

# La cirugía en el diagnóstico de la enfermedad de Hodgkin

Dr. Miguel Mate, Bres. Gladys Martínez de Lima y Fabio Lima y Dr. Julio C. Priario \*

De 150 casos de enfermedad de Hodgkin tratados en el Hospital de Clínicas entre 1967 y 1973, 72 fueron sometidos a laparotomía exploradora. De ellos, 35 (48.6 %) sufrieron una modificación en su estadio clínico, como consecuencia de los hallazgos operatorios. Se encontraron 24 bazo patológicos (33 %), 12 de ellos en pacientes sin esplenomegalia evidente, y adenopatías colonizadas no sospechadas clínicamente, en 18 casos (25 %). La laparotomía sistemática permite, pues, un mejor conocimiento de la enfermedad y la realización de un plan terapéutico más ajustado a su extensión real. La esplenectomía a su vez supone una reducción de los riesgos potenciales de la radioterapia para el riñón y la base pulmonar izquierda. La morbilidad fue del 11 % y la mortalidad del 1.3 % en la presente serie.

*Palabras clave (Key words, Mots clés) MEDLARS:* Hodgkin's disease/surgery.

La enfermedad de Hodgkin es una afección en estudio. En los últimos años varios hechos permitieron su mejor conocimiento y tratamiento, contribuyendo así a mejorar el pronóstico (17):

a) La reconocida capacidad curativa de la radioterapia de supervoltaje, condicionada a la aplicación de dosis suficientes en las áreas afectadas;

b) La eficacia indiscutible de la poliquimioterapia en controlar la evolución de la enfermedad: la regresión completa puede llegar hasta el 80 % de los casos (27); y

c) El aporte de la cirugía.

Troussseau en 1865 (39), luego Gowers, Reed (30) y Longscape (3) realizaron los primeros intentos de clasificar esta enfermedad. Desde entonces fueron múltiples los esfuerzos para determinar su exacta extensión lesional, ya que ello constituye premisa fundamental para su tratamiento y pronóstico (43).

En 1966 Lukes y Butler (19) describen la forma esclerosante nodular. Este trabajo coin-

*Unidad de Tratamiento de Leucemias y Linfomas; Clínica Quirúrgica "B" (Prof. Dr. Jorge Pradines) y Sección Radioterapia (Prof. Adj. Dr. Helmuth Kasdorf) del Departamento Clínico de Radiología (Prof. Adj. Dr. Héctor Pollo). Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Montevideo.*

cide con el reconocimiento de la importancia de la histopatología para establecer un pronóstico valedero de la enfermedad.

## MÉTODOS DE ESTUDIO

Exelby (8) sistematiza los procedimientos de evaluación de un paciente con enfermedad de Hodgkin de la siguiente manera:

- 1º) Examen clínico exhaustivo.
- 2º) Estudios de laboratorio (en particular el hemograma, funcional renal y hepático).
- 3º) Estudios radiológicos (de tórax, la urografía de excreción, un estudio panorámico del esqueleto; la linfografía que no obstante tener un margen de error de 20-25 % (31) es el estudio de mayor utilidad, y estudios vasculares contrastados: la cavografía como complemento de la anterior).
- 4º) Estudios radioisotópicos: centellografías esplénica, hepática y ósea. La realizada con Galio 67, que lleva a la fijación electiva del isótopo en los elementos del sistema retículo-endotelial, es un método aún en estudio (23).
- 5º) Estudios citológicos del material obtenido por punción biopsia ósea, ganglionar y hepática.
- 6º) Estudios inmunológicos.
- 7º) Biopsia ganglionar y estudio histopatológico consiguiente.
- 8º) Laparotomía exploradora.

## La laparotomía exploradora.

La clasificación actual de la enfermedad de Hodgkin, realizada en Ann Arbor en 1971 (5) es una modificación de la anterior estadiación de Rye. Para su elaboración Teillet, Boiron y Bernard (38) sugirieron tomar en consideración los siguientes elementos:

—el sitio de comienzo de la enfermedad; este dato permite diferenciar formas cervicales altas, mediastinales, retroperitonea-

Presentado a la Reunión Conjunta de la Sociedad de Cirugía del Uruguay y la Sociedad de Medicina de Rivera y Santa Ana, Rivera, el 8 de junio de 1974.

\* Asistente de Clínica Quirúrgica, Colaboradores no-médicos y Profesor Adjunto de Clínica Quirúrgica.

Dirección: Guayaquí 3085 ap. 602. Montevideo (Dr. Mate).

les y axilares, cada una de ellas con un patrón de diseminación linfática característica;

- la participación o no del bazo; y
- el síndrome general sea por sus síntomas clínicos o biológicos.

Se contempla así un doble aspecto: uno clínico y otro patomorfológico (patológico-lesional). Para establecer dicha clasificación se deben utilizar los datos aportados por todos y cada uno de los medios de evaluación anteriormente señalados (43). Rosenberg (31) estableció que el significado fisiopatológico de la afectación del bazo no es el de la colonización de un ganglio linfático más.

El empleo de la laparotomía con esplenectomía y el significado pronóstico de las localizaciones extralinfáticas intraabdominales de la enfermedad tuvieron papel preponderante en la confección de esta clasificación (9, 22).

La introducción de la cirugía como procedimiento de estudio reglado se debe al llamado "grupo de Stanford" (7, 9, 10, 14, 16, 40).

Con su empleo sistemático se demostró su importancia y valor. Las sucesivas publicaciones revelaron un elevado porcentaje de errores clínicos cuando se analizaban los resultados de la exploración abdominal y el estudio histopatológico consiguiente (1, 2, 6, 12, 14, 18, 26, 28, 32, 42).

La laparotomía exploradora en la enfermedad de Hodgkin es un paso fundamental, destinada a cuantificar y topografiar la extensión lesional subdiafragmática. Es el único medio de estudio que aporta la certeza absoluta de la existencia o no de un foco esplénico (31).

Los elementos de la evaluación clínica de un eventual toque hepático de la enfermedad tampoco son aceptables. Si bien es de una incidencia muy baja, es solamente la exploración quirúrgica que puede descartarlo (31). Es frecuente entonces que recién después de realizada se obtenga la "estadificación" definitiva del caso en estudio. En este sentido puede considerarse esta enfermedad como medicoquirúrgica.

La oportunidad de la intervención se plantea en dos situaciones diferentes: en pacientes sin tratamiento previo y en aquellos ya tratados, en empuje o por sospecha de extensión lesional subdiafragmática (4). Nosotros preferimos la primera eventualidad. Si bien la laparotomía tiene su importancia en ambas situaciones es naturalmente en la primera que debe plantearse como principio necesario e imprescindible para una correcta evaluación. Cuando se intervienen enfermos previamente tratados, la operación podrá atestiguar la eficacia del o de los procedimientos terapéuticos empleados: el estudio histopatológico demostrará si el bazo está esterilizado o presenta focos de actividad residual.

Contraindicamos la exploración quirúrgica en todos aquellos pacientes que se encuentran en el estadio IV de la enfermedad. Tampoco la realizaremos en sujetos añosos (mayores de 70 años), obesos o con taras cardiovasculares que representan un alto riesgo quirúrgico (33, 43).

Los elementos más importantes del preoperatorio, preparación del enfermo, anestesia y técnica quirúrgica ya fueron señalados en una publicación previa de uno de nosotros (25).

### La táctica quirúrgica.

Los gestos que se deberán cumplir siempre son:

a) *Una exploración minuciosa*, completa y pormenorizada de todo el abdomen: hígado, bazo, tubo digestivo y territorios ganglionares. Especial atención debe dispensarse a estos últimos, particularmente a las cadenas paraaórticas y laterocavas a nivel de las venas renales.

En efecto, a esta altura la linfografía no es documento valedero de una posible colonización linfática. Para el correcto abordaje del área señalada se debe incidir el peritoneo parietal posterior longitudinalmente en una extensión de 20-30 cms a la izquierda del ángulo de Treitz o a la derecha de la segunda porción duodenal levantando en block el duodeno-páncreas hacia la izquierda.

b) *La esplenectomía*. Ella se realiza adaptando la técnica al tamaño y consistencia de la víscera, así como a las condiciones del hilio. El abordaje por la retrocavidad, como lo señala Guzmán (11) permite una exploración más minuciosa de la cara posterior de estómago y de las vísceras vecinas (33). Obtenida la pieza deberá ser pesada en forma inmediata.

c) *Las biopsias ganglionares*. Si existe linfografía previa con territorios ganglionares sospechosos, se realiza a su nivel. Staib (33) y Mitchell (21) biopsian sistemáticamente todas las cadenas aun con ganglios macroscópicamente indemnes.

Mitchell (21) enfatiza la importancia de la biopsia de los grupos suprapancreáticos y mesentéricos. Considera conveniente además un estudio del material por congelación determinando así que efectivamente lo extirpado es tejido linfático.

Completa el procedimiento con un estudio radiológico del abdomen en la sala de operaciones para asegurar que se han biopsiado ganglios que la linfografía señalaba como comprometidos.

Finalizadas las maniobras exploratorias y de biopsia deben ligarse todos los canales linfáticos importantes que se hayan seccionado. Se evita así la linforrea y la formación de un linfocelo postoperatorio.

Nuestro criterio es el de realizar sistemáticamente la toma biopsica de todos los territorios ganglionares.

d) *La biopsia hepática*. Se reseca una cuña de ambos lóbulos. Se obtendrá además una muestra de tejido centrohepático por punción (33).

e) *La biopsia ósea*. Se realiza de preferencia por una pequeña contra-incisión sobre una de las crestas ilíacas.

f) *La ooforopexia.* Preserva la función ovárica en mujeres de edad genital activa. Su ubicación debe señalarse con clips metálicos (29, 40).

g) *El emplazamiento de clips metálicos* en todos aquellos territorios linfáticos que se confirman como patológicos y por tanto serán sometidos a radioterapia ulterior.

**CASUISTICA**

En el período comprendido entre 1967 y 1973 se trataron en el Hospital de Clínicas 150 pacientes con enfermedad de Hodgkin. Fueron sometidos a laparotomía exploradora en total 72.

—Total de pacientes .....	150	
—Total de laparotomías ...	72	(48 %)

De los pacientes intervenidos 35 sufrieron modificación en su estadificación previa.

—Total de laparotomías	72	
—Modificación del estadio	35	(48.6 %)

Esta cifra es moderadamente superior a la publicada por otros autores (16).

En las 72 laparotomías se comprobaron 24 bazos enfermos. De ellos doce correspondieron a pacientes sin esplenomegalia evidente (12/72: 16 %). El peso de la viscera patológica osciló entre los 120 y los 1.200 grs. En siete casos fue superior a los 180 grs, en dos fue inferior y se ignora el peso en tres casos.

—Total de laparotomías .....	72	
—Bazos enfermos sin esplenomegalias .....	12	(16 %)
—Bazos enfermos con esplenomegalias .....	12	(16 %)
—Total de bazos enfermos .....	24	(33 %)

Nuestra casuística con el 33 % del total de bazos confirmados como patológicos es porcentualmente similar a la de Staib (33) e inferior a las de Dorfman (6) y Host (11).

De los pacientes intervenidos quirúrgicamente se confirmó la existencia de adenopatías colonizadas por la enfermedad y no sospechadas clínicamente en 18 casos (18/72: 25 %). En 10 enfermos (10/18: 55.5 %) sin participación esplénica y en 8 (8/18: 45.5 %) también el bazo se encontraba afectado.

—Total de laparotomías .....	72	
—Adenopatías histológicamente(+)	10	(13.7 %)
—Adenopatías y bazo hist. (+) ...	8	(11.1 %)
—Total de adenopatías (+) .....	18	(25 %)

En tres pacientes la laparotomía constituyó el primer elemento diagnóstico de la enfermedad.

De todas las intervenciones realizadas existieron complicaciones atribuibles a la misma en ocho casos (8/72: 11%). Ellas fueron: complicaciones parietales en tres casos, anemia en dos; olvido quirúrgico en un caso, absceso subfrénico en un caso y trombosis venosa en los miembros inferiores en un caso.

Esta cifra es inferior a la de otros autores (33, 34).

Tuvimos una muerte postoperatoria (correspondiente al paciente del olvido de un cuerpo extraño), que representa un 1,3 %.

—Total de laparotomías .....	72	
—Total de complicaciones	8	(11 %)
—Muertes operatorias	1	(1.3 %)

**DISCUSION**

La exéresis del bazo enfermo significa:

a) Prevenir, al menos conceptualmente, el compromiso del hígado, que según algunos autores se afecta por vía portal (35, 36, 37, 38);

b) Reducir la dosis de radioterapia en hipocondrio izquierdo y por consiguiente sus potenciales riesgos para el riñón y la base pulmonar izquierdos (24); y

c) Reducir la masa neoplásica a destruir, favoreciendo así la acción de los diferentes agentes terapéuticos;

d) Mejorar la tolerancia del enfermo al tratamiento radiante, disminuir su depresión hemopoyética así como contribuir a una recuperación más rápida (33).

La esplenectomía tiene pues una importancia extraordinaria. Los críticos de la cirugía en la enfermedad de Hodgkin la objetan por los riesgos del procedimiento (20).

Se trata de una etapa diagnóstica más, y realizada con ese criterio, en las casuísticas de Kaplan (16), Veronesi (43) y Staib (33) no existe mortalidad operatoria. Agrega el primero de los autores que de modo alguno sus riesgos son comparables a los de la esplenectomía por hiperesplenismo. En la serie de Veronesi (43) en un 1.8 % de los casos la invasión ganglionar del hilio fue tan importante que impidió la ablación del bazo. Por no tener la intervención razón terapéutica, este autor evita toda maniobra quirúrgica que represente riesgo adicional.

Olivier (23) es más agresivo. Acepta la existencia de dificultades técnicas (en su serie ninguna derivó del tamaño del bazo enfermo) y prosigue con la esplenectomía. Refiere un caso en que completó la exéresis del bazo con la resección en block del ángulo cólico izquierdo y el establecimiento de una colostomía de necesidad.

Nuestro criterio no se ajusta a esta forma de proceder. Seguimos la orientación de Kaplan y Veronesi (16, 43).

A pesar de todas las precauciones señaladas, la cirugía en la enfermedad de Hodgkin no es totalmente inocua. La laparotomía es una intervención abdominal mayor y le caben todos sus riesgos potenciales: complicaciones anestésicas, respiratorias, parietales, así como la oclusión intestinal, pancreatitis y abscesos subfrénicos postoperatorios.

La esplenectomía determina una hiperplaqueosis con cifras que pueden superar el millón. Por esta razón la posibilidad de una anticoagulación profiláctica no puede ser totalmente desconocida (33).

Es más discutible la mayor tendencia a la infección. Las diferentes series (Staib y la del Hospital de Clínicas), no revelan una incidencia porcentualmente mayor.

La fiebre en el postoperatorio de estos pacientes no es rara. Sin embargo, no solamente es atribuible a la esplenectomía, y puede ser debida a la propia enfermedad de fondo, a una atelectasia y también debe aceptarse la hiperpirexia de causa desconocida (33).

La laparotomía con esplenectomía presenta algunas desventajas que deben valorarse:

—La extirpación de bazo indemnes podría no ser inocuo en pacientes que por la enfermedad tienen ya un déficit inmunológico (15, 20).

—No ofrece certeza absoluta sobre las distintas localizaciones abdominales. Pueden escaparse a la biopsia ganglios afectados, sobre todo en lesiones parcelares e insuficientes para determinar una adenomegalia franca (35).

—La estadificación hepática no puede considerarse totalmente suficiente por la muestra que se obtiene, ya que no es representativa de todo el órgano.

En la etapa actual de nuestros conocimientos la laparotomía con esplenectomía es sin embargo la única forma de prevenir una futura lesión esplénica en el curso de la enfermedad de Hodgkin. Esta llega hasta el 90% o más de los casos (41).

## CONCLUSIONES

La laparotomía en la enfermedad de Hodgkin es un método de estudio útil. Ello se demuestra por el alto porcentaje de pacientes que sufren cambio en su estadio clínico a consecuencia de la intervención.

La modificación del estadio significa un ajuste en la conducta. Se obtiene un plan terapéutico más preciso mejorando por consiguiente el pronóstico.

La realización sistemática de la laparotomía exploradora permite un mejor conocimiento anatomopatológico de la enfermedad. Se ponen en evidencia un alto porcentaje de casos de falsos negativos de participación del bazo.

La esplenectomía significa una reducción de los riesgos potenciales de la radioterapia para el riñón y base pulmonar izquierdos.

Por todos estos elementos consideramos que la cirugía debe integrar definitivamente los métodos de estudio fundamentales de la enfermedad de Hodgkin.

## RÉSUMÉ

### La chirurgie dans le diagnostic de la maladie de Hodgkin.

Sur 150 cas de maladie d'Hodgkin traités à l'Hôpital des Cliniques, entre 1967 et 1973, 72 furent soumis à la laparotomie exploratrice. 35 d'entre eux (48,6%) souffrirent d'une modification de leur stade clinique, comme conséquence de ce qui fut découvert au cours de l'exploration, dont 24 rates pathologiques (33%), douze d'entre elles chez des patients sans splénomégalie évidente, et des adénopathies colonisées cliniquement inapprouvées dans 18 cas (25%). La laparotomie systématique permet donc une meilleure connaissance de la maladie et l'exécution d'un plan thérapeutique mieux adapté à sa portée réelle. De son côté, la splénectomie

implique une réduction des risques potentiels de la radiothérapie du rein et de la base pulmonaire gauche. La morbidité fut de 11% et la mortalité de 1,3% dans la série considérée ici.

## SUMMARY

### Surgery in the diagnosis of Hodgkin's disease.

Out of 150 cases of Hodgkin's disease treated in the Hospital de Clinicas from 1967 to 1973, 72 were submitted to diagnostic laparotomy. Thirty five of them (48.6%) underwent modifications of their clinical staging as a consequence of surgical findings. Twenty four (33%) pathologic spleens were found; 12 of them corresponded to patients in whom enlargement of the spleen was not evident. In 18 cases (25%) lymph node involvement, which had not been clinically suspected, was found. Systematic laparotomy results then in a better knowledge of the disease and in therapeutic plans more adjusted to its actual extension. On the other hand, splenectomy means a reduce of the potential risks of a radiotherapy on the kidney and left pulmonary base. In the present series there was a morbidity of 11% and a mortality of 1.3%.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AISENBERGER AC, GOLDMAN JM, RAKER JW and WANG CC. Spleen involvement at the onset of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 74: 544, 1971.
2. AMIEL JL, LACOUR J, MARCHANT RG, GANIN J, LAMERLE M, PARMENTIER C, SCHLIENGER M, POUILLART P, NETTER G, TUBIANA M et MATHE G. 135 laparotomies et splénectomies pour la maladie de Hodgkin. *Bull Cancer* (Paris), 58: 167, 1971.
3. ANGLELIO E. The treatment of Hodgkin's disease. Recent results. *Cancer Res*, 28: 3, 1969.
4. BOUSQUET R, CHARLEUX H. Notre expérience de la laparotomie exploratrice avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin. *Chirurgie*, 99: 192, 1973.
5. CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSSHOF K, SMITHERS DW and TUBIANA M. Report of the Committee on Hodgkin's disease; staging classification. *Cancer Res*, 31: 1860, 1971.
6. DORFMAN RF. Relationship of histology to site in Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 31: 1786, 1971.
7. ENRIGHT LP, TRUEBLOOD HW and NELSEN TS. The surgical diagnosis of abdominal Hodgkin's disease. *Surg Gynecol Obstet*, 130: 853, 1970.
8. EXELBY PhR. Method of evaluating children with Hodgkin's disease. *C.A.*, 21: 95, 1971.
9. GLATSTEIN E, GUERNSEY JM, ROSENBERG SA and KAPLAN HS. The value of laparotomy and splenectomy in the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 24: 709, 1969.
10. GLATSTEIN E, TRUEBLOOD HW. Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease. *Radiology*, 97: 425, 1970.
11. GUZMAN P, BORGES F y PRIARIO JC. Esplenectomía en las grandes esplenomegalias. *Cir Urug*, 44: 178, 1974.
12. HOST H, ABRAHAMSEN AF, JORGENSEN OG. Laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. *Scand J Haematol*, 10: 327, 1973.
13. JELLIFFE AM, MILLET YL. Laparotomy and splenectomy as routine investigations on the staging of Hodgkin's disease before treatment. *Clin Radiol*, 21: 439, 1970.
14. KADIN ME, GLATSTEIN E. Clinico-pathologic study of 117 untreated patients subjected to laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 27: 1277, 1971.
15. KAPLAN HS. Comunicación personal (1971).
16. KAPLAN HS. Hodgkin's disease. Cambridge. Harvard University Press, 1971.
17. KASDORF H. Cirugía y enfermedad de Hodgkin. *Cir Urug*, 42: 354, 1972.

18. LOWENBRAUN S, RAMSEY H, SUTHERLAND J and SERPICK AA. Diagnostic laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 72: 655, 1970.
19. LUKES RJ and BUTLER JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 26: 1063, 1966.
20. MATA H, SICA MA, CAT JM y KASDORF H. Determinación de la extensión lesional en la enfermedad de Hodgkin. *Congreso Uruguayo de Medicina Interna*, 79, 33, 1971.
21. MITCHELL RI and PETERS MV. Lymph node biopsy during laparotomy for the staging of Hodgkin's disease. *Ann Surg*, 178: 698, 1973.
22. MUSSHOF K. Prognostic and therapeutic implications of staging in extranodal Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 31: 1814, 1971.
23. OLIVIER CI et RETTORI R. Laparotomie exploratrice et splénectomie dans la maladie de Hodgkin. A propos de 118 observations. *Chirurgie*, 99: 181, 1973.
24. PAGE V and GARDNER A. Physical and dosimetric aspects of the radiotherapy of malignant lymphomas. *Radiology*, 96: 609, 1970.
25. PRIARIO JC y MARTINEZ APEZTEGUIA JL. La laparotomía exploradora en la enfermedad de Hodgkin. *Cir Urug*, 42: 357, 1972.
26. PROSNITZ LR. Role of laparotomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease. *Cancer*, 20: 44, 1972.
27. PROTOCOLO 7311/VII-1973: Nuova polichemioterapia nella malattia di Hodgkin. Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori. Milano.
28. RAKOTOARIMANANA D, TRICOT H, DIEBOLD J, LAUGIER A, BERNADOU A, ZITTOUN R, LILSKI G et BOUSSER J. Intérêt de la laparotomie et splénectomie au cours de la maladie de Hodgkin. *Ann Med Interne* (Paris), 121: 269, 1970.
29. RAY GR, TRUEBLOOD HW, ENRIGHT LP. Oophorectomy: a mean of preserving ovarian function following pelvic megavoltage radiotherapy for Hodgkin's disease. *Radiology*, 96: 175, 1970.
30. REED DM. On the pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep*, 10: 133, 1902.
31. ROSENBERG SA. A critic of the value of laparotomy and splenectomy in the evaluation of patients with Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 31: 1737, 1971.
32. SICA MA, CAT JM, DE LOS SANTOS J, FONTAN W, DE STEFANI E, MATA H y KASDORF H. Utilidad de la laparotomía exploradora y esplenectomía en el plan terapéutico de la enfermedad de Hodgkin. *Rev Interam Radiol*, 1971.
33. STAIB I und KAISER D. Laparotomie und Splenektomie bei Lymphogranulomatose. Probleme und Ergebnisse. *Internist* (Berlin), 15: 79, 1974.
34. STRAWITZ JG, SOKAL JE, GRACE JT, MUKHTAR F and MOORE G. Surgical aspects of hypersplenism in lymphoma and leukemia. *Surg Gynecol Obstet*, 112: 89, 1961.
35. STRUM SB and RAPPAPORT H. Significance of lymphonode focal invasion in diagnosis and staging of Hodgkin's disease. *Cancer*, 25: 366, 1970.
36. STRUM SB, ALLEN LW and RAPPAPORT H. Vascular invasion in Hodgkin's disease; its relationship to involvement of the spleen and other extranodal sites. *Cancer*, 28: 1329, 1971.
37. SYMPOSIUM ON STAGING IN HODGKIN'S DISEASE. Ann Arbor, Michigan, April 22-28, 1971. *Cancer Res*, 31: 1707, 1971.
38. TEILLET F, BOIRON M and BERNARD J. A reappraisal of clinical and biological signs in staging of Hodgkin's disease. *Cancer Res*, 31: 1723, 1971.
39. TROUSSEAU AA. Lectures on clinical medicine. London. New Sydeham 1872. Citado por Peters MV: The need for a new clinical classification in Hodgkin's disease: Keynote address. *Cancer Res*, 31: 1713, 1971.
40. TRUEBLOOD HW, ENRIGHT LP, GORDON RR, KAPLAN H, NELSEN TS. Preservation of ovarian function in pelvic radiation for Hodgkin's disease. *Arch Surg*, 100: 236, 1970.
41. ULTMANN JE. Clinical features and diagnosis of Hodgkin's disease. *Cancer*, 19: 297, 1966.
42. VERONESI U, BONADONNA G, MUSUMECI R, PIZZETTI F, GENNARI L, BERETTA G e DE LENA M. Indicazioni e risultati preliminari della laparotomia diagnostica nei vari tipi di linfoma maligno. *Tumori*, 57: 425, 1971.
43. VERONESI U, BONADONNA G, MUSUMECI R, PIZZETTI F and GENNARI L. Diagnostic laparotomy with splenectomy in Hodgkin's disease and in the malignant lymphomas. Proceedings of the II Padua Seminar on Clinical Oncology. Milano. Piccin. 1972, pág. 137.