o mas (mediana de 76,33 meses) (Figura 53).

Lo mismo ocurre cuando analizamos el **Tipo de Recidiva**: significación estadística alta ($p \geq 0,0000$), medianas no alcanzadas y con buen pronostico para la ausencias de recidivas, mediana de 80,43 meses para la recidiva ganglionar y muy mal pronóstico para la recidiva extraganglionar (mediana de 58,13 meses (Figura 54).

Los estudios de tratamientos de quimioterapia y/o radioterapia de segunda línea son de escasa rentabilidad en numerosas series, por lo que no ha sido objeto de nuestro estudio para el analisis de significación estadística.

En la Tabla 84, 85, 86, 87 y 88 se muestran las principales variables analizadas como posibles factores pronostico en la Enfermedad de Hodgkin, así como su grado de significación estadística.

VARIABLE.		Nº.	Mediana.	p.
EDAD.	< 50 años.	160.	m.n.a.	0,0000.
	>= 50 años.	48.	62,73.	
SEXO.	VARÓN.	130.	167.	0,0074.
	MUJER.	78.	m.n.a.	
PERFOR. STATUS.	0.	93.	m.n.a.	0.0000.
	1.	63.	103.	
	2.	36.	94.	
	3.	10.	36.	
	4.	4.	25.	
	5.	1.	4.	
SÍNTOMAS GENERALES.	"A".	99.	m.n.a.	0,0000.
	"B".	109.	103,97.	
RETRASO DIAGNOS.	<= 6 MESES.	150.	175.	0,5591.
	> 6 MESES.	58.	m.n.a.	
ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	"a".	73.	m.n.a.	0,0000
	"b".	132.	146,07.	
Nº LEUCOCITOS.	< 10.000.	140.	m.n.a.	0,3138.
	>= 10.000.	66.	167.	
Nº LINFOCITOS.	< 1.500	86.	m.n.a.	0,0080.
	>= 1.500.	120.	146.	
HEMOGLOBINA.	< 9,5.	18.	76.	0,0718.
	>= 9,5.	189.	m.n.a.	

Tabla 84.

VARIABLE.		Nº.	Mediana.	p.
HEMATOCRITO.	< 40.	113.	180,5.	0,0171.
	>= 40.	94.	m.n.a.	
V.S.G.	< 30.	88.	m.n.a.	0,0000.
	>= 30.	119.	120.	
ALFA-2 GLOBULINA.	< 0,8.	92.	m.n.a.	0.0068.
	>= 0,8.	113.	167.	
L.D.H.	< 240.	20.	m.n.a.	0,1275.
	>= 240.	186.	m.n.a.	
F. ALCALINA.	< 230.	159.	m.n.a.	0,0057.
	>= 230.	57.	94,3.	
CUPREMIA.	< 140.	67.	m.n.a.	0,0582.
	>= 140.	138.	m.n.a.	
SIDEREMIA.	< 60.	78.	120.	0,0040.
	>= 60.	126.	m.n.a.	
Nº ÁREAS GANGLIO.	< 3 ÁREAS	99.	m.n.a.	0,0001.
	4-5 ÁREAS	56.	174,87.	
	6-9 ÁREAS.	51.	76,5.	
	>= 10 ÁREAS.	2.	14,4.	
A. CERVICAL.	AUSENTE.	79.	m.n.a.	0,0195.
	UN LADO.	97.	m.n.a.	
	AMBOS.	32.	76,5.	

Tabla 85.

VARIABLE.		Nº.	Mediana.	p.
A. SUPRACLAVICULAR.	AUSENTE.	83.	m.n.a.	0,0594.
	UN LADO.	84.	m.n.a.	
	AMBOS.	41.	106.	
A. AXILAR.	AUSENTE	104.	m.n.a.	0,0420.
	UN LADO.	69.	88,2.	
	AMBOS.	35.	167.	
A. INGUINAL.	AUSENTE.	135.	m.n.a.	0,0015.
	UN LADO.	28.	m.n.a.	
	AMBOS.	45.	76,5.	
A. MEDIASTINICA.	NO.	104.	m.n.a.	0,3507.
	SI.	103.	180,5	
A. ESPLÉNICA.	NO.	56.	m.n.a.	0,0006.
	SI.	152.	85,1.	
A. RETROPERITONEO.	NO.	92.	m.n.a.	0,0626.
	SI.	116.	166,7.	
A. EXTRAGANGLIONAR.	NO.	169.	m.n.a.	0,0000.
	SI.	39.	64,9.	
A. HEPÁTICA.	NO.	178.	m.n.a.	0,0000.
	SI.	30.	40,2.	
A. PULMONAR.	NO.	196.	m.n.a.	0,1713.
	SI.	12.	96.	

Tabla 86.

VARIABLE.		Nº.	Mediana.	p.
A. MÉDULA ÓSEA.	NO.	125.	m.n.a.	0,5881.
	SI.	6.	95,2.	
ESTADIO.	E-I.	15.	m.n.a.	0,0000.
	E-II.	63.	m.n.a.	
	E-III.	89.	m.n.a.	
	E-IV.	38.	76,53.	
ESTADIO.	E-I+II	78.	m.n.a.	0,0003.
	E-III+IV.	127.	146.	
ESTADIO	E-IIIB.	55.	167.	0,0003.
	E-IVA.	4.	94,2	
HISTOLOGÍA.	PL.	25.	m.n.a.	0,0564.
	EN.	83.	m.n.a.	
	CM.	83.	m.n.a.	
	DL.	16	76,66	
RADIOTERAPIA.	NO (QT).	77.	m.n.a.	0,0010.
	LOCAL.	8.	m.n.a.	
	MANTLE.	48.	m.n.a.	
	"Y" INVERTI.	13.	m.n.a.	
	NODAL TOTAL.	62.	85,1.	
QUIMIOTERAPIA.	NO (RT).	32.	m.n.a.	0,0964.
	MOPP.	145.	m.n.a.	
	ABVD.	31.	174,8	

Tabla 87.

VARIABLE.		Nº.	Mediana.	p.
Nº DE CICLOS.	<= 6 CICLOS.	99.	m.n.a.	0,5986.
	> 6 CICLOS.	109.	167.	
RESPUESTA.	R.C.	189.	m.n.a.	0,0000.
	R.P.	3.	14,4	
	FRACASO.	15.	10,6.	
Nº CICLO R.C.	<= 3 CICLO.	78.	m.n.a.	0,3741.
	> 3 CICLOS.	80.	167.	
RECAÍDAS.	NINGUNA.	137.	m.n.a.	0,0000.
	UNA.	52.	76,33.	
	DOS O MAS.	19.	94,37.	
TIPO DE RECAÍDA.	NINGUNA.	137.	m.n.a.	0,0000.
	GANGLIONAR	53.	80,43.	
	EXTRAGANGLI.	18.	58,13.	

Tabla 88.

Abreviaturas:

Nº: Numero de pacientes de cada variable.

m.n.a.: Mediana no alcanzada.

p: Significación estadística

SUPERVIVENCIA GLOBAL

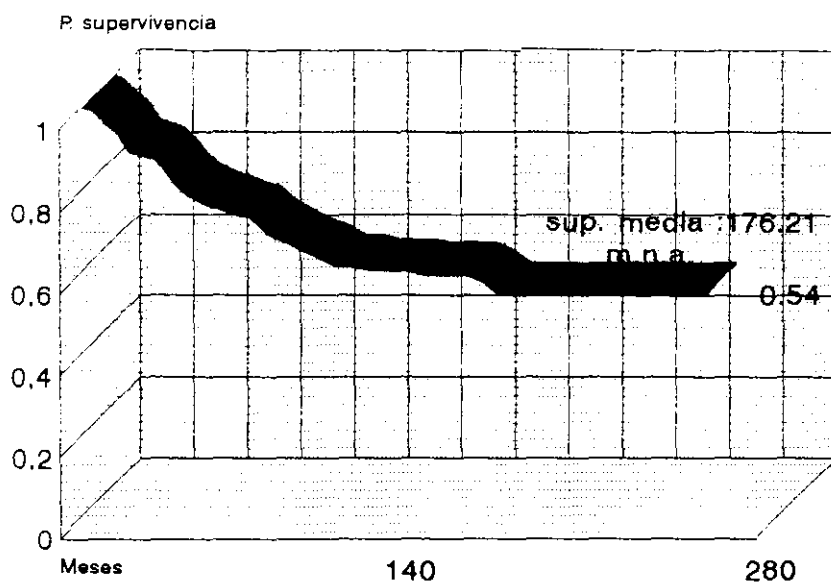


Figura 8.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

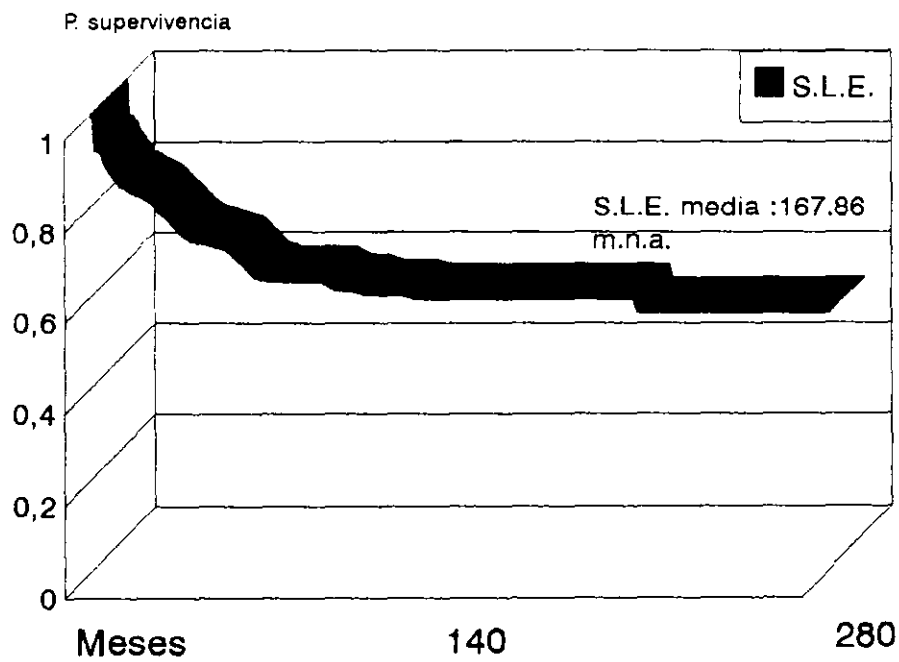


Figura 9.

SUPERVIVENCIA SEGUN EDAD.

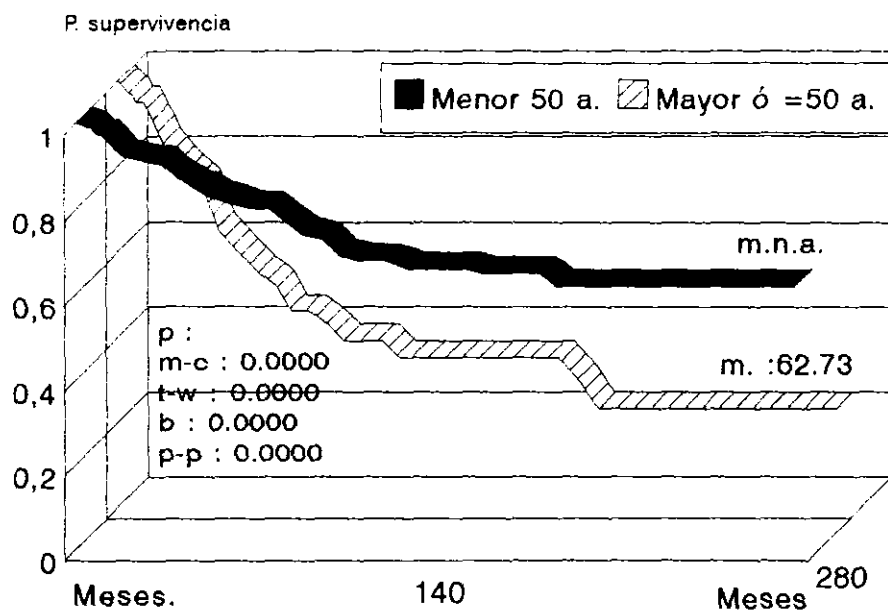


Figura 10.

I.L.E. SEGUN EDAD.

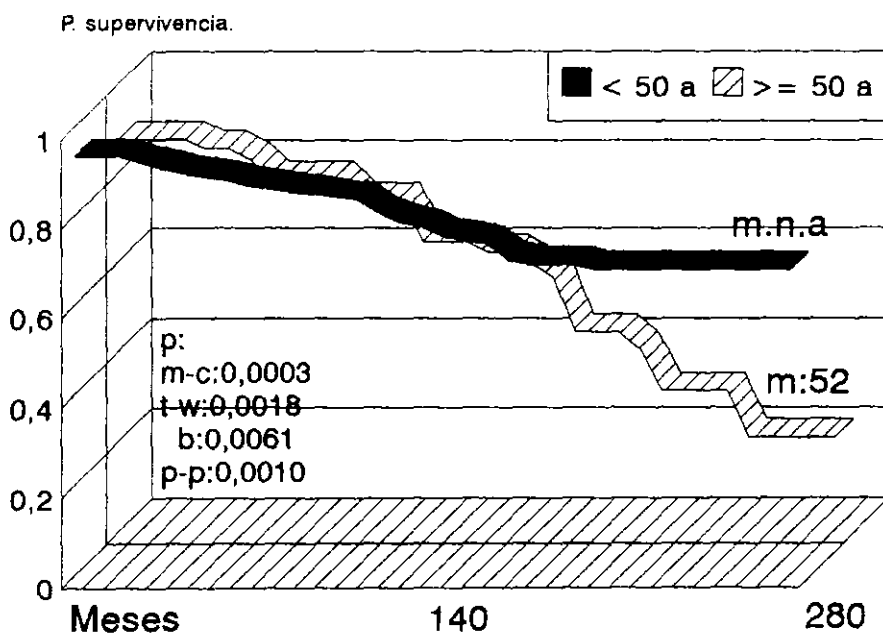


Figura 11.

SUPERVIVENCIA SEGUN SEXO.

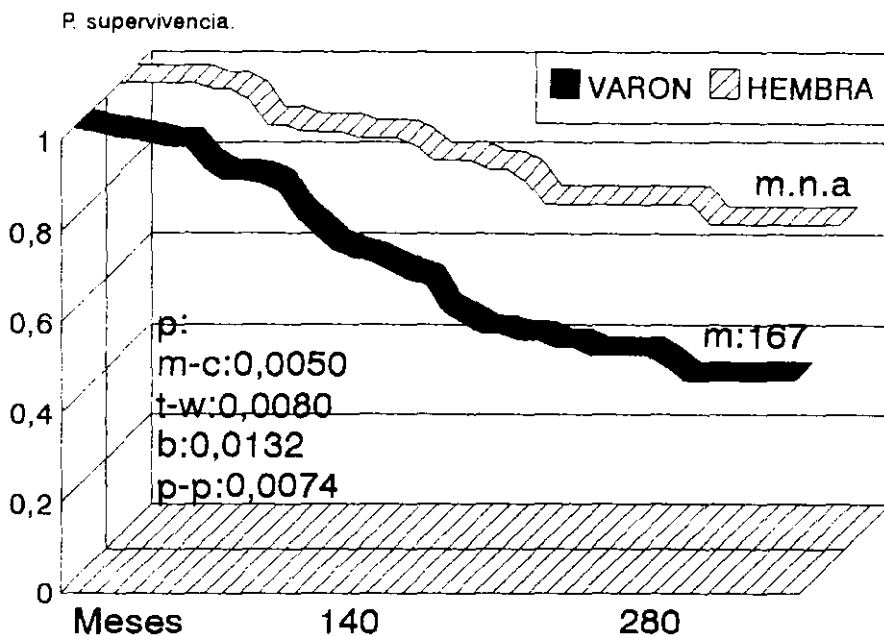


Figura 12.

I.L.E. SEXO.

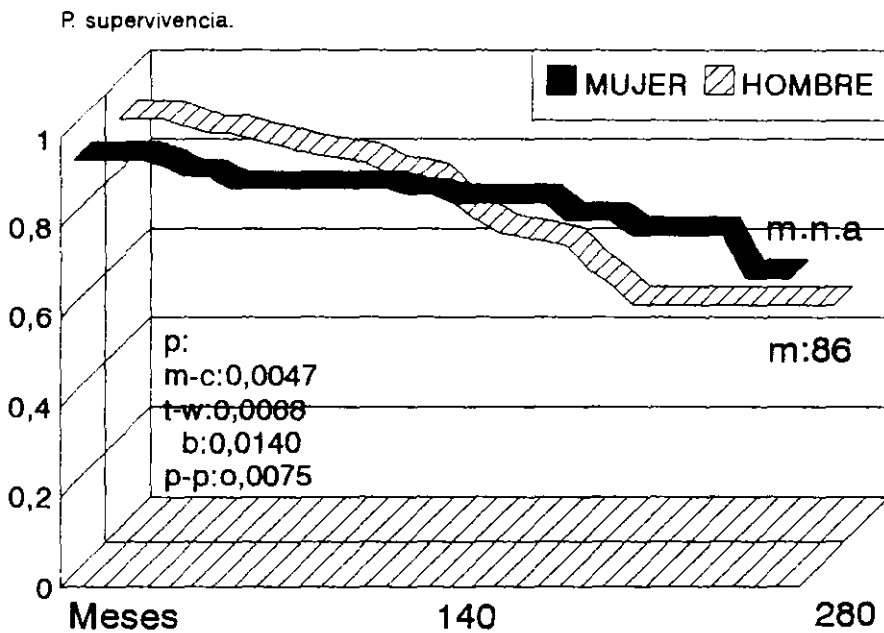


Figura 13.

S.G. SEGUN PERFORMANCE STATUS.

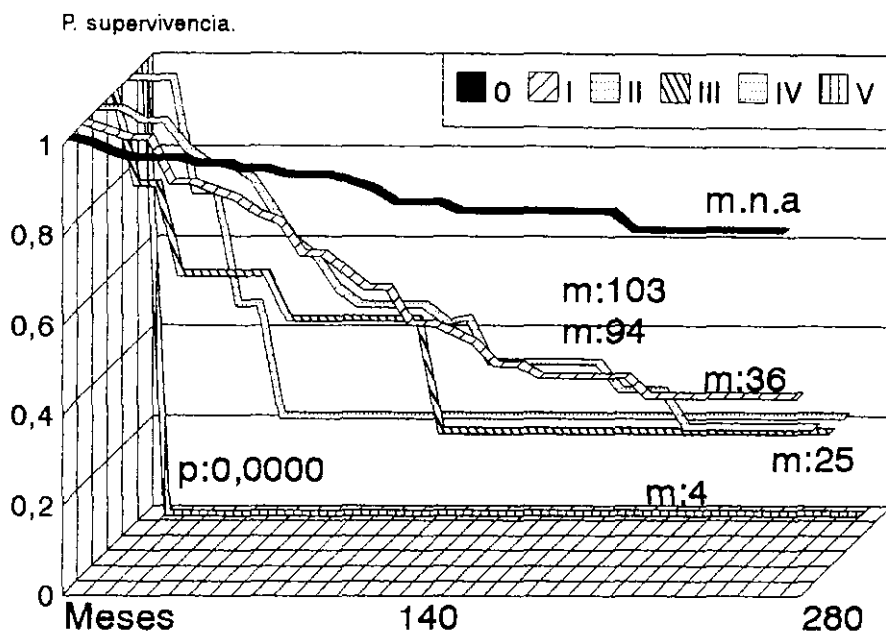


Figura 14.

SUPERVIVENCIA SEGUN SINTOMAS GENERALES

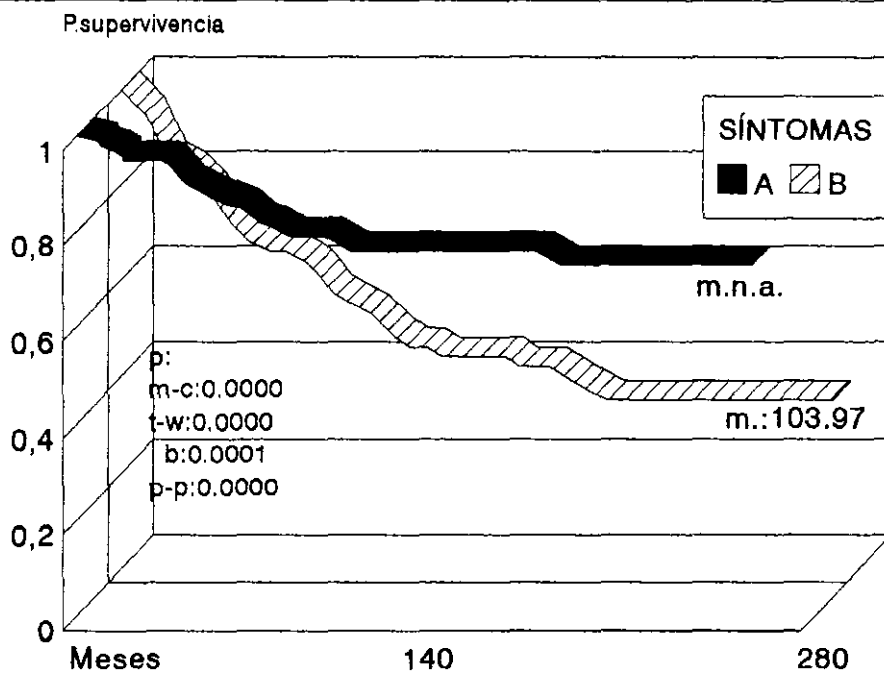


Figura 15.

S.G. SEGUN RETRASO EN EL DIAGNOSTICO.

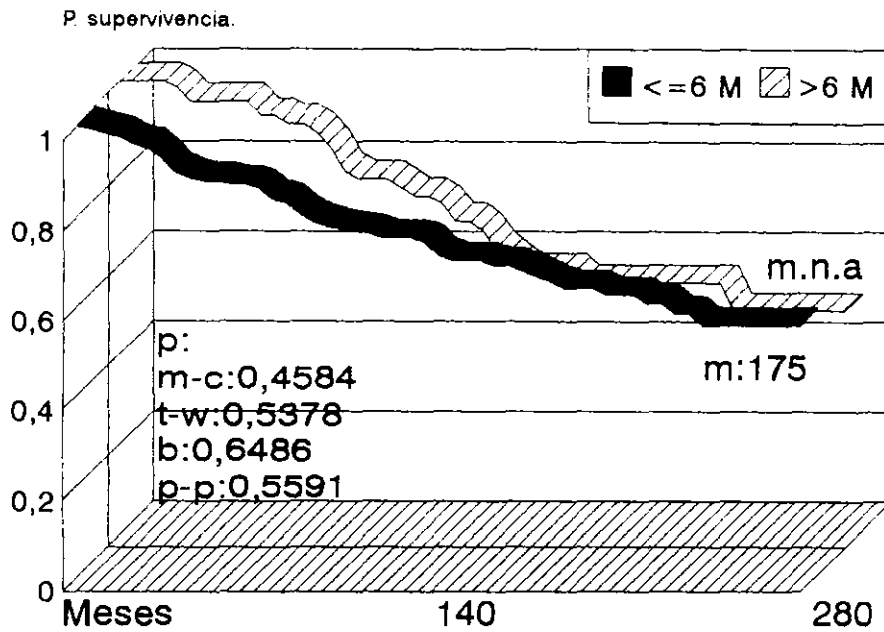


Figura16.

S.G. SEGUN DATOS ANALITICOS

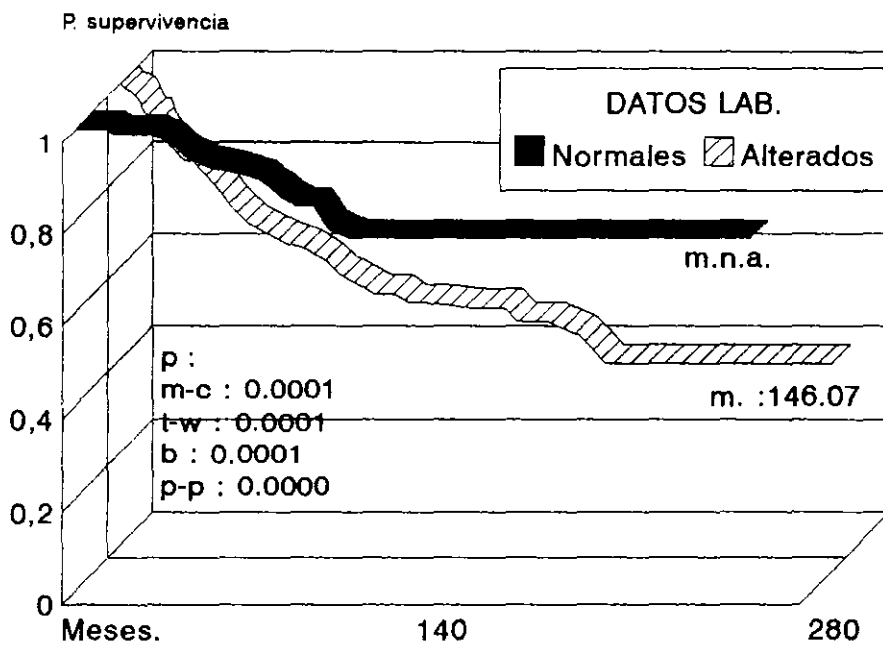


Figura 17.

S.G. SEGUN N° LEUCOCITOS

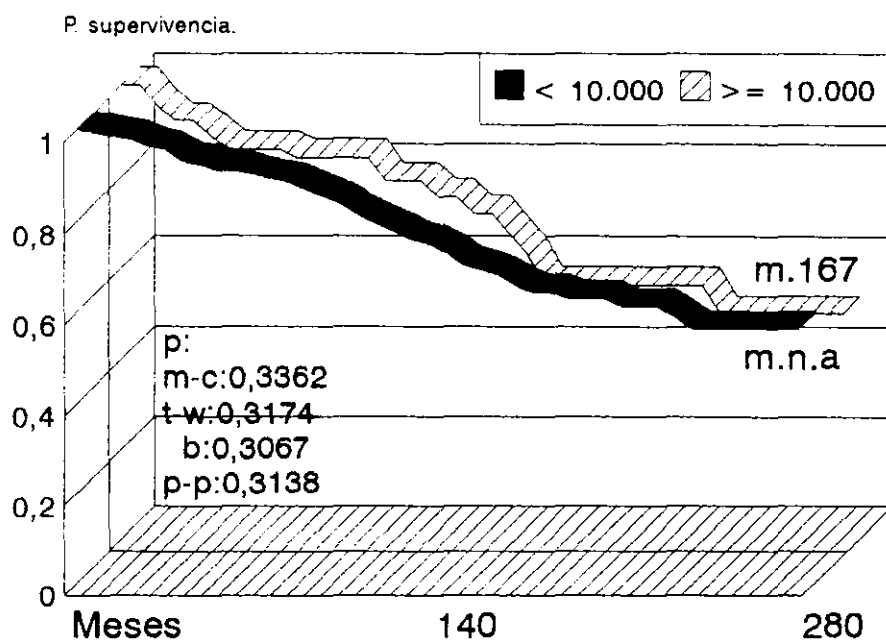


Figura 18.

S.G. SEGUN N° LINFOCITOS.

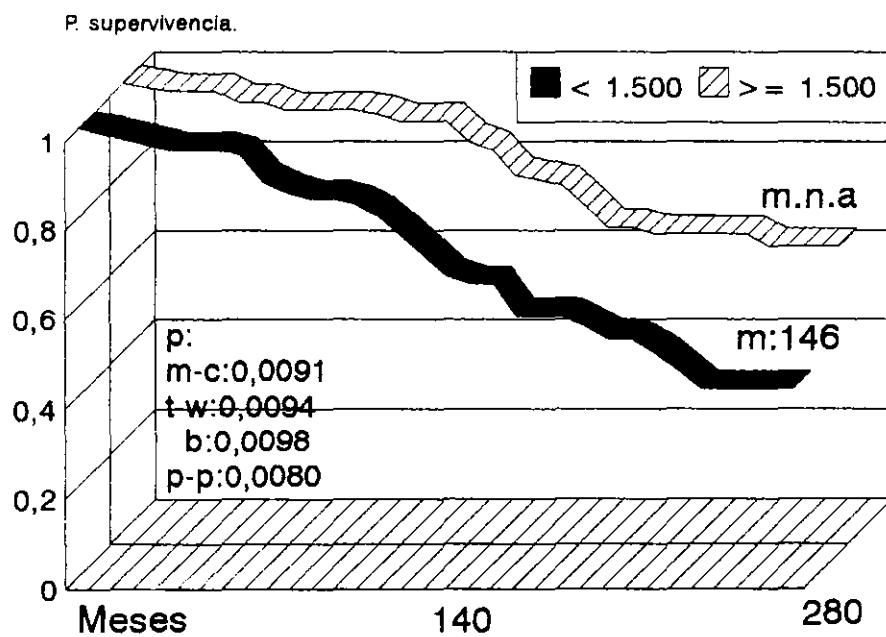


Figura 19.

S.G. SEGUN HEMOGLOBINA.

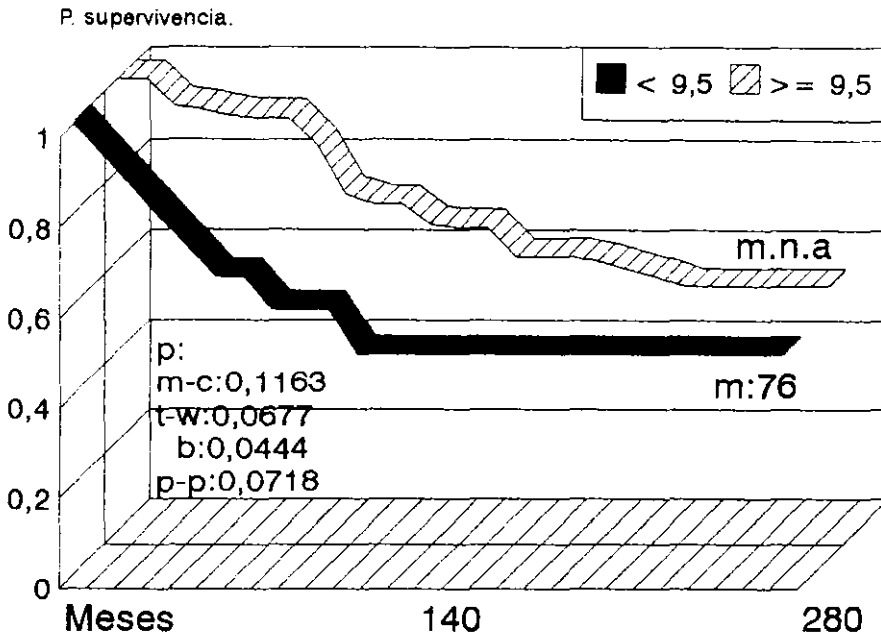


Figura 20.

S.G. SEGUN HEMATOCRITO.

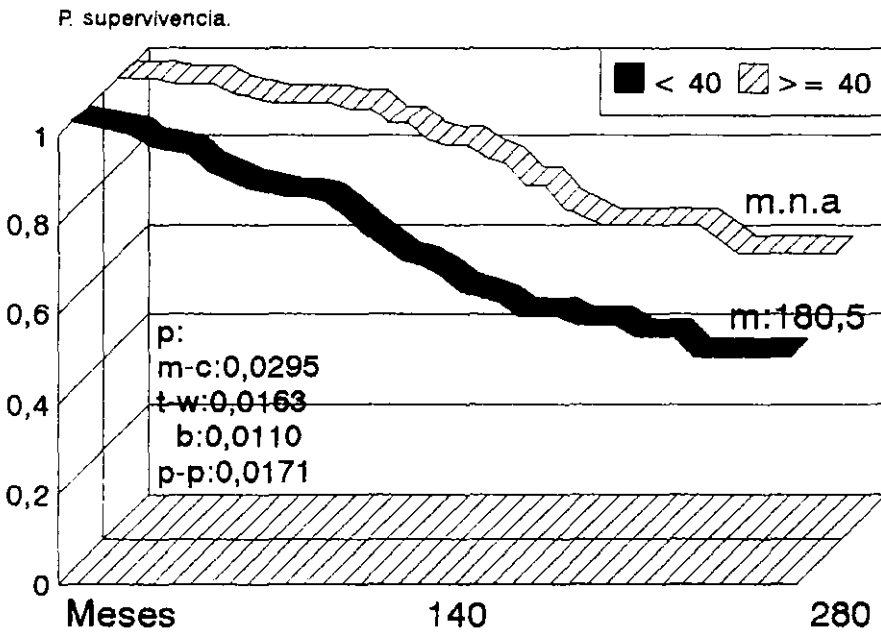


Figura 21.

S.G. SEGUN V.S.G.

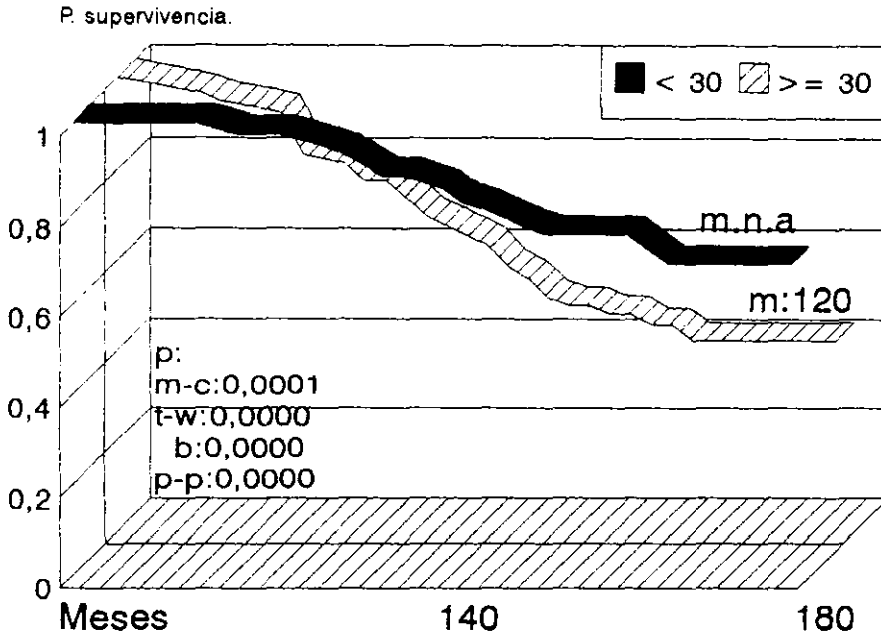


Figura 22.

S.G. SEGUN ALFA-2 GLOBULINA.

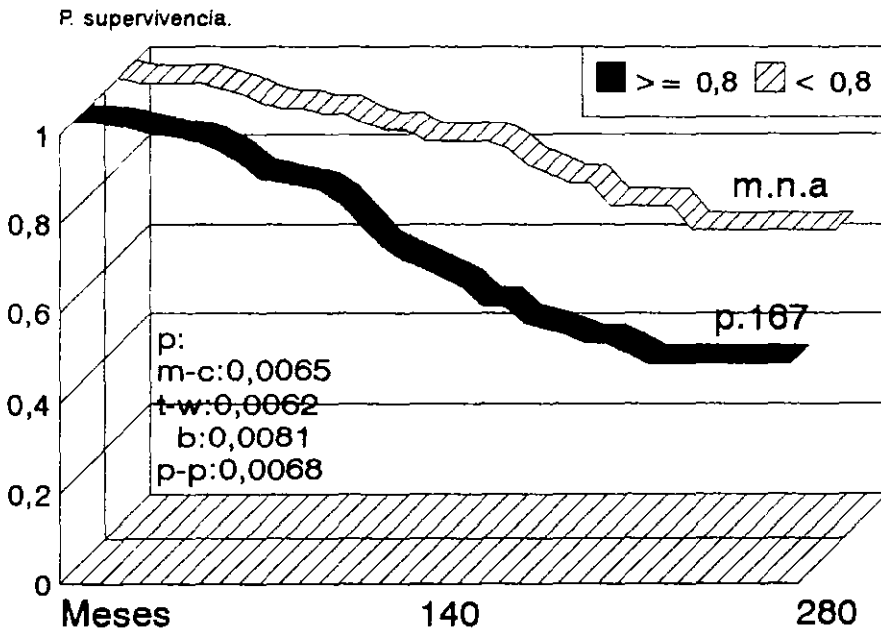


Figura 23.

S.G. SEGUN L.D.H.

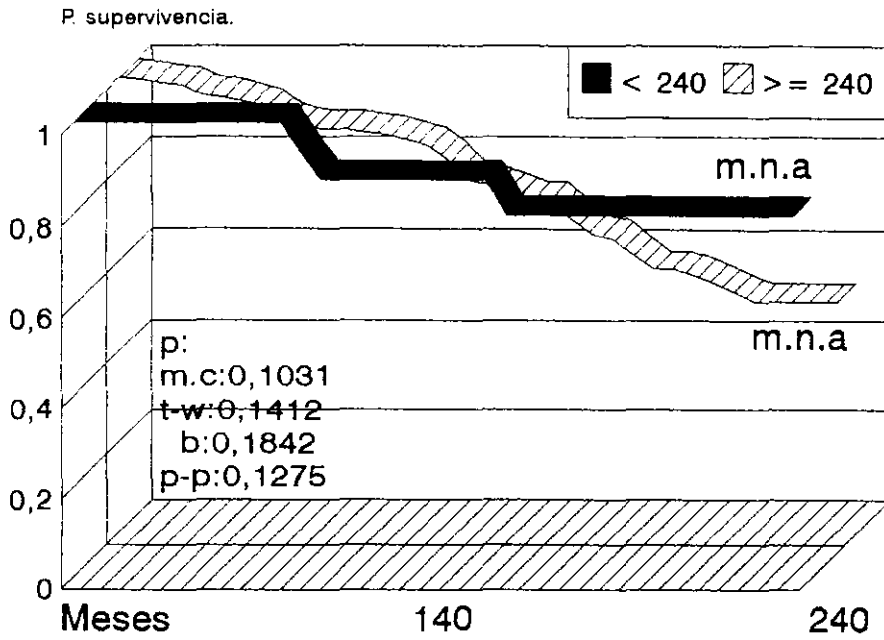


Figura 24.

S. G.SEGUN F. ALCALINA.

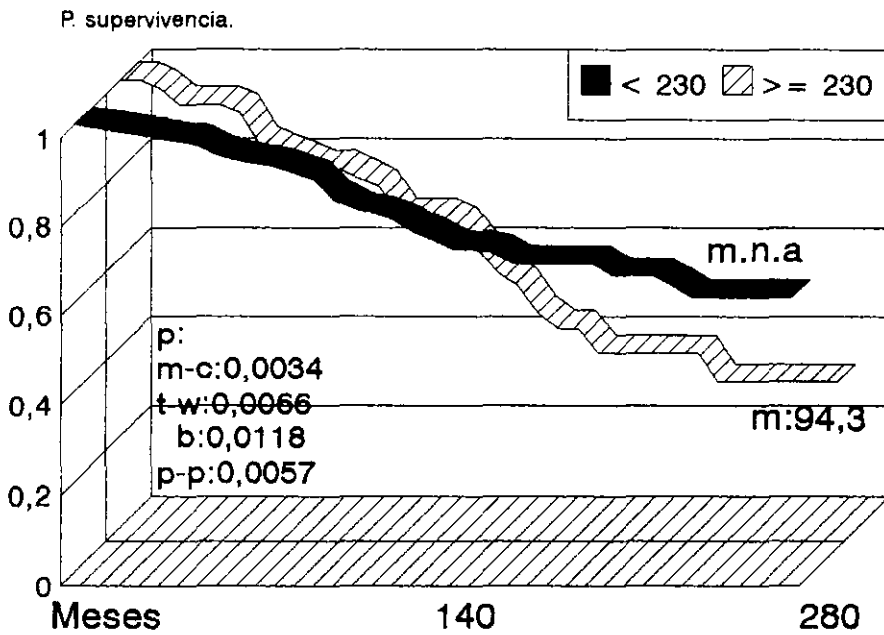


Figura 25.

S.G. SEGUN CUPREMIA.

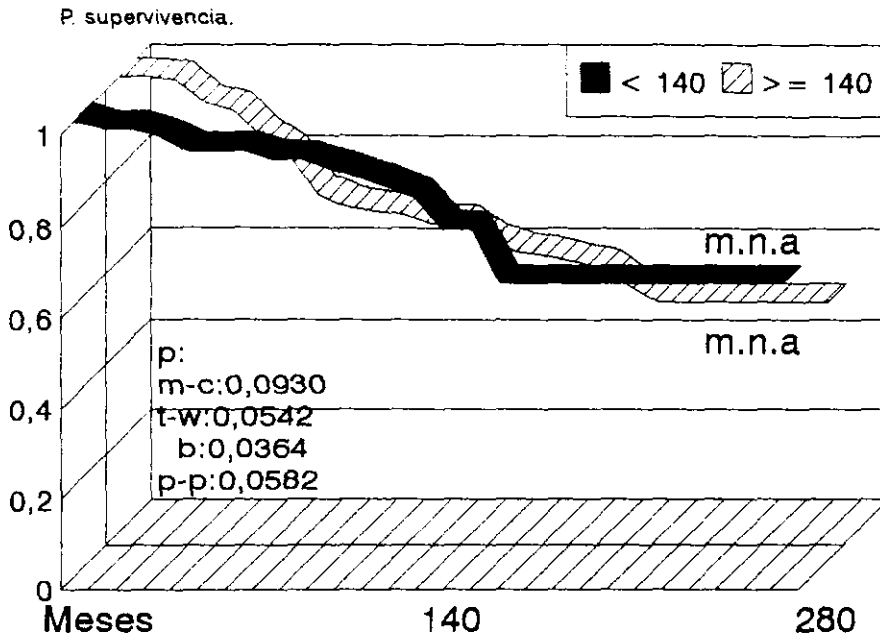


Figura 26.

S.G. SEGUN SIDEREMIA.

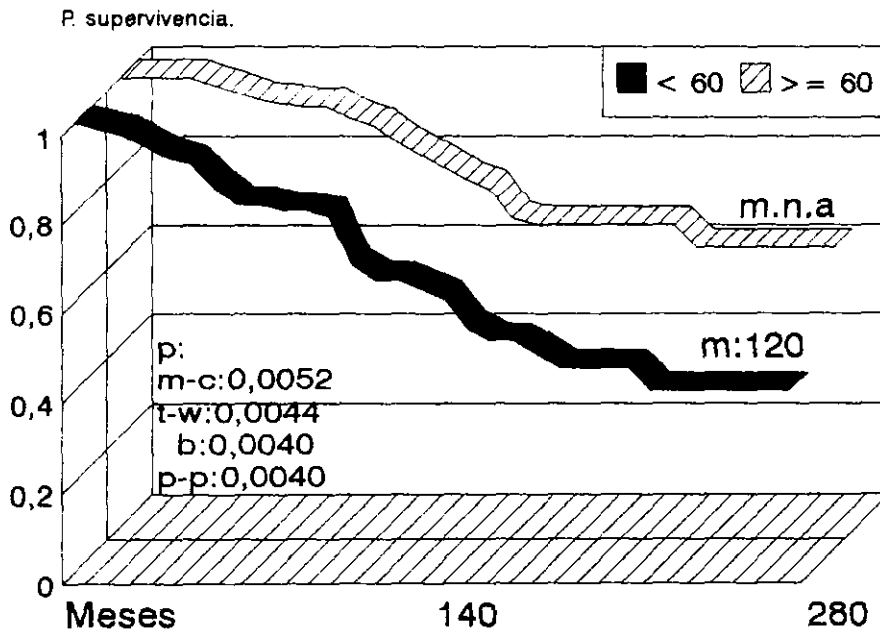


Figura 27.

S.G. N° AREAS GANGLIONARES

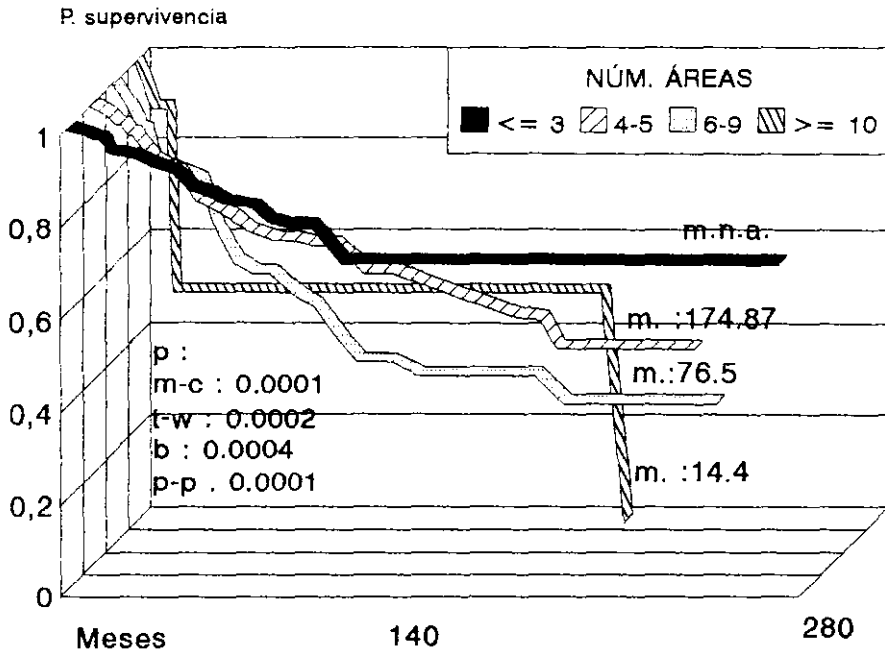


Figura 28.

S.G. SEGUN A. CERVICAL.

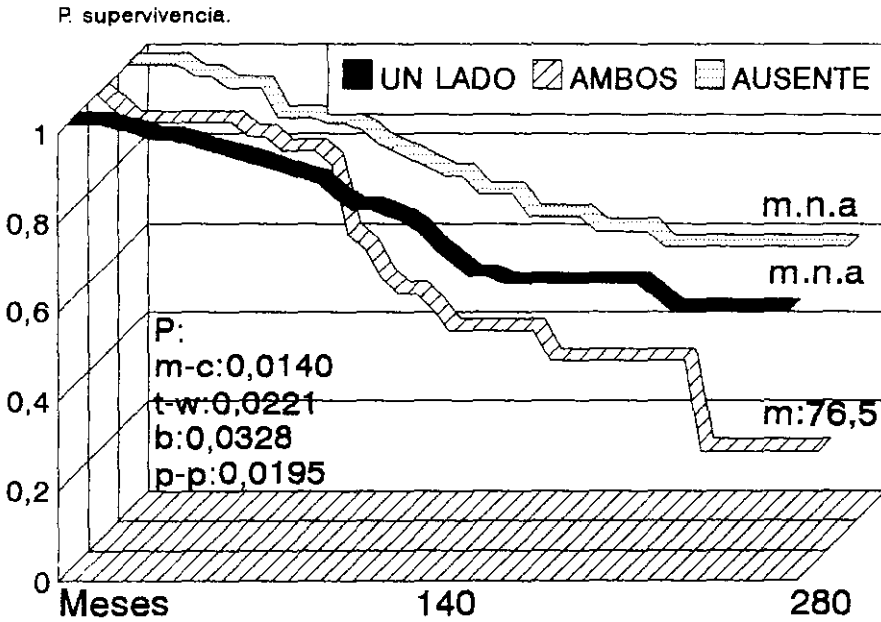


Figura 29.

S.G. SEGUN A. SUPRACLAVICULAR.

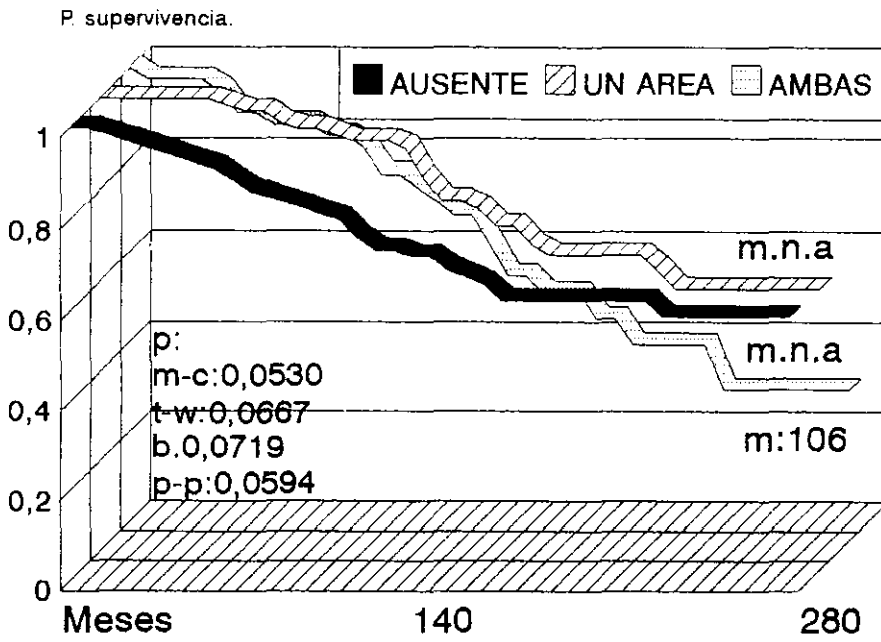


Figura 30.

S.G. SEGUN AFECTACION AXILAR.

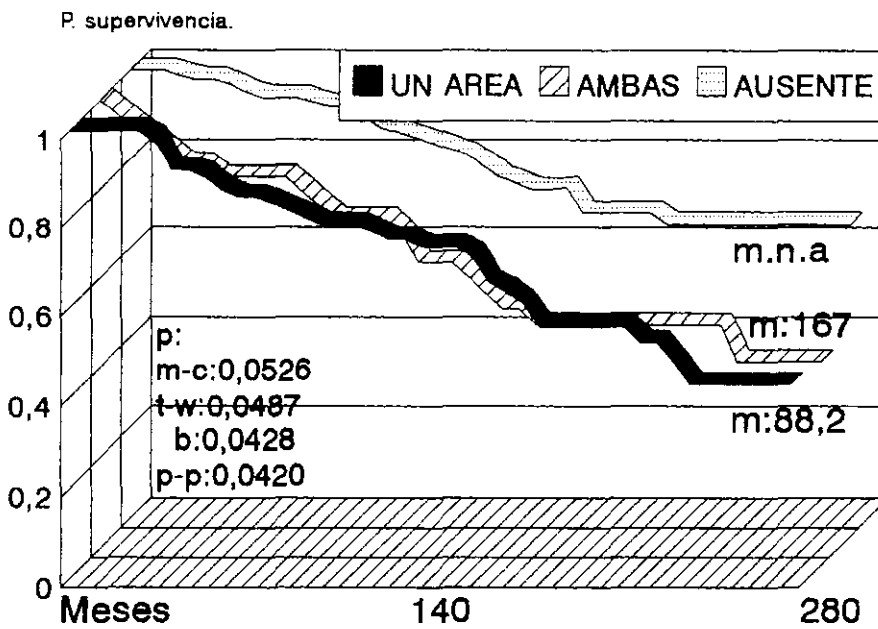


Figura 31.

S.G. SEGUN A. INGUINAL.

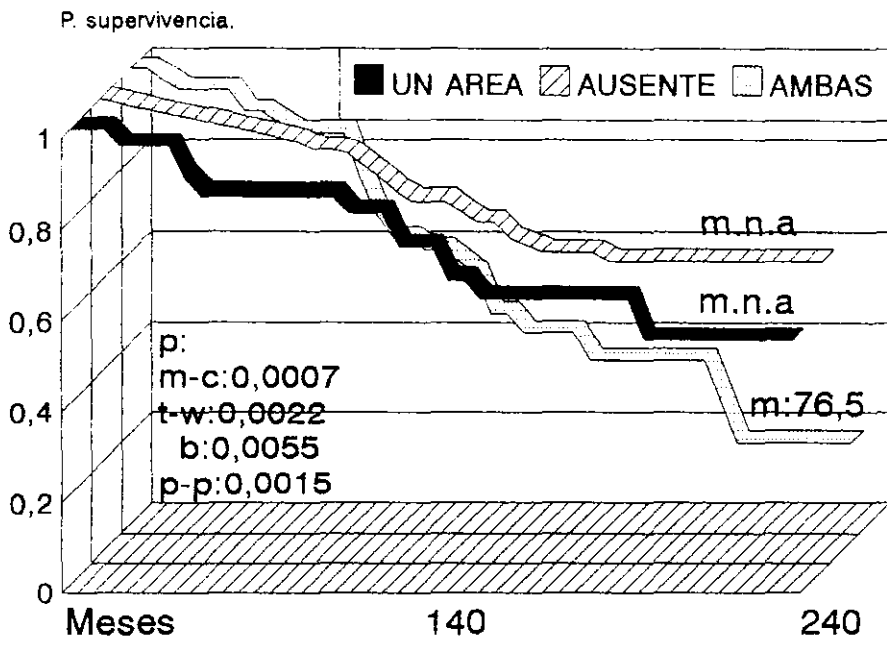


Figura 32.

S.G. SEGUN A. MEDIASTÍNICA.

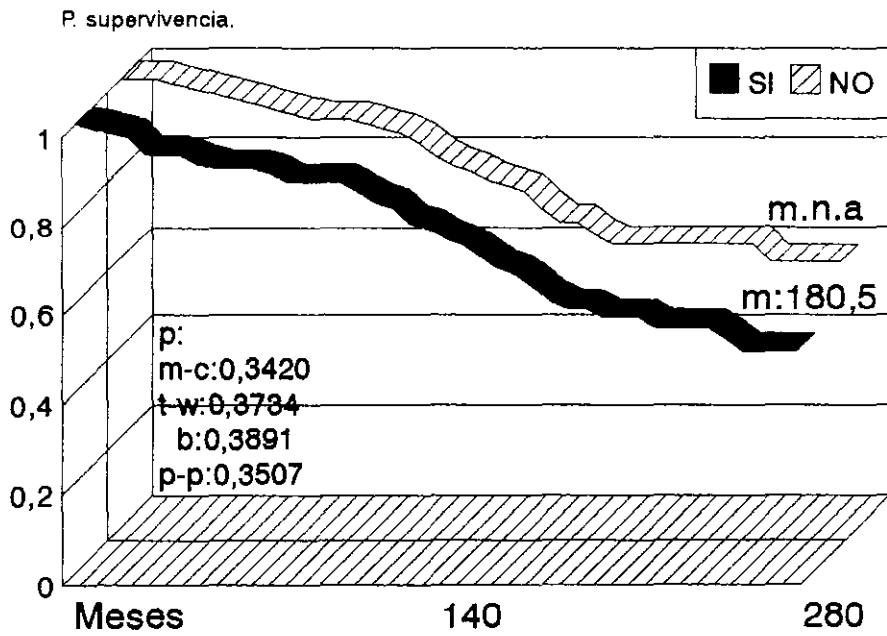


Figura 33.

S.G. SEGUN A. RETROPERITONEAL.

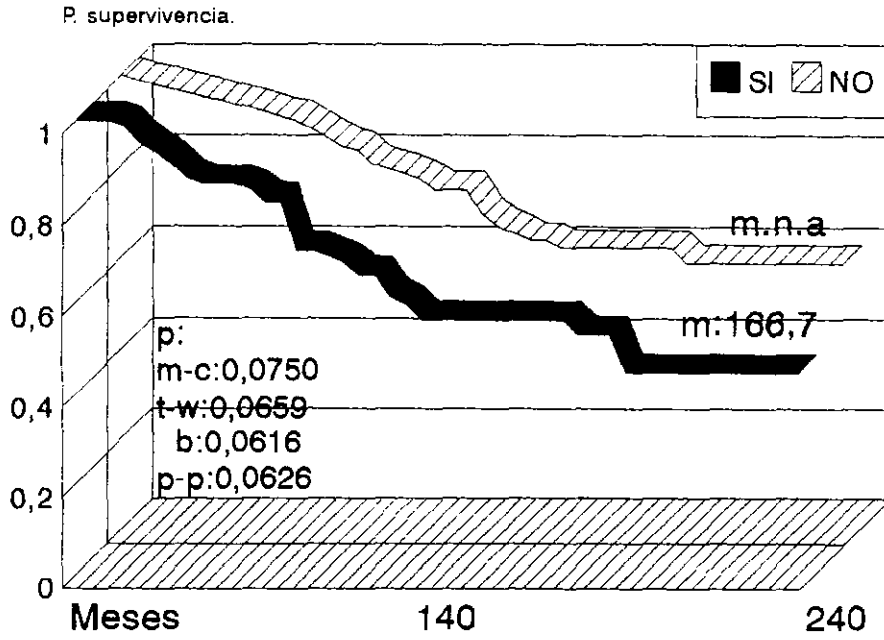


Figura 34.

S.G. SEGUN A. ESPLÉNICA

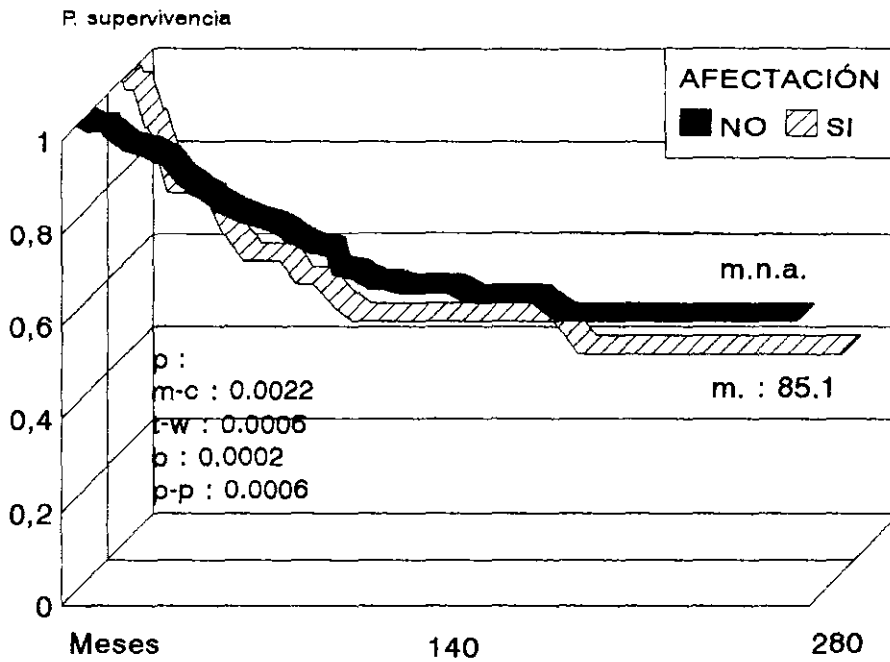


Figura 35.

S.G. SEGUN A. EXTRAGANGLIONAR.

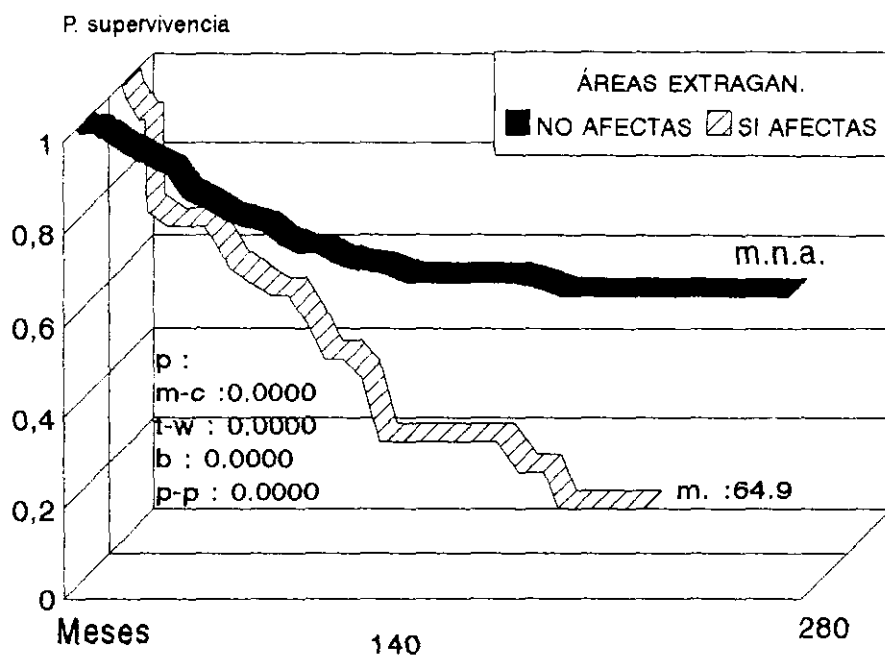


Figura 36.

S.G. SEGUN A. HEPÁTICA.

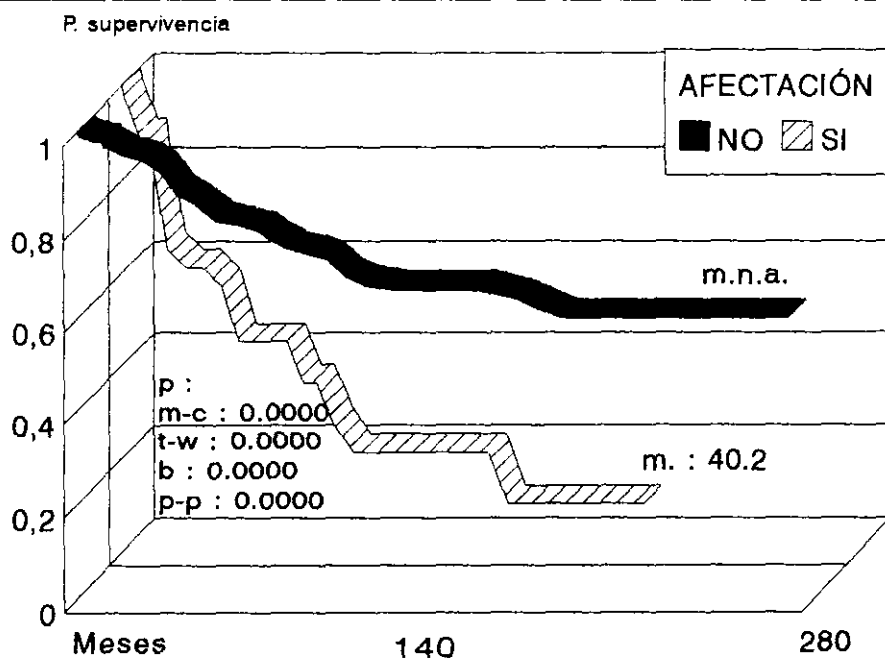


Figura 37.

S.G. SEGUN A. PULMONAR.

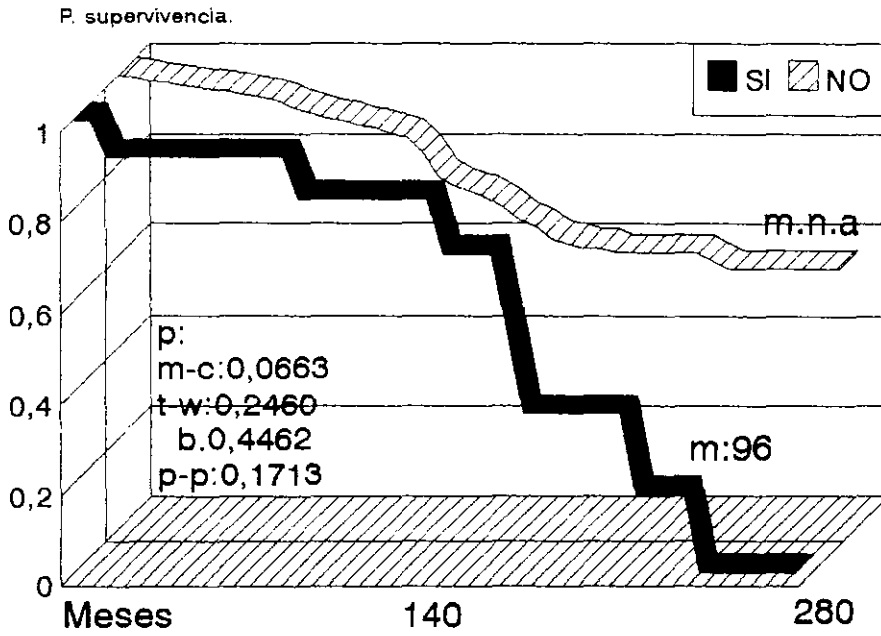


Figura 38.

S.G. SEGUN A. DE MÉDULA ÓSEA.

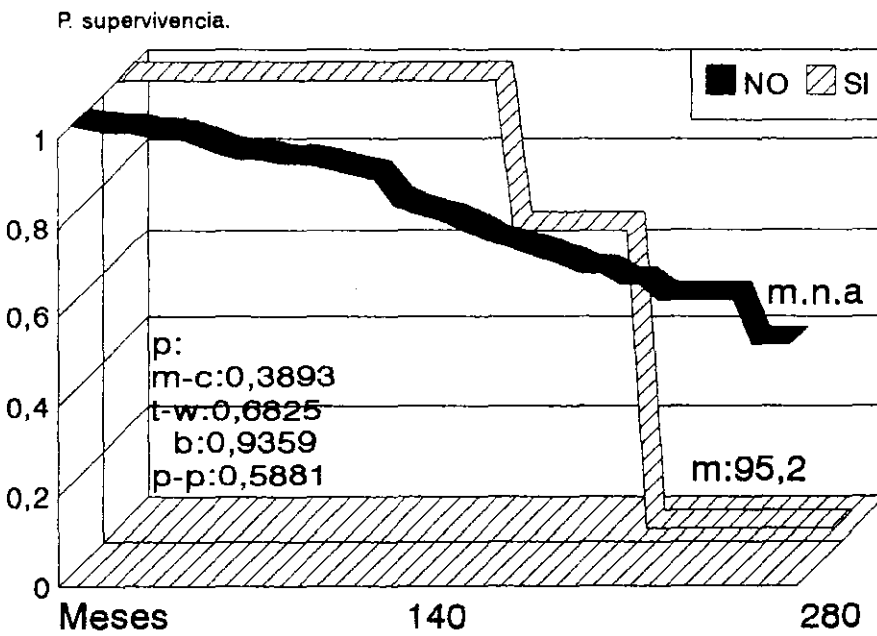


Figura 39.

S.G. SEGUN ESTADIO.

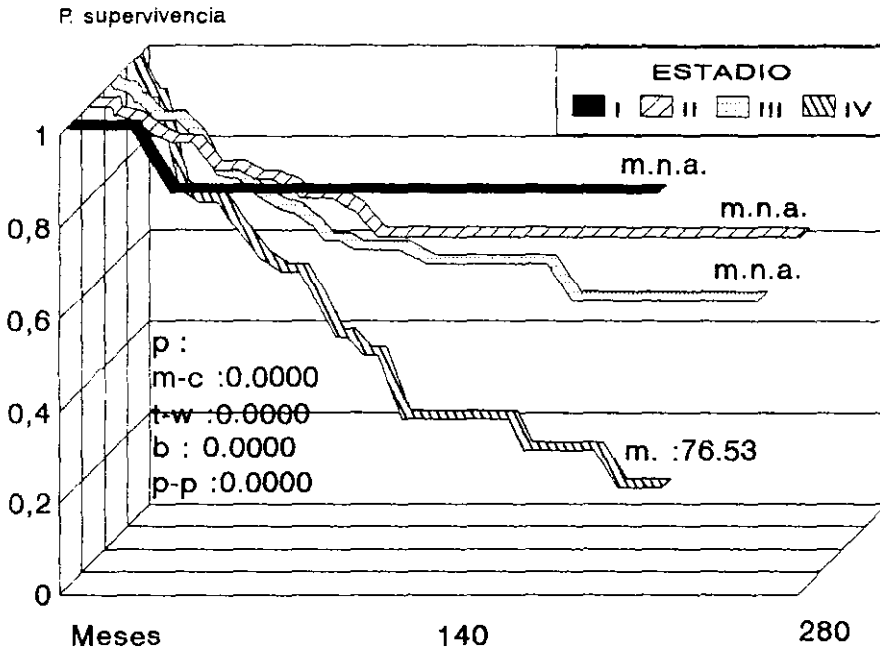


Figura 40.

I.L.E. ESTADIO

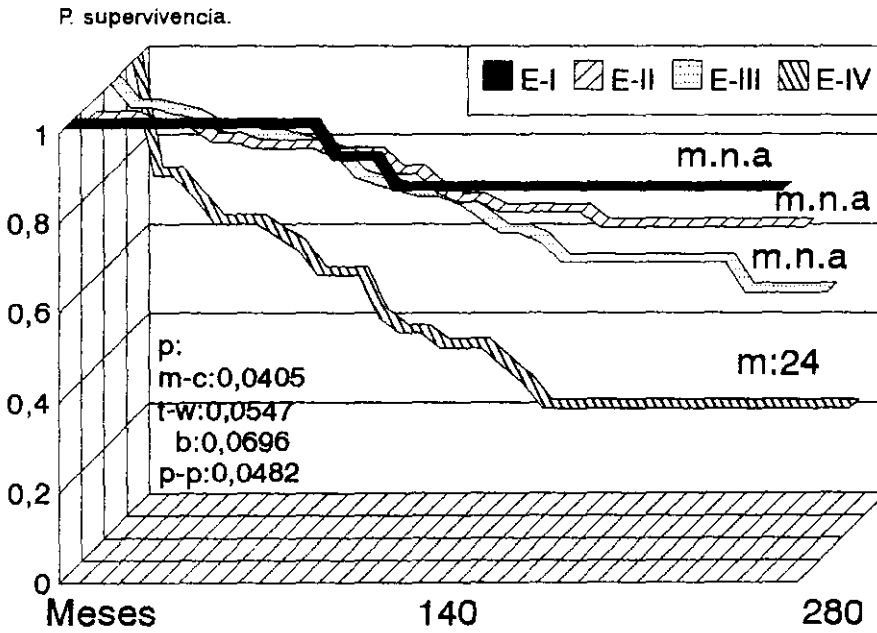


Figura 41.

S.G. SEGUN ESTADIO I+II vs III+IV.

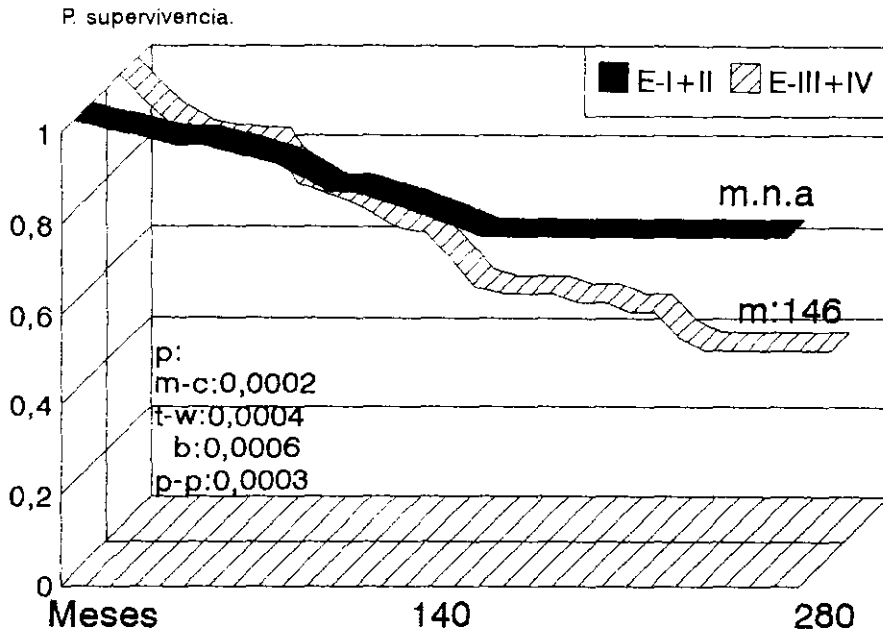


Figura 42.

I.L.E. SEGUN ESTADIO I+II vs III+IV.

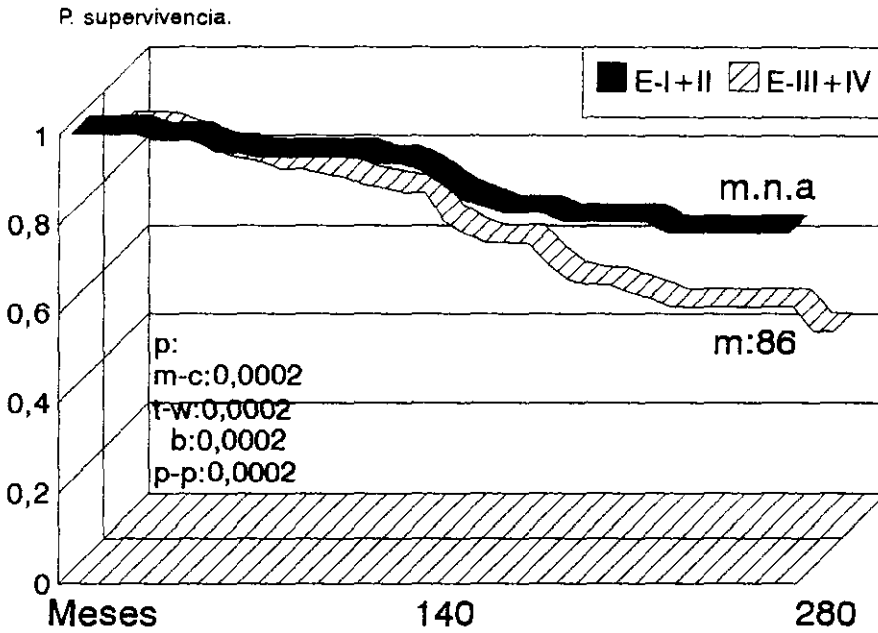


Figura 43.

S.G. SEGUN ESATDIO IIA vs IIB.

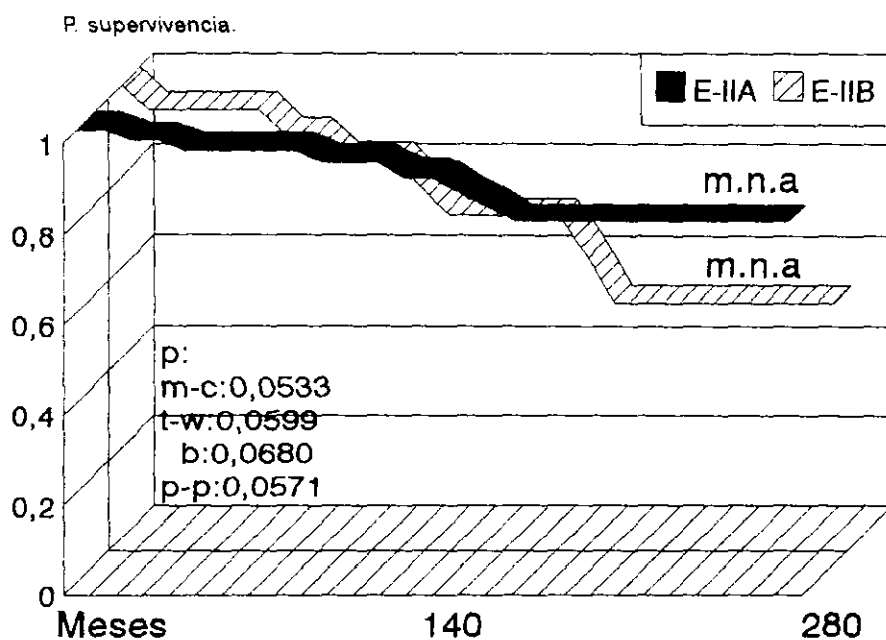


Figura 44.

S.G. SEGUN ESTADIO IIIA vs IIIB.

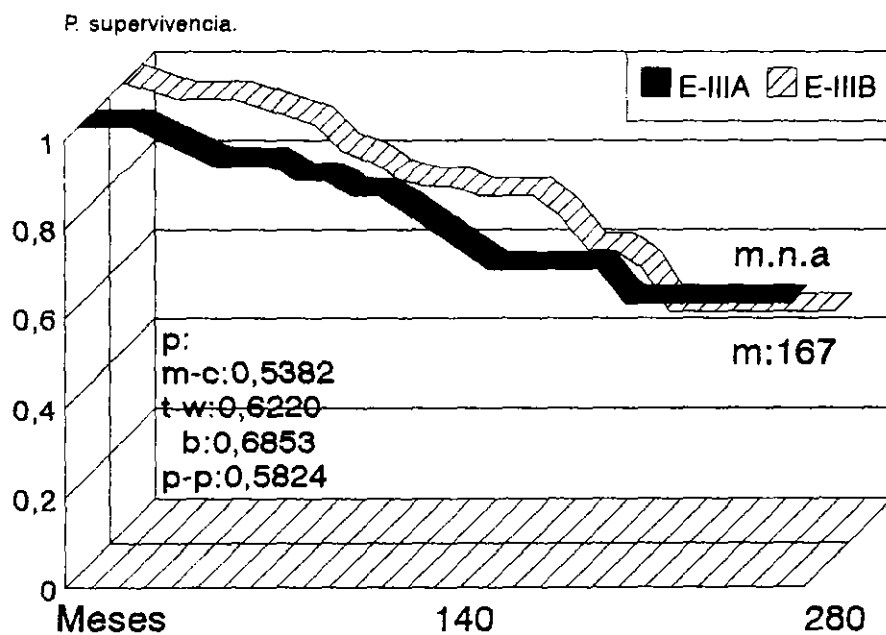


Figura 45.

S.G. SEGUN ESTADIO IIIB vs IVB.

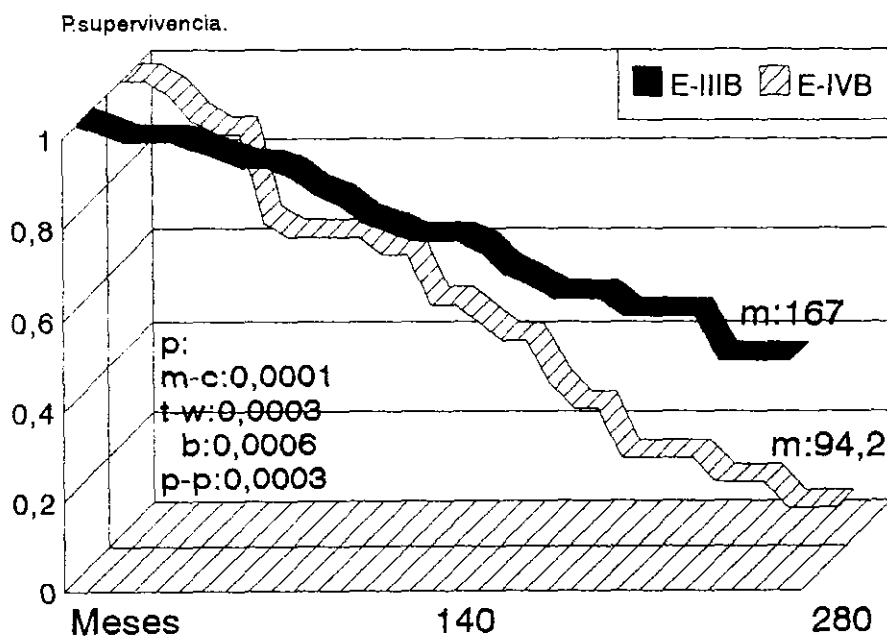


Figura 46.

SUPERVIVENCIA SEGUN HISTOLOGIA

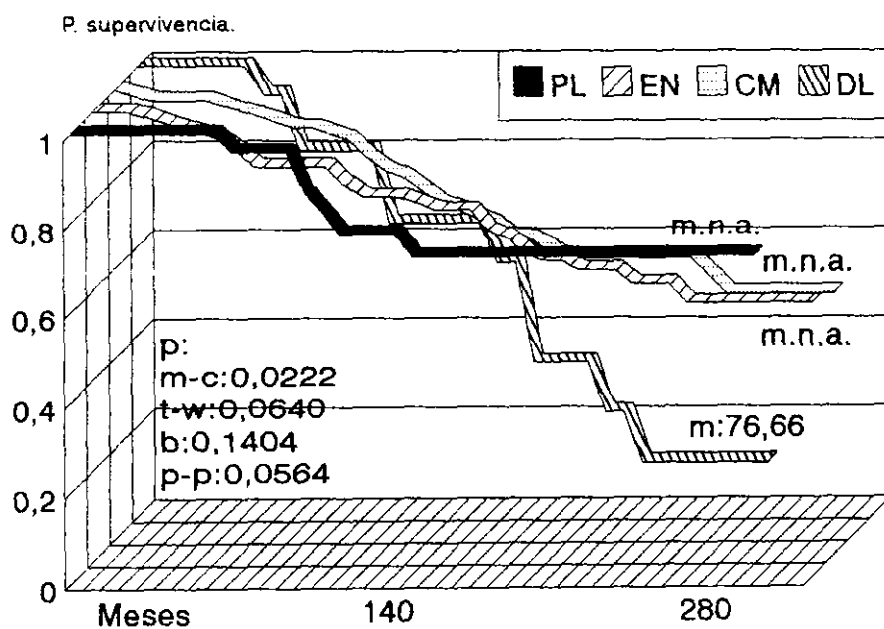


Figura 47.

S.G. SEGUN TRATAMIENTO RT.

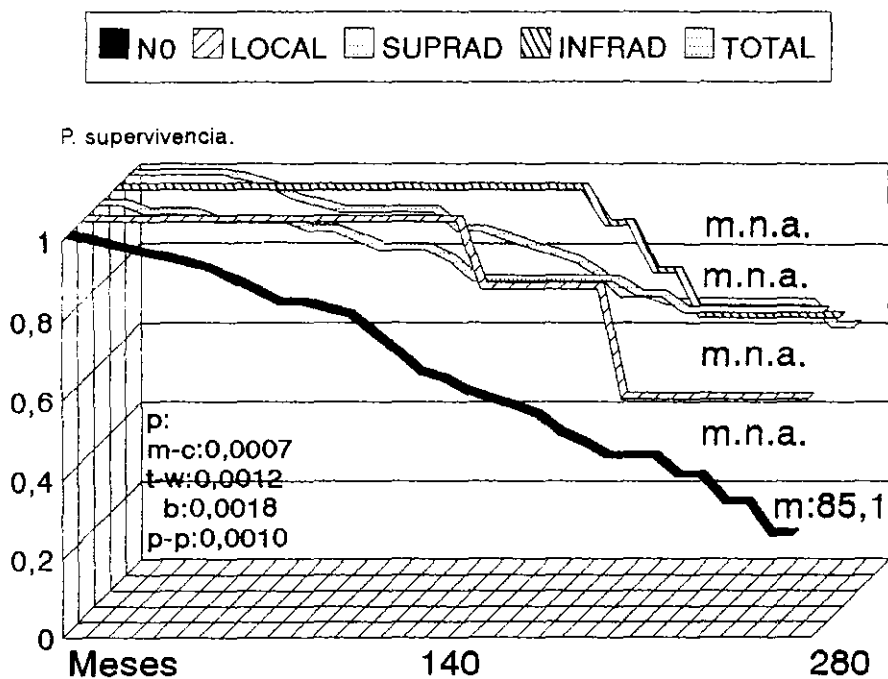


Figura 48.

S.G. SEGUN TRATAMIENTO QT.

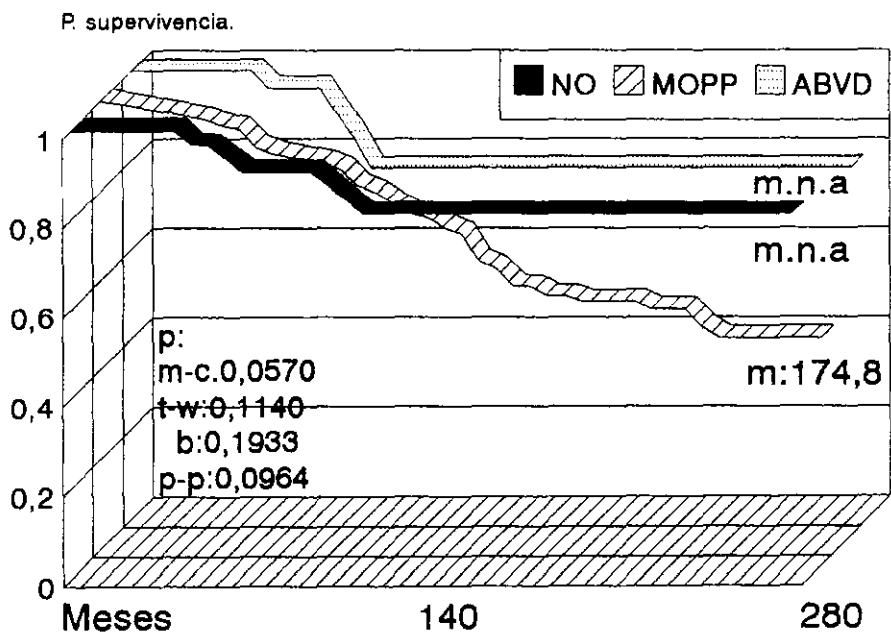


Figura 49.

S.G. SEGUN N° DE CICLOS.

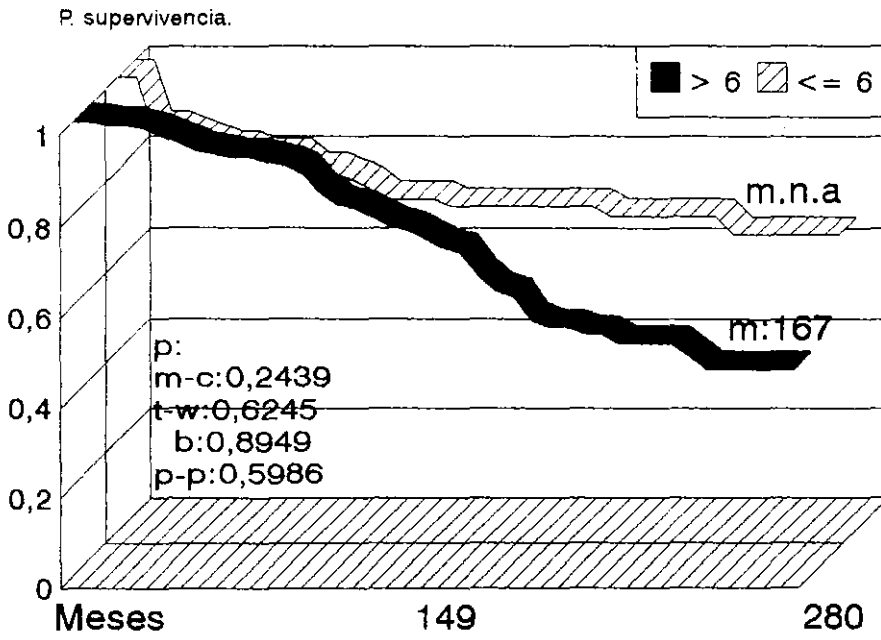


Figura 50.

S.G. SEGUN RESPUESTA.

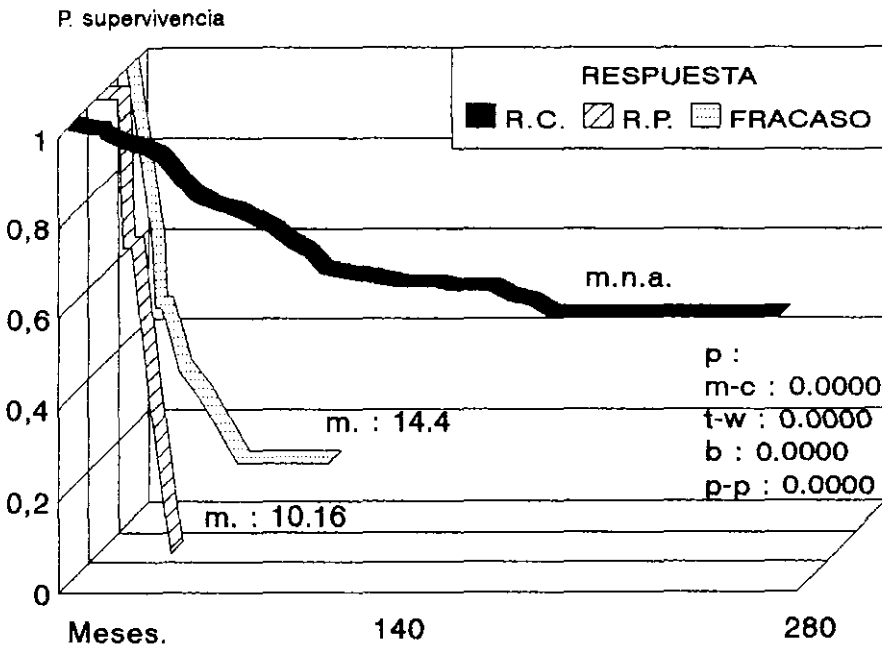


Figura 51.

S.G. SEGUN N° CICLO R.C.

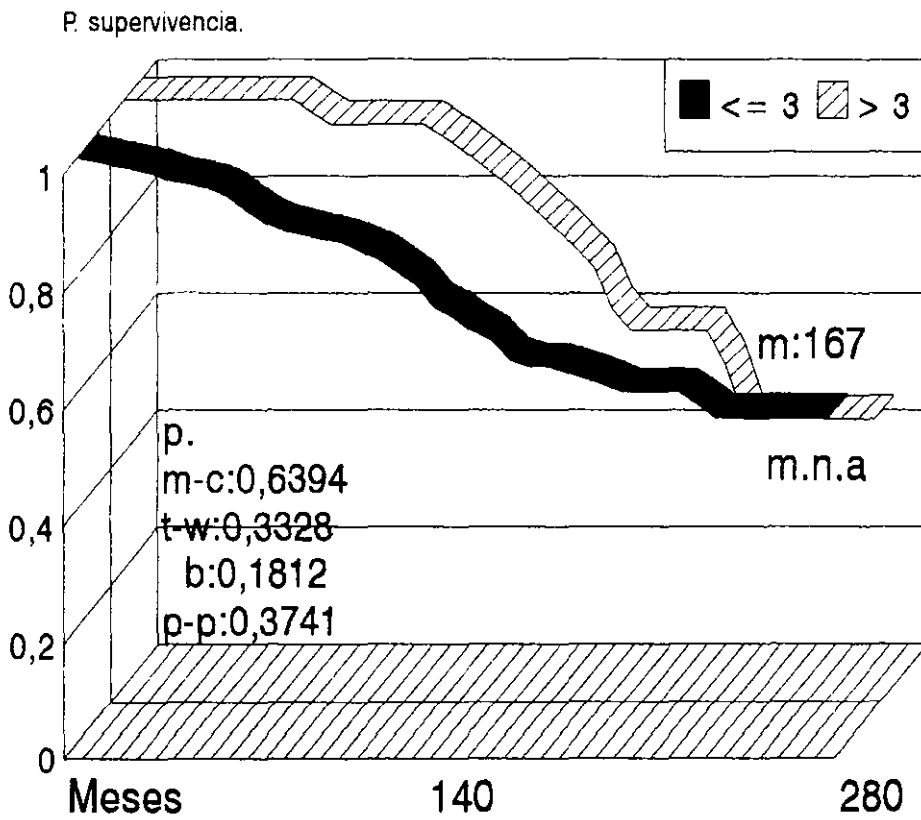


Figura 52.

S.G. SEGUN RECAIDAS.

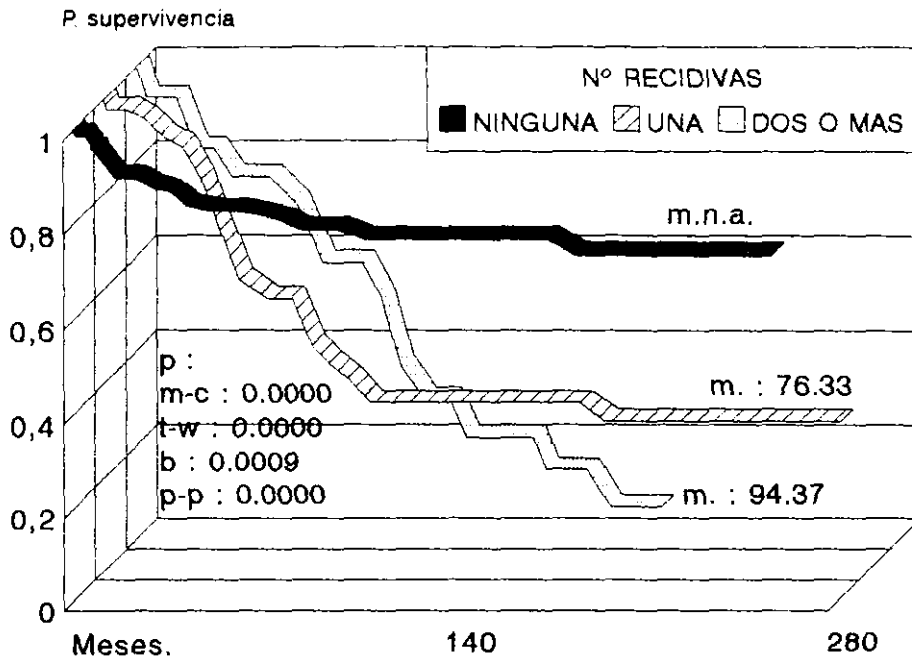


Figura 53.

S.G. SEGUN TIPO DE RECAIDA.

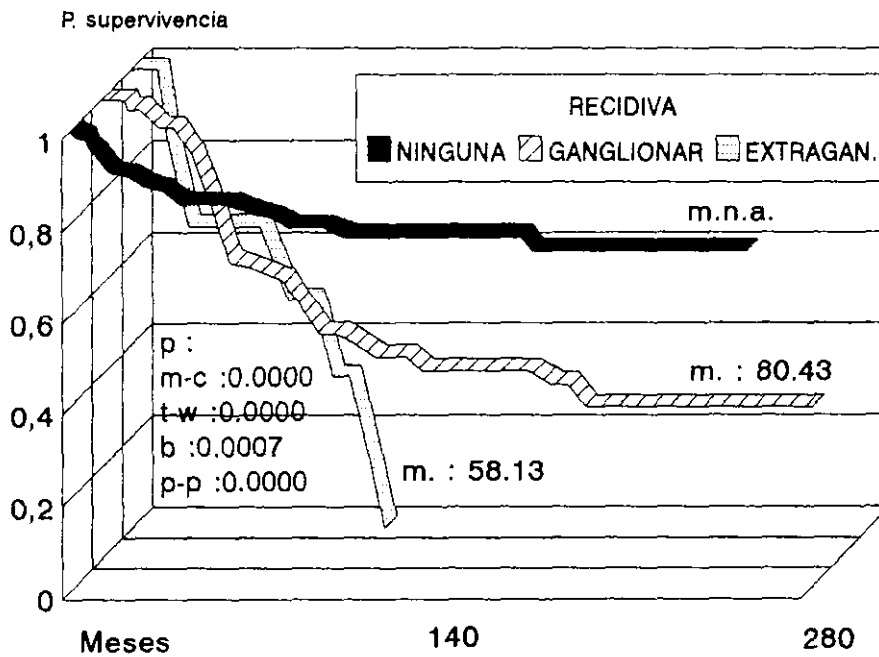


Figura 54.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Siguiendo el Modelo Proporcional de Hazards de Cox, bajo el supuesto de que el tipo de riesgo de muerte sigue el modelo teórico de "Log Line".

La selección de variables incluidas en el análisis fueron seleccionadas, siguiendo nuestro resultado en el modelo univariante y basándonos en la literatura revisada donde se efectuaron análisis univariante.

Las variables utilizadas fueron las de mayor poder predictivo: edad, sexo, síntomas generales, número de áreas ganglionares afectadas, estadio, número de linfocitos, velocidad de sedimentación globular, alfa-2 globulina y tipo histológico.

Siguiendo una selección de la mejoría cuantitativa del poder predictivo individual, aceptando que dicha variable presenta una significación estadística ($p \geq 0,05$) y de poder predictivo global en el que los datos del estudio se ajustan al modelo teórico (Log Line) se seleccionaron las variables edad, sexo, estadio, velocidad de sedimentación globular y alfa-2 globulina (Tabla 89).

Este modelo nos lleva a la afirmación de que a mayor edad (≥ 50 años), sexo masculino, estadios más avanzados (III-IV), V.S.G ≥ 30 mm/h y alfa-2 globulina $\geq 0,8$ grs/cc implica una menor supervivencia de los pacientes.

TABLA RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL A. MULTIVARIANTE.
(MODELO DE COX CONTINUO).

Log Likelihood (Máxima Verosimilitud) = - 297,4935.

Mejora del poder Predictivo.

CHI cuadrado..... = 6,97. Grado de libertad= 1. p= 0,0083.

CHI cuadrado global= 60,02. Grado de libertad= 3. p= 0,0000.

VARIABLE.	COEFICIENTE.	ERROR ESTANDAR (EE)	COEFICIENTE: ERROR ESTDR.	RIESGO RELATIVO.
EDAD.	0,0211.	0,0075.	2,8223.	1,0213.
SEXO.	0,7784.	0,2967.	2,6237.	2,1780.
ESTADIO.	0,6038.	0,1669.	3,6182.	1,8291.
V.S.G.	0,0090.	0,0033.	2,6963.	1,0091.
ALFA-2 GLO.	1,0225.	0,3960.	2,5820.	2,7802.

Tabla 89.

La ecuación final es la siguiente:

$$h = 0,0211x \text{ Edad} + 0,7784x \text{ Sexo} + 0,6038x \text{ Estadio} + 0,0090x \text{ V.S.G} + 1,0225x \text{ Alfa-2 globulina.}$$

donde la edad, V.S.G. y alfa-2 globulina son variables continuas y el estadio y sexo están codificados de la siguiente forma:

ESTADIO I= 1.

SEXO HEMBRA= 1.

ESTADIO II= 2.

SEXO VARÓN = 2.

ESTADIO III= 3.

ESTADIO IV= 4.

El calculo de la probabilidad de supervivencia, para cada paciente (x), se puede realizar con la formula:

$$P(x) = \text{exponencial}(h) / 1 + \text{exponencial}(h).$$

El siguiente paso consistió en la investigación de grupos de pacientes con valores similares, en relación a las variables Edad, Sexo, Estadio, V.S.G., Alfa-2 globulina, que nos permitiera definir un sistema nuevo de clasificación pronóstica de fácil aplicación clínica, mediante la utilización del modelo logarítmico lineal (Log Line).

Así identificamos grupos, tanto desde el punto de vista de una sola variable como desde la asociación de variables. Como la edad, la alfa-2 globulina aparecen de manera constante en las asociaciones con las variables analizadas, establecimos un modelo de Clasificación mediante Tablas de Contingencia de múltiple entrada.

CLASIFICACION PRONOSTICA.

A.- BAJO RIESGO: Edad < 50 años, Sexo mujer, Estadio I y II, V.S.G ≤ 30 , Alfa-2 globulina $\leq 0,8$.

B.- RIESGO MEDIO:

1º.- Edad < 50 años, Estadio II o III, Alfa-2 globulina $> 0,8$, cualquier sexo y cualquier V.S.G.

2º.- Edad ≥ 50 años, Estadio II o III, Alfa-2 globulina $> 0,8$, con cualquier sexo y cualquier V.S.G.

C.- RIESGO ALTO: Edad ≥ 50 años, Sexo hombre, estadio III y IV, V.S.G > 30 , Alfa-2 globulina $> 0,8$.

En nuestra serie en el Grupo A hay 61 pacientes que representan el 29,9 %, en el Grupo B hay 70 pacientes que representan el 34,3 % y en el Grupo C hay 73 pacientes que representan el 35,8 %.

VI.- DISCUSSION.

DISCUSIÓN.

La Enfermedad de Hodgkin (EH) es una neoplasia curable, si mantenemos una dedicación especial para este tipo de enfermos. Es fundamental para ello el análisis de la propia experiencia lo que posibilita el progreso en diferentes campos, pero sobre todo en la planificación de las estrategias terapéuticas, al conocer grupos de pronósticos diferentes, el tener en cuenta la toxicidad debida al tratamiento e investigar los medios para ajustar lo mas posible la intensidad del tratamiento a cada paciente con objeto de que manteniendo la misma eficacia sea menos tóxico.

Es importante contar con un numero suficiente de pacientes, pero también con un adecuado soporte para los estudios de extensión y en especial del tratamiento y sus complicaciones. Es esencial disponer de un Servicio de Anatomía Patológica con experiencia suficiente para las interpretaciones histológicas ya que es un factor determinante. Si la Historia Natural de una variedad histológica no coincide de forma adecuada con la tipificación histológica, esta debe ser revisada, o bien nueva toma de biopsia.

Desde 1968 diversos autores han elaborado factores pronósticos que permitieran dar una información de la probabilidad de supervivencia de cada paciente en intervalos de tiempo concretos. Todos son diferentes y ninguno ha sido suficientemente útil, de forma que, hasta ahora, la clasificación de Ann Arbor (6) (90) es el patrón para diseñar el tratamiento. Esto se atribuye a que las poblaciones sometidas a estudios no son homogéneas en cuanto a sus características clínicas, métodos diagnósticos o terapéuticos empleados. Solamente se han publicado cuatro trabajos que consideran globalmente la EH y que aportan nuevos sistemas de clasificación (103) (188) (196) (198).

Nuestra serie la componen 208 pacientes diagnosticado de Enfermedad de Hodgkin en el Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla. Se incluyen todos los pacientes atendidos desde 1969. Al finalizar el estudio han sido excluidos 3 pacientes para el análisis de supervivencia. Nuestro trabajo tiene un carácter retrospectivo y se incluyen en el 42 variables diferentes en cada enfermo. Se abarcan, así, casi todos los parámetros de interés pronósticos descritos en la literatura.

La **edad** media de nuestros pacientes es de 36 años y observamos que existen dos picos de mayor incidencia, uno importante entre los 20-30 años, correspondiente a adultos jóvenes y fundamentalmente en estadio III, y otro menos acusado entre los 40-50 años, con un predominio de patrones histológicos menos agresivos (11) (12). Corresponde, pues al tipo epidemiológico de zona económicamente desarrollada (13) (199).

La forma histológica EN se da con mas frecuencia en la población joven con media y mediana de 30,9 y 28 años respectivamente, y la CM se observa con mas frecuencia en edades medias, coincidiendo plenamente con la literatura (11) (14) (199).

Tres cuartas partes de los pacientes tienen menos de 50 años y no observamos una correlación entre edad avanzada y estadios avanzados como señalan otros autores (13) (198). Los pacientes mas jóvenes presentan mayores índices de R.C.

La edad para la mayoría de las serie es un factor pronostico evidente y en nuestra serie la edad de 50 años, separa dos grupos de supervivencia significativamente diferentes, tanto al comparar la supervivencia global (SG) como el intervalo libre de enfermedad (ILE). Para otros autores esta significación se produce a los 30, 40, 45 o 60 años (103) (157) (158) (177) (182).

La relación **hombre:mujer** es de 1,6:1, superior a lo publicado que es de 1,3:1 (12) (199) (200). Esta proporción llega a triplicarse en los estadios I y IV de nuestra serie. En otros estudios coinciden en una mayor frecuencia del sexo masculino en estadio IV. La relación en los estadios II y III coincide con lo publicado en la literatura (1,2 y 1,3). En la forma histológica esclerosis nodular (EN) no existe predominio de ninguno de los dos sexos, y en los demás subtipos existe un predominio manifiesto de los varones, coincidiendo con otros estudios (200).

En la mayoría de las series publicadas coinciden con nosotros que el **sexo** es un factor pronostico significativo, y en nuestra serie al analizar la SG y el ILE las mujeres tienen un factor pronóstico mejor que para el hombre (76) (158) (159) (177) (179) (187) (199).

El **performance status** o estado funcional de los pacientes al diagnostico de la EH, se correlaciona con una mayor mortalidad a medida que este aumenta, encontrándose además en los estadios avanzados (III y IV) un peor estado funcional, quizás provocado por la misma extensión del linfoma.

Lo mismo cabria pensar para el subtipo histológico de deplecion lifocítica (DL), cuyos pacientes presentan un estado funcional mas deteriorado, ya que este subtipo por ser quizás una forma mas agresiva empeora, ya de por si, el estado general de este grupo de pacientes. Coincidimos con la literatura en que ha medida que este aumenta, se obtiene un mayor índice de fracaso, condicionando una peor supervivencia y siendo un factor pronóstico significativo (102) (150) (153) (188) (196) (198).

Algo mas de la mitad de nuestros enfermos (52%) referían la presencia de **síntomas generales** (fiebre, perdida de peso o sudoracion) al diagnóstico y de éstos la mitad de ellos (50%) están vivos. La presencia de estos síntomas en otras poblaciones es menor (33- 40%) (71) (200). La presencia de síntomas generales se relaciona claramente con los estadio mas avanzados y con los grados histológicos mas agresivos, coincidiendo con lo descrito en la literatura (79). Encontramos un nivel alto de significación estadística con este parámetro, que también ha sido ampliamente manifestado en la literatura (6) (76) (103) (157) (158) (159) (177).

El tiempo medio que ha transcurrido desde el comienzo de los síntomas generales hasta el diagnóstico de la EH (**retraso en el diagnóstico**), en nuestra serie ha sido de 6 meses. Este parámetro se ha valorado en dos series españolas mostrando valores de 6 y 3 meses (201) (186). No hemos observado una relación entre este parámetro, el estadio clínico y el grado histológico, no teniendo importancia pronostica a la vista de la significación estadística, así como repercusión alguna en la supervivencia, pero no podemos contrastar nuestros resultados con otros al no haberse valorado nunca este parámetro.

Se han estudiado 10 parámetros analíticos en el momento del diagnóstico que incluyen la mayoría de las variables de interés pronósticos. Las alteraciones de estos parámetros determinan el nivel de **actividad biológica** y en nuestra serie esto supone el 64% de los pacientes, siendo la mortalidad mayor en este grupo y dichas alteraciones aumentan progresivamente de frecuencia con el estadio clínico y con el grado histológico, mostrando una importante significación pronostica, con mayor supervivencia para los pacientes sin actividad biológica (159) (174) (179) (1829) (188) (203).

En el analisis de supervivencia de cada parámetro analítico, permite diferenciar siempre dos poblaciones con supervivencia diferentes,

con una determinada significación estadística. En este sentido hemos encontrado significación estadística y por tanto con influencia en el pronóstico en relación al número de linfocitos (menos de 1.500 /L), hematocrito (menos del 40%), velocidad de sedimentación globular (menos de 30 mm), fosfatasa alcalina (mas de 230 U/L), alfa-2 globulina (menos de 0,8 grs/cc) y la sideremia (menos de 60 gamma%). Por el contrario la significación estadística no se ha alcanzado y por lo tanto sin influencia en la supervivencia en el número de leucocitos, hemoglobina, L.D.H. y la cupremia. Varios autores han estudiado diversos parámetros analíticos iguales a los nuestros, pero solamente he encontrado 3 trabajos donde se valoren todos juntos, aunque no siempre coinciden los mismos (162) (169) (186).

El patrón de afectación ganglionar periférica, coincide con el de otras series (71). La afectación latero-cervical y supraclavicular fueron las mas frecuentes, seguida de la axilar e inguinal, destacando la bilateralidad de esta ultima. Los porcentajes de bilateralidad aumentan desde el estadio I al IV y desde las formas histológicas PL a la DL y se observa esta proporción en todas las áreas ganglionares. Es decir existe una relación entre masa tumoral, estadio clínico e histología, que coincide con lo descrito por otros autores.

También al analizar el número de áreas ganglionares afectas, existe una correlación evidente, aumentando estas a medida que aumenta el estadio y el grado histológico (158) (159) (185).

En el PL predomina la afectación latero-cervical y de un solo lado. En la EN la afectación supraclavicular y con mayor tendencia a la bilateralidad. En la CM la latero-cervical y la inguinal bilateral. En la DL la axilar y supraclavicular y en menor medida la inguinal con un alto porcentaje de bilateralidad, fundamentalmente en esta ultima.

La afectación ganglionar axilar e inguinal, mas frecuente en los estadios avanzados y grados histológicos mas agresivos, tuvo mayor incidencia en la serie sin respuesta completa (R.C.) y preferentemente de afectación bilateral sobre todo en el área inguinal. En las presentaciones latero-cervical y supraclaviculares, mas frecuente en estadios precoces y grados histológicos menos agresivos, tuvo mayor incidencia en la serie con R.C. y preferentemente de afectación unilateral.

El número de áreas ganglionares ha sido repetidamente estudiado

y dicho parámetro ha mostrado su significación pronóstica, y en nuestra serie aquellos con más de 3 áreas tienen mejor supervivencia. Para la mayoría de los autores un número superior a 3 áreas determina un peor pronóstico (158) (159) (179) (185).

Para algunos autores como Specht y Bonadonna más importante que el número de áreas ganglionares afectadas sería el tamaño de la masa tumoral (103) (170) (176) (1819).

El patrón de afectación ganglionar periférica como factor pronóstico, solamente ha sido incluido como análisis estadístico en muy pocos trabajos: En el Memorial Sloan Kettering Cancer (126) (182), encontraron que la afectación ganglionar inguinal tiene importancia pronóstica, probablemente como reflejo de presencia de enfermedad en el retroperitoneo. En el Princess Margaret Hospital de Toronto (177), observan que la afectación latero-cervical tiene un buen pronóstico. Cardenas (159) observa en su estudio que la localización supraclavicular en los estadios I y II es de mal pronóstico. Garcia Paredes (186) encuentra que la localización ganglionar axilar bilateral es de muy mal pronóstico.

Nosotros comprobamos una importante significación estadística y por lo tanto un mejor pronóstico para aquellos pacientes con afectación ganglionar latero-cervical y supraclavicular unilateral y un peor pronóstico para aquellos con afectación axilar e inguinal bilateral, que coinciden con estadios y grados histológicos avanzados.

La mitad de los enfermos tenían afectación **mediastínica**. Esta cifra es ligeramente inferior en otras series, llegando a un 66% en la de Selby (71) (199). Evidentemente el estadio I era el que menos afectación presentaba, mientras que el resto de los estadios presentaba una frecuencia similar.

En el subtipo EN es más frecuente la infiltración mediastínica (68%) que en el resto de los subtipos histológicos, en concordancia con lo publicado en la literatura (151) (152) (181). Más de la mitad de estos enfermos (63%) que tenían afectación mediastínica no obtuvieron la R.C., aunque este hecho no resultó significativo como factor pronóstico con medianas de supervivencias no alcanzadas y de 180 meses. La afectación mediastínica es uno de los factores pronósticos más estudiados y relacionado con una peor supervivencia y mayor índice de recaídas (126) (138) (139) (152) (158) (167) (172) (181).

La incidencia de **afectacion retroperitoneal** de nuestra serie es muy baja (27%), predominado fundamentalmente en los estadios avanzados (III y IV).

Solamente 8 pacientes estaban en estadio I-II abdominales (5%) lo que manifiesta la rareza de esta presentación, como ha sido señalado en otros estudios (171) (199). La infiltración de ganglios retroperitoneales se observa prácticamente con la misma frecuencia en todos los grupos histológicos. El 47% de nuestros enfermos con afectacion retroperitoneal no obtienen la R.C. y observamos que este hecho no tiene repercusión sobre la supervivencia.

La frecuencia de infiltración inicial del **bazo** (27%) es superponible a lo publicado (71) (72), predominando igualmente en los estadios avanzados y en el tipo histológico DL y el 52% de los enfermos con afectacion esplénica no obtienen la R.C., observándose que este hecho si tiene repercusión sobre la supervivencia, siendo un factor pronostico significativo, en concordancia con aquellos autores que consideran este hecho como factor pronostico (122) (126) (144) (170) (177).

La incidencia de **afectacion extraganglionar** representó el 18,5%, con uno o mas órganos afectados, de los cuales el 68% de los pacientes están muertos. La frecuencia de infiltración inicial de **higado** (14%), **pulmonar** (8%) y de **médula ósea** (4%) es superponible a lo publicado (72) (82) (83) (86) y está en clara relación con el estadio IV y con el subtipo histológico DL. Es de destacar que el PL no tiene afectacion visceral, coincidiendo con lo publicado en la literatura (199).

En nuestro estudio los pacientes con infiltración, considerados de forma global, tuvieron un peor pronostico, con significación estadística manifiesta. Considerando cada una de las localizaciones de forma aislada, solamente tuvo significación estadística como factor pronostico la infiltración hepática; en cambio la infiltración pulmonar y de médula ósea no alcanzó la significación estadística, aunque en otros estudios ha sido la médula ósea la localizacion con significado pronostico peor además de la infiltración hepática (126) (170) (172). Quizás en nuestra serie la infiltración de la médula ósea no ha sido significativa, debido a que la muestra de esta variable ha sido muy pequeña, con un alto porcentaje de pacientes no registrados.

El 63% de nuestros pacientes se diagnosticaron en estadios avanzados III y IV, lo que contrasta enormemente con lo observado en otras publicaciones: 41% en la U. de Standford y 33% en U.S.N.S. (75). Esto obedece a un mayor retraso en el diagnóstico o que los pacientes son sobreestadiados. Existe una relación clara entre el estadio y la histología. Así los pacientes con estadio I pertenecen al subtipo PL, el estadio II y III a las formas EN y CM, mientras que el estadio IV se relaciona con la DL. Esto es similar a los resultados de series amplias (71).

El **estadio clínico** tiene un carácter universal en cuanto a factor pronóstico, ya que prácticamente todos los trabajos demuestran su significación cuando se considera a la Enfermedad de Hodgkin (EH) de manera global (167) (169) (170) (176) (187). En nuestro estudio observamos que solamente el estadio IV tiene una supervivencia significativamente diferente a la de los otros estadios.

Hay muchos autores que separan los estadios I y II (158) (159) (161) (179) (181) (183) o los III y IV (126) (170) (175) (176) (203) en la planificación del análisis. En nuestro trabajo este hecho constituye un importante factor pronóstico con gran significación estadística tanto para la supervivencia global (SG) como para el intervalo libre de enfermedad (ILE).

Cuando consideramos simultáneamente estadio clínico y síntomas generales, solamente hemos encontrado significación estadística entre el estadio IIIB y IVB.

La variedad **histológica** más frecuente fue a partes iguales la EN y la CM (40%), el PL (12%) y la DL (8%). Estos datos contrastan con la distribución observada en países como EEUU o Inglaterra, en los que la forma EN es la más frecuente y la CM no sobrepasa el 30% (13). Nuestra distribución es la referida en países menos desarrollados económicamente (129), pero sin comprobarse la misma relación en el patrón de distribución de la edad y el sexo. Esta observación se repite en los estudios de las series españolas (186) (202).

En consonancia con otros estudios (13) (71) (199) en nuestro colectivo existe una relación entre el estadio clínico e histología. La forma PL predomina en el estadio I y la DL en el estadio IV, mientras que la EN y CM pertenecen fundamentalmente al estadio II y III.

La importancia pronóstica de los subtipos histológicos ha sido

ampliamente valorada desde hace años. Para la mayoría de los autores existe una diferencia clara entre los tipos PL-EN frente a CM-DL (161) (187) (188) (199). Nosotros observamos que solo la DL se diferencia estadísticamente del resto de los subtipos histológicos que prácticamente se superponen en la curva de supervivencia, aunque se alcanza la significación estadística solamente al final de la curva.

La decisión **terapéutica** en cada paciente se tomó en función del estadio y la presencia o no de síntomas generales. En consecuencia el análisis de los parámetros relativos al tratamiento administrado en los distintos estadios refleja esta conducta (105) (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114) (117) (119) (121) (125) (126) (127) (128).

El 63% de los pacientes recibió radioterapia (RT) asociada o no a quimioterapia (QT) y el 85% recibió QT asociada o no a RT. El 15% de los pacientes recibieron RT sola y el 6,2% RT exclusivamente en el abdomen. El esquema terapéutico más empleado fue el MOPP (82%) y en la mayoría de los casos se emplearon 6 o más ciclos de QT (78,5%) y la RT más empleada fue la ganglionar total.

En el estadio I y en menor medida en el II recibieron más frecuentemente RT, fundamentalmente en Mantle y en el estadio III, ganglionar total. La QT fue constante en el estadio III y IV y en menor medida en el II. La RT fue más utilizada en el PL y la QT en la DL.

Fue un factor pronóstico importante los pacientes tratados con RT con o sin QT asociada frente a los tratados exclusivamente con QT, con significación estadística manifiesta, no siendo significativo como factor pronóstico cuando comparamos algunos de los dos regímenes de QT (MOPP o ABVD) asociado o no a RT frente a RT solo, aunque presentan mejor pronóstico los pacientes tratados con ABVD y/o RT sola.

No fue un factor pronóstico significativo cuando se compararon dos poblaciones divididas por más o menos seis ciclos de QT.

Tenemos que reseñar que los pacientes tratados con RT local, ésta fue de forma paliativa o como tratamiento de masa residual y que presentó peor pronóstico que las modalidades Mantle o "Y" invertida utilizadas en estadios precoces.

Obtuvimos un 91% de **respuestas completas** globales, con una duración media de 64,42 meses, un 100% en estadios I con una duración media de 110,7 meses, un 95% en estadios II y III pero con una duración media de

78,9 y 63,6 meses y del 75% en el estadio IV con una duración media de solamente 25 meses y un 49% de los pacientes que recibieron QT se alcanzó la respuesta antes del tercer ciclo. Estos resultados terapéuticos son superiores a los de otras series en la cifra global y los correspondientes a estadios precoces (102) (114) (121) (122) (124) (186), pero semejantes a los pacientes en estadio IV.

También observamos mejores resultados en las formas histológicas PL con 90% de respuesta y una duración media de 85,4 meses, EN con 88% de respuesta y una duración media de 62,4 meses y CM con 90% de respuesta y una duración media de 66,3 meses, pero semejantes en la DL con 75% de respuesta y una duración media de 35,2 meses (110) (124) (166) (189) (191).

Alcanzar la R.C. es uno de los factores pronósticos mas importante, con una alta significación estadística, por ello debe ser el objetivo prioritario de toda estrategia terapéutica en la Enfermedad de Hodgkin (EH) (102) (199) (200) (201).

No es un factor pronostico con significación estadística alcanzar la R.C. antes del tercer ciclo, ya que las curvas al final del estudio se superponen, aunque en otras series si se ha demostrado (178).

No incluimos en el estudio de supervivencia el tanto por ciento de la dosis administrada de citostáticos, ya que metodologicamente no ha sido calculada con un rigor estricto.

El 35% de los enfermos tuvieron una **recaída** y el 9% afecto a dos o mas áreas ganglionares, similar a lo observado en grandes series (199). El porcentaje de recaídas esta en concordancia con el estadio, siendo mas frecuente a medida que aumenta éste: 44% estadio IV, 42% estadio III....., similar a lo descrito en otros trabajos (113) (118) (122) (134). Predominan en todos los estadios las recaídas ganglionares, en el estadio II la recaída extraganglionar y en el estadio IV ambas.

Con relación a las formas histológicas prácticamente no presentan grandes diferencias en cuanto al numero de recaídas y reseñar que la afectacion de dos o mas áreas se produjo mas frecuentemente en el subtipo DL.

En nuestra serie el numero de recaídas y el tipo de recaídas canalizados como factores pronósticos, presentan una alta significación estadística y marca un mejor pronostico para aquellos pacientes con ausencia de recidiva o una sola recidiva y que ésta sea exclusivamente ganglionar.

Ya hemos comentado que no hemos valorada el analisis de supervivencia en aquellos pacientes que recibieron tratamiento de segunda línea, dada la escasa rentabilidad demostrada en otras series y no es objetivo de nuestro estudio.

Al final del estudio 133 pacientes (65%) permanecen vivos con un seguimiento medio de 176,21 meses. El porcentaje de fallecidos es mayor en los estadios III y IV, estando vivos el 87% y 78% de los pacientes en estadios I y II respectivamente. Mas de la mitad de los pacientes con DL (63%) han fallecido, así como la tercera parte de los subtipos con CM, EN y PL y en aquellos pacientes que no obtuvieron la RC solamente el 6% de ellos están vivos, en contraposicion al 71% de los que si obtuvieron R.C.

La evolución de la población concuerdan con estudios publicados en los que se analizan un numero significativo de pacientes. Como ya hemos comentado al final del estudio el 64,9% de los pacientes permanecían vivos con un seguimiento medio 176,21 meses, es decir mas de 14,6 años, pero con mediana aun no alcanzada. La tasa de supervivencia actuarial global (SG) fue del 54% a los 270 meses (22,5 años) con una supervivencia actuarial libre de enfermedad (ILE) del 56% en el mismo periodo para toda la serie.

Nuestros resultados del análisis multivariable muestran que una serie de variables son las mas fuertemente relacionadas con la supervivencia global y son la edad, sexo, estadio, V.S.g, alfa-2 globulina.

Cuando comparamos nuestro trabajo con otros estudios pronósticos, realizados con la misma metodología estadística (análisis multivariante con el modelo de COX) y en series que incluyen a la globalidad de los pacientes con EH, observamos que la **edad** es un parámetro constante en todos ellos, aunque con cortes diferentes: 40 años (157), 45 años (187) y 60 años (103) , aunque otros la consideran una variable continua (186) (196) (198). Nosotros la hemos considerado una variable continua.

El **estadio clínico** forma parte de otra serie de trabajos como análisis multivariante (187) (196) (198). En otros parece en cambio la masa tumoral que, en definitiva, es un dato indirecto del estadio clínico.

El **sexo** es otra variable que también aparece en varios estudios de analisis multivariante como en el grupo italiano de Pavia y Milan (191) (192) (193) (194). Tanto la **V.S.g.** y la **alfa-2 globulina** también aparece en otros trabajos en que coinciden con nosotros (187).



Otros parámetros pronósticos que no coinciden con nuestro estudio son la histología (103) (186) (187), síntomas generales (103), la hemoglobina y los linfocitos.

Nuestro trabajo establece una clasificación pronóstica que permite distinguir pacientes con estadios avanzados que tienen factor de riesgo intermedio y al mismo tiempo estadios precoces (II) con el mismo factor de riesgo. Según esta clasificación podremos tratar a los pacientes con factor de riesgo bajo con estrategias menos agresivas evitando así toxicidad, por el contrario aquellos con alto riesgo se deberá de ser más agresivo en nuestros planteamientos terapéuticos a costa de mayor toxicidad, pero a sabiendas que podremos alcanzar la R.C. y mantenerla en el tiempo.

VII.- CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.

El estudio de 208 pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados con quimioterapia citostática y/o radioterapia en sus diferentes modalidades, ha tenido un amplio seguimiento. Hemos analizados los diferentes protocolos de quimioterapia, índice de respuesta, supervivencia global e intervalo libre de enfermedad y ha correlacionado la supervivencia global actuarial con una serie de parámetros, para su valoración como factor pronóstico, partiendo de un planteamiento científico, mediante metodología estadística aplicada. Así hemos obtenido las siguientes conclusiones:

1º.- La población de enfermos sobre la que hemos realizado este estudio tiene unas características epidemiológicas, en cuanto a edad y sexo, propias de zonas socio-económicamente desarrolladas, no así en cuanto a la distribución de los tipos histológicos referidos a países menos desarrollados.

2º.- La presencia de síntomas generales se correlaciona con estadios y subtipos histológicos más avanzados.

3º.- El tiempo medio que ha transcurrido desde el comienzo de los síntomas generales al diagnóstico, ha sido de seis meses, no observándose relación con el estadio clínico, ni con el subtipo histológico y sin repercusión en la supervivencia.

4º.- La afectación ganglionar axilar e inguinal se correlacionó con estadios avanzados, subtipos histológicos agresivos, afectación bilateral y menor índice de respuesta completa. La afectación ganglionar latero-cervical y supraclavicular con estadios precoces, tipos histológicos menos agresivos, afectación unilateral y serie con respuesta completa, con alto valor pronóstico de cara a la supervivencia global.

Existe una relación entre masa tumoral, estadio clínico e histología.

5º.- La afectación extraganglionar estuvo siempre en relación con el estadio IV y la Depleción Linfocítica, siendo un factor pronóstico importante de cara a la S.G., pero en función de las localizaciones solamente influyó en la supervivencia la afectación hepática.

6º.- La proporción de estadios avanzados e histologías agresivas es elevada y supera el 50%, semejante a lo observado en poblaciones menos desarrolladas.

7º.- La alta Tasa de R.C. (91%), con una duración media de 64,42 meses, con un alto grado de significación estadística, en primera línea de tratamiento, es el factor pronóstico más importante, siendo el objetivo prioritario de toda estrategia terapéutica en los Linfomas de Hodgkin.

8º.- Al final del estudio el 65% de los pacientes permanecían vivos con un seguimiento medio de 176,21 meses. La Tasa de Supervivencia Actuarial Global (S.G) fue del 54% a los 270 meses, con una Supervivencia Actuarial Libre de Enfermedad (I.L.E) del 56%, en el mismo período para toda la serie.

9º.- Solamente el Estadio IV tiene una S.G significativamente diferente a la del resto de los estadios. El análisis de las curvas de S.G e I.L.E de los Estadios I+II con respecto al III+IV, constituyen un importante factor pronóstico, con una estabilización de las curvas en los estadios precoces.

En el Estadio I todos los pacientes han presentado R.C.

10º.- Solamente la Depleción Linfocítica se diferencia del resto de los subtipos histológicos. En estos últimos las curvas se superponen.

11º.- En los estadios localizados y grupos histológicos no agresivos, la Radioterapia (RT) tuvo significación estadística importante como factor pronóstico. Para las etapas II y IIIA lo fue la asociación Quimioterapia(QT) más Radioterapia (RT), mientras que para etapas avanzadas IIIB y IV lo fue la Quimioterapia(QT) sola.

12.- El protocolo ABVD asociado o no a Radioterapia (RT) puede ser considerado un óptimo protocolo standard, con una toxicidad aceptable y de fácil manejo.

Con el protocolo MOPP asociado o no RT, que incluía el mayor número de pacientes de la serie (75%), se obtuvieron menores índices de R.C que con RT sola o ABVD mas/menos RT, aunque no se llega a alcanzar la significación estadística.

13.- Una respuesta precoz a la Quimioterapia (QT) (antes o durante el tercer ciclo), no parece repercutir de forma importante sobre la supervivencia, aunque podemos seguir investigando sobre este aspecto.

14º.- No tiene sentido administrar mas de 6 ciclos de Quimioterapia ya que esto, no fue un factor pronostico significativo de cara a la supervivencia.

15º.- Es un factor de mal pronóstico, de suma importancia de cara a la SG, el presentar una o mas recaída, tanto ganglionar como extraganglionar.

16º.- La supervivencia ha estado en clara relación con la edad menor de 50 años, el sexo mujer, el performance status grados 0 y 1, la ausencias de síntomas generales, la normalidad de los datos analíticos (actividad biológica "a"), mas de 1.500 linfocitos, mas de 40% de hematocrito, fosfatasa alcalina menor de 230 U/L, velocidad de sedimentación globular menor de 30 mm a la 1ª hora, alfa-2 globulina menor de 0,8 grs/cc, sideremia mayor de 60 gamma%, el número de áreas ganglionares, la afectación ganglionar latero-cervical y supraclavicular unilateral y la no afectación del área axilar e inguinal, la ausencia de afectación esplénica, extraganglionar y hepática, la ausencia del estadio IV, la presencia de estadios precoces (I+II), la no presencia de la variedad histológica Depleción Linfocítica, la respuesta, el tratamiento empleado, la ausencia o presencia de una sola recidiva y que esta sea solo ganglionar. Estas condiciones se manifiestan en nuestra serie como factores pronósticos relevantes.

17º.- Los parámetros que no influyeron sobre la supervivencia fueron: Retraso en el diagnóstico, Nº de leucocitos, hemoglobina. L.D.H, Cupremia, Afectación mediastínica, Pulmonar y de Médula Ósea, Nº de ciclos de quimioterapia administrado y la respuesta precoz a la quimioterapia.

18º.- Los parámetros de mayor poder predictivo, según el análisis multivariante han sido: **Edad, Sexo, Estadio Clínico, Velocidad de Sedimentación Globular, Alfa-2 Globulina.**

19.- Hemos elaborado una clasificación a través de un modelo estadístico para la identificación de las variables con mayor poder pronóstico, estableciéndose tres grupos de menor a mayor riesgo, con repercusión en el pronóstico, en la estrategia terapéutica y en la toxicidad causada por la misma, de forma que aquel grupo de bajo y medio riesgo deberá ser tratado menos agresivamente y por lo tanto causar menor toxicidad.

VIII.- RESUMEN.

RESUMEN.

El pronóstico de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin (EH) ha mejorado de manera importante en los últimos 25 años, debido a una mejor terapéutica y a unos mejores medios de diagnóstico para detectar los sitios afectados. El concepto de que la Enfermedad de Hodgkin se disemina de una forma predecible entre las cadenas ganglionares, ha generado la Clasificación de Ann Arbor que sigue siendo el esquema fundamental para la estrategia terapéutica de esta enfermedad. Debemos recordar que la linfografía pédica es indispensable y no puede ser completamente reemplazada por la TAC del abdomen.

El estudio de los factores pronósticos cuya significación varía de unas series a otras, los cuales nos permiten una mejor estratificación de esta patología para cada paciente de forma individualizada, que determine un plan terapéutico, con el menor riesgo posible de recaídas y una supervivencia prolongada con una morbilidad mínima por el tratamiento.

Hemos realizado un estudio de los factores pronósticos en la Enfermedad de Hodgkin en una población de 208 pacientes, atendidos en el Hospital "Virgen del Rocío" de Sevilla en un período de más de 20 años. Se han incluido enfermos con cualquier estadio clínico y se han analizado 42 variables diferentes en cada enfermo.

La metodología estadística utilizada, surge como un planteamiento científico, siguiendo criterios mundialmente consensuados de análisis.

El 65% de los pacientes seguían vivos con un seguimiento medio de 176,21 meses, la tasa de R.C ha sido del 91%, con una duración media de 64,42 meses. La S.G fue del 54% a los 270 meses y el I.L.E del 56% en el mismo período.

Los parámetros que resultaron con significación estadística pronóstica fueron: edad, sexo, performance status, síntomas generales,

actividad biológica, numero de linfocitos, hematocrito, fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, alfa-2 globulina, sideremia, afectacion ganglionar periférica (latero-cervical, supraclavicular, axilar e inguinal), esplenica, extraganglionar, hepática, estadio clínico, subtipo histológico, respuesta, tratamiento empleado, numero de recidiva y tipo de recidiva.

No influyeron en la supervivencia: retraso en el diagnostico, numero de leucocitos, hemoglobina, L.D.H, cupremia, afectacion mediastínica, retroperitoneal, pulmonar y de médula ósea, numero de ciclos de quimioterapia administrado y la respuesta precoz a la quimioterapia.

Las variables pronosticas obtenidas con el análisis multivariante son: Edad, Sexo, Estadio, V.S.G., Alfa-2 globulina. La combinacion de estos parámetros nos permiten realizar una clasificacion pronostica de nuestros pacientes con tres grupos diferenciados de riesgo distinto, con repercusion en la estrategia terapéutica y toxicidad de la misma.

IX.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.- TEILLET F. "La Maladie de Hodgkin. Généralités et physiopathologie". La Reune du Praticien. 1974; 24: 3853-3856.
- 2.- BANKS P. "The pathology of hodgkin's disease". Seminars in Oncol. 1990; 17: 683-695.
- 3.- De VITA VT, HELLMAN S. "Hodgkin's disease and lymphoma Non-hodgkin". Cáncer. Principios y prácticas en oncología. VT De Vita (Jr), S. Hellman y S-A. Rosemberg. Tomo II, Ed Salvat. 1984: 1219-1282.
- 4.- BANKS PM. "Histopathology of malignant lymphomas". Hematology. (Ed 4). Willians WJ, Bentler E, Ersler AJ, Hichtman MA (eds). New York, NY, Mc Graw-hill. 1990: 1037.
- 5.- KAPLAN H. "Hodgkin's disease". 2nd ed Cambridge: Harvard University Pres. 1980.
- 6.- CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, Y COL. "Report of the committee on Hodgkin's disease staging". Cancer Res. 1971; 31: 1860-1861.
- 7.- BONADONNA G, VALAGUSA P. "Influencia de las pruebas clínicas sobre la estrategia del tratamiento actual de los Linfomas malignos". Avances en Oncologia Medica. 1990. Volu 1:126-150.
- 8.- De VITA V, SEPINCK A, CARBONE P. "Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease". Ann. Inter. Med. 1970; 73: 881-895.
- 9.- ROSENBERG S. "MOPP after two decada". J. Clin. Oncol. 1986; 9: 1289-1290.

- 10.- KRIKORIAN JG, PORTLOCH CS, ROSENBERG SA. "Treatment of advanced Hodgkin's disease with Adriamycin, Bleomycin, Vimblastine and imidazole Carboxamide (ABVD) after failure of MOPP therapy". *Cancer*. 1978; 41: 2107-2111.
- 11.- MUELLER N. "An epidemiologist's view of the new molecular biology findings in Hodgkin's disease". *Ann of Oncol*. 1991; 2: 23-28.
- 12.- GLASER S. "Hodgkin's disease in black populations: A review of the epidemiology literature". *Seminars in Oncol*. 1990; 17: 643-659.
- 13.- MUELLER N. "The epidemiology of Hodgkin's disease". In: Selby P, McElwain T ed "Hodgkin's disease". Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987: 68-93.
- 14.- SELBY P, McELWAIN T. "Clinical feature Hodgkin's disease". In: Selby P, McElwain T ed. "Hodgkin's disease". Oxford: Blackwell Scientific Publications. 1987: 94-125.
- 15.- FLORES E, CARRION J. "Historia natural de la enfermedad de Hodgkin". *Revisiones en cáncer*. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed Aran. 1990: 441-445.
- 16.- KAPLAN HS, GARTNER S. "Stenberg-Reed giant cells of Hodgkin's disease: cultivation in vitro heterotransplantation and characterization as neoplastic macrophages". *Int. J. Cancer*. 1977; 19: 511-525.
- 17.- GUTENSOHN NM, COLE P. "Epidemiology of Hodgkin's disease in the young.". *Int. J. Cancer*. 1977; 19: 595-604.
- 18.- BOIOCCHI M, DERE V, CARBONE A. "Association of Epstein-Barr virus genome with mixed cellularity and cellular phase nodular sclerosis Hodgkin's disease subtypes". *An. Oncol*. 1992; 3: 307-310.
- 19.- EVANS AS, GUTENSOHN NM. "A population-based case-control study of EBV and other viral antibodies among persons with Hodgkin's disease". *Int. J. Cancer*. 1984; 34: 149-157.

- 20.- SAMUELS B, ULTMANN J. "The fourth international conference on malignant lymphoma". *An Oncol.* 1991; 2: 1-7.
- 21.- CLEARY M. "Molecular pathogenesis of Hodgkin's disease". *American Society of Clinical Oncology. Educational Symposia. ASCO.* 1992: 142-145.
- 22.- STEIN H, HERBST H, ANAGNOSTOPOULOS I, NIEDOBITEC G, DALLENBACH F, KRATZSCH H. "The nature of Hodgkin's and Reed-Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma". *An Oncol.* 1991; 2: 33-38.
- 23.- OLIVA H. "Anatomia Patologica de la Enfermedad de Hodgkin". *Revisiones en Cancer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed. Aran.* 1990: 433-440.
- 24.- ANASTASI J, BITTER M, VARDIMAN J. "The histopathologia diagnosis and subclassification of Hodgkin's Disease". In: *Willians S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology clinics of North America". Philadelphia: W.B. Sannders Company.* 1989: 187-204.
- 25.- BYSSENS N, BOURGEOIS N. "The Sternberg-Reed cell: Mononuclear, multinucleated or multilobated". *Virchows Arch Pathol Anat.* 1980; 385: 335-342.
- 26.- RIVAS C, OLIVA H. "Nuclear bodies in Hodgkin's Disease". *Path Europ.* 1974; 9: 297-301.
- 27.- ANAGNOSTOU D, PARKER JW, TAYLOR C, SMITH A. "Lacunar cells of nodular sclerosing Hodgkin's Disease". *Cancer.* 1977; 39: 1032-1043.
- 28.- CHITTAL S, CAVERNIERE P, SCHWARTING R, SMITH A. "Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's disease: the search for a rational panel". *Am. J. Surg. Pathol.* 1988; 12: 9-21.
- 29.- PINKUS G, SAID J. "Hodgkin's Disease, lymphocyte Predominance type, nodular a distinct entity ?. Unique staining profile for L-H variants of Reed-Sternberg cells defined by monoclonal antibodies to leukocyte common

antigen granulocyte-specific antigen and B-cell-specific antigen". *An. J. Pathol.* 1985; 118: 1-6.

30.- KADIN M, MURAMOTO L, SAID J. "Expression of T-cell antigens on Reed-Sternberg cells in a subset of patients with nodular sclerosing and mixed cellularity Hodgkin's Disease". *Am. J. Pathol.* 1988; 130: 345-353.

31.- ANGEL C, WARFORD A, CAMPBELL A. "The Immunohistology of Hodgkin's disease Reed-Sternberg cells and their variants". *Am. J. Pathol.* 1987; 153: 21-30.

32.- ANASTASI J, VARIACOJIS D. "Heterogeneity in Hodgkin's Disease. No simple answer for a complex disorder". *Hum. Pathol.* 1988; 19: 1251-1254.

33.- CHITTAL S, CAVERIVIERE P, SCHWARTING R, GERDES J, AL SAATI T, RIGAL-HUGUET F, STEIN H, DELSOL G. "Monoclonal antibodies in the diagnosis of Hodgkin's Disease: The search for a rational panel". *Am. J. Surg Pathol.* 1988; 12: 9-21.

34.- DELSOL G, GATTER K, STEIN H, ERBER W, PULFORD K, ZINNE K, MASON D. "Human lymphoid cells express epithelial membrane antigen". *Lancet.* 1984; 2: 1124-1128.

35.- MORGAN KJ, QUIRKE P, O'BRIEN CJ, BIRD CC. "Hodgkin's Disease: a flow cytometric study". *J. Clin. Pathol.* 1988; 41: 365-369.

36.- ROSENTHAL S. "Significance of tissue lymphocytes in the prognosis of lymphogranulomatosis". *Arch Pathol. Lab. Med.* 1936; 21: 628-646.

37.- BANKS P. "Histopathology of malignant lymphomas". In Williams W, Beatler E, Ersler AS, Hichtman MA (eds): *Hematology.* (Ed 4). New York, Ny, Mc Graw-hill. 1990: 1037.

38.- JACKSON H, PARKER F. "Hodgkin's Disease and allied disorders". New York: Oxford University Press. 1947:

- 39.- LUKES R, BUTLER J, HICKS E. "Natural history of hodgkin's disease as related to its pathology picture". Cancer. 1966; 19: 317-344.
- 40.- LUKES R, BUTLER J. "The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease". Cancer Res. 1966; 26: 1063-1081.
- 41.- NEIMAN R. "Current problems in the histopathologic diagnosis and classification of Hodgkin's disease". Pathol. Annu. Part II. 1978; 13: 289-328.
- 42.- REGULA D, HOPPER R, WEISS L. "Nodular and difuses types of lymphocyte predominance Hodgkin's disease". N. Eng. J. Med. 1988; 318: 214-219.
- 43.- WISLHUIZEN TJ, VRINTS LW, JAIRAN Ry Col. "Grades of nodular sclerosis (NSI-NSII) in Hodgkin's disease. Are they of independent prognostic value?". Cancer. 1989; 63. 1150-1153.
- 44.- SHERROD A, FELDER B, LEVY N. "Immunohistologic identification of phenotypic antigens associated with Hodgkin and reed-sternberg cells". Cancer. 1986; 57: 2135-2140.
- 45.- PINKUS G, THOMAS P, SAID J. "Leu M1 a marker for reed-sternberg cells in Hodgkin's disease. An immunoperoxidase study of paraffin-embedded tissnes". Am. J. Pathol: 1985; 119: 244-252.
- 46.- ANAGNOSTOU D, PARKER J, TAYLOR C, TINDLE B, LUKES R. "Lacunar cells of nodular esclerosing Hodgkin's disease. An ultrastructural and immunohistologic study". Cancer. 1977; 39: 1032-1043.
- 47.- MacLENNAN K, BENNETT M. "Relationship of histopathologic features to survival and relapse in nodular sclerosing Hodgkin disease. A study of 1659 patients". Cancer. 1989; 64: 1686-1693.
- 48.- BENNET M, MacLENNAN R, EASTERLING M, VAUGHAN B, VAUGHAN G, JELITTE M. "Analisis of histological subtypes in Hodgkin's disease in relation to prognosis and survival". En Quagliano D, Hayhoe FGJ eds. The citology of

leukemias and lymphomas. New York. Raven Pres. 1985: 13-32.

49.- SLIVNICK D, NAWROCKI J, FISHER R. "Immunology and cellular biology of Hodgkin's disease". In: Willians S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology clinics of North America". Philadelphia: N.B. Sanders Company. 1989: 209-220.

50.- FOON K, TODD R. "Immunologia classification of leukemia and lymphoma". Blood. 1986; 68: 1-31.

51.- KADIN M. "Possible origin of the Reed-Sternberg cell from an interdigitating reticulum cell". Cancer Treat Rep. 1982; 66: 601-608.

52.- BECKSTEAD J, WARNKEC C, BAINTON D. "Histochemistry of Hodgkin's disease". Cancer Treat Rep. 1982; 66: 609-613.

53.- STRAUCHEN J, DIMITRIU A. "Immunopathology of Hodgkin's disease". Am. J. Pathol. 1986; 123: 293-300.

54.- JONES D, GERDES J, STEIN H. "An investigations of Ki-1 positive large cell lymphoma with antibodies reactive with tissue macrophages". Hematol. Oncol. 1986; 4: 315-322.

55.- STEIN H, GERDES J, ULRICH S. "Evidence for the detection of the normal counterpart of the of the Hodgkin and sternberg-reed cells". Hematol. Oncol. 1983; 1: 21-29.

56.- DORREEN M, HABESHAN J, STANSFELD A. "Characterizacion of sternberg-reed and related cells in Hodgkin's disease: An immunohistological study". Br. J. Cancer. 1984; 49: 465-476.

57.- PIZOLO G, CHILOSI M, SEMENZATO G. "Immunohistological analysis of Tac antigen expression in tissues involved by Hodgkin's disease". Br. J. Cancer. 1984; 50: 415-417.

- 58.- TWOMEY J, RICE L. "Impact of Hodgkin's disease upon the immune system". Semin. Oncol. 1980; 7: 114-125.
- 59.- BJÖRKHOLM M, WEDELIN C, HOLM G. "Immunostatus of nutreated patients with Hodgkin's disease and prognosis". Cancer. Treat. Rep. 1982; 66: 701-709.
- 60.- FISHER R. "Implication of persistent T cells abnormalities for the etiology of Hodgkin's disease". Cancer. Treat. Rep. 1982; 66: 681-687.
- 61.- SLIVNICK D, ELLIS T, NAWROCKI J, FISHER R. "The impact of Hodgkin's disease on the immune system". Smin. Oncol. 1990; 6: 673-682.
- 62.- POSNER M, REINHERZ E, BREART J. "Lymphoid subpopulation of periferal blood and spleen in untreated Hodgkin's disease". Cancer. 1981; 48: 1170-1176.
- 63.- FLORES SAÑUDO E, CARRION GALINDO J. "História natural de la enfermedad de Hodgkin". Revisiones en Cáncer. E.Diaz Rubio . Vol I. Ed. Aran. 1990: 441-445.
- 64.- PIZZOLO G, GHILOSI M, VINANTE F. "Soluble interleukin-2 receptor in the serun of patients with Hodgkin's disease". Br. J. Cancer. 1987; 55: 427-428.
- 65.- THANGAVELU M, Le BEAU M. "Cromosomal abnormalities in Hodgkin's disease". In: Willians S, FarahR, Golomb H ed: "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology Clinics of North America". Philadelphia: N.B. Sanders Company. 1989: 221-230.
- 66.- DIEHL V, VON KALLE CH, FONATSCH CH, TESCH H, JUECKER M, SCHAADT M. "The cell of origin in Hodgkin's disease". Semin Oncol. 1990; 6: 660-672.
- 67.- SEIF G, SPRIGGS A. "Chromosomes changes in Hodgkin's disease". J. Natl. Cancer Inst. 1967; 39: 557.

- 68.- SCHOVTEN HC, SANGER NG, DUGGAN M, WEISENBURGER DD, MacLENNAN KA, ARMITAGE JO. "Chomosomes abnormalities in Hodgkin's disease". Blood. 1989; 73: 2149-2154.
- 69.- De VITA VT, HELLMAN S. "Hodgkin's Disease and Lymphoma NO-Hodgkin". Cáncer. Principios y Prácticas de Oncología. VT De Vita (Jr), S. Hellman y S.A. Rosenberg. Tomo II, Ed. Salvat. 1984: 1229-1285.
- 70.- DIEHL V, PFREUNDSCHVH M, FONATSCH C. "Phenotypic and genotypic analysis of Hodgkin's disease derived cell lines: histopathological and clinical implications". Cancer surveys. 1985; 4: 390-419.
- 71.- SELBY P, McELWAIN T. "Clinical features Hodgkin's disease". In: Selby P, McElwain T ed. "Hodgkin's disease". Oxford: Blakwell Scientific Publications. 1987: 94-125.
- 72.- ROSEN PJ. "Enfermedad de Hodgkin y linfomas malignos". Manual de Oncología Clínica. D.A. Casciato y B. Bennet Lowiti. Ed Salvat. 1990: 365-412.
- 73.- TEILLET-THIEBAUD F, TEILLET F, ASSELAIN B, BAYLE C. "Maladie de Hodgkin. Presentation clinique et extension epidemiologic". En "Perspectives en hematologie". Bernard J. (ed). Masson, Paris. 1982: 25-38.
- 74.- SCHOMBERG P, EVANS R, O'CONNELL M. " Prognostic significance of mediastinal mass in adult Hodgkin's disease". Cancer. 1984; 53: 324-328.
- 75.- KENNEDY B, LOEB V, PETERSON U. "National survey of patterns of care for Hodgkin's disease". 1985; 56: 2547-2556.
- 76.- CRNKOVICH MJ, HOPPE RT, ROSENBERG SA. "Stage IIB Hodgkin's disease: The Stanford experience". J. Clin. Oncol. 1986; 4: 472-479.
- 77.- FORD RJ, MEHTA S, DAVIS F, MAIZEL AL. "Growth factors in Hodgkin's disease". Cancer Treat Rep. 1982; 66: 633-638.

- 78.- GOBBI PG, ATTARDO-PARRINELLO G, LATTANZIO G, RIZZO SC, ASCARI E. "Severe pruritus should be a B-symptom in Hodgkin's disease". *Cancer*. 1983; 51: 1934-1936.
- 79.- KANT JA, HUBBARD SM, LONGO DL, SIMON KM, De VITA VT, JAFFE ES. "The pathologic and clinical heterogeneity of Lymphocyte Depleted Hodgkin's disease". *J. Clin. Oncol.* 1986; 4: 284-294.
- 80.- KAPLAN H. "Hodgkin's disease: Biology, treatment, prognosis". *Blood*. 1981; 57. 813-822.
- 81.- SMITHERS D, LILLICRAP S, BARNES A. "Patters of lymph node involvement in relation to hypotheses about the modes of spread of Hodgkin's disease". *Cancer*. 1974; 34: 1779-1783.
- 82.- GORDON C, SIDAWY M, TALARICO L, KONDI E. "Hodgkin's disease in the lever without splenic disease". *Arch. Intern. med.* 1984; 144: 2227-2228.
- 83.- BONADONNA G. "Linfomas malignos". *Manual de Oncologia Medica. G. Bonadonna-G. Robustelli de la Cuna*. 1983: 778-806.
- 84.- RADIN A. "Primary pulmonary Hodgkin's disease". *Cancer*. 1990; 65: 550-563.
- 85.- YOUSEN S, WEISS L, COLBY T. "Primary pulmonary Hodgkin's disease. A clinicopathologic study 15 cases". *Cancer*. 1986; 57: 1217-1224.
- 86.- ELLIS ME, DIEHL LF, GRANGER E, ELSON E. "Trepine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin's disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedere criteria". *Am. J. Hematol.* 1989; 30: 115-120.
- 87.- LARRAONA J, FRIEYRO J. "Afectación ósea en la enfermedad de Hodgkin". *Rev. Clin. Esp.* 1981; 163: 73-85.

- 88.- MEIG J, BUTLER J, OSBORNE B. "Hodgkin's disease involving the breast and chest wall". Cancer. 1986; 1859-1865.
- 89.- ORLOWSKI E, HANSEN R, ANDERSON T. "Hodgkin's disease with leptomeningeal involvement". Cancer. 1984; 43: 1833-1835.
- 90.- KLUIN-NELEMANS JC, NOORDIUK EM. "Diagnostico y determinación de la etapa de los pacientes con enfermedad de Hodgkin". Revisiones en Cáncer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed. Aran. 1990: 447-451.
- 91.- LISTER TA, CROWTER D. "Staging for Hodgkin's disease". Seminars. Oncol. 1990; 17: 696-703.
- 92.- MOORMEIER JA, WILLIAMS SF, GOLOMB HM. "The staging of Hodgkin's disease". In: Willian S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology Clinics od North America". Philadelphia: W.B. Sanders Company. 1989: 237-252.
- 93.- RAUBITSCHKE A, GOFFMAN T, GLATSTEIN E. "A Staging of Lymphomas: Practical Thoughts on Impractical Practices". Journal NCI Monographs. 1990; 10: 13-17.
- 94.- DESSER P, GOLOMB H, ULTMAN J, SMITH A. "Prognostic classifications of Hodgkin's disease in pathologic stage III based on anatomic consideration". Blod. 1977; 49: 883-893.
- 95.- POND GD, CASTELLINO RA, HORNING S. "Non-Hodgkin lymphoma: Influence on Lymphography, CT, and bone marrow biopsy on staging and management". Radiology. 1989; 170: 159-164.
- 96.- CANELLOS GP. "Resdual mass in lymphoma may not be residual disease. Editorial". J. Clin. Oncol. 1988; 6: 931-933.
- 97.- RADFORD JA, COWAN RA, FALAGAN M, DUNN G, CROWTHER D, JOHNSON RJ, EDDLESTON B. "The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease". L. Clin. Oncol.

1988; 6: 940-946-

98.- De VITA Jr VT, HUBBARD SM, LONGO DL. "Treatment of Hodgkin's disease". Journal NCI Monographs. 1990; 10: 19-28.

99.- GAMELIN E, PARRA F, PEIN F. "Papel de la radioterapia en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin". Revisiones en cáncer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed Aran. 1990; 461-468.

100.- HOPPE RT. "Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease". Seminars. Oncol. 1990; 17: 704-715.

101.- FARAH R, WEICHSELBAUM RR. "Management of stage I and II Hodgkin's disease". In: Williams S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's disease. Hematology-Oncology Clinics of North America". Philadelphia: W.B. Sanders Company. 1989: 253-263.

102.- VICENTE J. "Aspectos contravertidos en el tratamiento actual de la enfermedad de Hodgkin". Revista Clinica Española. 1987; 180: 158-162.

103.- BONADONNA G, SANTORO A, VIVIANI S, VALAGUSA P. "Treatment strategies for Hodgkin's disease". Seminars. Hematology. 1988; 25: 51-57.

104.- MAUCH P, TARBELL N, WEINSTEIN H, SILVER B, GOFFMAN T, OSTEEEN R, ZAIAC A, COLEMAN CN, CANELLOS G, ROSENTHAL D. "Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: Prognostic factors in surgically staged patients treated with Mantle and Paraaortic irradiation". J. Clin. Oncol. 1988; 6: 1576-1583.

105.- CARDE P, HAYAT M, COSSET JM, SOMERS R, BURGERS JM, SIZOO W, MEERWALDT JH, HAGENBEEK A, TUBIANA M. "Comparison of Total Nodal Irradiation versus combined sequence of Mantle Irradiation with Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine and Prednisone in clinical stage I and II Hodgkin's disease: Experience of the European Organization for Research and treatment of cancer". Journal NCI Monographs. 1988; 6: 303-309.

106.- STRAUS DJ. "Treatment of advanced Hodgkin's disease". In: Willians S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology Clinics of North America". Philadelphia: W.B. Sanders Company. 1989: 287-302.

107.- SPECHT L, PEDERSEN-BJERGAARD J. "Hodgkin's disease: Recent concepts in classifications and treatment". Eur. J. Haematol. 1989; 42: 7-14.

108.- LONGO DL, De VITA Jr VT. "Lymphomas". Cancer Chemotherapy and Biological Response Modifiers. Annual 10. Pinedo HM, Longo DL, Chabner BA. Ed. Elsevier. 1988: 148-181.

109.- FARAH R, GOLOMB HM, HALLAHAN DE. "Radiation therapy for pathologic stage III Hodgkin's disease with and without chemotherapy". Int. J. Rad. Oncol. Biol. phys. 1989; 17: 761-766.

110.- ROSEMBERG S, KAPLAN N. "The evolution and summary results of the Standford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease: 1962-1984". Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 1985; 11: 5-17.

111.- RUBIN P, CONSTINE L, BENNETT JM. "Hodgkin's disease IIB or not to be. Using Irradiation alone or in combination with Chemotherapy ?. That is the question!". J. Clin. Oncol. 1986; 4: 455-457.

112.- GANESAN TS, OZA A, PERRY N, D'ARDENNE J, ARNOTT S, LISTER TA. "Management of stage II Hodgkin's disease". Seminars. Oncol. 1992; 3: 349-356.

113.- STRAUS DJ. "Treatment of advanced Hodgkin's disease". Seminars. Oncol. 1986; 4: 26-34.

114.- GAYNOR ER, FISHER RI. "Chemotherapy and combined modality treatment in Hodgkin's disease". Current Opinion in Oncol. 1991; 3: 822-829.

115.- HANNOIR V, FERRANT A, BINON J. "Combined modality therapy for mediastinal Hodgkin's disease. Prognostic significance of constitutional

symptoms on size of disease". Cancer. 1985; 55: 317-322.

116.- HORNING SJ. "Untreated unfavorable Hodgkin's disease: The last frontier". American Society of Clinical Oncol. Educational Symposia Book. ASCO. 1992: 146-150.

117.- PROSNITZ LR, FARBER LR, KAPP DS, SCOTT J, BERTINO JR, FISCHER JJ, CADMAN EC. "Combined modality therapy for advanced Hodgkin's disease: 15 year follow up data". J. Clin. Oncol. 1988; 6: 603-612.

118.- BURGERS JM, SOMERS R, HENRY-AMAR M, CARDE P, HAGENBEEK A, MONCODUIT M, HAYAT M, ZITTOUN R. "Management of relapse and survival in advanced stage Hodgkin's disease: The EORTC experience". An. Oncol. 1991; 2: 63-66.

119.- PAVLOVSKY S, CORRADO C. "Tratamiento quimioterapico de la enfermedad de Hodgkin". Revisiones en Cáncer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed. Aran. 1990: 469-475.

120.- LONGO DL. "The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease". Seminars. Oncol. 1990; 17: 716-735.

121.- LONGO DL, YOUNG KC, WESLEY M, HUBBARD SM, DUFFEY PL, JAFFE ES, DeVITA Jr VT. "Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease". J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1295-1306.

122.- SANS-SABRAFEN J, OLIVE CP, BUXO J, PARDO P, WOESSNER S, RODRIGUEZ F. "Enfermedad de Hodgkin. Estudio de 100 casos". Med. Clin. 1987; 88: 175-178.

123.- HANCOCK BW, VAUGHAN G, VAUGHAN B, HAYBITTLE JL, BENNETT KA, JELLIFFE AM. "British National Lymphoma Investigation randomised study of MOPP (Mustine, Oncovin, Procarbazine, Prednisolone) against LOPP (Leukeran substituted for mustine) in advanced Hodgkin's disease. Long term results" Br J. Cancer. 1991; 63: 579-582.

124.- BONADONNA G. "Chemotherapy strategies to improve the control of Hodgkin's disease: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture".

Cancer Res. 1982; 42: 4309-4320.

125.- GLICK JH, TSIATIS A. "MOPP/ABVD chemotherapy for advanced Hodgkin's disease". Annals of Internal Medicine. 1986; 104: 876-878.

126.- STRAUS DJ, GAYNOR J, MERKE D, CHAPMAN D, CLARKSON BD. "Results and prognostic factors following optional treatment of advanced Hodgkin's disease". Cancer Res. 1989; 117: 191-196.

127.- VIVIANI S, BONADONNA G, SANTORO A, ZANINI M, VALAGUSA P. "Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease: The Milan experience". An. Oncol. 1991; 2: 55-62.

128.- LONGO DL, DUFFEY PL, DeVITA Jr VT, WIERNIK PH, JAFFE ES, YOUNG RC. "Treatment of advanced stage Hodgkin's disease: Alternating noncrossresistant MOPP/CABS is not superior to MOPP". J. Clin. Oncol. 1991; 9: 1409-1420.

129.- ZORI COMBA A, KOZINER B. "Tratamiento de rescate de la enfermedad de Hodgkin". Sangre. 1987; 21: 67-76.

130.- BUZAID AC, LIPPMAN SM, MILLER TP. "Salvage therapy of advanced Hodgkin's disease". Am. J. Med. 1987; 83: 523-532.

131.- TIRELLI U. "Management of malignant lymphoma in the elderly. An EORTC retrospective evaluation". Acta Oncol. 1989; 28: 199-201.

132.- YAHALON J, GULATI S. "Autologous bone marrow transplantations for refractory or relapsed Hodgkin's disease: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience using high-dose chemotherapy with or without hyperfractionated accelerated total lymphoid irradiation". An. Oncol. 1991; 2: 67-71.

133.- VOJE JM, BIERMAN PJ, ARMITAGE JO. "Hodgkin's disease: The role of bone marrow transplantation". Seminars. Oncol. 1990; 17: 749-757.

- 134.- SANTORO A, VIVIANI S. "Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin resistente". Revisiones en Cáncer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed. Aran. 1990: 477-482.
- 135.- PHILIPS GL, HERZIG RH, LAZARUS HM, FAY JN, HERZIG GP. "High-dose chemotherapy, fractionated Total-body Irradiation and allogeneic Marrow Transplantation for malignant lymphoma". J. Clin. Oncol. 1986; 4: 480-488.
- 136.- GOLDSTONE AH, McMILLAN AK. "Dose escalated therapy with Marrow rescue in Hodgkin's disease". American Society of Clinical Oncol. Educational Symposia Book. ASCO. 1992: 151-155.
- 137.- WILLIAMS SF, BITRON JD. "The role of high-dose therapy and Autologous Bone Marrow reinfusion in the treatment of Hodgkin's disease". In: Willians S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology Clinics of North America". Philadelphia. W.B. Sanders Company. 1989: 319-330.
- 138.- HOPPE RT. "The management of Bulky mediastinal Hodgkin's diseas". In: Willians S, Farah R, Golomb H ed. "Hodgkin's Disease. Hematology-Oncology Clinics of North America". Philadelphia. W.B. Sanders Company. 1989: 265-276.
- 139.- RADFORT JA, CONAN RA, FLANAGAN My col. "The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease". J. Clin. Oncol. 1988; 6. 940-946.
- 140.- GARCIA DE PAREDES M, MONTERO GARCIA J, ORDOÑEZ A, SMITH A. "Valor pronóstico de la recaída en la enfermedad de Hodgkin". Neoplasia. 1985; 2: 57-62.
- 141.- YOUNG R, BOOKMAN M, LONGO D. "Late complications of Hodgkin's disease management". J. Natl. Cancer. Inst. Monogr. 1990; 10: 55-60.
- 142.- HOHL RJ, SCHILSKY RL. "Nonmalignant complications of therapy for Hodgkin's disease". In: Willians S, Farah R, Golomb h ed. "Hodgkin's Disease. Hematologic-Oncologic Clinics of North America". Philadelphia. W.B. Sanders Company. 1989; 3: 331-343.

- 143.- GUINEE VF, GUIDO JJ, PFALZGRAF KA, ET COLS. "The incidence of Herpes Zoster in patients with Hodgkin's disease". Cancer. 1985; 56: 642-648.
- 144.- HOPPE RT, HORNING SJ, ROSENBERG RG. " The concept, evolution and preliminary results of the current Stanford clinical trials for Hodgkin's disease". Cancer Surveys. 1985; 4: 459-475.
- 145.- KOZINER B. "Hodgkin's Disease". Diseases of the Lymphatic System. Ed. Molander DW. 1983: 1-26.
- 146.- RODRIGUEZ MA, FULLER LM, ZIMMERMAN SO, ALLEN PK, BROWN BV, CABANILLAS FF. "Enfermedad de Hodgkin: Estudio de los necesidades del tratamiento y la incidencia de segundas neoplasias malignas". An. Oncol. 1993; 4: 332-339.
- 147.- ENGEL I, STRAUS D, LACHER M, SMITH A. "Osteonecrosis in patients with malignant lymphoma. A review of twenty cases". Cancer. 1981; 48: 1245-1250.
- 148.- KALDUR JM, DAY NE, CLARRE EA, HENRY-AMAR M, FLORENTINO MV at COLS. "Leukemia following Hodgkin's disease". New. Eng. J. Med. 1990; 322: 7-13.
- 149.- VALAGUSA P, BONADONNA G. "Enfermedad de Hodgkin y segundas neoplasias". An. Oncol. 1993; 4: 303-304.
- 150.- FELIU J, CHACON JI, ZAMORA P. "Factores pronósticos en oncología". Oncologia Clinica. Fundamentos y patologia general. M Gonzalez Baron. Vol I. Interamericana. 1992: 180-189.
- 151.- GONZALEZ BARON M, GARCIA DE PAREDES ML, ORDÓÑEZ GALLEGO A. "Factores pronósticos en la Enfermedad de Hodgkin". Revisiones en cáncer. E. Diaz Rubio. Vol I. Ed. Aran. 1990: 453-459.
- 152.- ROSENBERG SA. "The continuing challenge of Hodgkin's disease". An. Oncol. 1991; 2: 29-31.
- 153.- GLIMELIUS B. "Prognostic factors including clinical markers". Hodgkin's Disease in Children. Ed Kamps. W.A. 1988: 89-96.

- 154.- HAGEMEISTER FB. "Prognostic factors in decision making in the clinical management of Hodgkin's disease". Hematol. Oncol. 1988; 6: 257-269.
- 155.- COIFFIER B. "Prognostic factors in Hodgkin's and Non-Hodgkin lymphoma". Current Op. Oncol. 1991; 3: 843-851.
- 156.- GOBBI PG, CAVALLI C, FEDERICO M, BERTOLONI D. "Hodgkin's disease prognosis: A directly predictive equation". Lancet. 1988; 1: 675-678.
- 157.- WEDELLIN C, BJÖRKHOLM M, BIBERFELD p. "Prognostic factors in Hodgkin's disease with spetial reference to age". Cancer. 1984; 53: 1202-1208.
- 158.- HORWICH A, EASTON D, NOGUEIRA COSTA R, LIEN KH, DECKHAM MJ. "An analisis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease". Radiother. Oncol. 1986; 7: 95-106.
- 159.- CARDENAS H, ARAGON G, DE LA TORRE A. "Enfermedad de Hodgkin. Estadios patológicos I y II supradiafragmaticos. Identificación de grupos de riesgos". Oncología. 1988; XI: 339-347.
- 160.- GARCIA ML, CASAS E, GARCIA C. "Propuesta de un índice pronóstico en la Enfermedad de Hodgkin". Cancerología. 1988; 34: 515-522.
- 161.- TUBIANA M, HENRY-AMAR M, HENRY J, ABBATUCCI J, HAYAT M, CARDE P. "A multivariate analisis of prognostic factors in early stage Hodgkin's disease". J. Radia. Oncol. 1985; 11: 23-30.
- 162.- COLBY TU, HOPPE RT, WARNKE RA. "Hodgkin's disease: a clinicopathologic study of 659 cases". Cancer. 1982; 49: 1848-1858.
- 163.- TRUDEL MA, KRIKORIAN JG, NEIMAN RS. "Lymphocyte predominance Hodgkin's disease. A clinico pathologic reassessment". Cancer. 1987; 59: 99-106.
- 164.- HERMAN TS, HOPPE RT, DONALSON SS. "Late relapses among patients treated for Hodgkin's disease". Ann. Int. Med. 1985; 102: 292-297.

- 165.- PETRELLA T, MICHIELS JF, MICHIELS R. "CD15 antigen in Hodgkin's disease". *Pathol. Res. Pract.* 1989; 185: 886-890.
- 166.- OTERO LUNA J, ARAGON C. "Tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin". *Inf. Ter. Segur. Soc.* 1984; 8: 25-34.
- 167.- ZAGARS G, RUBIN F. "Laparotomy-staged IA versus IIA Hodgkin's disease. A comparative study with evaluation of prognostic factors for stage IIA disease". *Cancer.* 1985; 56: 864-873.
- 168.- TROTTER MC, GRETCHEN MD, CLOUD A, DAVIS M, SANFORD SP. "Predicting the risk of abdominal disease in Hodgkin Lymphoma. A multifactorial analysis of staging laparotomy results in 255 patients". *Ann. Surg.* 1985; 201: 465-469.
- 169.- MAUCH P, LARSON D, SILVER B, ROSENTHAL D, PINKUS G. "Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease". *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 257-265.
- 170.- SPECHT L, NISSEN NI. "Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV". *Eur. J. Haematol.* 1988; 41: 80-87.
- 171.- MAUCH P, GOFFMAN T, ROSENTHAL DJ. "Stage III in Hodgkin's disease : Improved survival with combined modality therapy as compared with radiation therapy alone". *J.Clin. Oncol.* 1985; 3: 1166-1173.
- 172.- CABANILAS F. "Enfermedad de hodgkin". Ponencia en la I Reunion Internacional sobre avances en Oncología. SEOM. Sevilla. 18-19 Noviem. 1988.
- 173.- JOCHELSON M, MAUCH P, BALIKIAN J, ROSENTHAL D, CANELLOSG. "The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease". *J. Clin. Oncol.* 1985; 3: 637-640.
- 174.- SPECHT L, NORDENTOFT AM, COLD S, CLAUSEN NT, NISSEN NI. "Tumor burden as the modt important prognostic factors in early stage Hodgkin's disease". *Cancer.* 1989; 61: 1719-1727.

- 175.- STEWARD WP, WAGSTAFF J, TODD ID, CROWTHER D. "Chemotherapy (MOPP) for stage IIIB/IV Hodgkin's disease with an assessment of prognostic factors". *Dev Oncol.* 1985; 32: 403-408.
- 176.- SPECHT L, NISSEN NI. "Prognostic factors in Hodgkin's disease stage IV". *Eur. J. Haematol.* 1988; 41:359-367.
- 177.- WAGSTAFF J, GREGORY NM, SWINDEL R, CROWTHER D, LISTER TA. "Prognostic factors for survival in stage IIIB and IV Hodgkin's disease: A multivariate analysis comparing two specialist treatment centres". *Br. J. Cancer.* 1988; 58: 487-492.
- 178.- KUENTZ M, REYES F, BRUN B. "Early response to chemotherapy as a prognostic factors in Hodgkin's disease". *Cancer.* 1983; 52: 780-785.
- 179.- TUBIANA M, HENRY-AMARM, CARDE P. "Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stage I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987". *Blood.* 1989; 73: 47-56.
- 180.- CARDE P, BURGERS JM, HENRY-AMAR M. "Clinical stage I and II Hodgkin's disease: A specifically tailored therapy according to prognostic factors". *J. Clin. Oncol.* 1988; 6: 239-252.
- 181.- SPECHT L, LAURITZEN AF, NISSEN NI. "Tumor cells concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group". *Cancer.* 1990; 65: 2594-2601.
- 182.- STRAUS DJ, GAYNOR JJ, MYERS J. "Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially noncross-resistant chemotherapy and intermediate-doses radiation therapy". *J. Clin. Oncol.* 1990; 8: 1173-1186.

183.- ROACH M, BROPHY N, COX R. "Prognostic factors for patients relapsing after radiotherapy for early stage Hodgkin's disease". J. Clin. Oncol. 1990; 8: 623-629.

184.- JAGANNATH S, ARMITAGE JO, VELAZQUEZ WS, VAUGHAN WP, HORNITZ LJ, HAGEMEISTER FB. "Prognostic factors for response and survival after high-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposido with Autologous Bone marrow transplantation for relapse Hodgkin's disease". J. Clin. Oncol. 1989; 7: 179-185.

185.- VERGER E, EASTON D, BRADA M, DUCHESNE G, HORNICH A. "Radiotherapy results in laparotomy staged Hodgkin's disease". Clin. Radiol. 1988; 39: 428-431.

186.- GARCIA DE PAREDES ML. "Estudio de los factores pronósticos en la Enfermedad de Hodgkin. Propuesta de un indice pronostico de utilidad clinica". Tesis Doctoral. Universidad Autonoma de Madrid. Madrid. 1991.

187.- GOBBI PG, CAVALLI C, FEDERICO M, BERTOLONI D. "Increasing interdependency of prognostic and therapy related factors in Hodgkin's disease". Acta Haematol. 1989; 81: 34-40.

188.- GOBBI DG, GOBBI PG, MAZZA P, ZINZANI PL. "Multivariate analysis of Hodgkin's disease prognosis. Fitness and use of a directly predictive equation". Haematologica. 1989; 74: 29-38.

189.- BONADONNA G, VALAGUSSA P. "Influence of clinical trials on current treatment strategy for Hodgkin's disease". Int. J. Radiat. Oncol Bio Phys. 1990; 19: 209-218.

190.- JOTTI GS, BONADONNA G. "Prognostic factors in Hodgkin's disease: Implications for moders treatment". Anticancer Res. 1988; 8: 749-759.

191.- DIXON W. "BMDP statistical solftware". Berkeley: University of California. 1985.

- 192.- KAPLAN E, MEYER P. "Non parametric estimation from incomplete observations". J. Am. Stat. Assoc. 1958: 53-457.
- 193.- COX D. "regresion models and life tables". Jr. Stac. Sos. 1977; 34: 187.
- 194.- LEE E. "Statistical methods for survival data analysis". Belmont: California (eds). 1980.
- 195.- COX D, DAKES D. "Analysis of survival data". (2 ed.). London. New York: Chapman and Hall. 1985.
- 196.- COX D, HINKLEY D. "Theoretical statistics". (3 ed). London. New York: Chapman and Hall. 1986.
- 197.- SACHS L. "Estadística aplicada". Barcelona: Labor. 1978.
- 198.- PROCTOR S, TAYLOR P, DONNAN P, BOYS R. "A numerical prognostic index for clinical use in identification of poor-risk patients with Hodgkin's disease at diagnosis". Eur. J. Cancer. 1991; 27: 624-629.
- 199.- AISENBERG A. "Hodgkin's disease". In: Aisenberg A ed. "Malignant lymphoma. Biology, Natural history and Treatment". Philadelphia, London: Lea & Febiger. 1991: 1-86.
- 200.- ROSENBERG S. "Enfermedad de Hodgkin y otros linfomas". In: Harrison ed. "Medicina Interna". 1989: 2118-2122.
- 201.- DESFORGES J, RUTHERFORD C, PIZO A. "Hodgkin's disease". N. Engl. J. Med. 1979; 301: 1212-1222.
- 202.- JAUREGUI IBABE C, MARTINEZ CAMPOS P, PEREZ CARRION R. "Enfermedad de Hodgkin. Presentacion de 109 casos" N. Arch. Fac. Med. 1984; 42: 583-588.

203.- LOEFFLER M, PFREUNDSCHUH M, RUHL U, HILLER E. "Risk factor adapted treatment of Hodgkin's lymphoma: strategies and perspectives". Recent. Results. Cancer Res. 1989; 117: 142-162.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. José Luis Barea Bejmanó titulada Estudio de los factores pronósticos en la enfermedad de Hodgkin. acordó otorgarle la calificación de apto cum laude

Sevilla, 26 de Noviembre 1.993

El Vocál,

[Signature]

El Vocál,

[Signature]

El Vocál,

[Signature]

El Presidente

[Signature]

El Secretario,

[Signature]

El Doctorado,

[Signature]