

HOSPITAL DOCENTE GENERAL "CALIXTO GARCIA"

Enfermedad de Hodgkin. Diagnóstico y tratamiento

Por:

Dr. ARMANDO PENA PEREIRO¹ y el alumno ANTONIO FERNANDEZ ESQUIVEL^{**}

Pena Pereiro, A.; Fernández Esquivel, A. *Enfermedad de Hodgkin. Diagnóstico y tratamiento*. Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Se realiza un estudio de pacientes con enfermedad de Hodgkin, entre los cuales se detectó uno con sarcoma de Hodgkin. Se plantea que sin el tratamiento actual este paciente hubiera fallecido. Se revisa la entidad y el tratamiento actualizado.

INTRODUCCION

En los últimos meses hemos tenido ingresados varios enfermos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin, y esto nos ha posibilitado detectar entre ellos uno —que es motivo del presente trabajo— con un sarcoma de Hodgkin, quien sin el tratamiento actual hubiera fallecido. Esto nos motivó a hacer una revisión de la entidad y del tratamiento actualizado.

Posteriormente hemos aplicado el mismo esquema de tratamiento quimioterápico combinado a enfermos ingresados en la sala Costales con el diagnóstico comprobado de enfermedad de Hodgkin.

MATERIAL Y METODO

Se hace una revisión y resumen de la historia clínica del paciente estudiado por nosotros en la sala Costales.

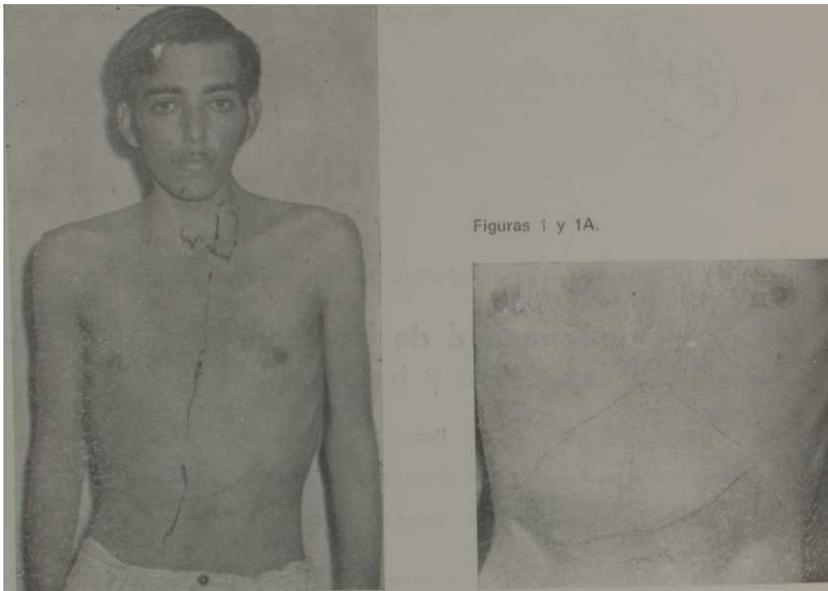
Hemos hecho la revisión de las historias clínicas de los pacientes ingresados posteriormente en nuestra sala y en otros servicios del hospital (10 en total).

Hemos hecho también una revisión de la literatura actual en relación con el diagnóstico y tratamiento de la entidad.

Hemos señalado las fichas bibliográficas correspondientes.

Resumen de la historia clínica No. 311167

El 24 de septiembre de 1976 un joven de 22 años, delgado, pálido, decaído, casado y con una pequeña hija de tres años, es ingresado en el hospital "Gral. Calixto García" con el diagnóstico de "síndrome de interposición líquida". P^K3-sentaba notable disnea que se acentuaba con el esfuerzo y dolor en hemitórax derecho. Realizado el examen físico, se encuentran todos los sig



nos de un "derrame pleural", por lo que se le realiza una radiografía de tórax que confirma la impresión anterior. Además, se comprueba taquicardia de más de 100/min. y ritmo de galope en foco tricuspideo. Llamó la atención la presencia de adenopatías duras, no dolorosas, movibles, en regiones inguinal y cervical.

Contaba con antecedentes de haber presentado un cuadro similar un año antes, por lo que fue tratado, pero al no obtenerse remisión se le realiza medulograma, biopsia de ganglios y otras pruebas, tras las cuales se le ingresa en el Hospital Oncológico de Santa Clara donde es radiado y tratado con citostáticos. aplicándosele un total de treinta dosis.

En agosto de 1976 el cuadro se repite y en septiembre es ingresado en el Hospital "Gral. Calixto García" (figuras 1 y 1A). Durante esta evolución su peso corporal se redujo en 30 libras. En la sala evoluciona con gran astenia, anorexia, fiebre, dolores óseos y en hipocondrio derecho. Se comprueba, además, la presencia de hepatomegalia. El proceso respiratorio no cede al tratamiento y el examen físico, los antecedentes y la evolución del caso hacen sospechar la presencia de un proceso anarcoproliferativo.

Los exámenes complementarios mostraron moderada anemia, leucopenia con linfopenia, fosfatasa alcalina ligeramente aumentada,

pruebas funcionales hepáticas movidas, leucocituria y critrosedimentación acelerada, la radiografía de tórax "confirmó" el derrame pleural derecho y la presencia de opacidades en mediastino. El medulograma arrojó anemia y leucopenia con neutrofilia (relativa) y linfopenia. Se le realizó biopsia de ganglio linfático, la que se informó compatible con sarcoma de Hodgkin.

La enfermedad

En 1832, *Thomas Hodgkin* (1798-1866),¹ médico inglés, describió una enfermedad consistente en una proliferación maligna de los ganglios linfáticos, tejido linfoide extraganglionar, o ambos, que evoluciona con un síndrome adeno-esplénico-febril de evolución generalmente fatal.

Dicha entidad fue estudiada histopatológicamente por *Paltauf* en 1897, completando dicho estudio su discípulo *Sternberg*, quien aisló la célula caracte

rística del proceso y que hoy lleva su nombre.

La enfermedad también se conoce con el nombre de *linfogranuloma maligno*.

La enfermedad de Hodgkin² ocurre predominantemente en adultos jóvenes de 20 a 39 años y aunque se observa en niños, es poco frecuente antes de los 15 años. Se presenta en todas las razas, pero parece ser más frecuente en la raza blanca, y los varones son doblemente afectados que las mujeres (cuadro I).

Aunque se acepta que la enfermedad es una alteración neoplásica, numerosas interrogantes permanecen abiertas y un número de correlaciones se han establecido para tratar de precisar el origen de la enfermedad de Hodgkin.

Hay quien afirma que se trata de una alteración neoplásica a resultas de una agresión viral (herpes virus) crónica, mantenida y silente que provocaría cambios fisiológicos y estructurales, defensivos, que con la continuidad del proceso tornaríanse incontrolables y degenerarían en un proceso neoplásico. La teoría infecciosa de la enfermedad explicaría la relación hallada para la transmisión persona-persona, así como relación en tiempo y espacio de la enfermedad.

Por otra parte, la teoría heredo-familiar intenta explicar la relación y mayor incidencia de la enfermedad de Hodgkin y otros linfomas

y alteraciones del sistema inmunitario hallados en familias. *Kaplan* informa 23 familias en las que varios miembros padecen enfermedad de Hodgkin. *Smithers* encuentra 16 casos de incidencia familiar en 416 pacientes, mientras otro informe de *Kaplan* muestra 11 casos de incidencia familiar en 600 pacientes. En la Fundación Jiménez Díaz se informan 4 casos entre 429 pacientes.

Se afirma que el riesgo de contraer la enfermedad en parientes de enfermos, comparado con la población general, es del doble o el triple.¹

Fraumeni y colaboradores, informan que en una generación de 9 adultos, 4 murieron de linfoma linfocítico o histiocítico y uno de macroglobulinemia de *Waldeström* complicada con neoplasia del pulmón.

En la siguiente generación un miembro murió de enfermedad de Hodgkin y otros trastornos flemáticos; otro familiar presentó trastornos de inmunidad y otro familiar presentó leucemia linfocítica. Los hallazgos de esta familia, durante dos generaciones, señalan un defecto genético de la inmunidad expresado en diversas alteraciones linfoproliferativas incluyendo gammapatías mono y policlonales (IGM). En los dos miembros de la familia con adenoma y carcinoma pulmonar primario se sospecha

CUADRO I
ENFERMEDAD DE HODGKIN.
CLASIFICACION HISTICA

<i>Jackson y Parker (1944)</i>	<i>Lukes y Butler (1966)</i>
Paragranuloma (10%)	Predominancia linfocítica (16%)
Granuloma (80%)	Esclerosis nodular (35%)
	Celularidad mixta (33%)
Sarcoma (10%)	Depleción linfocítica (16%)
	1. Fibrosis difusa
	2. Tipo reticular

dichos trastornos determinados genética o inmunológicamente.*

Clínicamente¹- la enfermedad se caracteriza por adenopatías, toma del estado general, palidez cutaneomucosa de tinte amarillo sucio, prurito rebelde y molesto, sudoraciones nocturnas intensas y fiebre. Las adenopatías son indoloras, duras (consistencia semejante al caucho), libres, sin signos inflamatorios en la piel que las recubre, de tamaño variable, inicialmente únicas y circunscritas, pero con tendencia a formar paquetes posteriormente y que pueden ser superficiales (cervicales, axilares, inguinales) con frecuencia decreciente respecto al orden señalado o profundas (mediastínicas y retroperitoneales); las profundas son las primeras en aparecer y su crecimiento excesivo puede provocar síntomas de obstrucción mediastínica, dolor retroesternal o dolor abdominal. Es característico el hecho de que la ingestión de bebidas alcohólicas produce dolores intensos al nivel de estas adenopatías.

La toma del estado general es intensa, con gran astenia, anorexia, pérdida de peso, sudoraciones nocturnas y escalofríos, acompañando a la fiebre.

La fiebre puede ser moderada o alcanzar hasta 40°C, pero en ocasiones alterna con períodos afebriles de duración variable, lo que constituye la llamada fiebre ondulante o de Pel-Ebstein.

La palidez cutaneomucosa es expresión de anemia más o menos intensa. Se producen lesiones por rascarse, debido al prurito intenso; a veces se encuentra melonodermia y frecuentemente estos pacientes presentan herpes zoster.¹

En el 50% de los casos el bazo es palpable, es frecuente la hepatomegalia y puede haber en ocasiones íctero hepatocelular por infiltración granulomatosa de la glándula.

Además de la hipertrofia de los ganglios linfáticos mediastinales puede haber infiltración del parénquima pulmonar, nodulos pulmonares (semejantes a metástasis), invasión pleural con derrame e invasión miocárdica.

En general las manifestaciones pulmonares de la enfermedad de Hodgkin pueden adoptar tres formas clínicas principales:⁵

Síndrome mediastinal (adenopatías).

Síndrome pleural.

Síndrome parenquimatoso.

Este último es muy poco frecuente y paradójicamente era el presentado por el paciente objeto de este estudio (figura 2).

A su vez el Hodgkin pulmonar presenta 3 cuadros radiográficos: hilio-mediastínico (más frecuente). Este cuadro presenta dos formas:

Infiltrativa o Tumoral.

Pleural.

Parenquimatoso: a su vez éste presenta: infiltrado nodular, fibrosis lineal o reticular, síndrome cavitario, y otros.

El diagnóstico diferencial del Hodgkin pulmonar ha de hacerse con la neoplasia del pulmón, la tuberculosis pulmonar y algunas neumopatías fibrosas relacionadas con la terapéutica citostá-



Figura 2.

CUADRO II
HALLAZGOS ABDOMINALES EN ENFERMEDAD DE HODGKIN
NO TRATADA (100 PACIENTES)

Estadio clínico	Total	Positivos No. 1%	Bazos y ganglios celiacos	Bazos y ganglios para- aórticos	Bazo, higado, y ganglios para- aórticos	Ganglios para- aórticos
I y II-A	50	12-24%	8	3	1*	0
I y II-B	34	16-47%	5	7**	2	2
III	16	16-100%	2	10	4**	0
Total	100	44-44%	15	20	7	2

* Enfermedad hepática con parcial remplazo (sustitución) de un ganglio en el hepático común.
** Un paciente en cada grupo tenía ganglios celíacos sin toma esplénica.

tica, como busulfán en la L.M.C. y metotrexate en la L. Aguda.

Se señala que de todos los trastornos linfoproliferativos la enfermedad de Hodgkin es la que presenta mayor frecuencia de manifestaciones pulmonares y dentro de éstos, la localización hilio- mediastínico es netamente predominante.⁵

Con respecto a las manifestaciones abdominales de la enfermedad de Hodgkin puede afirmarse que la laparoscopia ha sido muy importante para dilucidar la cuestión crítica de la naturaleza unifocal o multifocal de la enfermedad.

En 1969, *Goldstein* señaló el valor de la laparotomía y esplenectomía para determinar el estadio de la enfermedad.

En un estudio realizado en el Hospital General de Massachussets,⁶ basado en 100 pacientes con enfermedad de Hodgkin, no tratados, que fueron laparotomizados, la

incidencia de positividad (hallazgos intrabdominales) de la serie fue: 44% positivos en estadio variable: 24% en estadio I y II-A, 47% en estadio I y II-B. El 100% de aquéllos en estadio III presentaron toma abdominal (cuadro II). Es importante señalar que 5 pacientes en estadio clínico I y II, 2 en I y II A, y 3 en estadio I y IIB, tenían bazo palpable y podían haber sido incluidos en estadio clínico III por el criterio Ann Arbor. La exploración fue negativa en los 5, lo que reafirma la importancia de la laparotomía exploradora.®

Se ha informado por *fíesner* la ocurrencia de enfermedad de Hodgkin y leucemia o algún otro tipo de neoplasia. Un primer informe de ocurrencia de enfermedad de Hodgkin y leucemia data de 1911. Sobre esto se ha realizado un trabajo (ver estudio de Resner).

ESTUDIO DE RESNER

8	Casos de Enf. de Hodgkin y Leucemia	aguda	mielocítica	o alguna variante.
74	" " " " " " " "	"	monocítica	" " "
11	" " " " " " " "	"	linfocítica	" " "
12	" " " " " " " "	"	crónica mielocítica	" " "
37	" " " " " " " "	"	crónica linfocítica	" " "

585

La relación entre ellos es diversa, ya que existen y pueden diagnosticarse simultáneamente.

Se cuestiona si hay una fase leucémica en el Hodgkin o una transición a leucemia.

Se indica como causa de esta relación el uso de los citostáticos y la consiguiente disminución de la inmunidad celular. También se aducen las radiaciones como condicionales, por ejemplo: el alto riesgo de leucemia en pacientes tratados por presentar policitemia y el más importante de los ejemplos: la alta incidencia de leucemia entre los sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki.⁷

También se señala la asociación de la enfermedad de Hodgkin con otros trastornos, como púrpura trombocitopénica idiopática y ataxia telangiectásica, que sugieren trastorno genético.³

Hísticamente⁸ la imagen es compleja. La señal definitiva es la presencia de la célula de Reed-Sternberg, aparentemente de origen reticular; de 10 a 40 micras de diámetro, con un núcleo fruncido o multilobulado, membrana muy gruesa, citoplasma basófilo abundante y uno o más nucléolos. Ocasionalmente esta célula es multinucleada. Hay además, infiltración leucocitaria (neutrófilos y eosinófilos) y proliferación fibroblástica.

La desorganización es total y se comprueban zonas de necrosis.

El diagnóstico² es esencialmente hístico y ha de establecerse por biopsia, la que demostrará la presencia de las células de Stenberg, sin la identificación de las cuales no ha de poder afirmarse la entidad. También es esencial definir el lugar o lugares de participación para poder establecer, de acuerdo con ello, la "fase" en que se encuentra la enfermedad y la terapéutica adecuada.

Se presenta la clasificación de la enfermedad de acuerdo con los lugares "tomados".²⁰

CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD	
Etapa	Descripción
I	Limitada a una región anatómica.
II	1. Limitada a dos regiones anatómicas contiguas a un mismo lado del diafragma. 2. En más de dos regiones anatómicas o en dos regiones no contiguas a un mismo lado del diafragma.
III	Ambos lados del diafragma, pero limitada a participación de ganglios linfáticos, bazo y anillo de Waldeyer.
IV	Participación de médula ósea, parénquima pulmonar, pleura, hígado, piel, riñones, tubo digestivo, o cualquier tejido u órgano que no sean ganglios linfáticos, bazo o anillo de Waldeyer.

Todos los estadios anteriores se subdividen a su vez en "A" o "B" y son en el primer caso asintomáticos y en el "B" presentan síntomas generales: prurito, fiebre, vómitos, astenia, pérdida de peso mayor del 10% del peso corporal.

Con respecto al diagnóstico debe realizarse el diferencial con la linfadenopatía angioinmunoblástica. Existe un informe sobre esta enfermedad por *Frizzera*, en el que se presentan los hallazgos clínicos y patológicos en 24 pacientes con linfadenopatías alérgico-inmunoblástica con disproteinemia (AILD).

Edad: 44-80 años con una media de 68 años. El comienzo de la enfermedad es agudo y la presentación clínica sugiere un linfoma maligno. Hay linfadenopatías generalizadas, 20 de los 24 casos presentaban hepatomegalia y 17 presentaban esplenomegalia. Se presentaron síntomas generales en 20 pacientes, *rash* cutáneo en 9, fiebre en 7, anemia en 24, *test* de Coombs positivo en 8 e hipergammaglobulinemia policlonal en 17.

Para esta enfermedad existen 3 patrones de evolución:

Larga supervivencia... 24-45 meses. Con pequeñas dosis intermitentes de esferoides, o sin ésta, y sin tratamiento quimioterápico intensivo.

Larga supervivencia. . . 28- 67 meses. Sufriendo diferentes modalidades de quimioterapia citotóxica intensiva.

Rápida progresión... 1-19 meses. Termina en la muerte.

Dieciséis pacientes murieron y en ninguna de las autopsias pudo demostrarse evidencia de linfoma.

Esta enfermedad debe considerarse como una alteración autoinmunitaria linfoproliferativa.¹⁰

Los exámenes complementarios¹² muestran un hemograma con leucocitosis moderada generalmente (puede ser normal o haber leucopenia); el diferencial muestra aumento de granulocitos y monocitos con linfopenia.

Hay anemia normocítica-normocrómica y, en ocasiones, se observa trombo- citopenia.

La eritrosedimentación suele estar acelerada. Las globulinas plasmáticas están generalmente elevadas. Cuando hay hepatomegalia las pruebas funcionales hepáticas están movidas. Si hay toma ósea la fosfatasa alcalina del suero está aumentada.

La realización de radiografías (tórax, tracto urinario, aparato digestivo, huesos), linfangiografías y venografías de la cava inferior, permiten descubrir la participación o toma de distintas regiones ganglionares y ayudan a clasificar el estadio en que se encuentra la enfermedad.

Una delimitación más precisa de la enfermedad de Hodgkin con respecto a su extensión se obtiene mejor por la laparotomía,^{11,9,1-} que por cualquier otro procedimiento. Su mayor valor es precisar con exactitud la toma del bazo, porque las muestras quirúrgicas de ganglios son inadecuadas, incluso dirigidas por hallazgos

linfangiográficos. La laparotomía debe ser efectuada sólo si los hallazgos que esperan encontrarse pueden cambiar el tratamiento.

Hay evidencias de que la extirpación del bazo, durante la laparotomía exploradora, puede mejorar la tolerancia he- mática a la subsiguiente radioterapia y quimioterapia. Además, dicha extirpación puede evitar daños por radiación del riñón izquierdo y de la base del pulmón de ese lado, aunque esto último puede ser evitado por radioterapeutas de experiencia.

La función de la laparotomía exploradora y de la esplenectomía en la evaluación de linfomas hodgkinianos permanece sin aclarar.

El tratamiento

A lo largo de la historia, desde que la enfermedad fuera individualizada y descrita, se han ensayado múltiples tratamientos, ninguno de los cuales hubo de lograr efectividad considerable.

En los estadios I y II, la radioterapia ha logrado resultados notables en cierto número de casos, por lo que es el tratamiento de elección.^{11,12}

Debe ser aplicada por personal experimentado en el uso de equipos de supervoltaje y familiarizado con la enfermedad. Puede aplicarse a campo localizado, campo extendido o a todas las áreas ganglionares (radiación ganglionar total). El tratamiento en campo localizado consiste en tratar áreas conocidas, "tomadas" por la enfermedad; el tratamiento en campo extendido incluye las áreas conocidas "tomadas" y las cadenas ganglionares linfáticas contiguas y a las que se supone se haya extendido la enfermedad. El tratamiento a todas las áreas ganglionares consiste en radiación sistemática de las principales áreas ganglionares del organismo y el bazo.

El campo de radiación por encima del diafragma es conocido como el campo del

"manto" y por debajo del diafragma como el campo de la Y invertida.¹²

La técnica del campo del "manto" abarca la radiación continuada de los ganglios linfáticos a ambos lados del cuello, desde las apófisis mastoides hasta la fosa supraclavicular, las regiones infraclaviculares, ambas regiones axilares y los ganglios del mediastino o hilios pulmonares hasta el diafragma.¹²

Al radiar este campo debe prestarse especial atención a la protección de la cabeza de ambos húmeros, la laringe y los pulmones.

La técnica del campo de la Y invertida abarca la radiación de las estructuras ganglionares linfáticas angulares, desde las regiones inguinales hasta el diafragma, incluyendo la vena esplénica y el bazo, si no ha sido extirpado previamente.¹²

Al radiar este campo debe prestarse especial atención a la protección del hígado, los riñones (especialmente el izquierdo) la base del pulmón izquierdo, los órganos reproductores, la médula ósea de las crestas ilíacas y la cabeza de ambos fémures.

En la enfermedad de Hodgkin, las dosis de radiaciones requeridas para control local de la enfermedad son de 3 500 a 4 000 rads.

Con estas dosis, la probabilidad de recurrencia local es del 4%. En caso de linfoma histiocítico, la dosis es un poco mayor (4 500 a 5 000 rads) para iguales probabilidades de control del tumor.

Las reacciones secundarias a la radiación están divididas en agudas, subagudas y tardías.

Durante la radiación del campo "manto" las reacciones secundarias agudas encontradas han sido: sequedad de la boca, pérdida del gusto, disfagia, epistaxis, náuseas, vómitos, apatía, laxitud y coloración bronceada de la piel. Las reacciones subagudas son:

neumonitis de radiación y síndrome de Lhermitte (mielitis transitoria). Las reacciones tardías incluyen cicatrices apicales o hiliares y fibrosis por radiación en los pulmones y mielitis progresiva crónica aproximadamente 12 a 15 meses después de completado el tratamiento.

En el grupo de *Stanford*, cerca del 6% de los pacientes desarrollaron pericarditis y se produjeron algunos casos de hipertiroidismo. Durante la radiación del campo de la Y invertida pueden ocurrir náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, pérdida de peso y depresión hemática.

Se ha informado el caso de un hombre de 27 años de edad que durante el tratamiento citostático, tras haber recibido radiación del mediastino experimentó dolor precordial en 3 ocasiones. Cada una al 6to. día de un ciclo con MOPP. El primer episodio apareció representando un infarto del miocardio y los 2 siguientes fueron menos intensos. Se realizaron profundas investigaciones, pero todas fueron negativas.

El paciente representa un cuadro no descrito anteriormente de toxicidad a los citostáticos tras la irradiación del miocardio.¹³ Se ha encontrado disfunción ovárica en todas las pacientes que recibieron radiación pélvica para los ganglios ilíacos, pero esto puede evitarse con ooforexia antes del tratamiento.¹²

En el caso de radiaciones intensivas a los ganglios, la posibilidad de lesionar el sistema inmunológico debe ser considerada. En la mayoría de los pacientes estas reacciones son de ligeras a moderadas en naturaleza y transitoriedad; las consecuencias graves de la radiación son poco frecuentes.

En los estadios IA y HA de la enfermedad, no se han informado diferencias considerables en los resultados obtenidos por radiación a campo localizado o a campo extendido; sin embargo, la supervivencia del grupo sintomático (B) aparece aumentada con el tratamiento a campo extendido.¹² En los estadios I y II, excepto para el tipo hístico escler

rosis nodular, *Johnson y colaboradores*, han demostrado mejores resultados en la obtención de supervivencia y algunas remisiones, con la utilización de radiación ganglionar total que con la radiación a campo extendido.

El tratamiento de mayores áreas para abarcar todas las regiones enfermas lleva implícito el aumento de la probabilidad de complicaciones.

Aunque las opiniones son dispares, existe un consenso de que los pacientes en los estadios I y IIA deben recibir radioterapia de supervoltaje a campo extendido. Los pacientes en estadios IB y IIB deben recibir radiación total de la cadena ganglionar linfática angular. En pacientes en el estadio IIIA, el tratamiento es con radiación ganglionar total. Estudios comparativos entre radiación y quimioterapia en este grupo no han sido aún informados.

Forjaz de Lacerda, señala que los resultados autorizan a concluir que todos los enfermos en estadio clínico II y III (A y B) cuyas biopsias ganglionares permiten sospechar la existencia de una trombosis neoplásica específica, deben ser tratados previamente con irradiación de la totalidad del sistema linfático, seguida del establecimiento de la quimioterapia múltiple.¹⁴

Para los estadios IIIB y IV no se había logrado efectividad considerable con ninguno de los tratamientos; sin embargo, últimamente

la quimioterapia, utilizando combinaciones de drogas, ha logrado una considerable remisión en estadios avanzados de la enfermedad. Su mayor utilización es en los estadios IIIB y IV y la combinación de drogas ha logrado efectividad considerablemente superior a la utilización de drogas aisladas en la inducción a la remisión, largo tiempo de paliación, prolongación del intervalo libre de la enfermedad e inclusive, curación completa.

El régimen más aceptado contempla la combinación de mostaza nitrogenada (mustargen), vincristina (oncovín), procarbazona (natulán, matulán) y prednisona (régimen MOPP). Este régimen fue establecido por *De Vita y colaboradores*, en el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)¹², en los Estados Unidos, y consiste en la administración intermitente de mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona durante un ciclo de 28 días. Cada ciclo es dividido en dos períodos de 14 días. El primero de ellos "activo" o de administración de medicamentos y el segundo "pasivo" o de descanso. El período de descanso puede ser extendido para permitir la recuperación de la médula ósea en caso de depresión intensa.

Durante el período "activo", la mostaza nitrogenada y la vincristina son administradas el primero y el octavo días del ciclo. La procarbazona y la prednisona se administran diariamente durante los 14 días.^{9,11,12}

DÍAS DEL CICLO (28)																												
Drogas	Período "activo"														Período "pasivo"													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	28										
Mostaza nitrogenada	X							X																				Descanso
Vincristina	X							X																				
Procarbazona	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														
Prednisona	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														

La mostaza nitrogenada se administra por vía endovenosa (EV) en dosis de 6- 10 mg/rrr de superficie corporal (como dosis total) el 1ro. y 8vo. días del ciclo.

La vincristina (oncovín) se administra por vía EV en dos dosis y la dosis total diaria de 1 - 1.4 mg/m² de superficie (1ro. y 8vo. días). La procarbazona (natulán) 100 mg/m² por vía oral, en dosis total diaria y la prednisona en dosis total diaria de 40 mg/m² también en 3 dosis divididas.

Para calcular la superficie corporal del paciente se multiplica su peso por 0,012.

La prednisona se administra sólo el primero y el cuarto ciclos del período de tratamiento, el cual está compuesto de seis ciclos como el descrito anteriormente. Dicho período puede ser extendido si es evidente que la enfermedad repite o para evitar la recaída de la misma; esto último es objeto de discusión.¹²

Esta terapéutica puede ser administrada en pacientes clínicos, ambulatorios en la mayoría de los casos.

Si durante el tratamiento se produce depresión de la médula ósea muy intensa las dosis son disminuidas de acuerdo con el esquema de variación de dosis recomendado por el grupo del NCI.¹¹

Los efectos colaterales del tratamiento son comunes, y pocas veces afectan intensamente;¹² consisten en: mareos, vómitos, náuseas, depresión de la médula ósea, neurotoxicidad, *rash* cutáneo, alopecia, azoospermia, infertilidad, pérdida de peso, debilidad generalizada y los debidos a los corticosteroides.

Como la procarbazona potencia los efectos del alcohol, éste debe ser evitado durante el tratamiento.

El tratamiento combinado es más efectivo en pacientes que estén en los estadios III o IV clasificación "A" (asintomáticos).

En un estudio realizado, los pacientes del grupo "A" nunca fallaron en lograr completa remisión y sólo un caso recidivó.¹²

ESQUEMA DE VARIACION DE DOSIS (GRUPO DEL NCI)	
Si el conteo de leucocitos antes de comenzar el nuevo curso fue de:	Entonces la dosis se ajusta a:
4 000	100% de todas las drogas.
3 999 — 3 000	100% de vincristina 50% de mostaza nitrogenada y procarbazona.
2 999 — 2 000	100% de vincristina 25% de mostaza nitrogenada y procarbazona.
1 999 — 1 000	50% de vincristina 25% de mostaza nitrogenada y procarbazona.
999 — 0	No se da ninguna droga.
<hr/>	
Si el conteo de plaquetas antes de comenzar el nuevo curso fue:	Entonces la dosis se ajusta a:
100 000	100% de todas las drogas.
50 000 — 100 000	100% de vincristina 25% de mostaza nitrogenada y procarbazona.
50 000	No se da ninguna droga.

R.C.M.
NOVIEMBRE-DICIEMBRE, 1979

El estadio de la enfermedad afecta el modo de respuesta. Pacientes en el estadio IVB habían tenido formas de remisión menos completas y menor supervivencia.

A mayor tratamiento previo con quimioterapia, más adversamente se verá afectado el modo de respuesta. La mayor dosis de radioterapia previa decrece la reserva de tolerancia de la médula ósea a los quimioterápicos, pero no afecta la respuesta al tratamiento.¹²

Los pacientes menores de 30 años de edad ofrecen mejor respuesta que los mayores. La complicación de depresión medular o el estadio inmunológico del paciente no tienen efectos significativos en la respuesta y en el rango de supervivencia.

La quimioterapia combinada utilizando el régimen MOPP está logrando éxitos extraordinarios en el tratamiento de los estadios avanzados de la enfermedad de Hodgkin, y los estudios realizados muestran cifras de remisión completa del 57% al 81% en pacientes sin tratamiento previo¹¹.

Los datos de evaluación combinada de la terapia del cáncer en 709 pacientes tratados con MOPP, muestran un rango de respuesta completa del 60%. Esta cifra es menor en pacientes previamente tratados.¹²

En un grupo comparativo, el grado de remisión en los no tratados previamente y en los tratados fue del 76% y el 45%, respectivamente. El rango de remisión completa fue del 38% en el grupo previamente tratado con quimioterápicos y el 57% en el grupo que había recibido tratamiento previo con radioterapia.¹²

El tiempo promedio para lograr la remisión completa está entre 3 y 3-1/2 meses. El tiempo medio de duración de la completa remisión después del cese de la terapia es de 36 meses en el NCI.¹²

Los criterios de remisión son clínicos (no manifestaciones clínicas) y flemáticos (ausencia de elementos anormales en médula y en periferia).

Estudios subsiguientes realizados por el NCI en pacientes con enfermedad de Hodgkin que fueron tratados con MOPP, han demostrado que de los pacientes en los estadios III y IV que lograron remisión completa, el 72% estaba vivo a los

5 años y el 42% de éstos se había mantenido libre de la enfermedad continuamente sin una terapia posterior desde el final de sus seis ciclos iniciales de tratamiento.¹² En una Revista Clínica Española¹⁵ se señala que de 43 enfermos tratados con MOPP el 81% (incluyendo estadios III y IV) logró remisión completa.

La duración media de la remisión fue de 36 meses y el 43% de los enfermos se mantenía libre de la enfermedad sin terapéutica adicional a los 5,5 años.

Un informe reciente del Grupo del Sudoeste para el Estudio de la Quimioterapia del Cáncer, mostró que la reincidencia en pacientes mantenidos con tratamiento de régimen MOPP cada dos meses fue significativamente menor que en pacientes sin un ulterior tratamiento.

Sin embargo, no se demostró una diferencia significativa en cuanto a supervivientes. Pacientes en el NCI que habían recidivado después de 8 meses de completa remisión, fueron rápidamente reinducidos a la remisión con MOPP.¹²

La recidiva en pacientes después de recibir radioterapia o quimioterapia ocurre en los dos primeros años después de finalizar el tratamiento. En el caso de la radioterapia, la recidiva ocurre en un sitio distante, mientras que las recaídas después de MOPP ocurren frecuentemente en el sitio de la lesión primaria, donde parece estar localizada la mayor parte de la enfermedad.

La utilización de la radioterapia exclusivamente, jamás será el tratamiento de elección en pacientes clasificados en los estadios III B o IV de la enfermedad, pero puede ser extremadamente útil para manejar

los problemas locales como dolores óseos, síndrome de la vena cava superior, compresión ureteral, trastornos secundarios a la compresión de las vías biliares por adenopatías. Deben utilizarse dosis mínimas para resolver estos problemas, evitando las dosis elevadas porque un excesivo compromiso medular puede impedir el adecuado tratamiento con quimioterápicos.¹¹

El Grupo del Memorial (*Mukherji, Otettgen, Yogada*) ha usado ciclofosfamida, vincristina (oncovín) procarbazona y prednisona (régimen COPP) y ha cuestionado la eficacia de la quimioterapia combinada a los pacientes con linfomas linfocíticos e histiocíticos y que presentaron manifestaciones extraganglionares de la enfermedad.

Alert Silva informa sus experiencias utilizando COPP en el Hospital Oncológico de Santiago de Cuba y muestra los siguientes resultados:

De 7 pacientes con enfermedad de Hodgkin con régimen COPP, 6 presentaron remisión completa (85,7%) y 1 remisión parcial (14,3%). La totalidad de las remisiones se iniciaron en el primero y segundo ciclos y se obtuvieron las

remisiones completas entre el 8vo. y 6to. ciclos.

En este régimen las dosis de ciclofosfamida son el doble, triple o cuádruple de las utilizadas en otras combinaciones.^{16,17}

Resultados obtenidos

Hemos obtenido resultados concordantes con los publicados en las revisiones que hemos efectuado. Es notable la mejoría clínica obtenida en nuestro paciente, así como la obtenida en los pacientes ingresados posteriormente, quienes tenían síntomas menos avanzados y la respuesta ha sido altamente favorable.

Tenemos pacientes asintomáticos después de meses de tratamiento y un enfermo en completa remisión.

La respuesta al tratamiento ha sido tan satisfactoria y la evolución tan alentadora, que esperamos acumular un mayor número de casos para publicar un trabajo más completo que resuma nuestra experiencia y nuestras conclusiones.

SUMMARY

Pena Pereiro, A.; Fernández Esquivel, A. *Hodgkin's disease. Diagnosis and treatment.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Patients with Hodgkin's disease are studied. A case of Hodgkin's sarcoma was detected among them. In the lack of current therapy this patient would have died. The affection as well as the updated therapy are reviewed.

RÉSUMÉ

Pena Pereiro, A.; Fernández Esquivel, A. *Maladie de Hodgkin. Diagnostic et traitement.* Rev Cub Med 18: 6, 1979.

Le travail porte sur l'étude de patients porteurs de la maladie de Hodgkin, parmi lesquels nous avons détecté un cas de sarcome de Hodgkin. Il est à signaler que sans le traitement actuel ce patient aurait décédé. Nous faisons une revue de l'entité et du traitement mis à jour.

BIBLIOGRAFIA

1. *Roca Goderich, y otros.* Temas de Medicina Interna. 2. ed. T. 3, Instituto Cubano del Libro, La Habana, 1977.
2. *Rosenberg, S. A.* Textbook of Medicine. Bee-son-Mc. Dermott. California. 14 Ed. Saunders. 1975, pp. 1509.
3. *Oliva, H. y otros.* Incidencia Familiar en la Enfermedad de Hodgkin. Rev Clin Esp 135: 417, 1974.
4. *Fraumeni, et al.* Varied manifestations of a familial lymphoproliferative disorder. Am J Med 59: 145, 1975.
5. *Rodríguez Cuartero, A.* Manifestaciones pulmonares de la Enfermedad de Hodgkin. Rev Clin Esp 133: 179, 1974.
6. *Aisenberg, R.* Abdominal involvement at the onset of Hodgkin's disease. Am J Med 57: 870, 1974.
7. *Rosner, H. G.* Hodgkin's disease and acute leukemia, report of eight cases and review of the literature. Am J Med 58: 339, 1975.
8. *Robbins, S. L.* Patología Estructural y Funcional. México. Ed. Interamericana, 1975, p. 729.
9. Normas de Medicina interna. Ed. Científico Técnica. La Habana, 1976, p. 311.
10. *Frizzera, et al.* Angio-immunoblastic lymphadenopathy. Diagnosis and clinical course. Am J Med 59: 803, 1975.
11. *Young, R. C.; V. T. De Vita.* Hodgkin's disease. Chemotherapy. En: Conn, H. F.: "Current Therapy 1976", USA. Philadelphia. Edit. W. B. Saunders, 1976, p. 297.
12. *Sahakian, G. J.* Management of Hodgkin's and non-Hodgkin's Lymphomas. Med Clin North Am 59: 387, 1975.
13. *Weinstein, et al.* Unusual cardiac reaction to chemotherapy following mediastinal irradiation in a patient with Hodgkin's disease. Am J Med 60: 152, 1976.
14. *Forjaz de Lacerda, J.* Enfermedad de Hodgkin: Nuevos conceptos histopatológicos de evaluación, pronóstico y terapéutica. Rev Clin Esp 10: 103, 1973.
15. Quimioterapia de mantenimiento para el Hodgkin avanzado en Remisión. Rev Clin Esp 133: 83, 1974.
16. *Alert Silva, J.* La poliquimioterapia en los linfomas en etapas avanzadas. Rev Cub Med 15: 6, 1976.
17. *Calabresi, P.* Cytostatic drugs. En Goodman, L.S.; Gillman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Mc Millan, Publishing Co. 5ta. Ed. USA, 1975, pp. 1254.