

Masa Mediastinal Gigante en Adolescentes con Linfoma de Hodgkin.

Gilberto Covarrubias-Espinoza*

Homero Rendón-García**

Oscar Omar Esquer-Cota***

RESUMEN

Introducción: El mediastino es un sitio anatómico donde la enfermedad de Hodgkin se presenta en el 60% de los pacientes pediátricos. Cuando la lesión es mayor de un tercio del diámetro cardiorácico se considera mal pronóstico. El tratamiento de los pacientes no se ha estandarizado, existen diversas vertientes de tratamiento.

Objetivos: Conocer el pronóstico de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) y masa mediastinal (MM). Presentar resultados del tratamiento con quimioterapia (QT) y radioterapia (RT).

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el período de 20 años. Se revisaron los expedientes clínicos de 51 pacientes con diagnóstico de LH. Se seleccionaron 14 pacientes que presentaban masa mediastinal, las variables consideradas fueron: edad, sexo, fecha al inicio de tratamiento, tipo histológico, estado clínico, evolución y sobrevida.

Resultados: La edad promedio fue de 12 años, se observa una relación hombre: mujer de 2.5:1. Se encontró en 50% de los pacientes hepatoesplenomegalia, 13 pacientes presentaron estadio avanzado de LH y síntomas B. El tipo histológico más común fue la esclerosis nodular en doce casos. La hemoglobina, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina y velocidad de sedimentación globular se consideraron como parámetros de predicción.

La masa mediastinal mayor de un tercio del diámetro cardiorácico se encontró en 9 casos (0.64). El tratamiento de elección fue adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbacina (ABVD/ABV) (12 pacientes). Cinco de los 14 pacientes no recayeron (0.35) en 4 de ellos con un índice MM menor de 0.33. Siete recayeron en un período promedio de 18 meses (50%) y 6 de ellos presentaron MM con índice mayor de 0.33; dos fallecieron (0.14) y en cinco se consiguió remisión después de tratamiento a base de QT y RT combinada. Dos pacientes al final del estudio se encontraban con remisión parcial. Diez pacientes se encuentran libre de enfermedad (79%) con una media de tiempo de 19.8 meses. La sobrevida global fue de 85.7%.

Conclusiones: La terapia combinada QT y RT es efectiva en el tratamiento de enfermedad de Hodgkin con MMR > 0.33. MMR > 0.33 es un factor pronóstico importante.

Palabras Clave: Linfoma de Hodgkin, masa mediastinal.

ABSTRACT

Background: A common place of presentation in Hodgkin's disease (HD) in children is the mediastinum; it is present in 60% of patients. The mediastinal tumor has been considered as an adverse prognostic factor, and even more when its size

* Jefe Servicio de Oncología.

** Adscrito Servicio de Oncología.

*** ExResidente de Oncología Pediátrica.
Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Sobretiros: Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza. Hospital
Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte. Col.
Ley 57, Hermosillo Sonora, México

mediastinal mass ratio (MMR) is bigger than one third. There has not been a standard treatment, having different trends on the right kind of treatment.

Objectives: Identify prognosis factors Mediastinal Mass (MM) and HD. Evaluate chemotherapy (CT) and radiotherapy (RT) behavior in patients with MM and HD.

Methods: A retrospective analysis in the "Hospital Infantil del Estado de Sonora" in a 20 year period. We found 51 patients with HD and only 14 with MM. We analyzed sex, age, day of treatment, histological type, and behavior during treatment, progression free survival and overall survival.

Results: The mean age was 12 year old, with a male: female ratio of 2.5:1. Fifty percent of the patients had liver and spleen growth, 13 patients had advanced stage HD and B symptoms. Nodular sclerosis was the most common histological type, twelve patients. Hemoglobin, lactic deshidrogenase, alkaline phosphatase, erythrocyte sedimentation rate, was the predictive relapse parameters.

MMR bigger than one third was found in nine patients. The treatment of choice was ABVD/ABV (12 patients). Five of the 14 cases got cured and never relapsed (0.35) and only one of them had a MMR > 1/3. Seven patients relapsed in an average time of 18 months and six of them had a MMR > 0.33. Two died (0.14) and after second line treatment and RT 5 achieved remission. At the end of this analysis two patients had partial remission. Ten patients are disease free (79%) with a median time of 19.8 months. Global survival rate was 85.7%.

Conclusions: Combined CH and RT therapy is effective in the treatment for advanced stage Hodgkin's disease with MMR > 0.33. MMR > 0.33 is an important prognostic factor.

Key Words: Hodgkin's disease, mediastinal mass.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Hodgkin representa un tercio de los linfomas en la infancia, ocupan la segunda causa de enfermedad oncológica en niños. Después de tres décadas de estudio de la enfermedad se ha considerado como el proceso oncológico con posibilidades de curación. Por esto los estudios actuales se han dirigido a limitar la toxicidad.

El mediastino es un lugar de afectación común de la enfermedad de Hodgkin en los pacientes pediátricos. Mas del 60% de los pacientes con esta neoplasia tienen evidencia radiológica de enfermedad mediastinal reportada como voluminosa en 20% de los pacientes en estadios I y II². Considerada como un factor adverso al momento del diagnóstico, cuando es mayor de 10 cm. Estas lesiones mediastinales han sido descritas en varios estudios y determinan la sobrevida de la enfermedad (SLE).

Colonna et. Al⁵. Considera la masa mediastinal como un factor de importancia en la sobrevida de un paciente con masa mediastinal voluminosa mayor de 0.45 en mediastino entrando en un estado libre de enfermedad a los 10 años de 63% con quimioterapia y de 78.2% después de radioterapia (RT). No encontraron diferencia importante en la sobrevida de los pacientes que presentaron masa mediastinal mayor de 0.33 y menor de 0.45. Esto se corrobora con otros estudio que indica que el uso de MOPP/ABVD seguido de radioterapia presentaron un porcentaje de curación de 89% y una SLE a 10 años de 78% en pacientes con masa mediastinal con un índice transtorácico mayor de 0.33^{1, 3, 10}.

En el pasado, cuando estos pacientes recibían

solo RT como tratamiento, se observó un 35% de recaída y se considera como un factor de mal pronóstico, pero con el uso de la terapia combinada disminuyo el riesgo de recaídas³.

El objetivo de este estudio fue conocer la evolución y respuesta terapéutica de los pacientes con LH con masa mediastinal; así mismo evaluamos el porcentaje de recaídas y comportamiento después de utilizar tratamiento de primera línea.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron en retrospectivo 51 expedientes clínicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, en el período comprendido del año 1987 al 2006; Se seleccionaron 14 casos que presentaron masa mediastinal.

Se consideran las siguientes variables: Número de expediente, nombre en siglas, sexo, edad al diagnóstico, fecha de inicio y lapso del tratamiento, sitio primario de tumor, tamaño, características, presencia de hepatoesplenomegalia, y síntomas A o B. Laboratorios: hemoglobina, Leucocitos, Linfocitos, Plaquetas, velocidad de sedimentación globular, Cobre sérico, deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina.

Gabinete: Radiografía de tórax, tomografía computarizada (TAC) de tórax, TAC abdominal. Tipo histológico, biopsia de medula ósea, estadio. Modalidad de tratamiento, respuesta al tratamiento, evolución.

RESULTADOS

Durante un período de 20 años comprendido de

1987 a 2006 ingresaron al servicio de oncología 51 niños con diagnóstico histopatológico de LH de los cuales 14 (27.5%) presentaron masa mediastinal.

La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 12 años siendo el menor de 5 años y el mayor de 17. Se encontraron 10 pacientes del sexo masculino y cuatro femeninos generando una relación M:F de 2.5:1 (Cuadro 1) Del total de pacientes, 13 de ellos se localizó una tumoración cervical y en cinco casos se palpaban ganglios en conglomerado cuyo tamaño vario de 5.6 cm. a 10 cm., en el resto de pacientes se palpaban ganglios aislados, pero con características de malignidad (duros, no dolorosos).

Los pacientes se presentaron en 50% de los casos hepatoesplenomegalia. Trece casos con síntomas B (fiebre sudoraciones y pérdida de peso), correspondiendo al 93% de los casos. El estadio IIIB fue el más frecuente, presentado con 8 casos (57.1%), seguido de 4 pacientes con II B (28.6%), uno II A y uno IV B en un 7.1% de los casos respectivamente, Cuadro 1.

En relación a la hemoglobina de su primer ingreso se presentó una mínima de 4.4 mg/dL y máxima de 13.3 mg/dL, con un promedio de 10.2 mg/dL. Los leucocitos con mínimo de 2 700 y máximo de 20 800, promedio de 10 000, con diferencial de linfocitos en un rango mínimo de 5% y máximo de 50%, promedio de 21.5%. La mayoría de los pacientes presentaron trombocitosis, mínimo de 176 000 y máximo de 658 000 con un promedio de 405 000. DHL con

un rango de 182 UI/L mínimo y máximo de 947 UI/L y promedio de 494 UI/L, Cuadro 2.

La tumoración mediastinal fue mayor de un tercio del diámetro del mediastino torácico en 9 casos (64%). La localización mediastinal por tomografía computada fue uniforme, encontrando un 36% de los casos en mediastino superior, 36% en mediastino medio y 29% en mediastino anterior.

El tipo histológico mas común fue la esclerosis nodular con 12 casos (0.86) un caso de celularidad mixta (0.71) y otro de predominio linfocítico (0.71), Cuadro 2. El tipo de tratamiento elegido como de primera elección fue el ABVD en 7 pacientes; ABV en cinco pacientes, MOPP y ACOP en un paciente respectivamente. Once (0.78) pacientes presentaron remisión completa, Cuadro 1.

Cinco de los 14 casos nunca recayeron (0.35), y sus características eran todos del sexo masculino con una edad promedio de 10.2 años. Sus adenopatías cervicales tenían el tamaño promedio de 6.75 cm. Cuatro de ellos presentaron masa mediastinal menor del 1/3 de diámetro cardior torácico y solamente uno de ellos fue mayor. Un paciente presentó hepatoesplenomegalia. Respecto a la biometría hemática, la hemoglobina osciló de 6.9 a 11.8 con un promedio de 9.8 gr./dL. Solo uno de ellos presentó leucocitosis y el resto dentro de límites normales. Los niveles plaquetarios fueron normales en todos los pacientes. La VSG se encontró elevada en dos casos. La DHL en promedio fue 374 UI/L, (Cuadro 3). En estos cuatro

Cuadro 1.- Relación de Pacientes.

Pacientes	Hepatoesple- nomegalia	Tumoración > 0.33	Edad	Sexo	Estadio	Síntomas	Tipo de Tratamiento	Tipo Histolo- gico
FVAA	No	No	10	M	III	B	MOPP	C.Mixta
CRDA	No	No	11	M	II	B	ABVD	Esc.Nod.
BMKV	Si	Si	5	F	II	B	ABVD	Esc.Nod.
LLN	Si	Si	8	M	III	B	ABV	Esc.Nod.
TMJF	No	No	10	M	III	B	ABVD	Esc.Nod.
HRDM	No	Si	16	F	III	B	ABV	Esc.Nod.
TVD	Si	No	16	M	III	B	ABVD	Pred. Linf
FGF	Si	Si	5	M	III	B	ABV	Esc.Nod.
QGA	No	Si	17	M	II	B	ABV	Esc.Nod.
MTJP	No	Si	17	M	II	B	ABV	Esc.Nod.
MPE	Si	Si	15	M	III	B	ABVD	Esc.Nod.
ONY	Si	No	15	F	II	A	ABVD	Esc.Nod.
RFJJ	No	Si	14	M	IV	B	CVAP	Esc.Nod.
SGB	Si	Si	10	F	IV	B	ABVD	Esc.Nod.
Promedio/%/ número	50%	9	12.07	2.5:1		B= 13		

MOPP: mostaza nitrogenada, oncovin, prednisona, procarbina.

ABVD: Adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbicina .

CVAP: ciclofosfamida,vinblastina,adriamicina,prednisona.

Cuadro 2.- Laboratorios de Ingreso.

Pacientes	Hemoglobina	Leucocitos	Linfocitos	Plaquetas	DHL	VSG
FVAA	11.8	8000	26	350000	182	15
CRDA	8.3	11100	24	543000	510	35
BMKV	8.2	14700	21	580000	496	8
LLN	11.3	8100	50	380000	535	4
TMJF	12.5	7300	12	300000	321	6
HRDM	4.4	7600	14	176000	776	60
TVD	13.3	2700	22	254000	947	14
FGF	10.1	20800	24	500000	488	28
QGA	14	6600	27	298000	318	34
MTJP	11.1	9400	5	300000	629	19
MPE	6.9	9000	27	433000	484	61
ONY	12.5	8800	18	322000	498	6
RFJJ	9.2	6700	22	658000	424	20
SGB	10.3	20500	10	585000	311	118
PROMEDIO	10	10093	22	405643	494	31

Cuadro 3.- Comportamiento Durante los Diferentes Tratamientos.

Paciente	Remisión Completa	Semanas en Remisión	Remisión Parcial	Recaída	Semanas en Recaer	Semanas en Remisión	Defunción	Segunda Recaída	Semanas en Recaer	Remisión	Sobrevivida (Meses)
FVAA	Si	22		No							251.5
CRDA	Si	25		No							155.2
BMKV	Si	26		Si	68		68				16*
LLN	Si	19		Si	153	49		Si	196	36	21.2
TMJF	Si	18		No							122.2
HRDM	Si	35		Si	41	6					99.5
TVD	Si	53		Si			56				18.2*
FGF	No	8	Si	No	41						33.2
QGA	Si	30		Si	70	56					18.2
MTJP	Si	18		Si	126	17					1
MPE	Si	20		No							18.5
ONY	No	No	Si	No	41						AT*
RFJJ	No	No	Si	No	23						AT**
SGB	Si	5		Si	7	22					1

* Defunción, ** Actividad Tumoral

casos la histología predominante, fue la esclerosis nodular y un caso celularidad mixta. Todos los pacientes presentaron síntomas B correspondiendo a estadio III en cuatro casos y uno en estadio II. Tres de ellos recibieron QT con ABVD, uno caso ABV y un caso MOPP; todos recibieron 6 ciclos de QT y solo uno RT, por persistir masa mediastinal residual al terminar los ciclos de quimioterapia, a este paciente se administró un segundo esquema de QT con EVAP, por persistir actividad tumoral al haber terminado la radiación con lo cual entró en

remisión completa. Todos continúan en remisión completa continua, la cual se alcanzó en promedio a los 6 meses (rango 4.5 y 7.5 meses) actualmente su SLE en promedio es 116 meses (rango 18.5-251 mes), Cuadro 3, Figura 1.

En siete casos (0.50), del total de los pacientes, recayeron después del primer esquema de QT. El tiempo de recaída se presentó en un período promedio de 18 meses (rango 1 y 38 meses). Todos ellos tenían una masa mediastinal con un índice mayor de 0.33 del diámetro torácico. En una segunda evaluación de laboratorio se

observaron cuatro casos con anemia menor de 11.3 (rango 4.4mg/dL a 14mg/dL), tres con linfopenia; dos pacientes con leucopenia y dos con leucocitosis. Cuatro casos presentan elevación de VSG. Todos tenían elevación de DHL arriba de 300 y tres casos con elevación de fosfatasa alcalina (85.7%). La recaída se localizó en cinco a mediastino, uno a ganglios regionales del cuello y otro en forma diseminada. Este último falleció tres semanas después de la recaída. Otro paciente con recaída mediastinal se traslado a otra Institución considerándola como defunción (14.2%), Figura 1. A cuatro de los pacientes que recayeron a mediastino se les administró RT al sitio afectado recibiendo 3475 cGy, después de la RT, se administró 6 ciclos EVAP a dos de ellos. Uno recibió exclusivamente ACOPP sin RT. El paciente con recaída cervical, solo recibió RT. Actualmente se encuentran cinco

Figura 1.- Sobrevida Libre de Enfermedad Después de Primer Esquema de Tratamiento.

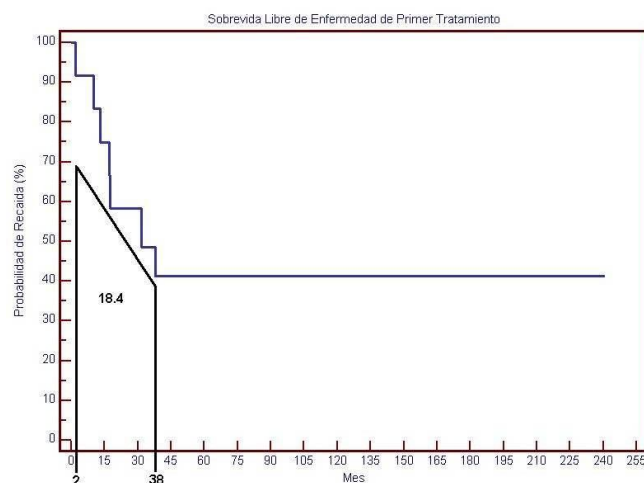
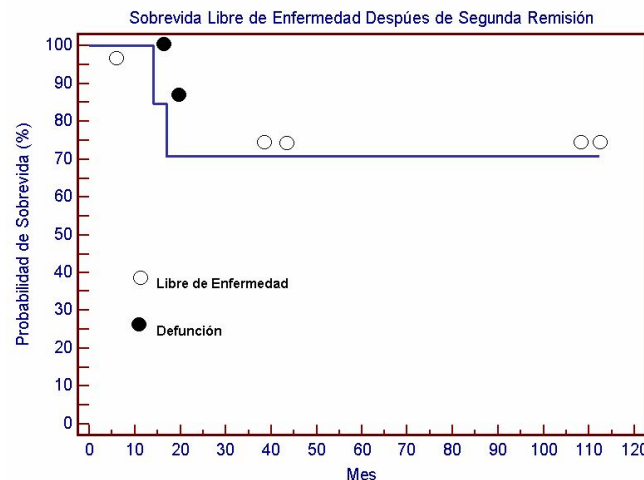


Figura 2.- Sobrevida Libre de Enfermedad Después de Segunda Remisión.

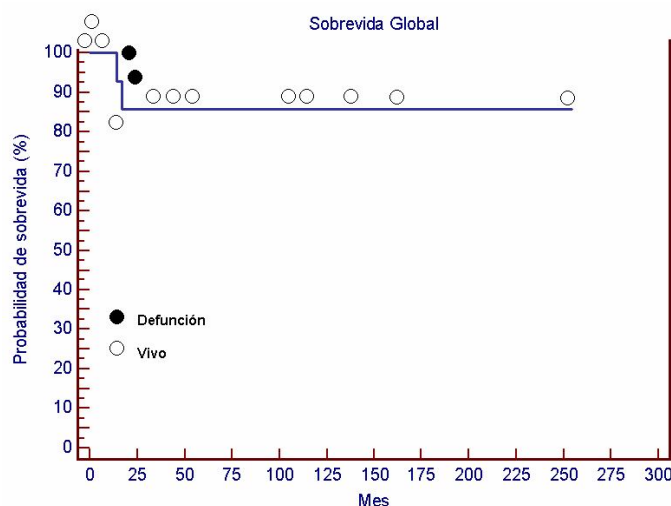


pacientes (71%) en remisión completa continua con un período de un mes a 99.4 meses y una media de 18.2 meses.

En dos casos de los catorce se logró solo remisión parcial por lo que continuamos a uno de ellos con ABVD y el otro se utiliza un segundo esquema (EVAP) y su sobrevida es de 5 y 10 meses respectivamente, Cuadro 3.

Actualmente 10 pacientes de todo el grupo se encuentran libre de enfermedad (79%) con una media de 19.8 meses (1.6 años), Figura 2, en un rango de un mes a 21 años y tenemos una sobrevida global de 85.7%, Figura 3.

Figura 3.- Sobrevida Global.



DISCUSIÓN

Describimos en este trabajo una serie corta de adolescentes con Linfoma de Hodgkin y presencia de masa mediastinal los cuales se manejaron exclusivamente con quimioterapia de primera intención.

El Linfoma de Hodgkin es sabido que responde altamente a la quimioterapia y/o a la radioterapia. El primer régimen de quimioterapia exitosa introducido por De Vitta en 1967 fue el esquema de MOPP (2), posteriormente en 1974 el Grupo de Milán introdujo el esquema de ABVD y alternándolos demostraron altas posibilidades de curaciones en estadios avanzados. Otros estudios han mostrado no haber diferencias en ambos esquemas de tratamiento^{6,8,24}. En nuestra experiencia esto fue descrito una tesis de postgrado, donde un primer grupo de pacientes se trataron con MOPP y otro grupo con ABVD exclusivamente, observándose 85% y 83% de SLE, respectivamente con un seguimiento de 70 meses¹⁰.

Existen factores previos al tratamiento que se han relacionan con un resultado adverso en varios estudios: el estadio avanzado de la enfermedad, la presencia de

síntomas B, la enfermedad voluminosa en mediastino al momento del diagnóstico esta demostrado es un factor adverso para el pronóstico, que incrementa el porcentaje de recaída^{1,2,7,12,15}.

La rapidez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia parece ser también importante en el pronóstico, y se está utilizando para determinar la terapia posterior. Esto fue inicialmente documentado en pacientes que utilizaron sólo radioterapia, donde se observó una alta incidencia de enfermedad progresiva por tratamiento inadecuado. Estos estudios sugieren que la enfermedad en que se demuestra una masa ocupativa importante se debe utilizar tratamiento combinado: quimioterapia y radioterapia⁴.

Este grupo de pacientes se encuentra en edad promedio de 12 años, la relación masculino-femenino fue de 2.5-1. Respecto a la masa mediastinal el 50% (7 de 14) presentaron índice torácico mayor a 1/3, y 6 de 7 pacientes que recayeron 6 de 7 tenían masa mediastinal con índice mayor a 1/3^{4,13,15,35}.

Existen estudios de laboratorio útiles como factores de mal pronóstico y son: la elevación de VSG, DHL, Fosfatasa alcalina, Anemia y linfopenia, en nuestros pacientes la VSG se encontró elevada en 4 de 7, la DHL elevada en 10 de 14 casos.

El tipo histológico más común fue la Esclerosis nodular en 12 de 14 pacientes (85%), y el estadio fue avanzado en 13 de 14 correspondiendo a IIB, III B y IV B, sólo un caso de estadio temprano. Además 13 de 14 casos, (0.92) presentaron síntomas en el momento del diagnóstico.

Doce pacientes fueron tratados con ABVD, y ABV debido que durante un tiempo no se conseguía la dacarbacina, otro paciente con MOPP y ACOPP.

Observándose cinco casos que a pesar de tener factores de mal pronóstico como los estadios avanzados, anemia, VSG, DHL, y Fosfatas alcalina elevada no presentaron recaída, la diferencia de estos pacientes fue la ausencia de masa mediastinal voluminosa. El 50% de los pacientes recayeron al sitio primario (mediastino) teniendo índice torácico mayor de 1/3. El tiempo que recayeron fue en un promedio de 18.5 meses como se menciona en la literatura^{1,28-29}. Aunque la mayoría de los pacientes con EH son curados con la terapia de primera línea, un número de pacientes requieren tratamiento secundario por enfermedad progresiva o recaída, pueden ser menos quimiosensibles y pueden requerir terapia adicional. Dos casos recibieron radioterapia exclusivamente y se encuentran libres de enfermedad, un caso radioterapia y como segundo esquema terapéutico fue EVAP, dos pacientes con segundo esquema de ACOPP y EVAP respectivamente sin radioterapia y ambos se encuentran libres de enfermedad. Como se menciona en la literatura por varios autores a pesar de presentarse recaída, un porcentaje alto de pacientes son aún rescatables, y observamos que 5 de los siete pacientes se encuentran vivos libres de enfermedad (71%) con una media de sobrevida 18.2 meses. Estos resultados son comparables con la literatura donde se reporta una SLE que varía de un (63 a 87%)^{5, 16, 19, 21,25}.

Aunque el número de pacientes es pequeño, los resultados nos encaminan a que los pacientes con masas mediastinales voluminosas se benefician más con una terapia combinada: quimioterapia y radioterapia para mejorar la sobrevida de los pacientes. Ya que el tratamiento de la enfermedad avanzada que recae después de quimioterapia es poco satisfactorio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rivera Luna. Hemato-Oncología Pediátrica. Primera Edición. Ed. Editora de Texto Mexicanos, 2006: 301-4.
- 2.- De Vita V. Cancer: Principles and practice of oncology. Séptima edición. Ed. JB Lippincott. 1992: 2243-77.
- 3.- Longo D, Glatstein E, Duffey L, Young R, Hubbard S. Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial. Journal of Clinical Oncology. 1991; 9(6): 906-17.
- 4.- Bradley A.J, Carrington B.M, Lawrance J.A, Ryder W.D, Radford J.A. Assessment and significance of mediastinal bulk in Hodgkin's disease: comparison between computed tomography and chest radiography. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17(8): 2493-8.
- 5.- Colonna P, Jais J-P, Desablens B, Harousseau J-L, Brière J, Boasson M. Mediastinal Tumor Size and Response to Chemotherapy are the Only Prognostic Factors in Supradiaphragmatic Hodgkin's Disease treated by ABVD Plus Radiotherapy: Ten-Year Result of the Paris-Ouest-France 81/12 Trial, Including 262 Patients. Journal of Clinical Oncology. 1996; 14(6): 1928-35.
- 6.- Longo D, Longo D, Glatstein E, Duffey L, Young R, Ihde D, Alternating MOPP and ABVD Chemotherapy Plus Mantle-Field Radiation Therapy in Patients with Massive Mediastinal Hodgkin's Disease. Journal of Clinical Oncology. 1997; 15(11): 3338-46.

- 7.- Foltz L, Song K, Connors J, Hodgkin's Lymphoma in Adolescents. *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24 (16): 2520-6.
- 8.- Diehl V. Advanced Hodgkin's Disease: ABVD is Better Yet is not Good Enough! *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(4): 583-5.
- 9.- Linfoma de Hodgkin infantil. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/hodgkininfantil/HealthProfessional/page1>
- 10.- Covarrubias G, Muñiz Ángel. "Enfermedad de Hodgkin" Tratamiento con Quimioterapia Exclusivamente. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el Periodo Comprendido de 1987-1998. Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis de Postgrado, Febrero 2000.
- 11.- Hockenberry M, Hinds P, Barrera P, Billups C, Rodriguez-Galindo C. Incidence of Anemia in Children with Solid Tumors or Hodgkin's Disease. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2002; 24(1): 35-7.
- 12.- Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. Third Edition.. Ed. Academic Press. 2000: 413-43.
- 13.- Leopold K, Canellos G, Rosenthal D, Shulman L, Weinstein H. Stage IA-IIB Hodgkin's Disease: Staging and Treatment of Patients with Large Mediastinal Adenopathy.. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 17 (8): 1059-65.
- 14.- Friedman S, Henry-Amar M, Cosset J-M, Carde P, Hayat M. Evolution of erythrocyte sedimentation rate as predictor of early relapse in posttherapy early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6 (4): 596-602.
- 15.- Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*. 1998; 339 (21): 1506-14.
- 16.- Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas S. Intensive salvage therapy with high dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial Chemotherapy results of the GELA H89 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20 (2): 467-75.
- 17.- Linch C, Gosden R, Tulandi T, Tan S-L, Hancock S. Hodgkin's lymphoma choice of therapy and late complications. *Hematology*. 2002: 205-21.
- 18.- Duggan D, Petroni G, Johnson J, Glick J, Fisher R. Randomized comparison of ABVD and MOPP ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease report of an intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (4): 607-14.
- 19.- GP Canellos Anderson, KJ Propert, N Nissen, MR Cooper. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327 (19): 1478-84.
- 20.- Reyes F, Lepage E, Ganem G, Molina T, Brice P. ACVBP versus CHOP plus Radiotherapy for Localized Aggressive Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 352 (12): 1197-205.
- 21.- Horning S, Williams J, Bartlett N, Bennett J, Hoppe R. Assessment of the Stanford V Regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern cooperative oncology group pilot study E1492. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18 (5): 972-80.
- 22.- Diehl V, Franklin J, Pfreundschuch M, Lathan B, Paulus U. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP ABVD for advanced Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*. 2003; 348 (24): 2386-95.
- 23.- Canellos G, Petroni G, Barcos M, Duggan D, Peterson B. Etoposide, vinblastine, and doxorubicin an active regimen for the treatment of Hodgkin's disease in relapse following MOPP. *Journal of Clinical Oncology*. 1995; 13 (8): 2005-11.
- 24.- Klimo P, Connors J. MOPP ABV hybrid program: combination chemotherapy based on early introduction of seven effective drugs for advanced Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1985; 3 (9): 1174-82.
- 25.- Moskowitz C, Nimer S, Zelenetz A, Trippett T, Hendrick E. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease. *Blood*. 2001; 97 (3): 616-23.
- 26.- Horning S, Hoppe R, Breslin S, Bartlett N, Brown B. Stanford V and Radiotherapy for Locally Extensive and Advanced Hodgkin's Disease Mature Results of a Prospective Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20 (3): 630-37.
- 27.- Ng A, Weeks J, Mauch P, Kuntz K. Decision analysis on alternative treatment strategies for favorable-prognosis, early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17 (11): 3577-85.
- 28.- Lieskovsky Y, Donalson S, Torres M, Wong R, Amylon M. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Recurrent or Refractory Pediatric Hodgkin's Disease: Results and prognostic indices. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22 (22): 4532-40.
- 29.- Bodis S, Henry-Amar M, Bosq J, Burgers J.M.V, Mellink W.A.M. Late relapse in early-stage Hodgkin's disease patients enrolled on European Organization for Research and Treatment of Cancer protocols. *Journal of Clinical Oncology*. 1993; 11 (2): 225-32.
- 30.- Mauch P, Tarbell N, Skarin A, Rosenthal D, Weinstein H. Wide-field radiation therapy alone or with chemotherapy for Hodgkin's disease in relapse from combination chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1987; 5 (4): 544-49.
- 31.- Yahalom J, Ryu J, Straus D, Gaynor J, Myers J. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *Journal of Clinical Oncology*. 1991;

9 (12): 2193-201.

32.- Desch CE, Lasala M, Smith T, Hillner B. The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after a chemotherapy relapse. *Journal of Clinical Oncology*. 1992; 10 (2): 200-9.

33.- Schnell R, Dietlein M, Staak J, Borchmann P, Schomaecker K. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an Iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23 (21): 4669-78.

34.- Radford J.A, Cowan R.A, Flanagan M, Dunn G, Crowther D. The significance of residual mediastinal abnormality on the chest radiograph following treatment for Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1988; 6 (6): 940-46.

35.- Jochelson M, Mauch P, Balikian J, Rosenthal D, Canellos G. The significance of the residual mediastinal mass in treated Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1985; 3 (5): 637-40.

36.- Torrey M.J, Poen J.C, Hoppe R.T. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *Journal of Clinical Oncology*. 1997; 15 (3): 123-1130.

37.- Ancer A, Tarin L.C, Hernández A, Barbosa A, Díaz C. Variantes histológicas y estadios clínicos al momento del diagnósticos de la Enfermedad de Hodgkin en México. *Medicina Universitaria*. 2002; 4 (16): 137-40.