

EVALUACION DE DOS PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA (EBV-1 Y EBV-2) MAS RADIOTERAPIA EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN.

DR. C.L. INSAUSTI,* DR. G. ACQUATELLA,* DR. M. CARNEIRO, ** DR. M. MARTÍNEZ, *** DR. M. COVA,*
DR. N. URDANETA,* DR. A. ROSAS URIBE, * DR. E. CASALE, *** DR. M. PARODI.*

RESUMEN: Se presentan los resultados obtenidos en 46 niños tratados en la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario de Caracas con el esquema EBV mas Rt a bajas dosis. Veinticuatro se trataron entre Enero 1988-Diciembre de 1990 con el EBV-1 (Epirubicina 30 mg/m², Bleomicina 10 mg/m² y Vinblastina 6 mg/m² los días 1 y 15, cada 4 semanas) y Veintidós se trataron entre Enero 1991 - Diciembre 1994 con el EBV-2, cuya diferencia con el anterior fue el incremento de las dosis de Epirubicina a 60 mg/m². Las características clínicas e histológicas de los grupos fueron similares. Se consideraron factores pronósticos (FP): los estadios clínicos III y IV, la masa mediastinal mayor del 30% del diámetro torácico, los síntomas B y el volumen tumoral mayor de 5 cm. Los pacientes con 0 ó 1 FP se ubicaron en el Grupo Favorable y recibieron 4 ciclos de Qt. Los pacientes con 2 o más FP o masa mediastinal voluminosa, se ubicaron en el Grupo Desfavorable y recibieron 6 a 8 ciclos de Qt. combinados en ambos grupos con Rt: 20 - 25 Gy a zonas afectas. Se obtuvo remisión completa en el 76% de los pacientes y Sobrevividas Libre de enfermedad, Libre de Eventos y Total de 84%, 68% y 78% respectivamente a los 5 años de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en los resultados obtenidos con el EBV-1 y el EBV-2, pero fueron superiores en el Grupo Favorable. La Qt. fue bien tolerada y pudo administrarse ambulatoriamente. Los efectos tóxicos tardíos fueron hipotiroidismo subclínico en 5/14 pacientes (36%), carcinoma de tiroides en 1/46 (2%) y cardiomiopatía dilatada en 1/46 (2%) tratado con EBV-2. Concluimos que 4 ciclos de EBV-1 combinados con Rt. a bajas dosis es una alternativa efectiva en el tratamiento de los niños con E.H Grupo Favorable y que el incremento de la dosis de Epirubicina a 60 mg/m² no mejora los resultados.

Palabras Claves: Linfomas en niños, Enfermedad de Hodgkin, Tratamiento combinado, Quimioterapia, Radioterapia

INTRODUCCION

El tratamiento de los niños con Enfermedad de Hodgkin (E.H) ha progresado significativamente en los últimos años.

al punto de que la curación es un objetivo real para la mayoría de los pacientes. La modalidad de tratamiento combinada: quimioterapia (Qt) mas radioterapia (Rt) a bajas dosis se ha convertido en el tratamiento de elección con índices de curabilidad de 80% a 85%⁽¹⁻⁴⁾. Sin embargo, en la medida en la que se ha prolongado la sobrevivida de los pacientes, ha comenzado a observarse una serie de complicaciones ocasio-

* Unidad de Linfomas, Hospital Universitario de Caracas, Centro de Quimioterapia Oncológica y Hematología, MIN_SAS

** Hospital Raúl Leoni, IVSS, Ciudad Guayana.

*** Hospital de Niños J.M de los Ríos

nadas por el tratamiento. Algunos estudios señalan una alta frecuencia de esterilidad y leucemia secundaria cuando el tratamiento se realiza con esquemas que utilizan agentes alquilantes, especialmente el MOPP (Mostaza Nitrogenada, Oncovin, Procarbazona, Prednisona) combinado o no con Rt⁽³⁾. Otros, utilizando ABVD (Adriamicina, Bleomicina; Vinblastina, Dacarbazina) o ABVD alterno con MOPP señalan menos riesgos de neoplasias secundarias y esterilidad, pero mayor toxicidad pulmonar y cardíaca relacionada a la Bleomicina y a la Adriamicina, la cual es más evidente cuando se asocia Rt mediastinal^(1, 4-7).

Estas razones han hecho que diferentes centros hayan ensayado otras combinaciones de quimioterapia, sin agentes alquilantes, sin Bleomicina y con antraciclinas menos cardiotoxicas^(8, 9), buscando disminuir las complicaciones a largo plazo, sin comprometer la efectividad terapéutica.

El objeto del presente trabajo es evaluar comparativamente la efectividad terapéutica y la toxicidad a corto y largo plazo de dos regímenes de quimioterapia: EBV-1 y EBV-2, (Epirubicina, Bleomicina y Vinblastina), en los

que la Epirubicina en dosis de 30 y 60 mg/m² respectivamente sustituye a la Adriamicina, combinados con Rt a bajas dosis a zonas afectadas, en el tratamiento de niños con E.H. clasificados en grupos de acuerdo a factores pronósticos.

PACIENTES Y METODOS

Entre Enero de 1988 y Diciembre de 1990 y Enero de 1991 y Diciembre de 1994, se utilizaron consecutivamente bajo la coordinación de la Unidad de Linfomas del Hospital Universitario de Caracas, dos protocolos para el tratamiento de niños con E.H. El primero se utilizó junto con el Servicio de Oncología del Hospital J.M de los Ríos y consistió en la administración del esquema EBV-1 (Epirubicina 30 mg/m², Bleomicina 10 mg/m² y Vinblastina 6 mg/m², los días 1 y 15 cada cuatro semanas) mas Rt: 20 a 25 Gy a zonas afectas. El segundo, se empleó tanto en niños del Hospital Universitario como del Hospital Raúl Leoni de Ciudad Guayana y consistió en la administración del esquema EBV-2 cuya única diferencia con el anterior fue el incremento de la dosis de Epirubicina a 60 mg/m². La dosis de Rt fue similar. Tabla I.

Tabla I
Régimen EBV

Droga	Dosis/m ²		Días		
	EBV-1	EBV-2	1	15	30
Epirubicina	30 mg	60 mg	☐	☐	No Tratamiento
Bleomicina	10 mg	10 mg	☐	☐	
Vinblastina	6 mg	6 mg	☐	☐	

Todos los pacientes incluidos fueron niños con E.H previamente no tratados, cuyos diagnósticos fueron establecidos por biopsia ganglionar, siguiendo la clasificación histopatológica de Lukes y Butler⁽¹⁰⁾. Los estudios de extensión incluyeron Hematología completa, velocidad de sedimentación globular, bioquímica hepática y renal, fosfatasa alcalina, Rx de tórax, Tomografía Axial Computarizada (TAC)

de tórax, abdomen y pelvis y biopsia de médula ósea. La linfangiografía fue opcional. La clasificación por estadios se realizó de acuerdo al Sistema de Ann Arbor⁽¹¹⁾.

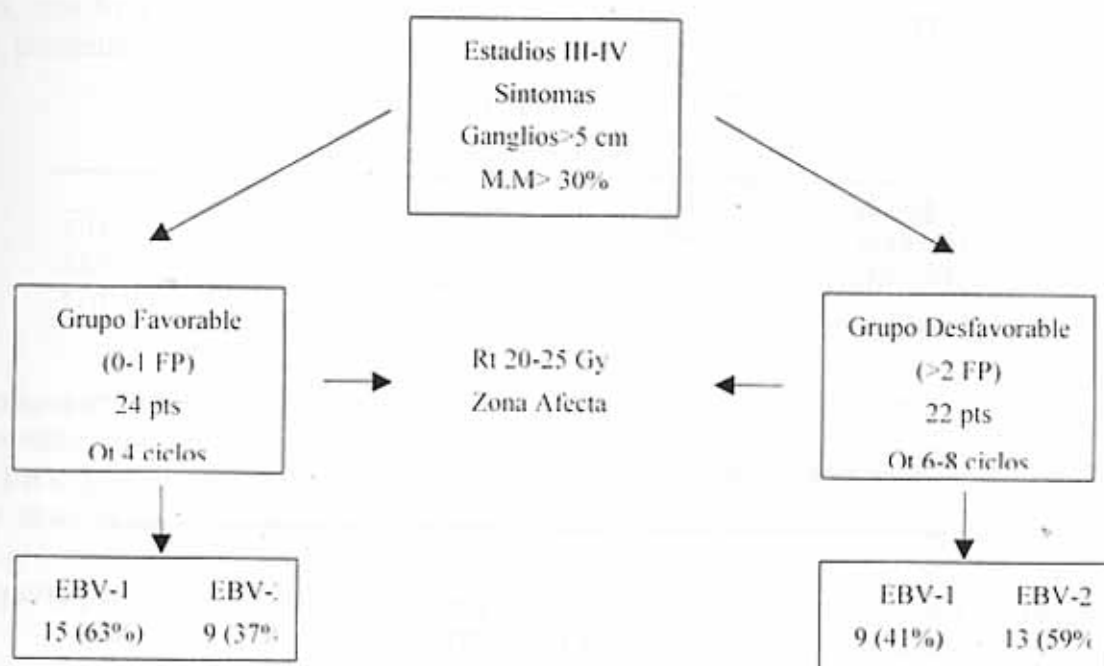
Se consideraron factores de mal pronóstico: los estadios clínicos III y IV, la presencia de Masa Mediastinal (MM) mayor del 30% del diámetro torácico, la existencia de síntomas B

y el volumen tumoral mayor de 5 cm. Los pacientes con cero o un factor pronóstico, que no fuera MM voluminosa, se clasificaron en el Grupo Favorable y aquellos con MM voluminosa o dos o más factores pronósticos, en el Grupo Desfavorable.

Para ambos regímenes (EBV-1 y EBV-2), los pacientes en el Grupo Favorable recibieron

4 ciclos de Qt y los pacientes en el Grupo Desfavorable, 6 a 8 ciclos. Tabla II. Las dosis de Rt a zonas afectadas fueron similares (20 a 25 Gy). Los campos de Rt fueron mini manto en 24 pacientes, cervical en 10, axilar en 2, e infra-diaphragmático en 10.

Tabla II
Factores Pronósticos



La toxicidad aguda de ambos esquemas se evaluó de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud. La toxicidad a largo plazo se evaluó solo a nivel cardíaco y de la función tiroidea. Para ello se realizaron estudios ecocardiográficos (Modo M) antes de cada ciclo de EBV y al año de concluir el tratamiento, y determinación de hormona T4 libre (T4L) y hormona tiroestimulante (TSH) cada seis meses después de concluir el tratamiento o antes si clínicamente estaba indicado.

La respuesta al tratamiento se evaluó por la determinación porcentual de la remisión completa (R.C) y de los índices de sobrevida libre

de enfermedad (SLE), sobrevida libre de eventos (SLEv) y sobrevida total (ST), determinados por el método de análisis actuarial de Kaplan-Meier. El tiempo medio de seguimiento de los pacientes fue de 60 meses.

RESULTADOS

Entre enero 1988 y diciembre 1990 se trataron 24 niños con el régimen EBV-1 y entre Enero 1991 y diciembre 1994, 22 niños con el régimen EBV-2. Las características de los 46 niños se presentan en la Tabla III. Ambos grupos fueron muy similares.

Tabla III
Características Clínicas

Características	Régimen	
	EBV-1 (24) %	EBV-2 (22) %
Sexo		
Masc	17 (71)	14 (64)
Fem	7 (29)	8 (36)
Edad (años)		
Media	8.5	9.5
Rango	2-14	4-16
Histología		
Celularidad Mixta	12 (50)	9 (40)
Esclerosis Nodular	10 (42)	11 (50)
Predominio Linfocítico	1 (4)	1 (5)
Depleción Linfocitaria	1 (4)	1 (5)
Estadio		
I/II	13 (54)	8 (36)
III/IV	11 (46)	14 (64)
Síntomas		
B	7 (29)	7 (31)
Ganglios		
>5 cm	14 (58)	11 (50)
Masa mediastinal		
> 30%	3 (13)	5 (23)

Veinticuatro pacientes fueron clasificados en el Grupo Favorable (15 tratados con EBV-1 y 9 con EBV-2) y veintidós en el Grupo Desfavorable (9 tratados con EBV-1 y 13 con EBV-2). (Tabla II)

En términos generales, la Qt fue bien tolerada y pudo administrarse ambulatoriamente en todos los pacientes. Cuatro pacientes (uno en el régimen EBV-1 y 3 en el régimen EBV-2) experimentaron severa mielosupresión definida por un recuento de glóbulos blancos menor a $1 \times 10^9/L$ y un recuento de neutrófilos menor de $0.5 \times 10^9/L$. Seis pacientes desarrollaron Her-

pes Zoster Varicella (4 en el EBV-1 y 2 en el EBV-2).

Los efectos tóxicos tardíos fueron hipotiroidismo subclínico en 5 de 14 pacientes investigados (36%) (3 tratados con el EBV-1 y 2 tratados con el EBV-2), todos los cuales habían recibido RT a la región cervical (promedio 2.0 Gy); cardiomiopatía dilatada en 1 paciente tratado con el EBV-2 mas minimanto (25 Gy) y carcinoma de tiroides en 1 paciente tratado con el EBV-1 mas minimanto (25Gy), éste se desarrolló a los 5 años post tratamiento. (Tabla IV)

Tabla IV
Efectos Tóxicos Régimen EBV

Efectos	Pacientes
Mielosupresión	4/46 (9%)
Herpes Zoster Varicella	6/46 (13%)
Hipotiroidismo subclínico	5/14 (36%)
Cardiomiopatía dilatada	1/46 (2%)
Carcinoma de tiroides	

Los resultados obtenidos con los diferentes regímenes, mas Rt a bajas dosis, a zonas afectadas, se presentan en la tabla V. Llama la

atención que el incremento de la dosis de Epirubicina en el EBV-2, no produjo mejores resultados.

Tabla V
Análisis Comparativo EBV-1 EBV-2

	Pacientes (N)	Rc (%)	Progresión (%)	Recaída (%)
EBV-1	24	18/24 (75)	6/24 (25)	2/18 (11)
EBV-2	22	17/22 (77)	5/22 (23)	3/17 (18)
TOTAL	46	35/46 (76)	11/46 (24)	5/35 (14)

La comparación ente los Grupos Favorables y Desfavorable tratados con los esquemas EBV-1 y EBV-2 se presentan en la Tabla VI. En ella se observa que para el Grupo Favorable, tanto el esquema EBV-1 como el EBV-2 produjeron altos índices de remisión completa

Mientras que para el Grupo Desfavorable, los índices de remisión completa fueron comparativamente menores (59% contra 92%) y los de progresión y recaída comparativamente mayores.

Tabla VI
Respuestas al Tratamiento Según Riesgo

Grupo	Régimen	Pac N	R.C (%)	Progresión (%)	Recaída (%)
Favorable	EBV-1	15	13(87)	2 (13)	1 (8)
	EBV-2	9	9(100)	--	1 (11)
	Total	24	22(92)	2 (8)	2 (9)
Desfavorable	EBV-1	9	5 (56)	4 (44)	1 (20)
	EBV-2	13	8 (62)	5 (38)	2 (25)
	Total	22	13 (59)	9 (41)	3 (23)

Las curvas de SLEv obtenidas con los esquemas EBV-1 y EBV-2 se presentan en el gráfico 1, observándose gran similitud en sus valores (aproximadamente 70% a los 40 meses de seguimiento para ambos regímenes). Las curvas de SLEv de los grupos Favorables y Desfavorables se presentan en el gráfico 2, en

ellas se evidencia la mejor evolución que tuvieron los pacientes del grupo Favorable (84% contra 52% a los 60 meses de seguimiento) y finalmente las curvas de SLE, ST y SLEv del grupo completo se presentan en el gráfico 3, siendo sus resultados de 84%, 78% y 68% respectivamente a los 60 meses de seguimiento.

Gráfico 1
Enfermedad de Hodgkin en Niños
Sobrevida Libre de Eventos (46 pacientes)

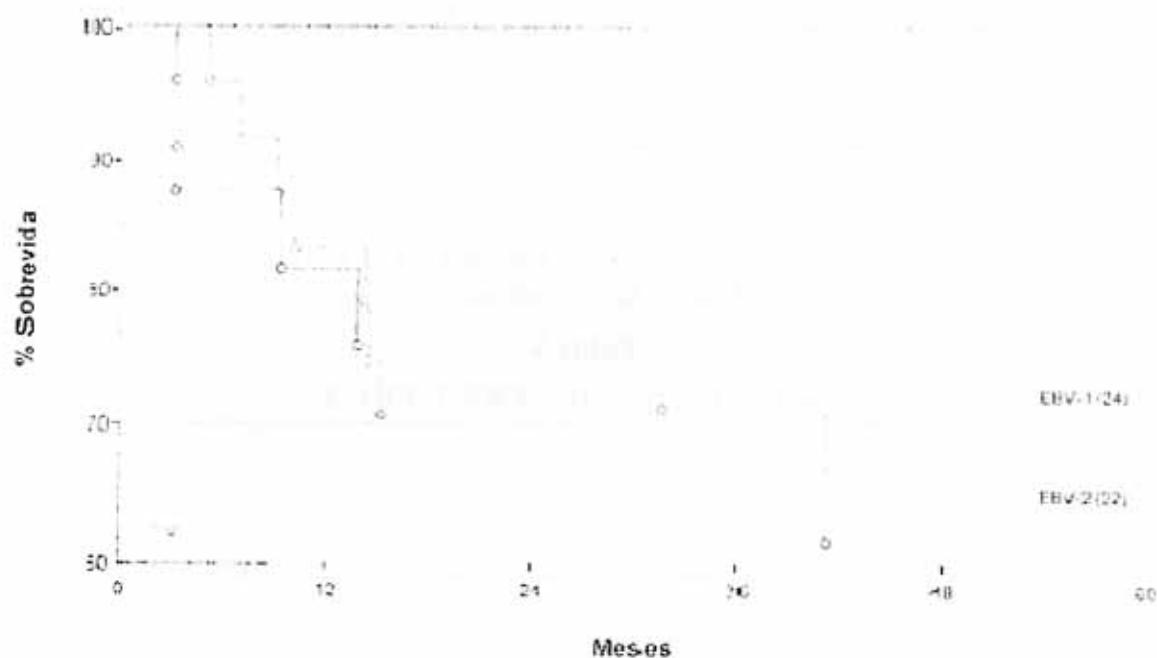


Gráfico 2
Enfermedad de Hodgkin en Niños
Sobrevida Libre de Eventos (46 pacientes)

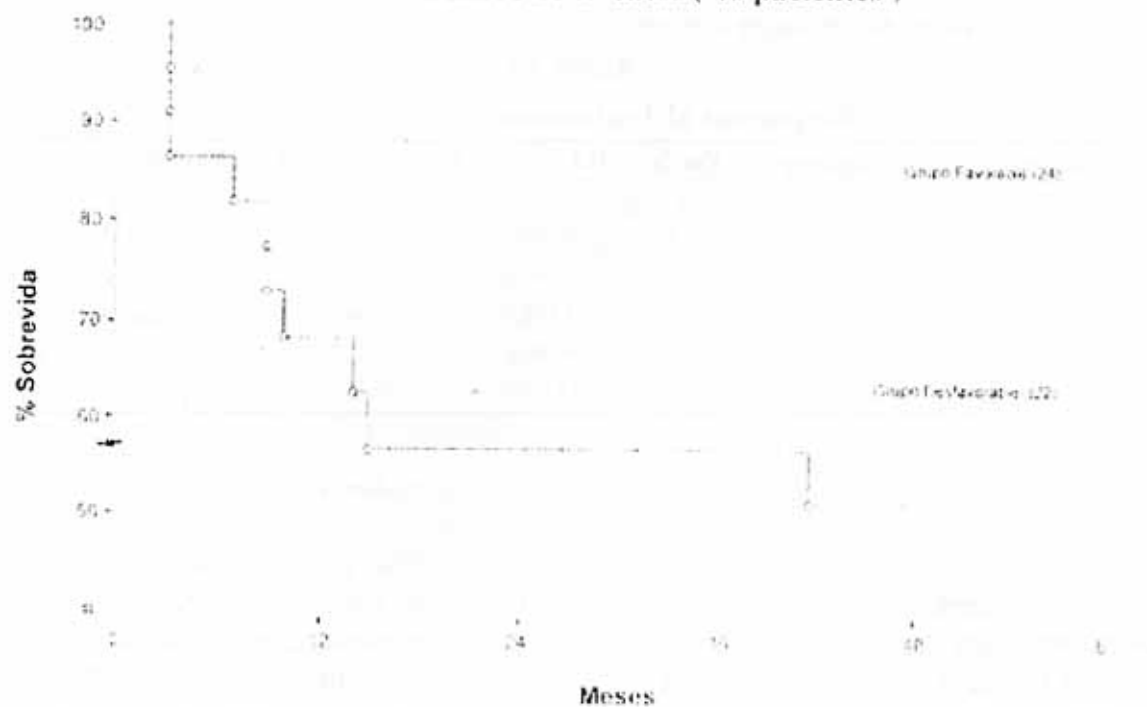


Gráfico 3
Enfermedad de Hodgkin en Niños



DISCUSION

La E.H se considera actualmente una de las malignidades hematológicas con mayor probabilidad de cura, ya que el 70 a 80% de los pacientes con enfermedad avanzada con los esquemas convencionales de MOPP y/o ABVD, combinados con bajas dosis de Rt, tienen una SLE y una ST de 85% aproximadamente a los 5 años⁽¹⁻⁵⁾. Sin embargo, las complicaciones a largo plazo reportadas con estos esquemas son numerosas, por lo que en los últimos años ha sido necesario implementar estrategias tendientes a disminuir dichas complicaciones.

Actualmente la terapia de elección en los niños E.H es la modalidad de tratamiento combinado (Qt mas Rt), cuya principal ventaja radica en que permite reducir los campos y las dosis de Rt entre 15 y 25 Gy sin comprometer la efectividad terapéutica, y con menor toxicidad, como lo demostraron inicialmente los grupos de Standford y Toronto^(3, 12) y lo confirmaron otros investigadores^(2, 13, 14) y, además, permite reducir la duración de la Qt, limitando de esta forma el riesgo de esterilidad y

de leucemias agudas secundarias, especialmente ocasionadas por los agentes alquilantes y la procarbazona. Numerosos estudios han confirmado la efectividad terapéutica de 3 ó 4 ciclos de MOPP en combinación con Rt a bajas dosis.

Otra estrategia utilizada para disminuir la toxicidad de la Qt, ha sido el uso de esquemas diferentes al MOPP. En este sentido, varios grupos pediátricos han comprobado la efectividad del esquema ABVD y han confirmado que representa una alternativa viable combinado con bajas dosis de Rt, como esquema solo o en el régimen alterno MOPP/ABVD^(2, 5, 15). Sin embargo, también con este régimen se han publicado complicaciones tardías, especialmente cardíacas y pulmonares^(6, 7).

Otros grupos han preferido combinaciones diferentes al MOPP y al ABVD. Así, el grupo pediátrico alemán en 1985 inició un estudio con el régimen OPPA/COPP (Oncovin, Procarbazona, Prednisona, Adriamicina / Ciclofosfamida, Oncovin, Procarbazona, Prednisona), el cual cambió precozmente el régimen OEPA.

sustituyendo la Procarbazina por Etopósido, para evitar los efectos tóxicos⁽¹⁶⁾.

Años mas tarde, el hospital St Jude de Memphis propuso un protocolo de tratamiento adaptado al estadio de la enfermedad, con 4 drogas de poco riesgo potencial de infertilidad y leucemogénesis (Vinblastina, Etopósido, Prednisona y Adriamicina: VEPA) para pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y Vinblastina, Adriamicina, Metotrexate y Prednisona (VAMP) para pacientes con estadios tempranos. Debido a los pobres resultados obtenidos en los pacientes con enfermedad avanzada, se vieron obligados a utilizar regímenes con agentes alquilantes: 4 ciclos de VEPA alternos con 4 ciclos de COP, combinados con bajas dosis de Rt⁽⁸⁾.

En 1990, el grupo francés utilizó 4 ciclos de la combinación VBVP (Etopósido, Bleomicina, Vinblastina y Prednisona) para el tratamiento de los estadios I y II de la enfermedad, a intervalos de tres semanas mas Rt (20 Gy), obteniendo una SLE de 92% y una ST de 96% a los 3 años. En los pacientes con enfermedad avanzada utilizó el mismo régimen del grupo pediátrico alemán: 2 ciclos de OPPA y 4 de COPP mas Rt (25 Gy) a zona afecta, los resultados fueron similares a los obtenidos por ellos (79% de SLE y 95% de STa los 4 años)⁽¹⁷⁾.

En 1997 el Pediatric Oncology Group (POG) publicó un estudio randomizado para determinar si la adición de bajas dosis de Rt total nodal o subtotal nodal en pacientes pediátricos con E.H en estadios IIB, IIIA2, IIIB y IV en remisión completa después de 4 ciclos de MOPP/ABVD, obtenían mayor duración de la SLE y la ST que la que obtenían los pacientes que recibían Qt sola. Los resultados indicaron que la adición de bajas dosis de Rt no mejora la SLE ni la ST estimada en pacientes con estadios avanzados⁽¹⁸⁾. Previamente habían demostrado la eficacia y seguridad de 8 ciclos alternos de MOPP/ABVD sin Rt en comparación con la modalidad de tratamiento combinado

(79% contra 80% de SLE a los 5 años)⁽⁴⁾. Sin embargo, ambos estudios deben ser analizados cuidadosamente porque en ellos los pacientes recibieron 6, 8 y hasta 12 ciclos de Qt, con obviamente mayor riesgo de toxicidad.

Muchos son los ensayos que podrían citarse basados en la aplicación de mayor o menor número de ciclos de Qt convencional (MOPP, ABVD, MOPP/ABVD, híbrido o de modificaciones de dichos esquemas) combinados o no con Rt, con buenos resultados. Sin embargo, son pocos los que han contemplado la utilización de Epirubicina en lugar de la Adriamicina, a fin de ofrecer una terapia eventualmente menos cardiotóxica. En este sentido vale señalar las experiencias preliminares de Eghbali⁽¹⁹⁾ quien trató 15 adultos con el régimen EBVP (Epirubicina 25-50 mg/m², Bleomicina 10 mg/m², Vinblastina 6 mg/m² los días 1 y 15 y Prednisona 40 mg/m² los días 1 al 7) y obtuvo 86% de R.C. Zittoun⁽²⁰⁾, confirmó estos resultados en una serie de 32 pacientes con estadios I - III. Hoerni y col⁽²¹⁾ desarrollaron el esquema EBVP II en el cual la dosis de Epirubicina fue aumentada a 70 mg/m² y los ciclos administrados cada 21 días. Obtuvo un 98% de R.C. en 50 pacientes estadios I a IIIA tratados con 3 ciclos cada 21 días, mas Rt y una SLE de 90% a los 3 años. Mitrou y col⁽²²⁾ con Etopósido y Epirubicina en combinación con Rt en pacientes adultos con estadios precoces de la enfermedad obtuvieron en SLE de 90% a los 3 años.

En niños, O'Brien y col⁽⁹⁾, utilizando 4 a 6 ciclos del esquema VEEP (Vincristina, Etopósido, Prednisolona y Epirubicina esta última a la dosis de 40 mg/m² cada 21 días) en combinación con Rt a zonas afectadas en estadios I al IV, obtuvieron remisión completa en el 62% de los pacientes y una SLEv de 67% a los 3 años.

En Venezuela no existen experiencias previas con el uso del esquema EBV mas Rt en el tratamiento de la E.H en los niños y mucho menos intentos de evaluar la dosis óptima de Epirubicina en dicho esquema, por lo que

nuestro estudio, pionero en ambos sentidos, evidenció aspectos importantes. En primer lugar ambos regímenes (EBV-1 y EBV-2) produjeron porcentajes de R.C muy similares (75% y 77% respectivamente), levemente superiores a los señalados por O'Brien (62%), pero inferiores a los publicados en la literatura con otras modalidades de tratamiento combinado⁽¹⁻⁵⁾. De igual forma la SLEv fue similar a la publicada por O'Brien (70% a los 4 años), pero inferior al 80-85% a los 5 años señalada con la terapia convencional⁽¹⁻⁵⁾. El mencionado investigador considera, que a pesar de que los índices de R.C y SLEv son inferiores a los obtenidos con el esquema convencionales, ello es aceptable, debido a que no se utilizan agentes alquilantes (potencialmente mas leucemogénicos) y a que los pacientes que no responden o recaen pueden ser tratados de segunda intención, exitosamente, con esquemas como el MOPP, lo cual también constituye nuestra experiencia.

El resultado más llamativo de nuestro estudio fue que el incremento de la dosis de Epirubicina de 30 mg/m² en el esquema EBV-1 a 60 mg/m² en el esquema EBV-2 no aumentó la efectividad terapéutica, especialmente en los pacientes del Grupo Desfavorable, quienes mostraron bajos índices de R.C y de SLEv, y por el contrario pareció aumentar la toxicidad hematológica y cardíaca puesto que quienes desarrollaron dichas complicaciones habían recibido el EBV-2. No conocemos estudios que hayan evaluado la cardiotoxicidad de la Epirubicina en niños con E.H. Se sabe que la dosis acumulada permitida es mayor que de la Doxorubicina, y que al igual que lo que ocurre con esta, la Rt mediastinal potencia dicho riesgo. El paciente que desarrolló la miocardiopatía dilatada había recibido una dosis acumulada de Epirubicina de 810 mg mas una dosis de Rt en minimanto de 25 Gy.

Los pacientes del Grupo Favorable fueron los que tuvieron la mejor evolución con una SLEv de 84% a los 5 años, de allí que conside-

ráramos que cuatro ciclos del régimen EBV-1 combinado con bajas dosis de Rt constituye una buena opción terapéutica para dichos pacientes.

A pesar de las bajas dosis de Rt administradas (20-25 Gy), en 36% de los niños se detectó hipotiroidismo subclínico a los 4 años de seguimiento, lo cual coincide con los publicados por algunos investigadores^(7, 23), quienes en base a ellos, proponen el tratamiento con Qt sola. Sin embargo, este es un aspecto discutible pues como hemos señalado al tener que dar mas ciclos de Qt se aumentan sus efectos tóxicos.

La variación en la frecuencia de hipotiroidismo subclínico publicada por diferentes investigadores (31 a 78%) ha sido atribuida a diferencias en las dosis de Rt, al campo de radiación, a la edad del paciente al inicio de la Rt, a la realización previa de linfagografía, al intervalo de tiempo entre el tratamiento y la evaluación endocrinológica, etc.⁽²³⁾. Todos los pacientes del presente estudio que desarrollaron hipotiroidismo habían recibido Rt a la región cervical.

Se ha señalado que las dosis bajas de Rt al área cervical tienen mayor riesgo de inducir carcinoma de tiroides, y que las dosis elevadas se asocian a hipotiroidismo y a fibrosis glandular⁽²⁴⁾. Uno de nuestros pacientes desarrollo carcinoma de tiroides a los 5 años de haber recibido 25 Gy al área cervical, lo cual es relativamente precoz para lo usualmente descrito en tumores asociados a radiación (aproximadamente 6% a los 15 años)⁽²⁵⁾. Reiteradamente se ha señalado el papel de la elevación crónica de la TSH en la génesis de las lesiones malignas de la tiroides, por ello se ha recomendado el tratamiento sustitutivo precoz con levotiroxina en caso de hipotiroidismo subclínico para frenar la estimulación crónica de la tiroides por la TSH y con ello disminuir el riesgo de carcinoma.

En conclusión, los resultados del presente estudio sugieren que 4 ciclos del régimen EBV-1 combinados con bajas dosis de Rt son efectivos para el tratamiento de los niños con E.H. Grupo Favorable, no así para el Grupo

Desfavorable en quienes los resultados obtenidos fueron muy inferiores a lo señalados con los regímenes MOPP y/o ABVD. El incremento de la dosis de Epirubicina en el EBV-2, no produjo mejores resultados.

BIBLIOGRAFIA

1. Hunger SP, Link MP, Donalson SS. ABVD/MOPP and low dose involved field radiotherapy in pediatric Hodgkin's disease. The Standorf experience. *J Clin Oncol* 1994;12:2160-6.
2. Oberlin O, Levenger G, Pacquement M. Low dose radiation therapy and reduce chemotherapy in childhood Hodgkin's disease. The experience of the French Society of Pediatric Oncology: *J Clin Oncol* 1992;10:1602-8.
3. Donalson SS, Link MP. Combined modality treatment with low dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;5:742-7.
4. Weiner MA, Leventhal BG, Marcus R et al. Intensive chemotherapy and low dose radiotherapy for the treatment of advance stage Hodgkin's disease in pediatric patients. A pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991;9:1594-8.
5. Fryer CJ, Hutchinson RJ, Krailo M et al. Efficacy and toxicity of 12 causes of ABVD chemotherapy followed by low-dose regional radiation in advanced Hodgkin's disease in children A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1990;8:1971-80.
6. Green DM, Gringell RL, Pearce J, Panahon AM, Ghoorah J. The effect of mediastinal irradiation on cardiac function of patient treated during childhood and adolescence for Hodgkin disease. *J Clin Oncol* 1987;5:239-45.
7. Mefferd JM, Donaldson SS, Link MP. Pediatric Hodgkin's disease. Pulmonary, cardiac and thyroid function following combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16:679-85.
8. Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, et al. Acute hyper sensitivity reactions to etoposido in a VEPA regimen for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1993;11:1080-4.
9. O'Brien ME, Pinkerton Cr, Kingston J, Mott M, Tait D et al. "VEEP" in children whit Hodgkin's disease-a regimen to decrease late sequels. *Br J Cancer* 1992;65:756-60.
10. Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966;26:1063-81.
11. Carbone PP, Kaplan HS, Hushoff K. Report of the Committee on Hodgkin's disease. Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
12. Jenkin RD, Chan H, Freedman M et al. Hodgkin's disease in children. Treatment results with MOPP and low dose extended field irradiation. *Cancer Treat Rep* 1982;66:949-59.
13. Vacchi V, Pileri S, Burnel R et al. Treatment of pediatric Hodgkin's disease tailored to stage mediastinal mass and age. *Cancer* 1994;72:2049-57.
14. Schellong G, Bramswig JH, Horning I. Treatment of Children with Hodgkin's disease. Results of the German Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 1972;35:73-6.
15. Canellos PG, Anderson JR, Katherine JP et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease whit MOPP/ABVD or MOPP alternating with ABVD. *N Eng J Med* 1992;327:1478-84.
16. Shellong G, Horning I, Schawarze EW et al. Risk factors adapted treatment of Hodgkin's lymphoma in childhood: Strategies and results of three consecutive multicenter studies in the federal Republic of Germany. Recent Results *Cancer Res* 1989;117:205-13.
17. Landmer-Parker J, Oberlin O, Pacquement H et al. Localized Hodgkin's disease chemotherapy regimen with VP16, Bleomycin Vinblastine and Prednisone, before low-dose radiation therapy. Results of the study by the French Society of Pediatric Oncology. Proceedings of the 3th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Koin 1995:188.

18. Wiener MA, Leventhal B, Breacher ML, et al. Randomized Study of intensive MOPP-ABVD with or without low-dose total-nodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, III and IV Hodgkin's disease in pediatric patients: A Pediatric Oncology group Study. *J Clin Oncol* 1997;15:2769-79.
19. Eghbali H. Phase II trial of EBVP (Epirubicin, Bleomycin, Vinblastine, Prednisone) in Hodgkin's disease. *Cancer Chemotherapy Pharmacol* 1985;14:23-5.
20. Zittoun R, Eghbali H, Audebert A, et al. Association d'Epirubicin, Bleomycin, Vinblastine et Prednisone (EBVP) avant Radiotherapie dans les stades localisés de la maladie de Hodgkin's. Essai de phase II. *Bull cancer* 1987;74:151-3.
21. Hoerni B, Orgerie MB, Eghbali H et al. Nouvelle association d'Epirubicin, Bleomycine, Vinblastine et Prednisone (EBVP II) avant Radiotherapie dans les stades localisés de maladi de Hodgkin. Essai de phase II. *Bull Cancer* 1988;75:789-92.
22. Mitrou PS, Klippstein T, Lautenschläger G. Etoposide and Epirubicin containing chemotherapy plus radiotherapy in treatment of early stages of Hodgkin's disease (HD). *Proc Soc Clin Oncol* 1992;11:328-31.
23. Peerboom P, Hassink E, Melker R. Thyroid function 10-18 years after mantle field irradiation for Hodgkin's disease. *Eur J of cancer* 1992;28:1716-8.
24. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid anormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 1981;47:2704-11.
25. Donaldson S, Hancock S. Second cancer after Hodgkin's disease in children. *Med* 1996;334:792-5.