

Intervalo libre de enfermedad y sobrevida en Linfoma de Hodgkin 1980-1985 1990-1995

Autores. Dr. Carlos Díaz Salas *, Dra. María del C. Barroso Alvarez **, Dr. Julio C. Marín Alvarez ***, Dr. José Ramón Díaz Martínez****

* Especialista de segundo grado en oncología, Servicio de Quimioterapia Clínica del INOR

** Especialista de segundo grado en Oncología, Investigador Titular. Jefe Departamento Clínico del INOR

*** Especialista de Primer grado en oncología, Servicio de quimioterapia clínica INOR

**** Especialista de segundo grado en Oncología, Investigador Axilar, Vicedirector Técnico INOR

Abstracto

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se incluyó los pacientes con diagnóstico de LH, inscritos en el INOR entre enero de 1980 y diciembre de 1985 y enero de 1990 y diciembre de 1995, conformándose 2 grupos de estudio (1y2).

Predominó la enfermedad significativamente en el sexo masculino (1.3:1). El subtipo histológico más frecuente encontrado fue la celularidad mixta (CM), 55%, seguido por la esclerosis nodular (EN) en el 32%. El estadio clínico III fue el más frecuente con 138 pacientes, (55%). El ILE más prolongado correspondió a los pacientes del grupo 2 a 15 y 10 años, también fue superior para aquellos que recibieron poli-quimioterapia (Pqt) con relación a los que solo recibieron Rtp. Los porcentajes superiores de SV se observaron en pacientes con subtipo PL, en estadios I y II con relación a los que tuvieron estadios avanzados, (III-IV). Las mayores cifras de SV se encontraron en aquellos cuyo tratamiento se basó en la combinación de Pqt y Rtp.

El ILE más prolongado correspondió a los pacientes del grupo 2, a los 5 y 10 años, a los pacientes con subtipo PL entre 30 y 69 años y cuyo tratamiento se basó en la combinación de Pqt \ Rtp.

Los porcentajes superiores de SV se observaron en los pacientes del grupo 2, 100% al año y 98% a 5 y 10 años.

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin.
Intervalo libre de enfermedad
Supervivencia

Abstract

A retrospective study was done on patients with a diagnosis of L.H. included in INOR between January 1980 and December 1985 and January 1990 and December 1995, making two groups of study (1 and 2)

The disease was not highly predominant in the male sex (1.3:1) The histological subtype most frequently found was mixed cellularity (CM) 55% Followed by nodular sclerosis in 32% the III clinical stage was most frequent in 138 patients 55% the longest ILE concerned patients in group 2 from 5 to ten years, it was also superior for those that received poli-quimotherapy in comparison with those that only received RTP the high percentage of S.V. were seen in patients with subtype P.L. in stage I and II in comparison to those who had advanced stages (III - IV) The highest numbers of SV were found in those whose treatment was based in the combination of PqT and RTP.

The Longest ILE belonged to the patients of group 2, at 5 years and 10 years, the patients with subtype PL between 30 and 69 years and whose treatment was based in the combination of PqT + RTP.

The highest percentage of SV were observed in the patients of group 2, 100% yearly and 98% in 5 years and 10 years.

Key words: Linfoma of Hodgkin
Interval free of disease
Survival

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) ha sido separado del resto de los linfomas, debido principalmente a la presencia de un tipo celular característico en su cuadro histopatológico, imprescindible para su diagnóstico, las células multinucleadas de Reed-Sternberg y sus variantes mononucleadas(1-3).

Correspondencia y separatas:

Dr. Carlos Díaz Salas
Servicio de Oncología
IONOR-LA HABANA-CUBA
Calle F y 29 Vedado. Plaza. Ciudad de La Habana - Cuba
Telf.: 55 2195
E mail: inorbib@infomed.sld.cu

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

El hecho de que estas células constituyen solo 1-10% del número total de células que se aprecian en los cortes histopatológicos, dificulta su clasificación, además, su origen aún no ha sido definido(1,-4).

Su etiología continua siendo un enigma y constituye un desafío definir su naturaleza y las relaciones complejas entre los aspectos genéticos, los factores ambientales y el sistema inmune de los paciente afectados (5, 6, 7, 8, 9,10).

Algunos principios actuales sobre diagnóstico y tratamiento en oncología fueron concebidos inicialmente para esta entidad.

Su tratamiento actual que depende fundamentalmente del estadio clínico y subtipo histológico, se basa en el empleo de radioterapia (Rtp), quimioterapia (Qtp), o la combinación de ambas, que permite la obtención de altos porcentajes de curación (3.7). Desdichadamente, el 20-30% de los pacientes fallan a obtener una remisión completa (RC) de la enfermedad y otros



20-30% recaen después de haber obtenido una primera RC. Estos pacientes, representan aproximadamente la mitad de todos aquellos que se presentan con enfermedad avanzada (Estadio III-IV) (8). Mientras la incidencia en el mundo de los Linfomas no Hodgkin (LNH), aumenta progresivamente, con un incremento de 3-4%, la incidencia del LH se mantiene estable (2,11). Se considera como una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 3x 100.000 habitantes. En Cuba los linfomas se encuentran entre las diez localizaciones más frecuentes de Cáncer, y según datos del Registro Nacional de Cáncer de Cuba (RNC), el LH representa el 1% de todas las neoplasias malignas del adulto. En 1996, el RNC reportó 262 nuevos casos de LH y 117 fallecidos (0.9% de las muertes por Cáncer) (12). Predomina en ambos sexos en el grupo de edades comprendidas entre 15 y 44 años (13), lo que refleja el impacto social de esta enfermedad, determinado, más que por el número de casos que se diagnostican cada año, por la edad en que con mayor frecuencia es diagnosticado.

El objetivo de esta investigación es conocer cual es el ILE y SV de los paciente en nuestro medio en dependencia de tratamiento empleado, así como demostrar otras variables que pudieran influenciarlos.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo en el cual se incluyó los pacientes con diagnóstico de LH, inscritos en el INOR entre enero de 1980 y diciembre de 1985 y enero de 1990 y diciembre de 1995, conformándose 2 grupos de estudio (1y2). Para la recolección de los datos se confeccionó una encuesta codificada.

Se consideraron como criterios de inclusión que los pacientes tuviesen diagnóstico confirmado histológicamente de LH y subtipos según la clasificación de Lukes y Butler de 1966 (14, 15, 16), pacientes mayores de 15 años de edad, de ambos sexos, estadios según la clasificación de Ann Arbor de 1971 y que no hubieran recibido tratamiento oncoespecífico antes de su inscripción en el INOR. Para la evolución de la respuesta al tratamiento se consideraron los criterios de evaluación de la OMS.

Para el análisis de los datos se empleó el método de SPSS-PC versión 8.0 para Window 95. Se realizó un análisis descriptivo a través de frecuencia y porcentaje en el caso de las variables cualitativas y a través de medias para las cuantitativas. Se buscó relaciones entre variables que se consideraron tener algún interés. Se realizó asimismo un análisis de supervivencia, estimándose la SV e ILE a través del método estadístico de Kaplan-Meir. Las curvas de SV se compararon utilizando la prueba de Log-Rank. Se entrecruzaron las variables más importantes, según frecuencias observadas en el análisis lineal.

El ILE determinó el tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta aparición de recaída o progresión de enfermedad en los casos que alcanzaron remisión completa con el tratamiento, se señaló en años. La SV determinó el tiempo transcurrido desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte del paciente o hasta la última fecha consignada en la historia clínica, y se señaló en años.

Resultados

Del total de 242 pacientes, 138 (57%), correspondieron al sexo masculino y 104 (43%), al femenino, sin demostrarse diferencia significativa. La mayor incidencia correspondió a los pacientes menores de 30 años con 74 (31%) en el grupo 1 y 41 (17%) en el grupo 2. Predominaron los pacientes en estadio III con 138 (55%), seguido por el estadio II en 51 para un 20.2%. El estadio IV, se demostró en 15 pacientes para un 6%. Los síntomas B fueron referidos por 68 pacientes (28%) y solo predominaron en los pacientes con estadio IV. La CM fue el subtipo más frecuente en 133 pacientes (55%), seguido por la EN en 78 (32%).

En relación al tratamiento, la Rtp sola se empleó en 115 pacientes (48%). Y se asoció a la Pqt en 80 (33%). En 40 pacientes (17%), se empleó Pqt como único tratamiento. El tratamiento combinado se usó más en los pacientes del grupo 2. La Rtp como única modalidad de tratamiento fue más empleada en pacientes en estadio I (25 de 38 pacientes), mientras que en el II se utilizó más la combinación de Qtp \ Rtp. En el estadio III no hubo predominio de tratamiento (50%Rtp vs 50% Pqt oPqt +Rtp).

De los 242 pacientes, 204 (84%) se evaluaron en remisión completa (RC). De los 204 pacientes evaluados en RC, 96 (48%) presentaron recaída. El mayor porcentaje de recaídas ocurrió entre los pacientes del grupo 1 con relación al 2 (30% vs 10%).

Intervalo libre de enfermedad (ILE):

El ILE global (Gráfico 1) de los pacientes incluidos en el estudio fue de 97%, 68% y 63% a 1,5 y 10 años. Al comparar el ILE entre ambos grupos, se observó que para el grupo 1 fue de 96%, 65% y 58% para el grupo 2 de 97%, 73% y 73% a 1,5 y 10 años y aunque no se alcanzaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico (Log-Rank2.37, P= 0.1237), si consideramos que las cifras son superiores para el grupo 2 a los 5 y 10 años.

De acuerdo al subtipo histológico encontramos que 87%, 81% y 81% de los pacientes con el subtipo PL se mantuvieron libres de recaída a 1, 5 y 10 años respectivamente. Para la EN fue de 96%, 66% y 66% en iguales períodos de tiempo. Los pacientes con CM tuvieron un ILE de 97%, 67% y 59% a 1, 5 y 10 años respectivamente y 7 de los 8 paciente con DL se mantuvieron libres de recaída a los 10 años. Aunque no se encontraron diferencias significativas en las curvas entre los resultados (Log-Rank2.04, P= 0.5635), los pacientes con PL tuvieron un ILE superior a los 5 y 10 años.

Al analizar las curvas del ILE relacionadas con el estadio clínico (Gráfico 2), llama la atención que para el estadio I la cifra es menor que para el estadio II, al que corresponden los valores más altos en todos los períodos de tiempo. Con excepción del primer año, entre los estadios I, II y III, las cifras son diferentes desde el punto de vista estadístico (Log-Rank 1.83, P - 0.6079), aunque las cifras inferiores corresponden al estadio IV (80%, 60%) a 1 y 5 años. El ILE a los 10 años es semejante para todos los estadios (60%).

Cuando analizamos el ILE relacionado con el tratamiento recibido, se observa que los pacientes que presentan un ILE más prolongado a los 5 y 10 años son los que recibieron tratamiento combinado de Rtp y Pqt (Log-Rank 11-10, P= 0.0112). Aunque

respectivamente (Gráfico 3). Al relacionar la SV con la edad se encuentra que en los pacientes de menos de 49 años, la SV es superior al compararlos con los pacientes de más de 50 años y que estas diferencias son más notables a los 5 y a los 10 años que durante el primer año.

De acuerdo con el subtipo histológico encontramos que 100%, 93% y 93% de los pacientes con el tipo PL se mantuvieron vivos a 1, a los 5 y 10 años respectivamente. Para los pacientes con EN fue de 98%, 90% y 83% en iguales periodos de tiempo.

Los pacientes con CM tuvieron una SV de 93%, 81% y 76% a 1, 5 y 10 años, mientras 7 de los 9 pacientes con DL están vivos a los 10 años (Log-Rank 3.30, P=0.3473). Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, los pacientes con PL tuvieron una SV superior a los 10 años (Gráfico 4), comparada con el resto de los subtipos histológicos.

Las curvas de supervivencia relacionadas con el estadio clínico (Gráfico 5), no mostraron diferencias entre el estadio I y el II (91% y 92%) a los 5 y 10 años y 91% y 8% en iguales períodos de tiempo, que son para el estadio II (84% y 77% a los 5 y 10 años).

Para el estadio IV todos los porcentajes de SV son menores que para el resto de los estadios 71%, 50% y 50% a 1, 5 y 10 años, diferencias que si se consideran significativas (Log-Rank 14.99, P=0.0018).

Las cifras de SV relacionadas con el tratamiento recibido mostraron que los pacientes que viven más tiempo (89% a los 10 años) recibieron tratamiento combinado de Pqt y Rtp (Log-Rank 4.49, P=0.2132). Los que recibieron el esquema alterno viven más tiempo con una SV de 100%, 93% y 93% a 1, a los 5 y a los 10 años.

Al comparar los 83 pacientes que recibieron Pqt contra 114 que no la recibieron, observamos que se mantienen vivos 83% vs 78% a los 10 años, cifras que no son significativas estadísticamente.

Discusión

Con los criterios actuales de tratamiento, un alto porcentaje de pacientes con LH se curan o viven muchos años. Hace 30 años este diagnóstico era fatal a corto plazo (17, 18, 19, 20).

En relación con la evaluación del ILE global las cifras superiores se obtuvieron en los pacientes del grupo 2, a 5 y a 10 años y fue de 73% y 73% y 73% respectivamente, aunque no fue estadísticamente diferente en relación con las del grupo 1 (68% y 58%) en iguales período de tiempo, esta diferencia se podría explicar por un mayor empleo de la Pqt en el grupo 2 en relación con el 1. El ILE también fue superior en el grupo de pacientes de 30-69 años y también entre los pacientes con subtipo PL, al cual también le correspondió los mayores porcentajes de SV a los 5 y 10 años. En cuanto al tratamiento, aquellos paciente que recibieron tratamiento combinado de Pqt-Rtp obtuvieron un ILE más prolongado a 5 y 10 años, sobre todo aquellos que recibieron el esquema alterno MOPP/ABVD. Todas estas cifras son comparables con lo reportado por la mayoría de autores (2, 10, 16, 21, 22, 23). Takénaka (24), en estudio fase II, para paciente con enfermedad en estadio avanzados, considera que el empleo de esquemas alternos es uno de los más efectivos acorde a los resultados que ofrece.

Sin dudas el indicador más importante para evaluar una

conducta o un tratamiento, es la SV de los pacientes. La SV global en este estudio fue de 84% y 80% a 5 y 10 años respectivamente, cifras que son comparables cuando analizamos los datos a 5 años pero que a 10 años son inferiores a lo reportado en estudio clínicos importantes (21).

Las SV obtenidas en estadios iniciales son de alrededor de 85% según reportan diferentes autores (25, 26), en nuestro estudio, la SV en los estadios I y II fueron de 91% y 92% a los 5 y a los 10 años para el estadio I, y de 91% y 86% para el II en iguales períodos de tiempo, lo que indica diferencias con lo señalado anteriormente. En cuanto al estadio III, esta fue de 84% y 11% a 5 y 10 años, lo que es superior a lo señalado por otros autores (24).

Cuando analizamos la SV relacionada con el tratamiento, se observa que los pacientes que viven más tiempo (89% a los 10 años). Son aquellos que recibieron tratamiento combinado de Pqt y Rtp, fundamentalmente aquellos que recibieron el esquema alterno MOPP/ABVD. Uno de los criterios más recientes en el manejo de los LH, fundamentalmente en estadios localizados entre los que se incluyen también, por demás, pacientes con estadio III-A, es reducir la intensidad del tratamiento con Rtp sobre todo en pacientes que tienen factores de buen pronóstico (18, 21, 27). Esta reducción de la extensión e intensidad del tratamiento radiante, implica su asociación con Pqt, con esquemas diferentes a los clásicos que se administran en más corto tiempo. Estos criterios, han sido establecidos por importantes grupos internacionales como la EORTC (28) y el grupo Alemán de Estudio del LH (29), y hasta el momento solo se refieren a pacientes con pronóstico favorable y no para aquellos pacientes considerados como de mal pronóstico (27, 28, 30, 31, 32, 33).

A nuestro entender, sería útil evaluar nuestros pacientes dentro de los índices pronósticos establecidos a la hora de seleccionar el tratamiento (34, 35), dado la posibilidad de recaída que fluctúa entre un 20-30%, aún aquellos que reciben quimioterapia tanto a altas dosis con trasplante de stem-cell (36), como tratamiento único o asociado a la Rtp (37, 38). Consideramos que en general nuestras curvas de SV deben mejorar, siendo para ello necesario realizar estudios prospectivos que tengan en cuenta todos aquellos factores que sin duda influyen directamente sobre la SV.

Conclusiones.

El ILE más prolongado correspondió a los pacientes del grupo 2 a 5 y 10 años. A los pacientes con subtipo PL, entre los 30 y 69 años, y aquellos pacientes que recibieron tratamiento combinado de Pqt y Rtp. El ILE también fue superior para los que recibieron Pqt, en relación con aquellos que solo reciben Rtp. El esquema alterno MOPP/ABVD proporcionó el ILE más prolongado.

Los porcentajes superiores de SV se observan en pacientes del grupo 2 (100%, 98% y 98% a 1, a 5 y 10 años). También fueron mayores para los pacientes con subtipo PL. Los pacientes en estadios I y II alcanzaron SV superiores que los pacientes en estadio III y IV. Los que recibieron tratamiento combinado de Pqt + Rtp alcanzaron cifras superiores.

Bibliografía

1. Kupperts R, Rajewsky K. The origin of Hodgkin and reed-sterberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol*



- 1998;16(47): 1-493.
2. De Vita Jr V T, Mauch P M, Harris N L. Hodgkin's disease. En: De Vita Jr V T, Hellman S, Rosenberg S A, 5 ed. *Cáncer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997; 2241-2283
 3. Rosenberg SA: principles of cancer management. *Biology therapy. Essential of molecular biology*. En: De Vita Jr V T, Hellman S, Rosenberg S A, 5 ed. *Cáncer principles and practice of oncology*. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997; 349-373.
 4. Cattoterti G, Cechova K: BCL-6 protein in express in germinal center B cells. *Blood* 1995; 86: 45-53.
 5. Weiss L M, Strickler J G, Warnke R A. Epstein Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 86-91
 6. Rabbits TH, Chromosomal translocation in human cells. *Nature* 1994; 372: 143-149
 7. Delabesse E, Macintyre E. Application a l'hematology maligne des techniques de biologie moleculaire. En: Macintyre E, 3th. Ed. *Encyclopedie medico chirurgical Lippicot, comp*, 1995; 13-58
 8. Canellos G P, Anderson J R, Propert K J et al. Chemotherapy of advance Hodgkin's disease with MOPP, ABVD or MOPP alternating with ABVD. *Engl J Med*; 1992; 327: 1478-1484.
 9. Piccard L J, Butcher E G. Physiology and molecular mechanism of lymphocyte homing. *Annal Review Inc* 1992; 27:561-567.
 10. Zier K, Gansbacher B, Salvatori S Prevention and abnormalities in signal trasduction of T cell in cancer: the promise of cytokine gene therapy. *Immunol today* 1996. 17(1): 39-45.
 11. Shipp M, Mauch P M, Harris N L. Non Hodgkin's lymphoma En De Vita Jr V T, Hellman S Rosenberg S A, 5 ed. *Cancer. Principles and practice of oncology*. Philadelphia Lippincott-Raven, 1997; 2165-2242.
 12. Registro Nacional de Cáncer, Cuba Trienio 1998, INOR.
 13. Rosenberg S A. Hodgkin's disease. En Calabressi P, Schein P, Rosenberg SA. *Medical Oncology*. New York. Macmillan, 1985; 457-502.
 14. Lukes R S, Butler J J. The pathology and nomenclature of hodgkin's disease. *Can Res* 1966; 26: 1063-1081
 15. Harris N L, Jaffe E S, Stein H. A revised European-American classification of lymphoid neoplasm: a proposal from the international lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84(5):1361-1392.
 16. Dichl V, Sextro M, franklin J. Clinical presentation, course and prognostic factors in lymphocyte predominant hodgkin's disease and lymphocyte rich classical hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 776-783.
 17. Hoppe R T, Rosenberg S A, Kaplan II S, Cox R S. Prognostic factors in pathologic stage IIIA hodgkin's disease. *Cancer* 1980; 46: 1240-1250.
 18. Tucker M A, Coleman C N, Cox R S. Risk of second cancer after treatment for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1998; 318: 76-81.
 19. Hancock S L, Hoppe R T. Long term complications of treatment and causes of mortality after Hodgkin's disease. *Semin Radiat Oncol* 1996; 6: 225-242.
 20. Viviani S, Santoro A, Ragni G. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP vs ABVD. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 601-605
 21. Horning S. Hodgkin's disease. En: Cavalli F, Ilansen II, Kaye SB, Dunitz M. 2ed *Textbook of medical oncology*. New Yor 2000; 461-472
 22. Loeffler M, Brosteanu O, Haenclever D: Meta-analysis of chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1998; 16: 818-829.
 23. Canellos G P, Anderson J R, Propect K J. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *Cancer* 1992; 327(1): 1478-1484.
 24. Takenaka T, MiKuni C, Miura A et al. Alternating combination chemotherapy C-MOPP and ABVD in clinical stage II-IV Hodgkin's disease: a multicenter phase II study (JCOG 8905). The Lymphoma Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30(3): 146-152.
 25. Mauch P, Tarbell N, Weinstain H. Stage IA and IIA supradiaphragmatic Hodgkin's disease: factors prognostic in surgically staged patients treated with mantle and paraaortic radiation. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1576-1580
 26. Tubiana M, Henry-Amar M, Van der Werr B. A multivariate analysis of prognostic in early stage of Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol phys* 1985; 11(5): 1962-1984
 27. Urba W J, Longo D L. Hodgkin's disease. *New Engl J of Med* 1992; 326(10): 678-687.
 28. Carde P, Noodijk E M, HagenbeeK A. Superiority of chemotherapy in combination with involved field irradiation over subtotal nodal irradiation in favorable clinical stage I-II Hodgkin's disease: the EORTC-GPMC H7F trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: 13-20.
 29. Tesch II, Diehl V, Lathan B. Moderate dose escalation for advanced stage Hodgkin's disease using the bleomycin, etoposide, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, and prednisone scheme and adjuvant radiotherapy: a study of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Blood* 1998; 92: 4560-4567
 30. Horning S J, Hoppe R T, Mason J. Permanent GI study for clinical stage I to IIA Hodgkin's disease: subtotal lymphoid irradiation versus vimblastine, methotrexate, and bleomycin chemotherapy and regional irradiation. *Clin Oncol* 1997; 15: 1736-1744.
 31. Horning S J, Chao N J, Negrin R S. Highdose therapy and autologus hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 899: 801-813.
 32. Kennedy B J, Loeb V, Peterson V. Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Medical and Pediatric Oncology* 1992; 20(2): 100-104.
 33. Mauch P, Godman T, Rosenthal S. Stage III Hodgkin's disease: improved survival with combined modality therapies as compared with radiation therapy alone. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1166-1171.
 34. Hoppe R T, Cox R S, Rosenberg S A. Prognostics in pathology stage III Hodgkin's disease. *Can Treat Rep* 1982; 66: 743-750.
 35. Botante B, Santoro A, Viviani S. Outcome of patients with

