

11237
2ej
189



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE PEDIATRICO CON
DIAGNOSTICO DE LINFOMA. DETECCION DE COMPLICACIONES
SECUNDARIAS AL TRATAMIENTO. EXPERIENCIA DE 5 AÑOS.

T E S I S

Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P r e s e n t a

Dra. Ma. Esther Villalba Benitez

Asesor: Dra. Aurora Valdivia Medina
Jefe del Servicio de Oncología Pediatrica



ISSSTE
FALLA DE ORIGEN

1984 - 1985



Universidad Nacional
Autónoma de México

UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	
LINFOMA DE HODGKIN	3
Definición	3
Epidemiología	3
Etiología	3
Histopatología	4
Clasificación histológica	4
Cuadro clínico	4
Clasificación por estadios	6
Diagnóstico	7
Tratamiento	9
Pronóstico	12
Complicaciones	13
LINFOMA NO HODGKIN	16
Definición	16
Epidemiología	16
Etiología	17
Histopatología	18
Clasificación histológica	18
Cuadro clínico	20

Diagnóstico	21
Tratamiento	23
Pronóstico	25
COMPLICACIONES INHERENTES AL TRATAMIENTO	26
MATERIAL Y METODOS	29
RESULTADOS	31
Características de los pacientes con linfoma de Hodgkin	31
Características de los pacientes con linfoma no Hodgkin	36
RESULTADOS TOTALES	40
COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	43
BIBLIOGRAFIA	47

INTRODUCCION

Entre los procesos malignos, los linfomas ocupan un sitio muy importante, ya que en nuestro país, ocupan el segundo lugar en frecuencia, en la edad pediátrica.

Su alta malignidad y su temprana tendencia a la diseminación, obligan a los diferentes especialistas de la medicina a conocerlos.

Los linfomas, son padecimientos proliferativos malignos del sistema reticuloendotelial, que tienen como característica encontrarse a su inicio fuera de la médula ósea.

Son tres los métodos que con preponderancia se emplean en el tratamiento de este grupo de padecimientos: la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

Concientes de la agresividad que pueden representar estos padecimientos, la filosofía del Oncólogo Pediatra, es tratar de alcanzar la curación con el menor daño secundario posible.

Por tal motivo, el médico debe estar muy bien documentado en estos padecimientos, ya que en las etapas iniciales o tardías pueden presentarse complicaciones, cuya génesis está dada de acuerdo a la infiltración o compresión del tumor, que deben --

resolverse oportunamente.

La terapia exitosa del cáncer ha llevado a una mayor preocupación por los efectos adversos inmediatos y tardíos, particularmente en niños. Esto es verdad, especialmente en los linfomas, debido a que son potencialmente curables y la terapia óptima está por ser definida todavía.

Existe poca información sobre los efectos secundarios - - tardíos del tratamiento de los linfomas en niños. Siendo la finalidad de este estudio, proporcionar un mejor panorama de lo que sucede en nuestro medio, con las modalidades del tratamiento - - multidisciplinario.

Por lo que el objetivo de este trabajo, es aportar los resultados preliminares del seguimiento del manejo en los niños con linfoma. Comprobando o descartando en nuestro medio, lo descrito en la literatura mundial, sobre los efectos secundarios de la quimioterapia y/o radioterapia. Manejados en el Centro Hospitalario "20 de Noviembre" del ISSSTE, por el Servicio de Oncología Pediátrica, desde 1977 a 1982, así como los niños que se encuentran en remisión continua hasta 1983.

LINFOMA DE HODGKIN

DEFINICION

El linfoma de Hodgkin está caracterizado por adenopatía. - Está considerado que tiene origen unicéntrico con tendencia a la -
diseminación temprana y tiene extenciones predecibles a ganglios
contiguos. (19)

EPIDEMIOLOGIA

En la niñez el 60% se presenta en el sexo masculino, en -
una proporción de 2:1.

Raramente es visto antes de los 5 años de edad, después -
de la cual hay un incremento gradual en la incidencia, de los 9 a -
los 12 años, seguido de un incremento marcado a través de la ado-
lescencia, el cual persiste hasta los 30 años de vida. (13,16,19)

ETIOLOGIA

La causa es desconocida.

La incidencia está incrementada en pacientes con desórde-
nes inmunológicos, los cuales pueden ser:

a) Congénitos: como en los pacientes con ataxia telangiéc-
tasia, disgammaglobulinemia, etc.

b) Adquiridos: en pacientes que han recibido terapia inmu-

nosupresora, como en los pacientes transplantados o que son sometidos a radioterapia. (19,27)

HISTOPATOLOGIA

La arquitectura normal del ganglio desaparece y hay variantes en los grados de proliferación de linfocitos, eosinófilos, células reticulares, colágeno y tejido fibroso, pero la figura esencial es la presencia de células de Reed - Sternberg. (13,16,17,19,27)

Histológicamente el linfoma de Hodgkin se divide en cuatro grupos: (clasificación histológica de Rye)

1. - predominio de linfocitos
2. - esclerosis nodular
3. - celularidad mixta
4. - depleción de linfocitos (16)

Estos cuatro tipos histológicos reflejan el estatus inmunológico del paciente y puede ser una expresión de la respuesta del paciente; esto puede ser, por lo tanto, una base general para el pronóstico predecible.

CUADRO CLINICO

La adenopatía es la primera manifestación la que puede tener múltiples modalidades, como la afectación de un solo ganglio,

de varios ganglios y llegar a formar grandes conglomerados.

La adenopatía es de crecimiento lento, progresivo, indoloro, silencioso y de consistencia ahulada.

Los sitios con mayor frecuencia involucrados son las cadenas cervicales y de éstas, las más frecuentes son las del lado izquierdo, le siguen en orden de frecuencia los mediastinales, axilares, paraórticos e inguinales.

En etapas tempranas puede acompañarse de síntomas generales. Siendo de particular interés la fiebre, pérdua de peso, diaforésis profusa, prurito generalizado y síntomas generales: astenia, adinamia, hiporexia e incluso anorexia.

De particular importancia para la subclasificación ulterior por estadios son: la fiebre, pérdua de peso de más del 10%.

La gama de manifestaciones clínicas pueden ir de una simple adenopatía, hasta manifestaciones dadas por compresión del tumor, a veces tan complejas como insuficiencia cardiorrespiratoria, síndrome de vena cava superior, etc. (13,16,17,19,25,27)

CLASIFICACION POR ESTADIO (ANN ARBOR)

ESTADIO	DEFINICION
I	Enfermedad limitada a un ganglio o región ganglionar o por un solo órgano extralinfático o sitio por extensión directa (I _e), por arriba o abajo del diafragma.
II	Enfermedad que afecta más de una región ganglionar, pero se limita a un lado del diafragma o invasión localizada de un órgano extralinfático (II _e)
III	Invasión de una o más regiones ganglionares en ambos lados del diafragma y puede o no estar acompañado por una invasión localizada de un órgano extralinfático (III _e) e invasión del bazo (III _g)
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos (hígado, pulmón, pleura, piel, riñones, huesos, médula ósea, etc.)

Los estadios I al IV son subclasificados como a y b

a= asintomático

b= con síntomas generales (19,16)

DIAGNOSTICO

- 1.- Fundamentalmente se realiza mediante biopsia de ganglio.
- 2.- Historia clínica completa y con una exploración física cuidadosa y exhaustiva.
- 3.- Exámenes de laboratorio:
 - a) biometría hemática completa
 - b) química sanguínea
 - c) cobre sérico
 - d) deshidrogenasa láctica
 - e) fosfatasa alcalina
 - f) transaminasas
- 4.- Exámenes de gabinete:
 - a) radiografía de tórax PA y lateral
 - b) placa simple de abdomen
 - c) urografía excretora
 - d) serie ósea metastásica
 - e) linfografía
- 5.- Gamagrama hepático

Exámenes opcionales:

- 1.- Tomografías lineales**
- 2.- Tomografía axial computada, etc.**

A todo paciente con diagnóstico de linfoma de Hodgkin debe practicársele laparotomía exploradora con esplenectomía, con la finalidad de:

- 1.- Reestapificación**
- 2.- Esplenectomía (+)**
- 3.- Ooforopexia**
- 4.- Marcaje (16,19,20,30)**

(+) indicada solamente en niños mayores de 5 años de edad.

TRATAMIENTO

Los pacientes con linfoma de Hodgkin son tratados con radioterapia, quimioterapia o una combinación de ambas.

El uso de una terapia combinada, da como resultado un mejoramiento considerable en la supervivencia y en una buena tasa -- de curabilidad.

La radioterapia es un método efectivo de tratamiento en el linfoma de Hodgkin, por ser un tumor altamente radiosensible.

La dosis óptima de radioterapia es considerada de 3500 a - 4000 rads, dados en un rango de 1000-1100 rads por semana.

Tales dosis pueden administrarse con seguridad en pequeñas dosis a órganos vitales, tales como hígado pulmones y riñones. (17,19,29)

La radioterapia es aplicada a las áreas de enfermedad - - clínicamente evidente (campo afectado) y todas las estructuras - - contiguas a las cuales la enfermedad puede haberse extendido microscópicamente (campo extendido).

La radioterapia nodal total está proscrita en la edad pediátrica, siendo aún valdera en el adulto.

La tendencia actual en cuanto a la radioterapia en la edad pediátrica es irradiando áreas afectadas y cadenas vecinas. Siendo altamente deseable tratar las cadenas de ganglios en continuidad con tan pocos campos como sea posible. (12, 23, 26, 19, 20, 29, 31, 33)

QUIMIOTERAPIA

Para tener éxito con la quimioterapia en el linfoma de Hodgkin se requiere quimioterapia con múltiples drogas.

Con la utilización de una sola droga, la tasa de remisión completa está entre el 10 al 30%, mientras que la combinación de drogas (más de tres drogas) ha proporcionado tasas de remisión completa en el 70 al 80%.

La combinación más común de la quimioterapia es el esquema de MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbacin y prednisona).

Las otras combinaciones han sido útiles para el tratamiento de pacientes que han recaído o no han respondido al tratamiento con MOPP.

Recientemente la adición de bleomicina en dosis bajas a

MOOP ha mejorado la tasa de supervivencia. (12, 13, 16, 19, 20, 29, 31, 33)

TERAPIA DE MODALIDAD COMBINADA

La tendencia actual es que siendo un tumor altamente sensible a la radioterapia se continúa utilizando particularmente para estadios tempranos y subclasificados como (a), pero ante la evidencia de enfermedad avanzada o con síntomas (b), no hay duda que el tratamiento ideal es radioterapia más quimioterapia, para tratar de alcanzar la curación.

En cuanto a esta modalidad existe la llamada técnica en sandwich (quimioterapia + radioterapia + quimioterapia).
(12,13,16,19,20,29,31,32)

PRONOSTICO DEL LINFOMA DE HODGKIN

El linfoma de Hodgkin ya no es considerada como una enfermedad fatal.

En su lugar muchos pacientes pueden tener remisiones - - prolongadas, y es apropiado considerar una proporción considerable como curada.

La supervivencia por 5 años es alta para los estadios I, II y III, con una combinación terapéutica de quimioterapia y radioterapia la tasa de supervivencia de 5 años se considera como el 86% en el estadio I, 84% en el estadio II y 81% en el estadio III.

El pronóstico en el estadio IV continúa siendo pobre, siendo del 40% la supervivencia a 5 años.

El linfoma de Hodgkin no tiene un pronóstico peor en niños que en adultos.

La curva de supervivencia libre de recaída se aplana a - - los 10 años, cerca del 50% y ésto representa una estimación mínima de la tasa de cura permanente, la cual puede ser ahora obtenida en el linfoma de Hodgkin, para pacientes pediátricos tratados con combinaciones variadas de quimioterapia y radioterapia.

La sobrevivencia media es tambien alrededor de 10 años.

COMPLICACIONES

Tempranamente en el linfoma de Hodgkin hay una depresión de células mediadas (hipersensibilidad retardada), manifestada por una pérdida de reacción cutánea al PPD y al antígeno cáncida.

La deficiencia cualitativa o funcional de los linfocitos puede ser responsable para el agravamiento de la capacidad inmunológica retardada. Observada con mayor frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad y puede o no haber linfopenia.

Se ha observado una susceptibilidad incrementada de los pacientes, a una variedad de infecciones.

Las más comunes son las infecciones bacterianas usuales, pero hay también una alta incidencia de tuberculosis; infecciones raras por hongos tales como: histoplasmosis, criptococosis y aspergillosis y varias enfermedades virales, tales como herpes zoster, varicela, e infecciones por citomegalovirus, toxoplasmosis e infecciones por Pneumocystis carinii.(19)

La esplenectomía practicada con fines de Reetapificación -

en niños menores de 5 años de edad, está asociada a un 8% de incidencia de infecciones y después con un 4% de morbilidad; la mayoría de los gérmenes que causan las infecciones agudas son: el *Diplococo pneumoniae*, *Streptococos*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, que son sensibles a las penicilinas. La infección se puede desarrollar en cualquier tiempo desde los 8 días, - hasta los 3 años después de efectuada la esplenectomía. La profilaxis con penicilina y vacuna antineumocócica, juega un papel - - significativo para prevenir la morbilidad y mortalidad debida a infecciones en niños menores de 5 años con esplenectomía. (19)

La incidencia de leucemia aguda granulocítica en el linfoma de Hodgkin es 17:100,000 lo cual es 10 veces más que en la - población en general. El desarrollo de leucemia aguda durante el curso del linfoma de Hodgkin está probablemente relacionada con la radioterapia, se ha estimado que la leucemia inducida por radiación en esta condición está en el rango de 1:1000. Es también posible que la leucemia aguda sea parte de la historia natural del linfoma de Hodgkin y está siendo vista actualmente con mayor - - frecuencia, debido a la larga sobrevivencia asociada con la terapia más agresiva. Sin embargo este hecho, no se ha confirmado - aún, ya que existe la inquietud de que esta sea causada por el trau

tamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

El retraso en el crecimiento óseo es una de las complicaciones de la radioterapia. Esto es más observado en niños que reciben terapia durante las etapas de crecimiento rápido. (3,10,11, 19,29,32)

LINFOMA NO HODGKIN

DEFINICION

Este, compromete a un grupo de enfermedades, las cuales son tumores malignos primarios del sistema linforeticular.

En contraste con el linfoma de Hodgkin, la localización del linfoma no Hodgkin es rara y se presume que tiene origen multicéntrico. (19)

EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas no Hodgkin tienen una frecuencia en la población general de 0.5 a 1 por cada 100,000 habitantes. Estos tumores hacen el 4% del cáncer visto en niños. En la infancia se presentan 3 casos por cada 100,000 habitantes. La proporción de presentación entre el linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin es de 1:1.

El linfoma no Hodgkin puede ocurrir a cualquier edad, sobre todo hacia los extremos de la vida. El pico de mayor incidencia en la edad pediátrica se observa a los 4 años de edad. Es bien reconocida una predominancia masculina de 2.5:1 de los casos. (19,31)

No existe una predilección racial del linfoma no Hodgkin.

Sin embargo el linfoma no Hodgkin tipo Burkitt merece consideraciones especiales, debido a que es el único padecimiento neoplásico en el que se ha comprobado una relación directa con la raza y el lugar geográfico. (13)

ETIOLOGIA

Se ha estimado que la incidencia de enfermedad maligna -- en pacientes con desórdenes inmunodeficientes es cerca de 10,000 veces más, que el de la población en general de la misma edad.

La inmunodepresión iatrogénica también parece predisponer al desarrollo de neoplasias malignas del sistema linforreticular.

La exposición a la radiación también da como resultado -- una incidencia incrementada de linfoma en adición a la leucemia y otras enfermedades malignas.

La relación entre el tumor de Burkitt y el virus de Epstein Barr es indudable. Se ha encontrado que las células tumorales cultivadas poseen DNA de dicho virus. (13, 16, 17, 19).

HISTOPATOLOGIA

No hay una clasificación histológica universalmente acep-

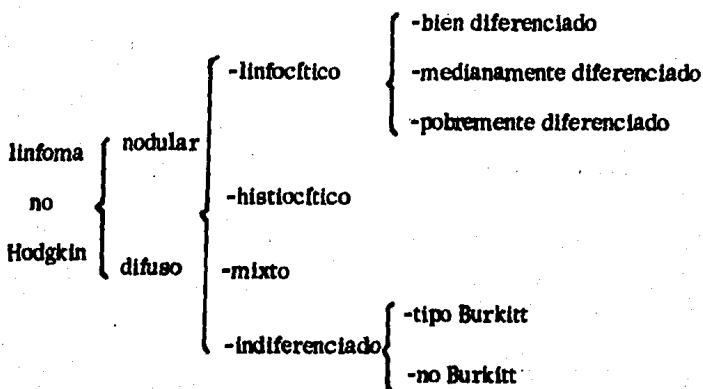
tada para el linfoma no Hodgkin en la niñez y esto hace que la comunicación entre los diferentes centros sea extremadamente difícil. (19)

La clasificación de Rappaport tiene sus limitaciones.

Los linfomas nodulares son raros durante este período de vida.

Más del 90% de los tumores se catalogan en la edad pediátrica, en las categorías de Rappaport, de difuso indiferenciado, -pobrementemente diferenciado o linfoma histiocítico difuso.

CLASIFICACION HISTOLOGICA SEGUN RAPPAPORT (1966)



(16,17)

A pesar que en Pediatría esta clasificación es adecuada en

nuestro medio, en el último simposium que se llevó a cabo por el Centro de Cancerología, se modificó por lo que en la actualidad - existen ya, 6 diferentes clasificaciones. (13,16,17,19,25,31)

Ultimamente la clasificación que se está utilizando en el Servicio de Patología de nuestro hospital, es la siguiente:

I. - De bajo grado de agresividad:

- de linfocitos pequeños
- de células pequeñas hendidas, nodular
- de células pequeñas hendidas y no hendidas (patrón -- mixto), nodular

II. - De agresividad intermedia:

- de células grandes, nodular
- de células pequeñas hendidas, difuso
- de células pequeñas y grandes (patrón mixto), difuso
- de células grandes, difuso

III. - De alto grado de agresividad:

- de células grandes, inmunoblastos
- linfoblástico
- de células pequeñas no hendidas
- misceláneos.

CUADRO CLINICO

Los síntomas que se presentan en el linfoma no Hodgkin dependen en gran medida del sitio y tamaño del tumor. Por esta razón la enfermedad puede presentarse de muchos modos, de ellos raros y pueden ocasionalmente presentar un dilema mayor de diagnóstico por sus manifestaciones diversas.

Los sitios más frecuentes de afectación incluyen: tumor abdominal, mediastinal y adenopatía.

Dentro de las modalidades de la enfermedad se pueden encontrar nódulos subcutáneos y primario de riñón.

La localización mediastinal se encuentra en fase blástica en un 16 hasta un 29% en el momento del diagnóstico; manifestándose como una leucemia linfoblástica aguda.

La gama de síndromes es variada: obstrucción intestinal o suboclusión, intususcepción, insuficiencia cardiorrespiratoria, síndrome de la vena cava superior, etc. Y debido a su temprana infiltración al sistema nervioso central se puede presentar como un síndrome de cráneo hipertensivo. (17,19).

CLASIFICACION POR ESTADIOS

La laparatomía para la clasificación no está indicada en niños con linfoma no Hodgkin, por la preponderancia del tipo de células, las cuales tienen la tendencia de infiltración sistémica temprana.

La clasificación por estadios tiende a desaparecer ya que es un padecimiento difuso desde un inicio y su tratamiento es sistémico.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio histopatológico de la lesión tumoral.

Es importante realizar biopsia de ganglio y si las condiciones del paciente lo permiten, se realizarán biopsias del tumor, cuando éste tenga una localización abdominal. (13, 16, 17, 19, 20, - 24, 25, 31)

No se justifica realizar toracotomía con fines diagnósticos cuando existe tumor mediastinal.

Es muy importante el estudio de médula ósea, dado que el diagnóstico se puede hacer hasta en un 15%. (19)

Es de vital importancia el estudio del LCR para detectar infiltración al SNC, dada su alta incidencia en etapas tempranas, siendo el 16 al 20%.

Existen diversos estudios paraclínicos que apoyan el diagnóstico y la extensión de la enfermedad. Los cuales se dividen en dos grupos: los de orden obligatorio y los de orden opcional.

ESTUDIOS OBLIGATORIOS

- 1.- biopsia de ganglio
- 2.- biometría hemática completa
- 3.- química sanguínea
- 4.- bilirrubinas
- 5.- fosfatasa alcalina
- 6.- ácido úrico
- 7.- determinación de albúmina y globulinas
- 8.- estudio de médula ósea
- 9.- estudios radiográficos

ESTUDIOS OPCIONALES

- 1.- tiempos de coagulación
- 2.- electroforesis de proteínas
- 3.- transaminasa glutámica pirúvica y oxalacética

- 4.- linfografía
- 5.- tomografía
- 6.- rastreo óseo
- 7.- gamagrafía de hígado y riñón
- 8.- cobre sérico
- 9.- laparotomía exploradora

(31)

TRATAMIENTO

Aunque el tratamiento del linfoma no Hodgkin no es uniforme, la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que la quimioterapia es el tratamiento de elección con drogas múltiples, entre las que se encuentran: la ciclofosfamida (CFA), vincristina (VCR), prednisona (PDN), adriamicina (ADRIAM), 6 mercaptopurina (6-MP), citocina arabinócido (ARA-C), methotrexate (MTX) etc.

Es aceptado que la radioterapia sola, a pesar del hecho de que las neoplasias aparecen a menudo localizadas al tiempo del diagnóstico, es incapaz de controlar esta enfermedad sin quimioterapia asociada.

Dada la alta incidencia de infiltración temprana al SNC todos los pacientes reciben quimioprofilaxis con methotrexate e hidrocortisona en forma intratecal.

El tratamiento con quimioterapia se divide en tres etapas:

1. - inducción
2. - consolidación
3. - mantenimiento

El tiempo de duración del tratamiento es de 24 a 36 meses.

La radioterapia continúa indicándose asociada a quimioterapia, especialmente en el histiocítico y en el tipo Burkitt.

Otra indicación de radioterapia lo es la infiltración a SNC, sumada al tratamiento intratecal. Recibiendo radioterapia a cráneo y raquis en dosis que oscilan entre 3000 a 5000 rads.

También se indica radioterapia cuando existe infiltración a testículo, no debiendo rebasar los 2000 rads.

La cirugía solo juega un papel importante en cuanto a la biopsia, pero puede ser considerada como tratamiento en pacientes con enfermedad diagnosticada tempranamente, con localización tumoral intestinal, en donde podrá ser factible la resección y/o en caso de obstrucción o invaginación, si existe necrosis de asas intestinales, o en caso repetitivo de obstrucción intestinal siempre asociada a quimioterapia.

El síndrome de la vena cava superior debe ser tratado como una urgencia médica con quimioterapia.

(11,12,13,16,17,19,21,25,29,31)

PRONOSTICO EN EL LINFOMA NO HODGKIN

El análisis de los factores pronósticos dependen del régimen terapéutico que ha sido administrado.

El factor más importante es la institución de un programa adecuado de quimioterapia y el lograr remisión completa en uno o dos meses.

Se considera de mal pronóstico: a la infiltración al SNC, - ya sea al inicio o en etapas tardías. La infiltración a la médula ósea ; el linfoma abdominal no resecable y la recaída a ganglios, también es de mal pronóstico.

La enfermedad localizada de cabeza y cuello tienen buen pronóstico.

En general se puede considerar que el pronóstico en el linfoma no Hodgkin en edad pediátrica; es de un 60% de curación - - cuando son tratados adecuadamente.

Al revisar la literatura con respecto a las complicacio- -

nes inherentes al tratamiento, encontramos que son las mismas - para cada uno de los tres grandes grupos de tratamiento que se -- utilizan en todas las enfermedades neoplásicas (cirugía, radiote-- rapia y quimioterapia); y que solo difieren en cuanto al tiempo de presentación por lo que se les ha dividido en tempranas y tardías.

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA CIRUGIA

- | | |
|------------------------|--------------------------|
| -hematomas | - cuerpos extraños |
| -seromas | - broncoaspiración |
| -infecciones | - neumonías |
| -dehiscencia de herida | -derrame pleural |
| -embolia grasa | - hemoperitoneo |
| -atelectasia | - distensión gástrica |
| -retención urinaria | - obstrucción intestinal |
-

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA CIRUGIA

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| - bridas | -cicatriz queloide |
| - cicatriz hipertrófica | -hernia postinsiccional |
-

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA RADIOTERAPIA

- | | |
|------------------|-------------------|
| - náuseas | - inmunosupresión |
| - vómitos | - radiodermatitis |
| - diarrea | - neumonitis |
| - alopecia | - carditis |
| - mielosupresión | - cistitis |
-

(20)

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA RADIOTERAPIA

- | | |
|---------------------------|---------------------------------------|
| - retardo del crecimiento | - osteoporosis |
| - escoliosis | - hidrocele |
| - necrosis del tejido | - segundas neoplasias
(sarcomas) |
-

(1,4,20,23)

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO COMBINADO (QT + RT)

- leucoencefalopatía
 - encefalopatía
-

(31)

Cabe mencionar que la radioterapia y quimioterapia asociadas pueden potencializar los efectos secundarios.

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA QUIMIOTERAPIA

- | | |
|-----------------------|---|
| - náuseas | - anemia |
| - vómitos | - trombocitopenia |
| - quemaduras locales | - hiperpigmentación piel |
| - embolia | - cambios de coloración
de uñas y encías |
| - hiporexia | - azospermia |
| - fiebre | - amenorrea |
| - diarrea | - constipación |
| - leucopenia | - arreflexia |
| - síndrome de Cushing | - cistitis hemorrágica |
| - ileo parálitico | - alopecia |
| - hiporreflexia | |
-

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA QUIMIOTERAPIA

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| - neumonitis intersticial | - fibrosis pulmonar |
| - disminución de la capacidad vital | - cirrosis hepática |
| - necrosis hepática | - arritmias |
| - cianosis | - insuficiencia cardiaca |
| - leucemia mieloblástica aguda | - esterilidad |
| - alteraciones cromosómicas | - colestasis |
-

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio retrospectivo, en el Centro Hospitalario " 20 de Noviembre" del ISSSTE de pacientes que se internaron en el Servicio de Oncología Pediátrica con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Comprendiendo un período desde 1977 a 1983, durante el cual se registraron 59 casos.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes menores de 15 años de edad, que se hospitalizaron en el período antes mencionado y con el diagnóstico de linfoma de Hodgkin y no Hodgkin.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no presentaron esta enfermedad, o que fueron mayores de 15 años de edad, o bien que se hayan salido del período ya establecido.

Se revisaron los expedientes, los cuales fueron seleccionados con los parámetros ya establecidos, tomando los datos claves para el estudio, para lo cual se usó una hoja de recolección de datos.

El objetivo es valorar el resultado del seguimiento del tratamiento multidisciplinario y la detección de secuelas y/o patologías secundarias al tratamiento.

Con los resultados obtenidos tendremos un panorama de lo que sucede en nuestro medio, lo que compararemos con lo escrito en la literatura mundial.

Llamamos buena evolución cuando los pacientes se encontraron en remisión continua, sin recaídas, libres de enfermedad.

Mala evolución, cuando no hubo respuesta al tratamiento o presentaron recaída, aún cuando ya hubieran entrado en remisión.

A continuación se mencionan las características de los grupos estudiados, separándolos por padecimientos (linfoma de Hodgkin y no Hodgkin). Para posteriormente reportar los resultados de los hallazgos debidos al tratamiento con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia; separándolos como complicaciones tempranas y tardías para cada tipo de tratamiento. En vista que las complicaciones por radioterapia o quimioterapia son los mismos al margen del diagnóstico de que se trata.

Las curvas de sobrevivencia se llevaron a cabo mediante las tablas actuariales.

Para finalmente analizar y/o comparar lo encontrado en nuestro medio con lo reportado en la literatura universal.

RESULTADOS

LINFOMA DE HODGKIN

De los 59 pacientes estudiados, 32 tenían diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

De los cuales 28 fueron del sexo masculino y 4 del sexo femenino.

Sus edades variaron de un año de edad hasta los 14 años de edad.

DISTRIBUCION POR EDADES

EDAD	No. DE PACIENTES	%
1 a 4 años	5	15.6
5 a 9 años	19	59.3
10 a 14 años	8	25.1
TOTAL	32	100

El promedio para la edad en el grupo total fué de 7.6 años.

El promedio de edad para mujeres fué de 7.2 años y para los hombres de 7.6 años.

El sitio primario más frecuente de presentación del tumor fué la adenopatía cervical izquierda.

DISTRIBUCION DEL SITIO PRIMARIO DE APARICION DEL TUMOR

SITIO	No. DE PACIENTES	%
- adenopatía cervical	26	81.2
- tumor de mediastino	7	21.8
- tumor abdominal	6	18.7
- adenopatía inguinal	1	3.1
- adenopatía axilar	2	6.2

En varios casos fué simultánea la aparición de adenopatía cervical con tumor en otros sitios de la economía.

TIPOS HISTOLOGICOS

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- predominio de linfocitos	4	12.5
- esclerosis nodular	4	12.5
- celularidad mixta	23	71.8
- depleción de linfocitos	1	3.2
TOTAL	32	100

A 25 pacientes (78.1%) se les practicó laparotomía exploradora con esplenectomía.

A los 32 pacientes se les practicó biopsia de ganglio - - (100%).

DISTRIBUCION POR ESTADIOS

ESTADIO	No. DE PACIENTES	%
Ia	1	3.2
Ib	2	6.2
IIa	3	9.3
IIIa	1	3.2
IIIb	11	34.3
IV	13	40.6
¿?	1	3.2
TOTAL	32	100

TRATAMIENTO RECIBIDO

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- RADIOTERAPIA	1	3.2
- QUIMIOTERAPIA	10	31.2
- COMBINADO	21	65.6
TOTAL	32	100

SITIOS DE RECAIDA

SITIO	No. DE PACIENTES	%
- pulmones	2	6.2
- huesos	2	6.2
- ganglios parat6rticos	1	3.1
- ganglios paravertebrales	1	3.1
- ganglios parahiliares	1	3.1
- piel	1	3.1
TOTAL	8	24.8

COMPLICACIONES

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- infecciones comunes	30	93.7
- varicela	5	15.6
- herpes z6ster	3	9.3
- septicemia (+)	1	3.1
- s6ndrome de vena cava superior	1	3.1

(+) por *Stafilococo aureus*

La sobrevivencia libre de enfermedad, para el total del grupo de pacientes con diagn6stico de linfoma de Hodgkin es del -

49%. (ver curva No. 1)

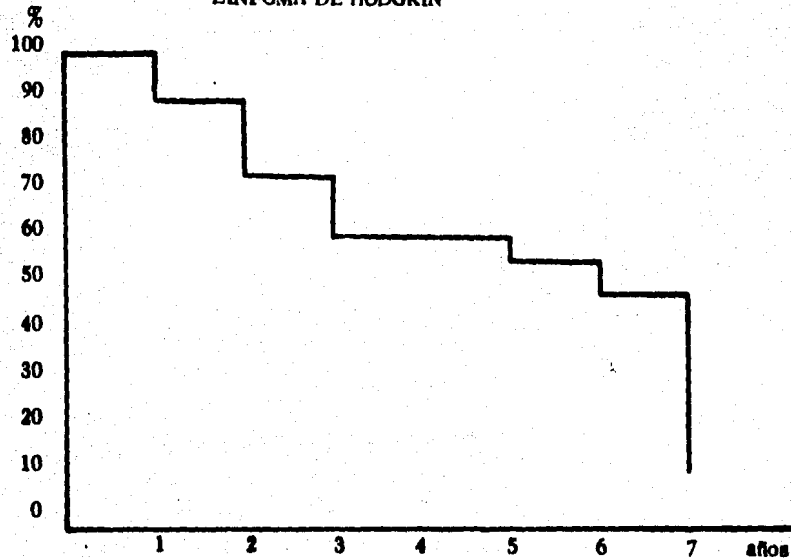
15 (46.8%) de los 32 pacientes estudiados se encuentran ac
tualmente sin tratamiento, y no han mostrado evidencia de recu-
rrencia, en un tiempo máximo de 7 años.

3 (9.4%) se encuentran en recaída, 13 (40.6%) fallecieron -
y uno se perdió.

El tiempo promedio de observación para todos los pacien-
tes sobrevivientes fué de 35 meses.

Curva No. 1

LINFOMA DE HODGKIN



LINFOMA NO HODGKIN

De los 59 pacientes estudiados, 27 tenían el diagnóstico de linfoma no Hodgkin.

De los cuales 17 fueron del sexo masculino y 10 del sexo femenino.

Sus edades variaron del año de edad a los 14 años de edad.

DISTRIBUCION POR EDADES

EDAD	No. DE PACIENTES	%
1 a 4 años	14	51.8
5 a 9 años	11	40.7
10 a 14 años	2	7.5
TOTAL	27	100

El promedio de edad para el grupo en total fué de 4.7 años.

La edad promedio para las mujeres fué de 5.1 años; y para hombres fué de 4.5 años.

El sitio más frecuente de aparición primaria del tumor, fué la presentación abdominal.

SITIO PRIMARIO DE APARICION DEL TUMOR

SITIO	No. DE PACIENTES	%
- tumor abdominal	17	59.3
- tumor mediastinal	4	14.8
- adenopatía	4	14.8
- tumor facial	1	3.7
- testículo	1	3.7
- nódulos subcutáneos	1	3.7
TOTAL	27	100

Histopatológicamente se clasificaron como sigue: 15 pacientes (55.5%) fueron: linfoma linfocítico pobremente diferenciado. 4 de los pacientes (14.8%), linfoma linfocítico bien diferenciado. 3 (11.1%) fueron linfoma indiferenciado tipo Burkitt. 2 (7.4%) linfoma histiocítico. Un paciente (3.7%) como linfoma indiferenciado tipo no Burkitt. Dos de los pacientes simplemente fueron denominados como linfoma no Hodgkin, ya que su cuadro clínico fué lo suficientemente sugestivo y no fué posible realizar estudios para diagnóstico de certeza, debido a las malas condiciones que presentaban a su ingreso.

A 15 de estos pacientes se les realizó laparatomía explora

dora, con fines de diagnóstico (biopsia).

A 9 pacientes se les practicó biopsia de ganglio. Uno fué -
diagnosticado por biopsia de piel.

TRATAMIENTO RECIBIDO

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- radioterapia	1	3.7
- quimioterapia	8	29.7
- combinado	18	66.6
TOTAL	27	100

SITIOS DE RECAIDA

SITIO	No. DE PACIENTES	%
- sistema nervioso central	7	25.2
- huesos	2	7.4
- gónadas	1	3.7
- piel	1	3.7
TOTAL	11	40

COMPLICACIONES

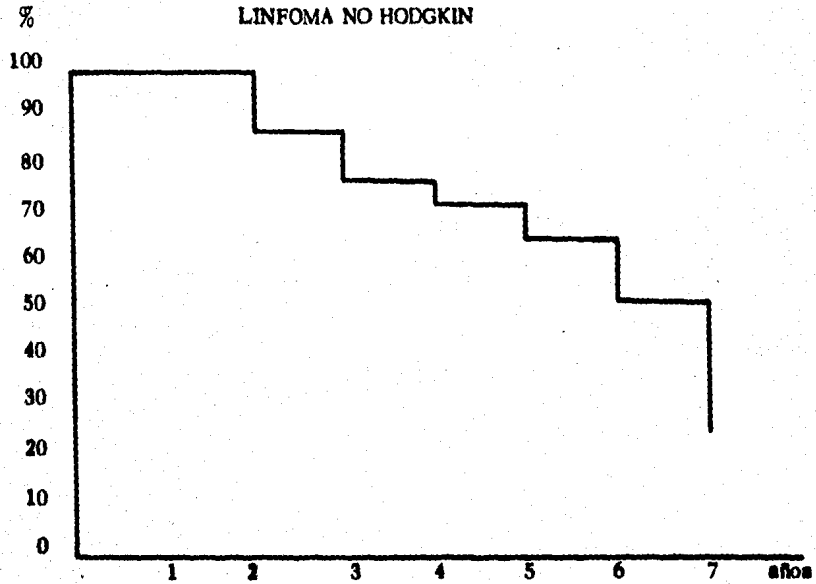
TIPO	No. DE PACIENTES	%
- infecciones comunes	26	96
- varicela	13	48.1
- obstrucción intestinal	3	11.1
- derrames	4	14
- herpes zóster	2	7.4

La supervivencia actuarial libre de enfermedad, para el total del grupo es del 53% para los linfomas no Hodgkin. (ver curva No. 2)

11 de los 27 pacientes estudiados están fuera de terapia y no han mostrado evidencia de recurrencia, en un máximo de 7 años. 5 se encuentran en recaída, 10 pacientes fallecieron y uno se perdió.

El tiempo promedio de observación para todos los sobrevivientes fué de 25.9 meses.

Curva No. 2



COMPLICACIONES INHERENTES AL TRATAMIENTO

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA CIRUGIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- obstrucción intestinal	6	10.1
- cuerpo extraño	1	1.6
TOTAL	7	11.7

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA CIRUGIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- cicatriz hipertrófica	13	22
- bridas	5	8.4
- cicatriz queloides	2	3.3
- hernia postinsuncional	1	1.6
TOTAL	21	35.3

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA RADIOTERAPIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- náuseas	41	69.4
- vómitos	41	69.4
- alopecia	41	69.4
- hiporexia	41	69.4
- radiodermatitis	22	37.2
- diarrea	15	25.4

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA RADIOTERAPIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- retardo del crecimiento	8	13.5
- escoliosis	1	1.6
- osteoporosis	1	1.6
- hipotrofia de maxilar superior	1	1.6

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA COMBINADA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- Leucoencefalopatía	1	1.6

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA QUIMIOTERAPIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- náuseas	54	91.5
- vómitos	54	91.5
- hiporexia	54	91.5
- fiebre	54	91.5
- alopecia	54	91.5
- hiperpigmentación piel	54	91.5
- cambio de coloración de uñas y encías	54	91.5
-leucopenia	54	91.5
- flebitis	30	50.8
- diarrea	15	25.5
- anorexia	13	22
- quemaduras locales	9	15.2
- síndrome de Cushing	3	5

COMPLICACIONES TARDIAS DE LA QUIMIOTERAPIA

TIPO	No. DE PACIENTES	%
- cistitis (&)	8	13.5
- insuficiencia cardíaca (°)	6	10.1
- fibrosis pulmonar (*)	3	5
TOTAL	17	28.6

ciclofosfamida (&), adriamicina (°), bleomicina (*).

COMENTARIOS Y CONCLUSIONES

Aunque la muestra de este estudio es pequeña, las complicaciones encontradas no difieren mucho de lo reportado por otros autores. Uno de los aspectos más importantes y que más se han estudiado, es el relacionado con las infecciones; se reporta en la literatura mundial la alta incidencia de éstas con las neoplasias (13,16,17,19,20,25). En nuestro estudio este hecho se confirma, encontrando que las infecciones de vías aéreas superiores son las más frecuentes (94.9%), siguiendo en frecuencia la varicela (30.5%), herpes zóster (8.4%) y por Pneumocistis carinii (3.3%).

Con respecto a la cirugía se obtuvieron pocas complicaciones, siendo las complicaciones tempranas, la obstrucción intestinal en un 10% y un solo caso de cuerpo extraño; en las tardías, la más frecuente fué la cicatriz hipertrófica (22%) atribuyéndosele al factor racial y bridas en un 8.4%.

Con el tratamiento con radioterapia se encontró que las complicaciones tempranas y tardías son las mismas a lo reportado. Sin embargo cabe mencionar que Peter Mauch encontró como complicación tardía de gran importancia el retardo del crecimiento, en pacientes que recibieron irradiación nodal total. En nuestro grupo de pacientes 8 lo presentaron, representando el 13.5%.

probablemente el número de casos es pequeño ya que la irradiación nodal total en la actualidad está proscrita en los niños.

En nuestro grupo de pacientes se detectaron también como complicaciones tardías de radioterapia: un caso de escoliosis, - uno de osteoporosis y uno de hipotrofia de maxilar inferior, donde el campo de irradiación fué más amplio de lo requerido.

Con lo que respecta al tratamiento con quimioterapia se encuentra, que las complicaciones tanto tempranas como tardías, que se presentaron en nuestros pacientes son las mismas que las reportadas en la literatura (13, 17, 19, 20, 25, 31)

Aunque en la literatura se menciona que la leucoencefalopatía es una complicación frecuente en la modalidad de tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia al SNC, en nuestro grupo solo encontramos un caso.

Otro aspecto importante es el relacionado a la incidencia de la leucemia aguda (granulocítica, mieloblástica o monocítica), en estos pacientes (23, 31, 32, 35), en nuestro grupo no se encontró este problema, posiblemente esto se deba a que el grupo de estudio es pequeño y el seguimiento corto de los pacientes. Ya que se reporta en la literatura que la incidencia de leucemia, se

presenta a partir de los 7 años de sobrevida y que va aumentando paralelamente.

En cuanto a complicaciones inherentes al tratamiento y los resultados de sobrevivencia son iguales a lo reportado por otros autores. Y de hecho era lo esperado ya que estos pacientes han sido manejados hasta la actualidad con los mismos protocolos de tratamiento utilizados en los grandes Centros de Oncología Pediátrica.

En vista de que este es un reporte preliminar y queda abierto a un seguimiento posterior, se sugiere que todo paciente que reciba cualquiera de los tres tipos de tratamiento, que se llevan a cabo en la actualidad para el cáncer, debe incluirse en sus protocolos de diagnóstico y tratamiento, los siguientes puntos:

1. diagnóstico de certeza
2. edad
3. somatometría
4. valoración psicométrica
5. estudio fotográfico
6. cariotipo
7. registro de iatrogenias

Se considera que los puntos antes mencionados, deberán -

practicarse al inicio del tratamiento, al término del mismo y durante el control posterior.

Sin embargo como ya se mencionó este estudio debe ser continuado y tomar muy en cuenta que estas enfermedades son potencialmente curables, y debemos proporcionar a nuestros pacientes una calidad de vida óptima.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Andrieu Jean M., MD, et al, Chemotherapy - Radiotherapy - - association in Hodgkin's disease, Clinical stages IA, IIA, - - Cancer, 1980, 46:2126-2130.
- 2.- Andrieu J.M., et al, Chemotherapy - Radiotherapy versus Chemotherapy in Hodgkin's disease with bone marrow involvement, Acta Haemat, 1981, 66:217-225.
- 3.- Barrett A., et al., The long-term outlook for children treated for Non-Hodgkin's lymphomas, Cancer, 1981, 44:872-877.
- 4.- Chapter, Hodgkin's disease and Non Hodgkin's lymphoma, Oncology 1983, 338-358.
- 5.- Coltman Charles A., Jr., and Dennis O. Dixon, Second malignancies complicating Hodgkin's disease: A Southwest Oncology group 10 year followup, Cancer treat Rep, 1982, 66:1023-1033.
- 6.- Cunningham James, et al., Long-term complications of MOPP Chemotherapy in patients with Hodgkin's disease, Cancer Treat Rep, 1982, 66:1015-1022.
- 7.- Derek Jenkin, et al., Hodgkin's disease in children: treatment - results with MOPP and low-dose, extended-field irradiation, - Cancer Treat Rep, 1982, 66:949-959
- 8.- Derek T.J. and Martin P. Berry, Hodgkin's disease in children seminars In Oncology, 1980, Vol. 7, No. 2, (june), 202-209.
- 9.- Duque-Hammershaimb Luz, et al., LSA₂-L₂ protocol treatment of stage IV Non-Hodgkin's Lymphoma in Children with - - partial and extensive bone marrow involvement, Cancer, 1983 52:39-43.
- 10.- Gasparini Marco, et al., Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma, Cancer, 1981, 48: 1500-1512.
- 11.- Grinwald Hans W., MA FACP, et al., Acute Myeloid Leukemia following treatment of Hodgkin's disease, a review, Cancer, - - 1982 50:676-679

- 12.- Goodman y Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica, sexta edición, 1982, págs. 1244-1275.
- 13.- Harrison, Principles of Internal Medicine, Lymphomas, 1979. págs. 1635-1646.
- 14.- Hunter M.C.H., et al., Oophoropexy and ovarian function -- in the treatment of Hodgkin's disease, Clinical Radiology, - - 1980 31:21-26.
- 15.- Jacobson, R.J., et al., Hodgkin's disease in South African -- Children, S.A. Medical Journal, 31 Janury, 1981, 133-135.
- 16.- Kempe, Diagnóstico y tratamiento pediátrico, 1983,
- 17.- Konrad Patricia MD, Hodgkin's disease and Non-Hodgkin's - lymphoma, Pediatric Oncology, 1978, 39-55.
- 18.- Kretzschmar, P. Gutjahr and J. Kutzner, Studies before and after CNS treatment for acute Lymphoblastic Leukemia and -- Malignant Non- Hodgkin's Lymphoma in Childhood, Neurora-- diology, 1980, 20 173-180.
- 19.- Lanzkowky Philip, Pediatric Hematology - Oncology, 1983, -- 338-348.
- 20.- Lieberman, Progresos recientes en Oncología, 1978, 129-237
- 21.- Lobo-Snahuja Fco. y Cols., Características epidemiológi-- cas y avances en el tratamiento del Linfoma no Hodgkin pediá trico en Costa Rica, Boletín Médico del Hospital Infantil de -- México, Vol. 41, No. 12, Febrero 1984, 102-107.
- 22.- Lowery Gayla S., MD, et al., Results of Radiotherapy for -- stage I and II Hodgkin's disease, Southern Medical Journal, - June 1982, Vol. 75, No. 6, 671-673.
- 23.- Mauch Peter M., MD, et al., An evaluation of long-term sur-- vival and treatment complications in children with Hodgkins' disease, Cancer, 1983, 53: 925-932.
- 24.- Murphy, El linfoma, La Prensa Médica Mexicana, 1964.

23. - Nelson, *Journal of Pediatrics*, 1977, 91, 111-114.
24. - Fowler, D.M., et al., *Journal of Pediatrics*, 1977, 91, 111-114.
25. - Robbins, *Journal of Pediatrics*, 1977, 91, 111-114.
26. - Rosen, Judith G., et al., *Pediatric significance of nodular lymphoma in childhood Hodgkin's disease*, *Cancer* 1981, 47: 522-528.
27. - Schechter, *Translacion del Lincoma de Hodgkin y Linfoma de Hodgkin*, *Climas Médicos de Nueva América (Revista Médica)* 1975, 327-335.
28. - Sullivan M.R., et al., *Intergroup Hodgkin's disease in children study of stages I and II: A preliminary report*, *Cancer Treatment reports*, 1982, Vol. 66, No. 4, April, 937-947.
29. - Sutow, Wataruw, *Clinical Pediatric Oncology*, Third edition, 1984, Chapter 19, 416-495.
30. - Tan Charlotte, M.D, et al., *Hodgkin's disease in children - results of management between 1970-1981*, *Cancer*, 1983, 51: 1720.
31. - Timothy Adrian R., et al., *The management of stage III Hodgkin's disease*, *Radiation Oncology-Biology-Physics*, February 1980, Vol. 6., No. 2, 135-141.
32. - Valagussa P., et al., *Second malignancies in Hodgkin's disease. A complication of certain forms of treatment*, *British Medical Journal*, 26, January 1980, 216-219.
33. - Williams Judith MD, et al, *Long-term results of treatment of children and adolescents with Hodgkin's disease*, *Cancer*, 1980, 46: 2123-2125.
34. - Wollner Norma MD, et al., *Improved prognosis in Children with intra-abdominal Non-Hodgkin's Lymphoma following LSA₂ L₂ protocol chemotherapy*, *Cancer*, 1980, 45:3034-3039.

37. - Young H. Kim, MD and Juan V. Fayos, MD, Irradiation in the the treatment of Hodgkin's disease: a folow-up report, Radiology, 1981, 139:479-483.