

Factores predictivos de infiltración a médula ósea en niños con enfermedad de Hodgkin del Instituto Nacional de Pediatría, México

Alberto Olaya Vargas,* Tejocote Romero Isidoro,** Rivera Luna Roberto***

RESUMEN

Introducción: El examen de biopsia de médula ósea ha sido una parte esencial para la estadificación de los pacientes con enfermedad de Hodgkin (EH), la infiltración de médula ósea al momento del diagnóstico de EH cataloga al paciente como una enfermedad avanzada (E IV). El presente estudio tiene como objetivo conocer si existen factores predictivos, clínicos, radiológicos y de laboratorio que permitan al oncólogo pediatra decidir de manera objetiva en qué pacientes debe o no realizar biopsia de médula ósea o debe de seguir siendo considerada parte del abordaje diagnóstico básico de los pacientes con EH.

Material y método: se incluyeron a los pacientes de uno u otro sexo con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hodgkin. Se consideraron como factores predictivos la variedad histológica, la presencia o ausencia de síntomas B, el estadio al momento del diagnóstico sin tomar en cuenta la infiltración a la médula ósea según la estadificación de Ann Arbor. Se realizó biometría hemática completa, DHL y fosfatasa alcalina. Como variable dependiente se realizó biopsia de médula ósea bilateral a todos los pacientes posterior a la estadificación inicial, la médula ósea fue evaluada en el departamento de patología de nuestro hospital.

Se formaron dos grupos el primero con afección a la médula ósea y el segundo sin afección a la misma realizándose un análisis de correlación entre la afección o no a la médula ósea y los factores predictivos estableciendo la significancia estadística de estas últimas tomando en cuenta el error alfa de .05. Para las variables continuas se realizó el análisis con prueba de t y para las variables ordinales y nominales prueba exacta de Fisher.

Resultados: Se analizaron 109 pacientes. Los síntomas B ($p = 0.036$), el estadio avanzado ($p = 0.01$), variedad histología, depleción linfocítica ($p = 0.022$), los niveles Hb al momento del diagnóstico ($p = 0.01$) y los niveles de fosfatasa alcalina ($p = 0.006$) mostraron tener una fuerte asociación con el resultado positivo de la biopsia de médula ósea. El estadio clínico se modificó en 12 pacientes posterior a la realización de las biopsias de médula ósea, del estadio III se estatificaron como IV sin embargo no hubo un solo caso en que un estadio temprano I o II se modifica-

ra como consecuencia del resultado de la MO, esto no tuvo repercusión en el tratamiento ya que el manejo para ambos estadios avanzados es el mismo. No se encontró asociación con género, cuenta leucocitaria o plaquetaria.

Conclusión: de acuerdo a lo reportado en este estudio y en estudios previos, la biopsia de MO podría estar limitada a pacientes con determinadas características clínicas como estadios clínicos III y IV así como en los pacientes con presencia de síntomas B, o con variedad histológica de depleción linfocítica, niveles bajos de Hb o fosfatasa alcalina elevada, lo que podría asegurar evitar realizar un procedimiento invasivo doloroso al paciente con EH que no tenga estas características.

Palabras clave: Biopsia de médula ósea, enfermedad de Hodgkin.

ABSTRACT

Introduction: Bone marrow biopsy is important in the staging of patients with Hodgkin's disease, the bone marrow infiltration at diagnosis belongs to advanced stage (E IV). The objective of this study was to evaluate the association between the clinical radiological and laboratory tests associated with bone marrow infiltration in Hodgkin's disease.

Materials and methods: Both sex patients were included with the histopathologic diagnosis of Hodgkin's disease, the predictive factors were B symptoms, the histology and stage. At diagnosis, initial test included complete blood count (CBC), platelet count, lactic dehydrogenase and alkaline phosphatase. After clinical staging bilateral bone marrow biopsy was performed. The Department of Pathology from our Institute reviewed all specimens. Two groups were made: the first with bone marrow involvement and the second without it. The correlation was established between prediction factors and bone marrow outcome.

Results: One hundred and nine patients were included, B symptoms ($p 0.036$), stage ($p 0.01$), lymphocyte depletion histology ($p 0.022$), hemoglobin count ($p 0.01$) and the alkaline phosphatase level ($p 0.006$) have strong association with the bone marrow infiltration. Only in 12 patients the stage change after bone marrow biopsy, this change was in stage III to stages IV, no change were present in stages I or II. Leukocytic count and platelet counts, don't have association with the infiltration of Hodgkin disease to the bone marrow.

Conclusion: The bone marrow biopsy at diagnostic of Hodgkin's disease must be perform only in the patients with B symptoms, patients with advanced stage (III or IV) or lymphocyte depletion histology, also in patients with low levels of hemoglobin or high levels of alkaline phosphatase.

Key words: Bone marrow biopsy, Hodgkin's disease.

* Médico adscrito al Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

** Oncólogo-Pediatra egresado del Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

*** Subdirector de Hemato/Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. México D.F.

INTRODUCCIÓN

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

La enfermedad de Hodgkin (EH) ocupa el cuarto lugar en frecuencia de presentación dentro de las neoplasias malignas en el Instituto Nacional de Pediatría.³ Se caracteriza por tener dos picos de incidencia: uno antes de la adolescencia y el segundo en la 6a. década de la vida. En países en vías de desarrollo tiende a presentarse en edades más tempranas, entre los 5 y 15 años de edad, siendo rara la presentación antes de los 5 años.² Durante las tres últimas décadas el diagnóstico y manejo de la EH en niños ha cambiado significativamente, resultando en un dramático incremento en la sobrevida global. Estudios recientes demuestran una sobrevida global a los 5 años de 90% para estadios tempranos⁴⁻⁸ y una sobrevida libre de eventos de 70 a 90 a los 5 años para estadios avanzados.^{9,10} Esta mejoría se ha logrado debido a los avances en técnicas de imagen que han llevado a una estadificación clínica más aproximada y al uso de combinaciones efectivas de quimioterapia y/o radioterapia a campos involucrados en el tratamiento.²

El examen de biopsia de médula ósea ha sido una parte esencial para la estadificación de los pacientes con EH, la infiltración de médula ósea al momento del diagnóstico de EH cataloga al paciente como una enfermedad avanzada (estadio IV), independientemente de otros parámetros de estadificación, con las implicaciones terapéuticas y pronósticas de un estadio avanzado.¹¹⁻¹³

La interpretación de un espécimen de médula ósea es difícil de realizar, debido a que las células de Reed Sternberg no son siempre evidentes; sin embargo, existen estudios los cuales muestran que en los pacientes con estadios clínicos tempranos la biopsia de médula ósea ofrece poca información, sin modificar el estadio clínico previo a su realización, caso contrario en los estadios avanzados. Tomando en cuenta

que se trata de un procedimiento invasivo, doloroso y traumático para el paciente, el presente estudio tiene como objetivo conocer si existen factores predictivos, clínicos, radiológicos y de laboratorio que permitan al oncólogo pediatra decidir de manera objetiva en qué pacientes debe o no realizar biopsia de médula ósea o debe de seguir siendo considerada parte del abordaje diagnóstico básico de los pacientes con EH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se calculó el tamaño de la muestra considerando el estudio de Mahoney y cols,¹⁴ en el que se establece el papel de la biopsia de médula ósea en niños con enfermedad de Hodgkin en la estadificación, donde se estudia una población de 110 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin a los cuales se les realizó biopsia de médula ósea al diagnóstico encontrando una frecuencia de infiltración de 1.8% (2 casos), asociándose a factores predictivos de infiltración (enfermedad en estadio avanzado y presencia de síntomas B. Se calculó el tamaño de la muestra con la fórmula $n = (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 / (p(1-p))$, tomando un error alfa de 0.05 y un error B de .2 con un poder de .8, obteniéndose un tamaño de muestra de 90 casos \pm 20 pacientes para evitar el riesgo de no-inclusión. Se incluyeron a los pacientes de ambos sexos con diagnóstico histopatológico de enfermedad de Hodgkin. Se consideraron como factores predictivos la variedad histológica, la presencia o ausencia de síntomas B, el estadio al momento del diagnóstico sin tomar en cuenta la infiltración a la médula ósea según la estadificación de Ann Arbor,¹ la cual se realizó por medio de evaluación clínica completa y de tomografía computada de tórax (mediastino) y abdomen, en los pacientes con duda en la tomografía de afección infradiaphragmática se corroboró o descartó con ultrasonido abdominal y cuando esto no fue concluyente con laparotomía estadificadora. Se realizó biometría hemática completa con diferencial considerando afectado cuando existían citopenias con base en los valores para la edad según Forestier y cols. (*Pediatr Res* 1986; 20: 342). Determinación de niveles séricos de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina. Como variable dependiente se realizó biopsia de médula ósea bilateral a todos los pacientes posterior a la estadificación inicial, la médula ósea fue evaluada en el departamento de patología de nuestro hospital. El estudio se consideró positivo con base en los criterios diagnósticos de la conferencia de Ann Arbor que incluyen infiltración por células típicas de Reed Sternberg o sus variantes mononucleares con las características celulares descritas para las variedades histológicas y que usualmente incluyen áreas de fibrosis.

Las variables de interés fueron capturadas en las hojas diseñadas para tal efecto y posteriormente se incluyeron en una hoja de cálculo en el programa de cómputo SPSS for Windows Release 8.0. Se analizaron las variables epidemiológicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión para describir las características de la población estudiada (*Cuadro I*). Se formaron dos grupos el primero con afección a la médula ósea y el segundo sin afección a la misma realizándose un análisis de correlación entre la afección o no a la médula ósea y los factores predictivos

estableciendo la significancia estadística de estas últimas tomando en cuenta el error alfa de .05. Para las variables continuas se realizó el análisis con prueba de t y para las variables ordinales y nominales prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Se incluyeron 109 pacientes pediátricos que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio fue de 8.5 años (mínima de 3.8 y máxima de 17 años). El

Cuadro I. Asociación entre la afección de la médula ósea por enfermedad de Hodgkin y factores predictivos al diagnóstico.

Característica	Biopsia MO positiva No. de pacientes	Biopsia MO negativa No. de pacientes	Valor de p
n	16	93	
Género (M/F)	12/4	76/17	0.370
Síntomas B			
Presentes	11	38	
Ausentes	5	55	0.036
Hemoglobina (g/dL)			
Media	9.04	11.69	
Mínima-Máxima	3.92-14.2	7.29-16.9	0.001
Leucocitos/mm ³			
Media	7,168	8,625	
Mínima-Máxima	4,544-9,792	6,447-10,803	0.589
Plaquetas/mm ³			
Media	239,812	292,704	
Mínima-Máxima	136,000-345,628	269,436-315,472	0.135
DHL			
Media	287	259	
Mínima-Máxima	203.62-370.78	218-285	0.187
Fosfatasa alcalina			
Media	468.69	218	
Mínima-Máxima	297-558	200-235	0.006
Variedad histológica			
Esclerosis nodular	9	58	.518
Depleción linfocítica	3	2	.022
Celularidad mixta	4	31	.365
Predominio linfocítico	0	2	.722
Estadio clínico			
I	0	17	
II	0	15	0.01
III	12	50	
IV	4	11	

sexo masculino ocupó un 80.7% (88 pacientes) y el sexo femenino 19.3% (21 pacientes) con una relación hombre/mujer de 4.19/1. El promedio de duración de los síntomas antes al diagnóstico fue de seis meses. Los síntomas B se presentaron en 49 (45%) de los pacientes. La variedad histológica esclerosis nodular se presentó en 67(61.5%) casos; celularidad mixta en 35 (32.1%); depleción linfocítica en 5 (4.6%) y predominio linfocítico en 2 (1.8%). Los estadios clínicos III y IV constituyeron 70.4% de los casos.

El número de pacientes con biopsia de médula ósea positiva y negativa fue de 16 (14.6%) y 93 (85.3%) casos respectivamente. Las características de los parámetros hematológicos y bioquímicos así como las características de asociación de médula ósea positiva con las diferentes variables se describen en el *cuadro I*. Los síntomas B se presentaron en el 68.7% de los pacientes con biopsia positiva y solamente en el 40% con biopsia negativa con una $p = 0.036$. De acuerdo a los criterios de Ann Arbor el 75% de los pacientes con biopsia de médula ósea positiva fueron estadio III y el 25% estadio IV, mientras que no se presentaron estadios clínicos I y II con afección a médula ósea con una $p = 0.01$. La variedad histológica depleción linfocítica mostró una asociación importante con la infiltración a médula ósea ya que el 18.75% de los pacientes con biopsia positiva fueron de esta variedad histológica mientras que sólo el 2.1% de los que fueron negativos en la biopsia fueron de esta histología con una $p = 0.022$. Otra de las variables que mostró asociación con el resultado de la médula ósea fueron los niveles de hemoglobina ya que en los pacientes con infiltración positiva los niveles medios de hemoglobina fueron de 9.04 g/L mientras que en los pacientes sin afección medular la media fue de 11.69 g/L con una $p = 0.01$. Por último, los niveles de fosfatasa alcalina mostraron una diferencia importante entre el grupo de afección a la médula ósea con una media de 468.69 ng/dL mientras que el grupo sin afección la media fue de 218 ng/dL con una $p = 0.006$. El estadio clínico se modificó en 12 posterior a la realización de las biopsias de médula ósea, pacientes de estadio III se estadiaron como IV, sin embargo no hubo un solo caso en que un estadio temprano I o II se modificara como consecuencia del resultado de la MO; esto no tuvo repercusión en el tratamiento ya que el manejo para ambos estadios avanzados es el mismo. No se encontró asociación con género, cuenta leucocitaria o plaquetaria (*Cuadro I*).

DISCUSIÓN

La mayoría de reportes en la literatura enfocados al estudio de infiltración a médula ósea en pacientes

con enfermedad de Hodgkin han sido realizados en pacientes adultos, describiendo una frecuencia que varía entre un 2 y 32 %.^{14,15,19-21} Howard y cols reportan una frecuencia de infiltración a médula ósea en pacientes adultos de 10%, lo mismo que Bartl y cols.^{13,22} Mientras que Doll y cols reportan una frecuencia de 13% también en pacientes adultos.¹⁴ Existen muy pocos reportes en la literatura de estudios de este tipo en pacientes pediátricos. Mahoney y cols. en un estudio de 110 pacientes con enfermedad de Hodgkin en el Texas Children Hospital encontraron una frecuencia de infiltración de 1.8% solamente.²³⁻²⁶

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

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

Todos los autores mencionan que la biopsia de médula ósea da poca información diagnóstica adicional para la estadificación en pacientes con estadio clínico temprano, y sugieren que estos pacientes pueden tener una baja posibilidad de tener infiltración a

médula ósea y por consiguiente no tener implicaciones terapéuticas y pronósticas. Sugiriendo que este estudio es un procedimiento invasivo pudiera limitarse a los pacientes con los factores de riesgo de infiltración a médula ósea.

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

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

No se encontró asociación significativa entre variedad histológica celularidad mixta e infiltración a médula ósea. De los 16 pacientes con biopsia de médula ósea positiva, nueve presentaron la variedad histológica esclerosis nodular, correspondiendo al 15% del total de pacientes con esta variedad. Estos resultados son similares a los descritos por Bartl.²²

El género masculino no mostró asociación significativa como se reporta por otros autores.^{22,14}

CONCLUSIÓN

En este estudio se encontró una frecuencia de infiltración a médula ósea de 14.6% mayor a lo descrito en reportes previos para pacientes pediátricos. De los factores conocidos que se asocian a infiltración de médula ósea por enfermedad de Hodgkin encontramos asociación estadísticamente significativa con estadio clínico avanzado, presencia de síntomas B, variedad histológica, depleción linfocítica, nivel de hemoglobina y nivel sérico de fosfatasa alcalina. No se encontró asociación significativa a género y variedad histológica celularidad mixta como se reporta en la literatura. En estadios clínicos tempranos I y II no se encontró ningún caso de afección a médula ósea. De acuerdo a lo reportado en este estudio y en estudios previos la biopsia de MO podría estar limitada a pacientes con determinadas características clínicas como estadios clínicos III y IV así como en los pacientes con presencia de síntomas B, o con variedad histológica de depleción linfocítica, niveles bajos de Hb o fosfatasa alcalina elevada, lo que podría asegurar evitar realizar un procedimiento invasivo doloroso al paciente con EH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoster HA, Dratman MB, Craver LF. Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1948; 8: 1-78
2. Pizzo A.MD, Poplack G MD. *Principles and practice of pediatric oncology*. 3rd ed, 1997: 523-543.
3. Rivera Luna. Enfermedad de Hodgkin; *Diagnóstico del niño con cáncer*. 1994: 143-150.
4. Spits Mr, Sider JF, Jonson CC. Ethnic pattern of Hodgkin's disease incidence among children and adolescent in United States, 1973-1982. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 235
5. Schellong G, Hornig Franz I, Rath B. OEPA in combined modality treatment of Hodgkin's disease: Preliminary results of the German-Austrian Multicenter trial, DAL-HD-90. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 184 (Abstract).
6. Donaldson SS, Whitaker SJ, Plowman PN. Stage I-II Pediatric Hodgkin's disease: Long term follow-up demonstrates equivalent survival rates following different management Schemes. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1128-37.
7. Hudson MM, Greenwald CG, Thompson E. Efficacy and toxicity of multiagent chemotherapy and low-dose involved field radiotherapy in children and adolescent with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993; 11: 100.
8. Schellong G, Bramswig JH, Hornig Franz I. Treatment of Children with Hodgkin's disease: Results of de German Pediatric Oncology Group Study. *Ann Oncol* 1992; 3: 73.
9. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R. Intensive Chemotherapy (MOPP plus ABVD) and low dose radiotherapy for the treatment of advanced stages Hodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1591.

10. Weiner MA, Leventhal BG, Brecher R. A randomized study of intensive MOPP-ABVD-low dose nodal radiation therapy in the treatment of stages IIb, IIIa, IIIb, IV Hodgkin's disease in pediatric patients. A Pediatric Oncology Group Study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: 408 (Abstract).
11. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds Meeting. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1630-1636.
12. Hudson MM, Donaldson SS. Hodgkin disease. In: Pizzo PA, Poplack DG: *Pediatric Oncology*, 3rd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993: 523-543.
13. Howard MR, Taylor PR, Lucraft HH. Bone marrow examination in newly diagnosed Hodgkin's disease; current practice in the United Kingdom. *Br J Cancer* 1995; 71: 210-212.
14. Doll C, Reigenberg S, Anderson PMA. Bone marrow in the initial staging of Hodgkin's disease. *Medical and Pediatric Oncology* 1989; 17: 1-5.
15. Rosenberg SA. Hodgkin's disease of the bone marrow. *Cancer Res* 1971; 31: 1733-1736.
16. Webb DI, Ubogy G, Silver RT. Importance of bone marrow biopsy in the clinical staging of Hodgkin disease. *Cancer* 1970; 26: 313-17.
17. Kaplan HS. Contiguity and progression in Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1971; 31: 1811-13.
18. Grann V, Pool JL, Mayer K. Comparative study on bone marrow aspiration and biopsy in patients with neoplastic disease. *Cancer* 1966; 19: 1898-00.
19. Bruning RD, Bloofield CD, Mckena RW, Peterson L. Bilateral trephine bone marrow biopsies in lymphoma and other neoplastic disease. *Ann Intern Med* 1975; 82: 365-366.
20. Macintree EA, Vaughan Hudson B, Linch DC. The value of staging bone marrow trephine biopsy in Hodgkin's disease. *Eur H Haematol* 1987; 39: 66-70.
21. Manker R, Hasenclever D, Brosteneau O. Bone marrow involvement in Hodgkin's disease: An analysis of 135 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1995; 13: 403-9.
22. Bartl R, Frish B, Bukhardt R, Huhn D, Pappenberger R. Assessment of the marrow histology in Hodgkin's: Correlation with clinical factor. *Br J Haematol* 1982; 51: 345-360.
23. Mahoney D, Schreuders MS. Role of staging bone marrow examination in children whit Hodgkin 's disease. *Med Pediatr Oncol* 1998; 30: 175-77.
24. Carrol WL, Berberich FR, Galder BE. Pancitopenia with myelofibrosis. *Clin Pediatr* 1986; 25: 106-108.
25. Hunger SP, Link MP, Donaldson SS. ABVD-MOPP and low dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin disease: The Stanford experience. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2160-66.
26. Bader SB, Weistein H, Mauch P. Pediatric stage IV Hodgkin's disease: Long term survival. *Cancer* 1993; 72: 249-255
27. Ellis ME, Diehl LF, Grange E. Trephine needle bone marrow biopsy in the initial staging of Hodgkin's disease: sensitivity and specificity of the Ann Arbor staging procedures criteria. *Am J Haematol* 1989; 30: 115-20.

Dirección para correspondencia:

Alberto Olaya Vargas
Instituto Nacional de Pediatría
3er piso Departamento de Oncología
Insurgentes Sur 3700-C
Col Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán
04530 México, D.F.