

11237

175

FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

# "LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS"

CARACTERISTICAS CLINICAS, SOBREVIDA Y FACTORES  
PRONOSTICO  
DE PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE

**PEDIATRIA MEDICA**



FACULTAD DE MEDICINA  
Sec. de Serv. Escolares

P R E S E N T A :

**DRA. OLIVIA SANCHEZ SANCHEZ**

BOIC. 5 2000

Unidad de Servicios Escolares  
MMMM de (Postgrado)

ASESOR: DR. FERNANDO CERECEDO DIAZ  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER.

SINODAL: DR. ENRIQUE LOPEZ AGUILAR  
DR. ENRIQUE RENDON  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

JUN. 23 1999  
DEPTO. DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

MEXICO, D.F.

JUNIO 2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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 esta 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.

## RECONOCIMIENTO

A mi asesor epidemiológico de tesis, Dr. Miguel  
Angel Villasis Keever, por su apoyo y dirección  
en la elaboración del presente trabajo.

## AGRADECIMIENTOS

*Señor:*

*Gracias, porque a la luz de tú Espíritu  
comprendo que eres la verdad, el amor,  
la bondad.*

*Que tú conoces mi corazón  
y conoces mis heridas de mi historia.  
Tú conoces todo lo que he querido hacer  
y no he hecho.*

*Conoces mis limitaciones, errores y mi pecado,  
traumas y complejos de mi vida.*

*Y por ello mismo, tú has sanado mi corazón, mi  
alma, mi ser, llenandome de amor, paz, paciencia y  
tolerancia así como comprensión.*

*Gracias, Padre mío, por permitirme ser un instrumento  
de tú ser, al remover mi fe y mi confianza en mi misma  
a cada momento y continuar con el camino que me has  
señalado en el mundo de los niños, a quienes amo y respeto.*

*Me haz enseñado a ver y admirar tú grandeza através de  
mis padres, quienes con su esfuerzo, fortaleza y amor me  
han hecho ver que la grandeza de los actos se encuentra  
en la manera de realizarlos, con amor y dedicación, disfrutando  
lo que hacemos y compartiendo la felicidad que nos da ello.*

*Gracias, por permitirme tener junto a mí a seres (hermanos,  
amigos, compañeros y Doctores que han sido un ejemplo para  
mi) que han hecho que mi vida sea más ligera y afortunada, al  
darme su apoyo y mantener su confianza en mí en todos los  
momentos.*

*Gracias, por permitirme conocer a una persona que ha sido muy  
especial en mi vida, ya que ha sido parte de la luz que tú me has  
dado, al permanecer conmigo en cada momento, con su paciencia,  
comprensión, amor y sobre todo el haber aprendido juntos que TU  
estas con nosotros: lo amo y lo respeto, Jav.*

# INDICE

GENERALIDADES.....	2
EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA.....	3
HISTOPATOLOGIA E INMUNOFENOTIPO.....	3
CLASIFICACIONES HISTOLOGICAS E INMUNOLOGICAS.....	4
PRESENTACION CLINICA.....	7
DIAGNOSTICO.....	8
FACTORES PRONOSTICO.....	9
TRATAMIENTO.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	15
JUSTIFICACION.....	16
DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	17
MATERIAL Y METODO.....	19
RESULTADOS.....	21
DISCUSION.....	24
CONCLUSIONES.....	27
BIBLIOGRAFIA.....	29
GRAFICAS, CUADROS Y TABLAS.....	34

## Antecedentes.

Los linfomas en pediatría corresponden a un grupo heterogéneo de enfermedades malignas del sistema inmune y del aparato reticuloendotelial. Se caracterizan por presentar una evolución aguda y, menos frecuente subaguda, con invasión a médula ósea cuando se hace el diagnóstico hasta en el 50% de los casos<sup>1-3</sup>.

A nivel mundial son el tercer grupo más común de las neoplasias en niños y adolescentes menores de 15 años; en México ocupan el 2º lugar el linfoma no Hodgkin (LNH) junto con la enfermedad de Hodgkin, después de la Leucemia Aguda. Constituyendo el 17.6% de todos los cánceres de reciente diagnóstico en la infancia; y el 8.6 % representado por el tipo no Hodgkin<sup>1-4</sup>.

Según el Programa SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) del Instituto Nacional de Cancerología en E.U. la incidencia anual promedio de Linfomas en niños blancos fue de 9.1 por millón y en niños negros de 4.6 por millón, correspondiendo el 60% de los linfomas no Hodgkin y el 40% a la enfermedad Hodgkin<sup>1-5</sup>. Los linfomas de la niñez suceden en todo el mundo, aunque la incidencia y la frecuencia relativas varían notablemente de un país a otro: en África Ecuatorial el 50% de los cánceres infantiles corresponden al linfoma Burkitt y su incidencia es de 5 a 10 por 100,000 niños en menores de 16 años de edad<sup>1,3-6</sup>. En E.U. se diagnostican anualmente alrededor de 500 casos con 3 veces más de pacientes varones; en México su incidencia anual es de 8 por 10,000,000 niños con una frecuencia mayor en el sexo masculino con una relación 1.6:1, resultando un patrón semejante al de América Latina 9.3%, Australia 6.7% y Nueva Zelanda 8.8%<sup>3,5,6</sup>. A nivel mundial se refiere predominio masculino con una relación 2:1 ó 3:1; con mayor frecuencia en las dos primeras décadas de la vida; y sólo en un 3% en el grupo de edad de 16 años<sup>9</sup>.

En E.U. y Europa, alrededor de una tercera parte de los linfomas en edad pediátrica son de tipo linfoblástico, la mitad es tipo indiferenciado y el resto son de tipo de células grandes<sup>6-10</sup>. En el Medio Oriente y África, el Linfoma de Burkitt constituye un 90% de los linfomas de la infancia, en la India casi todos los LNH son linfoblásticos. En México una tercera parte es de tipo linfoblástico<sup>9-11</sup>.

El LNH, en general, se considera una neoplasia con un buen pronóstico por su alta sensibilidad al tratamiento quimioterapéutico, incluso en los pacientes con cargas de tumor importante<sup>10-12</sup>

La información sobre los factores que predisponen al desarrollo de linfomas infantiles es limitada. Se ha comprobado que el Linfoma de Burkitt infantil difiere biológicamente en distintas regiones del mundo. Aunque al parecer todos los tumores tienen translocaciones C-myc/Ig, difieren los puntos de rotura cromosómicos relacionados con estas traslocaciones, igual que la fracción de tumores que se acompañan de DNA de virus de Epstein-Barr<sup>11-15</sup>.

Por otra parte, se piensa que factores climáticos como el paludismo y la infección perinatal con Virus de Epstein-Barr (EVB) son factores geográficos de África Ecuatorial que incrementa la incidencia del tipo indiferenciado resultado de la

acción mitogénica en las células B y supresión de las células T Resultando de tipo endémico en un 90% y del esporádico menor al 15% <sup>11-18</sup>.

Los retrovirus hasta ahora no han quedado comprendidos como agentes causales del LNH infantil, en casos raros de adultos con Linfoma de Células T, se ha demostrado que el padecimiento depende del virus Linfotrópico Humano de células T <sup>17-19</sup>. Sin embargo en una reciente revisión de la función del virus en la patogenia de la génesis del Linfoma en el humano, se demostró que existen 2 familias principales: Herpesvirus y Retrovirus. Los herpesvirus responsables se han determinado como el EVB y Herpesvirus 8 humano (HHV-8) con diferentes grados de penetrancia maligna. <sup>15-17,19</sup>.

Las sustancias químicas como solventes y plaguicidas se han implicado en la causa de LNH en adultos, pero la información a este respecto es incierta en niños <sup>17-19</sup>. La exposición a radiaciones ionizantes (más de 250cGy) como tratamiento oncológico, de forma espontánea o natural, así como el empleo de drogas inmunosupresoras en pacientes transplantados se han involucrado en el desarrollo de linfoma/leucemia <sup>20-21</sup>.

### **Histopatología e Inmunofenotipo.**

Los LNH en Pediatría se dividen histológicamente de acuerdo al Instituto Nacional de Cancerología americano, en tres categorías: Linfoma linfoblástico, linfoma de células pequeñas no hendidas (Subtipos: Burkitt o Endémico y No Burkitt o Esporádico) ó indiferenciado y el linfoma de células grandes. Sin importar el tipo histológico, el 100% son difusos y de alto grado de malignidad <sup>21-23</sup>. En estudios recientes tomando en cuenta la participación e identificación accesible de varios anticuerpos monoclonales dirigidos contra proteínas de superficie y el reconocimiento de marcadores citogenéticos específicos que se han clasificado de acuerdo a la nueva Clasificación REAL (Revised European American Lymphoma), sin embargo esta selección ha tenido poco efecto en la Clasificación de los LNH infantiles; aunque en la REAL los linfomas de células pequeñas no hendidas se denominan Tipo Burkitt y parecidos al Burkitt; los linfoblásticos se dividen en el Subtipo T precursora predominante y B precursora. En tanto que los linfomas de células grandes se dividen en células B grande y célula T grande. Estos últimos en niños son linfomas de células grandes anaplásicas positivas a CD 30. Los Linfomas de células T madura son raros en los niños <sup>22-25</sup>.

Histológicamente los linfomas linfoblásticos se caracterizan por presentar células uniformes con bordes nucleares irregulares tipo poliédrico, citoplasma débilmente basófilo; cromatina nuclear con puntilleo fino y múltiples nucleolos y un índice núcleo/citoplasma alto. El tipo indiferenciado se caracteriza por el grado de pleomorfismo; presentan un núcleo redondo u ovalado, con citoplasma basófilo y vacuolas lípidicas, proliferan rápidamente; se encuentran entremezcladas con

macrófagos dando un aspecto de "cielo estrellado". Y el tipo de células grandes que presenta en su interior abundante citoplasma con un núcleo irregular; el subtipo anaplásico es raro en los niños.<sup>26-28</sup> La mitad de los linfomas de célula grande y los de célula pequeña no hendida en la niñez, son de fenotipo de células B; por lo tanto expresan inmunoglobulinas de superficie, casi exclusivamente IgM, acompañadas de cadena ligera kappa o lambda y antígenos específicos de célula B CD19 y CD20. Se distinguen los linfomas linfoblásticos de la leucemia linfoblástica de acuerdo al porcentaje de blastos en la médula ósea: menor de 25% y mayor de 25% respectivamente dan el diagnóstico<sup>27</sup>.

### Clasificaciones histológicas e inmunológicas.

En 1950, Burkitt describió un Síndrome clínico de linfadenopatía invasiva en Uganda, que fue expuesto posteriormenete como un Linfoma indiferenciado. Esto hizo que en otras ciudades se reconocieran estos casos como subgrupos con morfología de LNH, y que se realizarán trabajos como el de Natwani-Kim y Rappaport y Lukes, en los cuales determinaron realizar un estudio microscópico, basándose en el aspecto morfológico, concluyendo que un 30% se constituían de LNH, que inicialmente se subdividió en dos grupos: Linfoma de células B maduras y Linfoma anaplasico de células grandes<sup>20, 21</sup>.

Así tenemos, que por décadas, la Clasificación del Linfoma Maligno, ha sido un área de controversia constante, discusión y cambio. Tal situación ha provocado una revisión del tema, enfatizando en los siguientes puntos: clínico, morfológico, inmunológico y datos moleculares. Para los oncólogos clínicos el propósito de un Sistema de Clasificación es el poseer un número importante de datos que afectan directamente al paciente identificando su estado actual y dar un tratamiento específico, así como determinar su pronóstico<sup>20-24</sup>.

Dentro de los sistemas propuestos se han determinado los siguientes para la estadificación de los pacientes con LNH:

1. **Clasificación de Rappaport:** Se basó en las fases morfológicas, el patrón de involución nodal (local o difuso) y el citológico de las células linfoides. Sin embargo actualmente se encuentra en desuso debido a que clínicamente no son útiles<sup>21</sup>.
2. **Clasificación Kiel:** Por Lennert, de origen europeo, se basó en la identificación celular primaria, el patrón de crecimiento y el aspecto citoimmunológico, implicando el aspecto pronóstico, se subdividió Histológicamente en bajo y alto grado, de acuerdo al tipo de lesión quística o blastica respectivamente<sup>21</sup>.

3. **Formulation Working (WF):** Aceptada en Norte América, con uso clínico, conteniendo grupos específicos con subtipo morfológicos divididos en bajo grado, intermedio y alto grado. Fue el resultado del estudio internacional multiinstitucional del Instituto Nacional de Cáncer con la finalidad de evaluar la utilidad relativa del esquema de clasificación, aceptada como sistema tanto por patólogos y clínicos oncólogos en Norte América<sup>22</sup>.
4. **Revisión Europea-Americana de Linfoma (REAL):** Se basa en el concepto de entidad, tomando en cuenta aspectos morfológicos, inmunofenotípicos, datos moleculares y la identificación de la célula como contraparte. Tabla 1<sup>23-24</sup>.

**TABLA 1**  
**REAL Clasificación de Linfoma No Hodgkin (Revisión Europea-Americana de Linfoma)**

Tipo Histológico	Subtipo	Precursor
Linfoblástico	Linfoplasmaicitoide Linfocítico de células pequeñas	Células T
Indiferenciado	Burkitt No Burkitt	Células B maduras Células B maduras
De células grandes	Difuso de células grandes	Células B maduras Células grandes

**5. Clasificación de Estadificación Clínica de Murphy Modificada:** Realizada en el Hospital de St. Judas, es aplicable a todos los tipos histológicos del Linfoma infantil. Considera características comunes de presentación y separa a los pacientes con enfermedad limitada, es decir, quienes tienen una enfermedad avanzada, presentan una o dos masas en un lado del diafragma, involucran el SNC o la médula ósea, sin embargo no distinguen en forma clara a los pacientes con respecto al factor pronóstico. Tabla 2

**TABLA 2**

**Clasificación por etapa de Murphy en St. Jude para Linfoma No Hodgkin Modificada para Pediatría.**

Estadio	Localización Anatómica
<b>Estadio I</b>	<input type="checkbox"/> Tumor único (extraganglionar) o afectación de un área anatómica (ganglionar) con exclusión del mediastino y el abdomen
<b>Estadio II</b>	<input type="checkbox"/> Tumor único (extraganglionar) con afección de ganglios regionales. <input type="checkbox"/> Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma <input type="checkbox"/> Dos tumores únicos (extraganglionares) con afección de ganglios regionales o sin ella en el mismo lado del diafragma. <input type="checkbox"/> Un tumor gastrointestinal primario (por lo general en el área ileocecal), con afección de ganglios mesentéricos o sin ella, que es completamente resecable. <input type="checkbox"/>
<b>Estadio III</b>	<input type="checkbox"/> Dos tumores aislados (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma. <input type="checkbox"/> Dos ó más áreas ganglionares arriba y abajo del diafragma. <input type="checkbox"/> Cualquier tumor intratorácica primario (mediastínico, pleural, tímico) <input type="checkbox"/> Enfermedad intraabdominal primaria extensa. <input type="checkbox"/> Cualquier tumor paraespinal o epidural, sea que estén afectados o no otros sitios.
<b>Estadio IV</b>	<input type="checkbox"/> Cualquier de los hallazgos anteriores con la afección inicial del sistema nervioso central, médula ósea, o ambos.

5. Clasificación de Ann Arbor Modificada para LNH: Describe 4 Estadios, de acuerdo a los nódulos contiguos afectados, sitios extranodales infiltrados, y de acuerdo a ello determinar el tratamiento y pronóstico. Se utilizó como una alternativa.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez  
Pediatría Médica*

## 6. Presentación clínica.

Los pacientes con LNH pediátricos suelen presentar características clínicas que se correlacionan muy bien con el subtipo histológico y la etapa de la enfermedad. Todos los linfomas de la niñez son neoplasias de desarrollo rápido con fracciones de crecimiento muy altas y tiempos potenciales de duplicación que varían de 12 h a unos cuantos días. De acuerdo a lo anterior dos tercios de los niños tienen una enfermedad diseminada al momento del diagnóstico, que puede incluir médula ósea, el sistema nervioso central, o ambos<sup>25, 28</sup>.

De acuerdo a la afección de órganos primarios en el linfoma no Hodgkin en el momento del diagnóstico se determina que al igual que en E.U. y Europa, en México el sitio anatómico de mayor afección es el abdomen en un 31.4% y 48% respectivamente, en segundo lugar mediastino en 26% y cuello 25.7% respectivamente.

A continuación se describirán los cuadros clínicos de cada entidad del LNH:

- 1) Linfoma Linfoblástico: De células T precursora tienen una presentación torácica con una masa en el mediastino en un 50 a 70% de los casos, y a menudo con derrames pleurales concurrentes. En un 50 a 80% presenta linfadenopatía de rápido crecimiento en cuello, regiones supraclaviculares y axilares, puede condicionar síndromes compresivos de la vía aérea o debutar como Síndrome Compresivo de la Vena Cava Superior manifestando dolor, disfagia, disnea, tos, taquipnea, sibilancias, o tumefacción de cuello, cara y miembros superiores con obstrucción de la vena cava superior de grado variable, edema palpebral o cambios en el estado mental. En el aspirado de médula ósea se observa infiltración de blastos menor de un 25%<sup>24-26</sup>.
- 2) Linfoma de Células Pequeñas no hendidas (Burkitt y No Burkitt) ó indiferenciado: Se caracteriza por ser un tumor de rápido crecimiento: principalmente en abdomen, que en ocasiones puede imitar a una apendicitis o invaginación intestinal en niños mayores de 4 años. Puede encontrarse enfermedad diseminada desde el diagnóstico. El examen de médula ósea, con presencia de linfoblastos L3 French-American-British, en un 6 a 25% determina el diagnóstico de LNH. Tipo Burkitt. El Tipo endémico o africano, tienen alta incidencia de afección maxilofacial en un 50 a 70%, demostrando rara vez infiltración de médula ósea. En el 20% de los pacientes menores de 5 años se observa infiltración de hueso maxilar, llega a infiltrar también faringe, testículos, ovario, pleura y hueso. En E.U. y Europa se ha incrementado la positividad del aspirado de médula ósea al diagnóstico (60%), y en América Latina 90%, lo contrario de lo que sucede en África (8%), en donde se observa con mayor afectación el SNC. Presenta bioquímicamente Síndrome de lisis tumoral secundaria a un recambio celular intenso por crecimiento tumoral o posterior al inicio de la Quimioterapia<sup>27-30</sup>.

- 3) Linfoma de Células Grandes: Presenta afectación extraganglionar en piel, testículos, ojos, y mediastino, SNC, pulmón, hueso y músculo; ocurre en 20% infiltración de médula ósea. Presenta clínicamente el síndrome consistente de masa tumoral, linfadenopatía y hepatoesplenomegalia, además de fiebre y pérdida de peso<sup>25-28</sup>.

Los linfomas de células grandes Tipo Anaplásico (Ki-1) involucra típicamente ganglios linfáticos, los sitios que no suelen afectarse en otros LNH de la niñez se incluyen con mucha mayor frecuencia en este grupo, comprendiendo piel, pulmones, e incluso músculos. Rara vez es posible que se afecte el tubo gastrointestinal ó médula ósea<sup>30</sup>.

## Diagnóstico.

La rapidez con la que crecen los LNH de la niñez subraya la importancia de un diagnóstico temprano. El estudio histológico es el único medio para establecer un diagnóstico definitivo, complementado, con pruebas de inmunofenotipo, cariotipo y moleculares. Es por ello que la biopsia o el aspirado con aguja fina son suficientes para evaluar un ganglio linfático. Ante la sospecha de LNH en un paciente con masa abdominal, con el objeto de determinar la estirpe histológica y confirmar el diagnóstico primero se realiza una biopsia de un ganglio periférico, segundo se hace el aspirado de médula ósea el cual puede ayudar al diagnóstico cuando esta involucrada; o bien como último recurso la realización de laparotomía exploradora, ya que implica mayor riesgo de morbilidad en el paciente por lo cual se debe realizar por punción percutánea con aguja fina y no a cielo abierto. Realizar toracocentesis en caso de que se encuentre involucrado la pleura; no es conveniente la toracotomía ni la toracoscopía.<sup>31-35</sup>

Una vez confirmado el diagnóstico, debe hacerse un estudio de extensión para determinar la estadificación del Linfoma, y de acuerdo a ello determinar el tratamiento y el pronóstico. Para ello se debe realizar una serie de estudios:

### I. Laboratorio:

- A. Biometría hemática, TP, TPT, Grupo sanguíneo y factor RH.
- B. Química sanguínea, Pruebas de función hepática incluyendo DHL, ya que se considera factor pronóstico en linfomas y leucemias, Función renal con ácido urico, electrolitos completos.

### II. Imágenes:

- A. Estudios simples convencionales (tórax, abdomen, serie ósea metastásica etc.).
- B. Ultrasonido (abdomen, tórax, testículo, partes blandas etc.).
- C. Tomografía axial computada de acuerdo al sitio comprometido.
- D. Gammagrafía linfática, ósea

### III Especiales:

- A. Aspirado de médula ósea.
- B. Citomorfológico de líquido cefaloraquídeo.
- C. Anticuerpos monoclonales, inmunohistoquímica.

## Factores Pronóstico.

El propósito del Sistema de Estadificación para la enfermedad tal como el Linfoma No Hodgkin, es dar un tratamiento eficaz, al identificar a los pacientes que son responsables con su tratamiento, aunque, la respuesta a la Quimioterapia no puede predecirse y tampoco es posible una prueba para evaluar agentes terapéuticos como tratamiento. <sup>25,29-32,34,45.</sup>

Por muchos años este sistema fue basado en el sitio anatómico involucrado así como los síntomas sistémicos presentes. <sup>34</sup> Recientemente, otros factores se han promovido como factores con importancia pronóstica, incluyendo el diámetro máximo de la masa tumoral, los sitios específicos extranodales involucrados; estado inicial de la enfermedad, estadificación, y concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica(DHL). <sup>34-41</sup> En las últimas dos décadas se ha desarrollado un Índice Internacional de Factores Pronóstico (IPI) con la desventaja de evaluar únicamente ha pacientes adultos. <sup>44</sup> Hasta el momento el desarrollo de los modelos pronóstico clínico ha sido complejo; resultando sólo como predictores individuales auxiliares para el estudio del riesgo de falla terapéutica. <sup>35-39</sup>

Para evaluar el pronóstico tanto en adultos como en niños actualmente se han determinado en cuatro categorías:

- 1) Indicadores de crecimiento tumoral e invasión potencial, niveles séricos de DHL, estadificación, tamaño de la masa, número de sitios nodulares y extranodulares de la enfermedad e infiltración de la médula ósea.
- 2) Respuesta de los pacientes al tumor: síntomas generales inespecíficos al diagnóstico.
- 3) Tolerancia del paciente al tratamiento (edad, estadio inicial, involucro de la médula ósea) y
- 4) Factores que intervienen en el tiempo de remisión completa relacionados al tratamiento; dosis máximas e intensificación del tiempo de intervalo del esquema. <sup>40-44.</sup>

En Pediatría no existe un índice pronóstico como tal, pero el factor pronóstico que se ha considerado de mayor valor es la histología, ya que el linfoma linfoblástico tiene peor pronóstico que los no linfoblásticos. El estadio clínico al momento del diagnóstico también es de importancia y está en proporción al grado de diseminación de la enfermedad, entre mayor sea, el pronóstico es más pobre. <sup>44-45</sup>

### III Especiales:

- A. Aspirado de médula ósea.
- B. Citomorfológico de líquido cefaloraquídeo.
- C. Anticuerpos monoclonales, inmunohistoquímica.

## Factores Pronóstico.

El propósito del Sistema de Estadificación para la enfermedad tal como el Linfoma No Hodgkin, es dar un tratamiento eficaz, al identificar a los pacientes que son responsables con su tratamiento, aunque, la respuesta a la Quimioterapia no puede predecirse y tampoco es posible una prueba para evaluar agentes terapéuticos como tratamiento.<sup>25,29-32,34,45.</sup>

Por muchos años este sistema fue basado en el sitio anatómico involucrado así como los síntomas sistémicos presentes.<sup>34</sup> Recientemente, otros factores se han promovido como factores con importancia pronóstica, incluyendo el diámetro máximo de la masa tumoral, los sitios específicos extranodales involucrados; estado inicial de la enfermedad, estadificación, y concentraciones séricas de deshidrogenasa láctica(DHL).<sup>34-41</sup> En las últimas dos décadas se ha desarrollado un Índice Internacional de Factores Pronóstico (IPI) con la desventaja de evaluar únicamente ha pacientes adultos.<sup>44</sup> Hasta el momento el desarrollo de los modelos pronóstico clínico ha sido complejo; resultando sólo como predictores individuales auxiliares para el estudio del riesgo de falla terapéutica.<sup>35-39</sup>

Para evaluar el pronóstico tanto en adultos como en niños actualmente se han determinado en cuatro categorías:

- 1) Indicadores de crecimiento tumoral e invasión potencial, niveles séricos de DHL, estadificación, tamaño de la masa, número de sitios nodulares y extranodulares de la enfermedad e infiltración de la médula ósea.
- 2) Respuesta de los pacientes al tumor: síntomas generales inespecíficos al diagnóstico.
- 3) Tolerancia del paciente al tratamiento (edad, estadio inicial, involucro de la médula ósea) y
- 4) Factores que intervienen en el tiempo de remisión completa relacionados al tratamiento; dosis máximas e intensificación del tiempo de intervalo del esquema.<sup>40-44.</sup>

En Pediatría no existe un índice pronóstico como tal, pero el factor pronóstico que se ha considerado de mayor valor es la histología, ya que el linfoma linfoblástico tiene peor pronóstico que los no linfoblásticos. El estadio clínico al momento del diagnóstico también es de importancia y está en proporción al grado de diseminación de la enfermedad, entre mayor sea, el pronóstico es más pobre.<sup>44-45</sup>

Tradicionalmente los pacientes con infiltración de la médula ósea y del sistema nervioso central se han determinado como pobre pronóstico, pero esto, se ha modificado por la nueva terapéutica y tratamiento adyuvante al diagnóstico<sup>46-47</sup>.

Otros factores de valor pronóstico que sean referido en varios estudios son los niveles séricos de enzima deshidrogenasa láctica (DHL) al diagnóstico: Neuman y colaboradores reportaron en su estudio la clasificación de DHL en 3 grupos: niveles de DHL menor de 500 UI/l, menor de 1000 UI/l y mayor de 1000 UI/l; resultando como factor pronóstico, ya que en el último grupo fallecieron en un mayor número de pacientes<sup>47</sup>. En otro estudio Krol, asoció el tamaño del tumor de 5 cm y niveles normales de DHL (menor o igual a 80 UI/l) con pronóstico favorable y remisión completa; niveles elevados de DHL y tamaño tumoral mayor de 5cm de mal pronóstico con riesgo de recaída temprana.<sup>48</sup> Sandlund y colaboradores en un grupo de 136 pacientes pediátricos con LNH determinó que los niveles de DHL mayor de 500 UI/l se asociaron con una sobrevida corta a 5 años y alto riesgo de falla al tratamiento.<sup>49</sup> Shipp y colab. Clasificaron a 121 pacientes en tres grupos de riesgo, tomando en cuenta el estadio, el tamaño tumoral, número de sitios extranodales involucrados y el nivel de DHL para definir su pronóstico. El grupo de menor riesgo y mejor pronóstico resultó ser el que presentó enfermedad localizada, o con uno o dos sitios extranodales continuos, masa tumoral menor de 10 cm, con DHL menor o igual a 225 UI/l; y de peor pronóstico cuando el paciente presentaba una masa mediastinal mayor de 10 cm, con más de 2 sitios extranodales infiltrados y niveles de DHL mayor a 225 UI/l.<sup>50</sup>

Muchos factores pronóstico patológicos se han estudiado en pacientes con LNH Difuso, incluyendo línea celular, fracción de crecimiento, alteraciones cromosómicas, oncogen reactivado, mayor histocompatibilidad; expresión antigenica, expresión molecular de adhesión, y respuesta linfocítica del tumor de tipo infiltrativa, inmunofenotipo, resultando el B de mayor agresividad, por nombrar algunas<sup>51</sup>.

En cuanto al tratamiento, en las últimas décadas se ha observado un adelanto en el índice total de sobrevida en los linfomas no Hodgkin infantil debido al desarrollo de regímenes de quimioterapia de múltiples agentes, resultando más específica ya que se toma como base la etapa, el inmunofenotipo y subtipo histológico de la enfermedad. Como primer principio se atienden las complicaciones secundarias a la actividad tumoral (Lesiones que ocupan un espacio y metabólicas).<sup>52</sup>

El segundo principio es el tipo de quimioterapia que se aplicará de acuerdo a la Clasificación de Murphy: Si la enfermedad es localizada (30% se encuentran en etapa I y II) se ha observado que con el tratamiento de inducción de seis semanas con vincristina, prednisona, doxorubicina, y ciclofosfamida y uno a continuación de 6 meses con 6-mercaptopurina a diario, con metotrexate cada semana, se ha obtenido una sobrevida del 90%.<sup>53-55</sup>. En otro estudio se observó que la radioterapia aplicada en forma profiláctica en pacientes con neoplasia localizada en cabeza y cuello, además de la quimioterapia intratecal en un total de nueve dosis, resultó adecuado para prevenir las recaídas del sistema nervioso central.<sup>55</sup>

En un estudio con asignación aleatoria se aplicó LSA2L2 Modificado en contraposición con ciclofosfamida, vinristina, metotrexate, prednisona (COMP) efectuado por el grupo de cancerología pediátrica americano; reveló diferencias notorias en el grupo con linfoma linfoblástico y no linfoblástico en etapa avanzada. Fue administrado durante 18 meses, observándose en el linfoblástico sobrevida libre de enfermedad a los 24 meses con el régimen LSA2L2 (76%) que con el COMP (26%), en tanto que lo contrario resultó cierto para individuos con enfermedad no linfoblástica en quienes la sobrevida libre de recaídas a los 24 meses fue de 57% con COMP y 28% con LSA2L2.58. En estudios más recientes con el uso de períodos más breves de quimioterapia con fármacos múltiples se han confirmado estos resultados excelentes, con una sobrevida de más del 80% para sujetos en etapa III con enfermedad linfoblástica, así como no linfoblástica.49-57.

Los estudios de regímenes que contienen araC en dosis altas y metotrexate en dosis intermedias han originado 50 a 59% de sobrevida sin enfermedad en sujetos con estadio IV.58-59.

El uso de médula ósea ha servido como tratamiento de rescate tras quimio o radioterapia mieloblástica en pacientes con LNh de alto riesgo, resistentes a tratamiento, o con recaídas. Esta alternativa se ha reportado con una tasa baja de fracaso, en el caso de trasplante de médula ósea autóloga, al incorporar el injerto.57-59.

## **Objetivos Generales**

1. Describir las características clínicas e histológicas al momento del diagnóstico, y la evolución de los pacientes con Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Determinar los factores pronóstico y la sobrevida a 5 años de los pacientes con Linfoma no Hodgkin por tipo histológico y estadio, de acuerdo a la clasificación de Murphy, al momento del diagnóstico, en este grupo de pacientes.

## **Objetivos Específicos.**

1. Describir la presentación clínica más frecuente a su ingreso en pacientes con linfoma no Hodgkin, que acuden al Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI.
2. Correlacionar la presentación clínica, estadificación, subtipo patológico, estudios complementarios, respuesta al tratamiento y su influencia en el pronóstico y sobrevida en los pacientes con linfoma no Hodgkin.
3. Conocer la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos, en los diversos estadios y subtipos histopatológicos en un lapso de 8 años.
4. Identificar los factores de riesgo que modifican el curso de la enfermedad posterior y pre tratamiento con quimioterapia o radioterapia, y por lo tanto el período de sobrevida de los pacientes con linfoma no Hodgkin.

## **Planteamiento del Problema**

El conocimiento clínico y de sobrevida en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin en nuestro país no ha sido descrito, y a nivel internacional el 91% de los estudios se han realizado en adultos. Existen reportes previos en la Literatura Mundial de una sobrevida en este grupo de pacientes a 5 años del 90% con estadio I de la enfermedad de acuerdo a la clasificación Modificada de Ann Arbor para adultos; en edad pediátrica no se tienen cifras exactas, sin embargo se refiere en estudios en pediatría por el Instituto Nacional de Cancerología americano del 60%.<sup>47</sup>

Considerando que actualmente en el Hospital de Pediatría, desde hace 10 años se atienden este tipo de pacientes, y que la información relacionada con las características clínicas, sobrevida, y factores pronóstico, han sido poco evaluadas, por lo que surgen las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles son las características clínicas al momento del diagnóstico de los pacientes con LNH atendidos en el Hospital de Pediatría del C.M.N. Siglo XXI de 1990 a 1998?
2. ¿Cuál es la sobrevida de estos pacientes, relacionado con el tipo histológico y el estadio al momento del diagnóstico?
3. ¿Cuáles son los factores asociados que influyen en la evolución y pronóstico de la enfermedad en este grupo de pacientes?

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

## **Hipótesis.**

1. El cuadro clínico más frecuente que presentan en su debut los pacientes con linfoma no Hodgkin son abdomen agudo o dificultad, caracterizándose por presencia de una masa tumoral mediastínica, abdominal, en cuello, o tejido blando respiratoria; y el tipo histológico más frecuente ha sido el linfoblástico.
2. La sobrevida global de los pacientes con LNh es de aproximadamente 60% a 5 años.
3. En los pacientes con linfoma no Hodgkin pediátricos con subtipo histopatológico linfoblástico, en estadio III o IV, en niños menores de 3 años o mayores de 15 años, con niveles séricos de DHL mayores de 500 UI/L, del sexo masculino son factores que se asocian con mayor mortalidad.
4. Los pacientes con linfoma no Hodgkin con diagnóstico histopatológico de tipo indiferenciado, en estadio IV de acuerdo a la clasificación de Murphy, menor de 3 años y mayor de 15 años, con niveles séricos de DHL mayor a 500 UI/L son factores que se asocian a mayor falla terapéutica y mayor morbilidad durante el tiempo del tratamiento.
5. Los factores: Tipo histológico de células grandes, estadio I,II, con niveles séricos de DHL menor de 500 UI/L, con edad mayor de 3 años se asocian a un mejor pronóstico y una sobrevida global de pacientes con LNH de aproximadamente 60% a 5 años.

## **Justificación**

El conocimiento clínico, epidemiológico y de sobrevida en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin en nuestro país no ha sido descrito, y a nivel internacional el 91% de los estudios se han realizado en adultos. Existen reportes previos en la Literatura Mundial de una sobrevida en este grupo de pacientes a 5 años del 90% en adultos con Estadio I de la enfermedad de acuerdo a la clasificación Modificada de Ann Arbor para Adultos; en edad pediátrica no se tienen cifras exactas, sin embargo se refiere en estudios en pediatría por el Instituto Nacional de Cancerología americano del 60%.47.

Es importante describir la variedad histológica, inmunofenotipo así como la frecuencia y estadio en el cuál se diagnostican estos pacientes y de acuerdo a ello analizar la respuesta al tratamiento administrado inicialmente, evaluando con ello desde el primer momento factores que detecten el grupo de mayor riesgo de falla terapéutica para evaluar la utilidad de los esquemas de manejo utilizados en esta Unidad y modificar algunos lineamientos en beneficio del paciente, como tiempo y duración del tratamiento, esquemas quimioterapéuticos más eficientes y menos tóxicos, evaluar el empleo de irradiación profiláctica reduciendo así las secuelas provocadas por el mismo manejo. Aspectos que no se han explorado en el Hospital de Pediatría de Centro Medico Nacional siglo XXI, en los pacientes oncológicos con el diagnóstico referido, y que son importante para mejorar la sobrevida de este grupo de pacientes así como la calidad de la misma durante el tratamiento y posterior a su remisión completa, disminuyendo con ello la morbilidad post-tratamiento.

## Metodología

**Tipo de Estudio:** Retrospectivo, Observacional, Longitudinal y Descriptivo.

**Diseño :** Cohorte retrospectiva.

**Universo de trabajo:** Expedientes de pacientes tratados por el servicio de Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con el diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de acuerdo a Criterios de la Clasificación Histopatológica de San Judas y de la Revisión Europea Americana (REAL), durante el periodo de Enero de 1990 a Diciembre de 1998.

### CRITERIOS DE SELECCIÓN.

#### Criterios de Inclusión:

1. Expedientes de pacientes menores de 16 años (126 expedientes)
2. De ambos sexos de edad
3. Con diagnóstico reciente de LNH, corroborado histopatologicamente de acuerdo a Criterios del Colegio de San Judas.

**\*\*Criterio de LNH:** Presencia de signos y síntomas calificados como Síntomas B (fiebre vespertina o nocturna, pérdida de peso inexplicable); nódulos linfáticos positivos, sitios extralinfáticos involucrados, masa mediastinal, presencia de dificultad respiratoria secundaria a síndrome de vena cava superior, masa abdominal mayor de 10 cm, cuadro de abdomen agudo, síndrome hemorrágico, alteraciones del sistema nervioso central, alteraciones bioquímicas, alteraciones hematológicas (anemia, trombocitopenia, hiperleucocitosis); infiltración de médula ósea en un porcentaje de blastos de 5% a 25%; terapéutica inicial que recibió; estadio inicial de la enfermedad; recaídas; sitio de recaída; en cualquier etapa de la enfermedad.

#### Criterios de No Inclusión:

1. Expedientes de pacientes con tratamiento inicial en otros centros.
2. Expedientes de pacientes incompletos o extraviados.

**Nota:** Se identificaron 171 expedientes, de los cuales 13 se depuraron, 126 se corroboró el diagnóstico de linfoma no Hodgkin y el resto se corroboró histopatologicamente otro tipo de neoplasia.

## **Variables:**

### *Independientes:*

1. Linfoma No Hodgkin: Neoplasia del sistema inmune, que presenta patrones clínicos diversos; predomina en el sexo masculino en una relación 2:1. Incluyen en un 35% linfadenopatías periféricas, mediastinales y abdominales (principalmente en la zona ileocecal). El 100% de los casos presentan sintomatología sistémica con ataque al estado general, fiebre, manifestaciones hematológicas (dependiendo de la infiltración de la médula ósea) y según el lugar de infiltración: sangrado de tubo digestivo, insuficiencia respiratoria o síntomas de obstrucción de alguna vía. Puede afectar al sistema nervioso central, presentando síntomas de compresión radicular, hipertensión endocraneana y/o meningitis.

2. Edad: Se determina desde el momento en que ingresa, tomando como límite máximo 16 años.

3. Estadio: Determinado de acuerdo a la clasificación de Murphy de St. Jude, la cual plantea cuatro estadios referidos en la Tabla 4. Considerando los tres tipos histológicos del linfoma infantil, de acuerdo a su presentación y separando a los pacientes con enfermedad localizada y avanzada y que involucren al sistema nervioso central o la médula ósea.

4. Tipo Histológico: De acuerdo a la clasificación Europea-Americana referida en antecedentes, la cual los agrupa en 3 subtipos: linfoblásticos, indiferenciado, y de células grandes; determinado con bases morfológicas, inmunofenotípica y molecular y que clínicamente tienen manifestaciones características cada uno.

5. Nivel sérico de la enzima deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico: determinándose normal menor de 225 U/l; mayor de 300 U/l de mayor riesgo de falla terapéutica, así como mayor de 800 U/l de peor pronóstico.

### *Dependientes:*

1. Sobrevida: Período de tiempo en meses que inicia a partir del diagnóstico hasta la fecha de la última evaluación clínica.

2. Recaída: Evento manifiesto por actividad tumoral a cualquier nivel (médula ósea, SNC, ganglios periféricos, alteraciones hematológicas, síndrome infiltrativo, mal estar general, fiebre), así como incremento de la DHL durante la fase de tratamiento o posterior a presentar remisión completa de la enfermedad.

**Variables universales:**

1. Características clínicas al momento del diagnóstico: Signos y síntomas que presenta el paciente en su primer ingreso al servicio como: fiebre, linfadenopatía periféricas, pérdida de peso, dificultad respiratoria, cuadro de oclusión o suboclusión intestinal, adenomegalia en cuello aislada, hepatoesplenomegalia, hipertensión endocraneana, crisis convulsivas, uropatía obstructiva; ya que de acuerdo al tipo histológico y estadio anatómico varía su presentación inicial .

2.Sexo: Se incluirán ha ambos sexos.

3.Tipo de Tratamiento: En el Hospital de pediatría se llevan a cabo la administración de los siguientes esquemas de tratamiento de acuerdo a su tipo histológico y estadio anatómico ya referido:

LL HP 92/1:

Plan de Tratamiento para el linfoma linfoblástico y de células grandes

Quimioterapia de Inducción: Vincristina (VCR) 2mg/m<sup>2</sup> (Dosis máxima 2 mg) intravenoso (IV) semanal por cinco aplicaciones

Ciclofosfamida (CFA) 1.2gr/m<sup>2</sup> IV Dosis Unica (DU) día 1

Epirubicina (EPI) 70mg/m<sup>2</sup> IV día 1

Prednisona (PDN) 60mg m<sup>2</sup>SC por 28días.

Quimioterapia de Consolidación:

Brazo A: Arabinosido-C ( ARA-C) 300mg/m<sup>2</sup>SC por día por tres días

Etoposido (VP16) 100mg/m<sup>2</sup>SC por día por tres días.

Brazo B: Metrotexate (MTX) Dosis Intensiva (DI) 2 gr/m<sup>2</sup>SC en infusión de 12 h.

Rescate con Leucovorin

Quimioterapia de Mantenimiento: Esquema de CHOP (ciclofosfamida,epirubicina, vincristina,prednisona,6-mercaptopurina, metrotexate).

CFA 600mg/m<sup>2</sup>SC día 1

EPI 50 mg/m<sup>2</sup>SC día 1

VCR 2 mg/m<sup>2</sup> SC día 1 Dosis máxima 2mg por aplicación.

PND 60mg/m<sup>2</sup>Sc por 7 días

6-Mercaptopurina (6MP) 50mg/m<sup>2</sup>SC continua al finalizar PDN

MTX 30mg/m<sup>2</sup>SC vía oral (VO) una vez a la semana

MTX DI 2 gr/m<sup>2</sup>SC cada 12 semanas durante el primer año de tratamiento.

Quimioterapia Intratecal (IT): MTX 12mg/m<sup>2</sup>SC

Hidrocortisona (HDC) 30 mg/m<sup>2</sup>SC

ARA-C 40 mg/m<sup>2</sup>SC

Esta modalidad de tratamiento se aplica semanal durante la inducción y en el mantenimiento cada doce semanas. Se realiza aspirado de médula ósea al diagnóstico a las 3 semanas de iniciar la quimioterapia de inducción; cuando la médula fue positiva al diagnóstico. Después cada doce semanas.

Nota: Tiempo de duración de 3 años para estadios III y IV y en estadios I y II un año.

#### TIPO INDIFERENCIADO. (Burkitt-No Burkitt)

Quimioterapia de Inducción: CHOP (como se describió en el tipo linfoblástico)

Quimioterapia de Consolidación: MTX DI con rescate con leucovorin.

Quimioterapia de Mantenimiento: Bleomicina (BLEO) 15 UI/m<sup>2</sup>SC día 1 y CHOP como indicado en la fase de mantenimiento de linfoma linfoblástico.

Tiempo de duración de quimioterapia para estadios III y IV un año y para estadios I y II seis y nueve meses.

QT RESCATE. S.J. XI, XII Y XIII. Esquema XIII Inducción/Consolidación.

Quimioterapia de inducción:

PDN 60 mg/m<sup>2</sup>SC por 28 días

VCR semanal por cuatro aplicaciones a 2mg/m<sup>2</sup>SC sin pasar de 2mg por aplicación.

Daunorrubicina (DAUNO) 40 mg/m<sup>2</sup>SC día uno y siete.

L-Asparginasa 5000 UI/m<sup>2</sup>SC cada tercer día por nueve aplicaciones; inicia el día 2.

Ara-C 300mg/m<sup>2</sup>SC y VP16 100 a 150 mg/m<sup>2</sup>SC cada cuatro días por 3 aplicaciones.

Quimioterapia intratecal con triple droga, días 1 y 22.

Aspirado de médula ósea, día 1 y 22.

Factor de estimulación de colonias de granulocitos a 10mcg/kg-peso más Trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico a 10mg/kg-peso, inicia día 30 al 42.

Quimioterapia de consolidación: Se inicia el día 44 con dosis intermedias de MTX a 2g/m<sup>2</sup>SC y 6-mercaptopurina de 50 a 75 mg/m<sup>2</sup>SC vía oral, continua por 14 días.

Quimioterapia intratecal con triple droga ,día 43 con aspirado de médula ósea.

Día 52 al día 57 aplicar sólo 6-mercaptopurina.

#### ANALISIS ESTADISTICO.

1. **Análisis Descriptivo.** Para cada variable se calcularán medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con su escala de medición y tipo de dispersión.
2. **Análisis Inferencial.** Se realizarán curvas de tipo Kaplan-Meier para calcular la sobrevida global, por tipo histológico y estadio.  
A cada variable independiente se realizará análisis bivariado, las variables significativas (p menor 0.3) se incluirán a un modelo bivariado y multivariado Tipo regresión de Cox.
3. La información se analizará con el paquete estadístico SPSS versión 7.5.

## Resultados

Durante el período de estudio se evaluó a un total de 126 pacientes con linfoma no Hodgkin de acuerdo a su clasificación histológica se dividió en cuatro grupos: linfoblástico (45 pacientes), indiferenciado (41), de células grandes (36) y no clasificados (4).

**Características clínicas.** En cuanto a las características de presentación, se observó que predominaron los pacientes del sexo masculino, con una relación de 1.5:1. El promedio de edad fue de 8 años 8 meses, con una edad mínima de 1 año 11 meses y una máxima de 16 años 3 meses.

Como se describe en el cuadro 1, sin tomar en cuenta el tipo histológico, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y pérdida de peso en el 60% de los casos, masa tumoral en el 46% y datos de abdomen agudo en el 38%. De los 58/126 casos con masa tumoral, el lugar de presentación más común fue en abdomen (35%), seguida de cabeza y cuello (24%) y, por último partes blandas (5.4%).

Solamente siete casos iniciaron como síndrome de vena cava superior; otras formas de presentación más raras fueron: lesiones dérmicas, uropatía obstructiva, hipertensión endocraneana, imposibilidad para deambular y crisis convulsivas. De los hallazgos de laboratorio, al momento de ingreso, en 26% hubo pancitopenia, síndrome de lisis tumoral 23%, 5% de los pacientes tuvieron hiperleucocitosis. En cuanto al valor de deshidrogenasa láctica (DHL), de acuerdo a medidas de tendencia central en promedio fue de 736 UI/l, con variación desde 100 hasta 10,292 UI/l. Cuadro 5.

Cuando se tomó en cuenta el tipo histológico, se observó que, por grupo de edad fue similar; sin embargo, hubo niños más pequeños en los niños con LNH indiferenciado; por sexo, hubo mayor número de pacientes masculinos con LNH indiferenciado y linfoblástico. Por las características de presentación, para fiebre y pérdida de peso, la proporción de pacientes fue similar; pero en 23/36 pacientes (63%) con LNH de células grandes tuvieron masa tumoral como manifestación más frecuente. En los pacientes con LNH indiferenciado, 26/41 (63%) pacientes presentaron abdomen agudo; mientras que 25% de aquéllos con linfoblástico, la dificultad respiratoria fue uno de los síntomas principales. Cuadro 1

En el cuadro 2, se describe el estadio clínico patológico por extensión de la enfermedad. Se observa que prácticamente la mitad de los pacientes se encontraban en estadio IV al momento del diagnóstico, y que tomando sumando las formas diseminadas (Estadio III y IV), representan el 82% de los pacientes. Por tipo histológico, no hubo gran diferencia, pero es de llamar la atención que en los pacientes con LNH tipo linfoblástico, 70% estaban en estadio IV.

El diagnóstico de confirmación en todos los casos fue por estudio histopatológico, el material se obtuvo en 90 pacientes (72%) mediante biopsia por aspiración con

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

aguja fina (BAAF) de ganglio periférico y de la masa abdominal. Por biopsia a cielo abierto, en 34 pacientes (27%) y, por craneotomía y toracocentesis, en un paciente (0.8%), respectivamente.

### *Tratamiento.*

Veintitrés pacientes requirieron cirugía al momento del diagnóstico, 20 por abdomen agudo y tres por compresión medular, en quienes se realizó laminectomía. En el único paciente con tumor primario de testículo, se le realizó orquiectomía unilateral.

En el 99% de los casos, se dio tratamiento de acuerdo con el tipo histológico mediante el Protocolo LLHP-91/2. Solamente un paciente se brindó el esquema del San Judas XIII. Sólo un paciente se indicó radioterapia, en este caso existía una gran masa toracoabdominal.

En el Esquema 1, se muestra la evolución de todos los pacientes; de los 126 pacientes con primera inducción a la remisión, 108(85.7%) entraron en remisión completa. 65/108 (60.1%) pacientes terminaron el tratamiento de primera línea; el tiempo de administración fue de nueve a 36 meses, el cual varió de acuerdo al tipo histológico. En todos estos casos se indicó suspensión electiva de tratamiento.

El esquema de quimioterapia LLHP-91/2, como reinducción, se aplicó en 47/53 casos (88.6%), para segunda reinducción en 13(24%), tercera reinducción en 1 (1.8%); correspondiendo el 25% al tipo linfoblástico en estadio IV, 3 y 8% al tipo indiferenciado estadio IV y III respectivamente. El protocolo S.J. XIII se aplicó en 6/53 (11%) pacientes siendo el 80% de casos de variedad linfoblástica; otros tipos de esquemas de rescate (MiniCOAP y M-BECOD) en 15% de los pacientes y radioterapia en 19 pacientes (15%), como paliativa. Cuadro 3

Durante el mantenimiento, 43/108 pacientes (39.8%) presentaron recaída. Prácticamente todos los pacientes que tuvieron alguna recaída estaban en estadio III y IV, con excepción de un paciente con linfoma de células grandes en estadio I, primario de testículo, cuya recaída fue al testículo contralateral, un año posterior de remisión completa. 22/43 (51.1%) casos de recaída fue en los pacientes con LNH linfoblástico, en 11 (19%) del tipo indiferenciado, en siete (16.2%) de células grandes y en tres (7%) de los cuatro pacientes con LNH no clasificable. . Sólo un paciente con linfoma indiferenciado estadio IV tuvo remisión completa posterior a una primera reinducción a 36 meses; presentado 4 años después de ella, una segunda neoplasia (tumor neuroectodérmico primitivo), por lo cual falleció. Cuadro 4.

8/18 pacientes que no entraron en remisión, con el tratamiento de inducción, fallecieron. 4/18 tuvieron remisión en la fase de reinducción; sin embargo, presentaron recaída durante el primer al cuarto mes de mantenimiento. 5/18 presentaron segunda reinducción con fracaso terapéutico durante los primeros 11 meses de mantenimiento

De los 65 pacientes en quienes se suspendió el tratamiento en forma electiva, nueve (13.8%) tuvieron alguna recaída, y esto ocurrió entre uno y 33 meses después de haberlo suspendido. 4/9 tuvieron una segunda recaída y uno, una tercera. La variedad linfoblástica presentó el mayor fracaso terapéutico con un 67.4% de recaída, el indiferenciado con 30%, el de células grandes en 16.2%, y el de células no clasificadas en 2.3%. Cuadro 4.

El sitio de mayor frecuencia de recaída en el linfoblástico fue médula ósea en 13/43 pacientes (30.2%) y sistema nervioso central en 12 (27.9%); en mediastino 3(6%), testículo en 7 (6%), hueso en 5 (4%), abdomen en 4 (3%) y ovario en 1(0.8%). El mitad de los casos de recaídas ocurrió con pacientes con LNH tipo linfoblástico, 19% en indiferenciado; 16% en tipo células grandes y, 4% en el no clasificado.

#### *Complicaciones del tratamiento.*

Después del diagnóstico se presentaron 1093 eventos de alteraciones hematológicas, 607 infecciosas, todas secundarias a mielosupresión; 280 metabólicas, 95 neurológicas, 50 respiratorias, 39 renales y 26 cardiovasculares. Cuadro 3.

#### *Sobrevida.*

La sobrevida media global fue de 58 meses con un intervalo de 53 a 63 meses. Gráfica 3. Por tipo histológico se observó mayor sobrevida en el indiferenciado con una media de 63.68 meses en un 82% de los casos; continuó el de células grandes con una media de 57.6 meses en un 75.76%, en el tipo linfoblástico se observó una media de 57 meses en el 75%, y en el no clasificado se presentó una media de 9 meses en el 1% con un long rank de 21.90 y p de .0001 Gráfica 2 y 3.

La recaída tuvo una media en meses de 18 en la variedad linfoblástica; y de 11 y 9 en el de células grandes e indiferenciado respectivamente.

#### *Factores pronóstico*

Las variables que se incluyeron como factores pronóstico fueron: tipo histológico, estadio clínico-patológico, edad, sexo, y niveles de DHL.

Al realizar el análisis bivariado se observó una  $\chi^2= 2.402$  con  $p= 0.493$ , sin embargo como lo muestra el cuadro 2, la media de tiempo en cada grupo histológico fue diferente en forma significativa, al verificarse con una nova con valor de  $\chi^2=2.600$  y una  $p=0.055$ , concluyendo en la influencia que tiene el tipo histopatológico sobre el evento final respecto al tiempo.

De acuerdo a lo anterior se realizó el análisis multivariado resultando que el estadio y el tipo histológico fueron las variables independientes más importantes

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

para mortalidad. Así, los estadios III y IV tuvieron una RM de 3.63 (IC 95% de 1.2 a 10.8); y el tipo no clasificado tuvo RM 9.5 (IC 95% de 2.4 a 37.52). El riesgo para los tipos linfoblástico e indiferenciado, tuvieron una RM de 7.5 Gráfica 3.

Un factor relacionado con el pronóstico resulto en forma importante el estadio con un OR de 9.01 del III y IV sobre el estadio I y II no importando la estirpe histológica; así como el tipo histológico no clasificado de mayor riesgo de falla terapéutica, de complicación y defunción. La falta de respuesta al tratamiento de manera temprana sin importar el subtipo histológico nos indica de manera importante evolución desfavorable, como se observa en el esquema 1.

Respecto al sexo y la edad de acuerdo ala Correlación de Spearman no fueron trascendentes como factores pronóstico, ya que resultarán con una p de 0.167 y 0.067 respectivamente, nada significativas. Los niveles de DHL presentarán una  $\chi^2$  de 1.80 y una p de 0.90 concluyendose como un factor de NO desfavorable evolución. Tabla 3.

## Discusión

Los linfomas no Hodgkin son una enfermedad maligna frecuente en la infancia, representan el 60% de los linfomas y el 12% de todos los cánceres de la niñez recién diagnosticados, ocupando el tercer lugar de acuerdo a series reportadas en la literatura mundial.<sup>1-4</sup> De acuerdo a la epidemiología de éste hospital éste grupo de neoplasias representa el 8.6% y ocupan el segundo lugar (después del grupo de leucemias) en los pacientes con cáncer que son atendidos en ésta unidad.

El presente trabajo incluyó 126 pacientes con linfoma no Hodgkin en un período de 7 años el tipo histológico que predominó fue el linfoblástico 35.7%, el indiferenciado 32.1% y el de células grandes 28% ha diferencia de otras series reportadas, donde el indiferenciado se reporta como el 50% de los casos, el linfoblástico una tercera parte y el resto de células grandes.<sup>5-7,9</sup> Respecto al sitio primario del tumor, edad al diagnóstico, y sexo los resultados coinciden con los nuestros.<sup>6-8</sup>

Los linfomas en la edad pediátrica se manifiestan biológicamente agresivos y se consideran diseminados desde el diagnóstico, con alta tendencia a la quimioresistencia, se manifiestan comúnmente como masas abdominales en el 58% de los casos en los tipos indiferenciado y de células grandes; o torácicas del 50 a 70% del tipo linfoblástico, aunque pueden presentarse en forma aguda como urgencias abdominales (ej., invaginación o un síndrome que semeja apendicitis aguda) o complejos sintomáticos relacionados con compresión de estructuras de la parte alta del mediastino, así como la presencia de adenomegalias de rápido crecimiento, lo cual es menos común que en los adultos; en nuestro estudio esta información ha resultado similar, con la excepción de la pérdida de peso y la fiebre de origen no explicable en los cuatro grupos histológicos que se presentó en el 60% de los casos en su presentación y solamente el síndrome de vena cava superior en el 10%.<sup>9-12</sup>

Al diagnóstico se ha reportado en algunos estudios que la infiltración de la médula ósea ocurre en el 60% de los casos en el tipo linfoblástico y de células grandes y en el indiferenciado hasta en un 20%, lo que en nuestro estudio coincide con lo reportado por otros grupos oncológicos. La detección de blastos en el líquido cefalorraquídeo se ha reportado que ocurre principalmente en pacientes con linfomas de células T, primaria de cabeza, cuello y mediastino<sup>13,15,17</sup>.

Respecto a la DHL, por medio de un análisis bivariado con medidas de tendencia central como es la media y la mediana, se observó que los pacientes con niveles mayores de 500 UI/l al diagnóstico y que continuaban elevados posterior a la primera dosis de quimioterapia presentaban mal pronóstico, principalmente en el tipo indiferenciado. Lo cual no se refiere en la literatura, donde su asociación con el tamaño de la masa o niveles mayores de 1000 UI/l al diagnóstico son de mal

pronóstico; en nuestra serie no coincidió, no resultando como factor pronóstico en todos los tipos de linfomas<sup>18-20</sup>. Tabla 2.

Con el advenimiento de agentes quimioterápicos efectivos para estas neoplasias la sobrevida a largo plazo a mejorado substancialmente a pesar de detectarse en etapas avanzadas. La radioterapia en linfoma no Hodgkin solo será indicada cuando existe compromiso en sistema nervioso central, neuroeje, testicular y obstrucción de vena cava superior que no responde de forma adecuada a la quimioterapia. El manejo quirúrgico en linfoma no Hodgkin solo estará considerado para las urgencias abdominales y biopsias ganglionares cuando el diagnóstico no pueda establecerse a través de aspirado de médula ósea o biopsia con aspirado con aguja fina, con estos tratamientos el 70% de los casos de LNH se han considerado curados.<sup>28,31-49</sup>

En la presente serie el manejo quimioterápico indicado fue el descrito en el protocolo LLHP-91/2 en el 99% de los casos, en el que se incluyen drogas altamente específicas para el control de las enfermedades infiltrativas como son alcaloides de la Vinca, alquilantes, antimetabolitos, epipodofilotoxinas, antraciclinas como: Vincristina, Ciclofosfamida, Metotrexate, Arabinosido-C, 6-Mercaptopurina, Prednisona, L-Asparaginasa, Epirubicina, VP 16 modificándose sólo la secuencia en el tiempo de aplicación de acuerdo al tipo histológico, el programa de tratamiento en Linfoma Linfoblástico estadios III y IV fue de 3 años y para Burkkit en las mismas etapas fue 1 año, en los indiferenciados el programa varió de 18 a 24 meses.<sup>21-28</sup>

El 60% de nuestros pacientes lograron remisión completa con el esquema de quimioterapia de primera línea, hasta la suspensión electiva del tratamiento de acuerdo al plan de manejo de cada paciente. El 40% de los 126 pacientes ameritaron una primera reinducción por recaída con el mismo esquema de inducción pero diferente tratamiento en la fase de mantenimiento, una segunda reinducción el 10% y una tercera el 1%. En los casos resistentes se utilizó en un 30% (de 43 pacientes) protocolos como San Judas XIII, M-BECOM, y Mini COAP; principalmente para el tipo linfoblástico (80%). En el 15% se administró radioterapia como manejo adyuvante, en casos de infiltración a sistema nervioso central, tórax cuando existió compromiso hemodinámico importante por síndrome compresivo de vena cava superior.

La sobrevida global en los pacientes incluidos en este estudio fue del 60%, que coincide con otras series.<sup>26,31,46-49</sup> Los casos en estadios III y IV tuvieron una sobrevida del 62.2% a 4 años. Por tipo histológico, el indiferenciado presenta una sobrevida del 82% a 5 años, el de células grandes del 75% a 4 años 5 meses, el linfoblástico del 75% a 4 años y el no clasificado del 11% a 9 meses; se hace énfasis que el resultado ha sido posterior al tratamiento de inducción y reinducción lo que comparado con otras series que han utilizado algunos medicamentos similares además de daunorrubicina y adriamicina han tenido resultados semejantes, pero con la diferencia que los casos reportados en la

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

literatura son secundarios a la administración del protocolo de primera línea. En el instituto Gustave-Roussy, se han aplicado los protocolos BFM 81/83 con una supervivencia del 80% en los cuatro estadios del linfoma linfoblástico, lo cual se sugeriría con la finalidad de mejorar la respuesta terapéutica en nuestros pacientes en la primera inducción. <sup>27-29</sup>

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

## Conclusiones

Con el advenimiento de mejores agentes quimioterapéuticos, la sobrevida del paciente con cáncer ha mejorado de forma substancial, lo que se observa en remisiones prolongadas y mejor calidad de vida. En el presente trabajo obtuvimos una sobrevida libre de enfermedad del 70% en forma global en un periodo de 3 a 5 años con tratamiento quimioterápico múltiple, lo que se modifica de acuerdo al tipo histológico ya que en el LNH indiferenciado la sobrevida en este grupo se incrementa hasta en un 82%, sin embargo en el linfoblástico la recaída fue hasta de un 33%, esto se ha visto en otros grupos oncológicos debido, a que la quimioresistencia de los linfomas de linaje T desarrollan baja expresión a glucocorticoides y resistencia a Mercaptopurina y Metotrexate en la etapa de mantenimiento<sup>4-7</sup>.

Se ha reportado que la respuesta inicial al tratamiento en los linfomas en la fase de inducción, en general, es buena, pero la recaída se observa en la fase de mantenimiento hasta en un 50%, lográndose recuperar hasta un 20% de los pacientes de esas recaídas con QT de salvamento, sin embargo estas quimioterapias de rescate suelen condicionar importante toxicidad a médula ósea que justifican el empleo de Factores de estimulación de colonias o trasplante de médula ósea. En el presente trabajo la remisión completa de la enfermedad con la QT de inducción fue de 85.7% y la recaída se observó en los siguientes 12 a 36 meses de iniciado el tratamiento en aproximadamente 40% lográndose recuperar el 50% de esas recaídas.<sup>6,8-14</sup>

Los sitios de recaída en nuestro grupo de pacientes fue similar a la reportada en la literatura, a nivel de médula ósea, santuarios (SNC, testículo), mediastino, hueso y con menor frecuencia abdomen, ovario, piel.<sup>15-19</sup>

Consideramos que el cambio que se han hecho en algunos lineamientos en el manejo han repercutido en un mejor control de los pacientes con linfoma no Hodgkin como ha sido, el administrar agentes quimioterapéuticos más agresivos para el linfoma de precursor celular T. Evaluar radioterapia profiláctica para linfomas linfoblásticos de cabeza, cuello y mediastino (sitio de mayor presentación).<sup>20-23</sup> El empleo de factor estimulante de colonias en periodos de mielosupresión posterior a la administración de quimioterapia o radioterapia, el disminuir el tiempo del tratamiento en estadios tempranos, independientemente del tipo histológico, logrando iguales resultados, el disminuir los eventos quirúrgicos en casos con cuadro de abdomen agudo con la administración de la quimioterapia en forma inmediata y si el compromiso hemodinámico no lo requiere.<sup>24-28</sup>

Por otra parte el iniciar el manejo en forma más agresiva en la primera recaída nos daría un mejor resultado de remisión completa; así como el vigilar más estrechamente por los servicios de nutrición y de psicología del hospital, el estado nutricional del paciente y el psicosocial de la familia y el paciente, respectivamente en este grupo, en forma constante.<sup>31-33</sup>

De acuerdo a lo observado durante la realización de este estudio y lo reportado en la literatura se sugiere considerar el empleo del esquema de San Judas XIII en casos resistentes o de tipo linfoblástico como tratamiento alterno es prometedor y en caso de no lograrse remisión de la enfermedad con CHOP, éste régimen se emplearía como segunda línea.<sup>37-38</sup>

## Bibliografía:

1. Shad Aziza and Magrath Ian. Malignant Non-Hodgkin's Lymphomas in children. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third edition. 1997; chapter 22: 545-583.
2. Kurtzberg Joanne and Graham L Michael. Linfoma No Hodgkin: Clasificación Biológica y Repercusiones sobre el Tratamiento. Clin Pediatr North Am 1994;2:451-461.
3. Shad Aziza and Magrath Ian. Linfoma No Hodgkin. Clin Pediatr North Am 1996;6:883-890.
4. Windebanck Kevin. Childhood Lymphoma. Indian J Pediatr 1998;65:669-680.
5. Lanzkowsky Philip. Non-Hodgkin's Lymphoma. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third edition. 1997; chapter 16: 375-396.
6. Koepfen Hartmut and Vardiman W James. New Entities, Issues, and controversias in the Classification of Malignant Lymphoma. Semin Oncol 1998;25:421-434.
7. Fajardo-Gutiérrez Arturo, Navarrete-Martinez Andrea, Reynoso-García Manuel, Zarzosa-Morales María Elena, Mejía-Aranguré Manuel y Yamamoto-Kimura Lira Tatsuku. Incidencia of Malignant Neoplasms in children attending social security hospitales in México city. Med Pediatr Oncol. 1997; 29: 208-212.
8. Harris Lee Nancy et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A proposal from the International Lymphoma study group. Blood 1994;84(5): 1361-1392.
9. Goldsby E Robert and Carrol L William. The Molecular Biology of Pediatric Lymphomas. J Pediatr Hematol/Oncol 1998;20: 282-296.
10. Lyons F Susan and Liebuwitz N David. The Roles of Human Viruses in the Pathogenesis of lymphoma. Sem Oncol 1998; 25 (4): 461-475.
11. Gross G Thomas, Hilden M Joanne, Manivel J Carlos, Ramsay K C Norma and MacMahon M E Eithne. Concurrent Epstein-Barr virus associated Non-Hodgkin Lymphoma and recurrent Hodgkin's Disease. J Pediatr Hematol/Oncol 1996;18:182-186.
12. Ong S Tiong and Le Beau M Michelle. Chromosomal abnormalities and molecular genetics of Non-Hodgkin's Lymphoma. Sem Oncol 1998;25(4):447-460.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

13. Kaduro R K Prasad, Filippa A Daniel, Richardson E Marck, Jhanwar C Suresh, Chogarti R Seeta, Koziner Bargamin and Clarkson A Bayard. (Cytogenetic and Histologic correlations in Malignant lymphoma). *Blood* 1987;69(1):97-102.
14. Gallego-Melcón Soledad, Sánchez de Toledo José, Martínez Vicente, Maraga Fernando, Iglesias Juan, Ruiz -Carmen y Allende Elena. Non-Hodgkin's Lymphoma after liver transplantation: Response to chemotherapy. *Med Padiatr Oncol* 1996;27:233-239.
15. Offit Kenneth, Koduro R K Prasad, Hollis Rachel, Filippa Daniel, Jhanway C Suresh and Clarkson C. 18q21 rearrangement in diffuse large cell lymphoma: Incidence and clinical significance. *Brit J Haematol* 1989;72:178-183.
16. Norma Wollner et al: Primary skeletal Non -Hodgkin's Lymphoma in the Pediatric age group. *Med Padiatr Oncol* 1992;20:506-513.
17. Armitage O James, Carde Patrice, Wolf Max. Non-Hodgkin's Lymphoma Treatment of Large Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;2:83-87.
18. Jonathan L Finlay L Jonathan et al. Disseminated Non Lymphoblastic lymphoma of Childhood: A Childrens Cancer group study, CCG-552. *Med Peditr Oncol.* 1994;23:453-463.
19. Rudin M Charles and Thompson B Craig. B Cell Development and Maturation *Sem Oncol* 1998;25:435-446.
20. Armitage O Jame et al. Peripheral T Cell Lymphoma *Cancer* 1989;63:158-163.
21. Vecchi Vico, Burnelli Roberta, Pileri Stefano, Rosito Pasguche, Sabbatini Elena, Civino Adde, Pericoli Roberta and Paducci Guido. Anaplastic Large Cell Lymphoma (Ki-1<sup>+</sup>/CD30) in childhood. *Med peditr Oncol* 1993; 21:402-410.
22. Ceyda Karadoniz Ceyda, Bilgic Sevgül, Ruacan Seuket, Sarialioglu Faik, Büyükpamukcu Mürevver, Akyüz Canan and Dogan Ahtmet. Primary Subconjuntival Lymphoma: An unusual presentation of childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Padiatr Oncol* 1991;19:204-207.
23. Attard-Montalto Simon, Saha Vaskar, Norton Andreu, Kingston Judith and Eden O B. Anaplastic Large Cell Lymphoma in childhood. *Med Padiatr Oncol* 1993; 21: 665-670.
24. Levin Mark and Cho Susan. Acude Tumor Lysis Syndrome in High grade Lymphoblastic Lymphoma after a prolonged episode of fever. *Med Padiatr Oncol* 1996;26:417-418.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

25. Malik A Imtiaz, Shamsi Zia, Shafquet Azam, Aziz Zeba, Shaikh Hizbullah, Jafri Wasim, Khan Ata M and Khan Haleem A. Clinicopathological features and Management of immunoproliferative Small Intestinal Disease and primary small intestinal Lymphoma in Pakistan. *Med Pediatr Oncol* 1995;25: 400-406.
26. Asiri A, Mott G M, Oakhill A. Causes of death in a Pediatric Oncology Unit . *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 315-320.
27. Sandund J T, Roberts W M, Pui C H, Crist W M and Bohn. F G. Systemic Hemophagocytosis masking the Diagnosis of Large Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:167-169.
28. Márky Ildikó, Bengt-Olof Samuelsson, Mellander Lotta and Kalberg Johan. Longitudinal growth in children with Non-Hodgkin's Lymphoma of childhood and children with acute Lymphoblastic Leukemia: Comparison Between Unirradiated and irradiated patients. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:96-99.
29. Yamada Shin-ichi, Ishii Eiichi, Okabe Yasutomi, Kuroiwa Toshiro, Hasua Kanehiro, Akazawa Kouhsi, Tasaka Hideko. Growth Retartion in childhood Leukemia. *Am J Pediatr Hematol/oncol* 1992;14(3):236-240.
30. Elkin T David, Phipps Sean, Mulhern K Raymund and Fairclough Diane. Psychological Functioning of adolescent and Young adult survivors of Pediatric Malignancy. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:582-588.
31. The Non-Hodkin's lymphoma prognostic factors project: Developmont of a productive modol of aggressive lymphoma: The International NHL prognostre factors project. *N Engl J Med* 1993;329:987-994.
32. Beytsch Helaine, Ruddler Shari, Needle N Michael, Malloy Patricia, Suttan Leslie, Belasco Jean, Meadwons Anna, and Golwein Joel. Emergent/Urgent Therapeutic Irradiation in Pediatric Oncology: Patterns of presentation, treatment, and outcome. *Med Pediatr Oncol* 1998;30: 101-105.
33. Sandlund JT et al. Factors contributing to the Prognostic Significance of Bone Marrow Involvement in childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:350-353.
34. Azab M, Henry M, Rougier P, Bognel C. Prognostic Factors in primary gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1991; 65: 1208-1217.
35. Li Xiong Ye et al. Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the Nasal Cavity. *Am Cancer* 1998; 83: 449-456.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

36. Simon Richard et al. Prognostic Factors for patients with Diffuse Large Cell or Unimmunoblastic Non-Hodgkin's Lymphomas: Experiencie of the Non Hodgking's Lymphoma pathologic Classification Proyect. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:89-96.
37. Gascoyne D Randy. Pathologic Prognostic Factors in Diffuse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1997;11(5):847-861.
38. Lippman M Scott, Miller P Thomas, Spier M Catherine, Slymon J Donald and Gregan M Thomas. The Prognostic Significance of the Immunotype in Diffuse Large-cell Lymphoma: A conparative study of the T-Cell and B-Cell Phenotype Blood. 1988;72(2):436-441.
39. Gascoyne D Randy et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1997;90(1): 244-251.
40. Talvensaari K Kimmo, Knip Mikael, Lanning Peter and Lanning Murjatto. Clinical Characteristics and factors affecting growth in lung-term survivors of cancer. *Med Pediatr Oncol* 1996;26;166-172.
41. Neyssa Marina. Sobrevivientes a largo plazo de cáncer infantil. Consecuencias médicas de la curación. *Clin Pediatr North Am* 1997;6:1043-1063.
42. Van den Berg Henk, Zsiros József, Veneberg Anita, Schutten J Nardi, Kross Wilmar, Slofer M Rosalyn and Bohrendt Henk. Favorable outcome after l-year treatment of childhood lymphoma/T-Cell Acte Lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:46-51.
43. Vose M Julio. Current Approaches to the management of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol* 1998;25:483-491.
44. Laport F Ginna and Williams F Sthephani. The Role of High Dose Chemotherapy in patients with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Semin Oncol* 1998,25:503-517.
45. Mary Ellen Ryback Mary Ellen, Anderson James, Kaplan Richard, Budman R Daniel, Vinciguerra Vincent and Gottlieb J Arlan. Phase II Trial of Etoposide and Cisplatin in patients with refractory and relapsed Non-Hodgkin's lymphoma:Cancer and Leukemia Group B study 8351. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:441-445.
46. Brecher L Martin et al. Fractionated cyclophosphamide and back to back high dose Methotroxate and Cytosine Arabinoside improves outcome in patients with stage III high grade small Non-Cleved Cell Lymphomas (Snccl): A Randomized Trial of the Pediatric Oncology group. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:526-533.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

47. Harris E Richard, Sather N Harland and Feig Stephen. High-dose cytosine Arabinoside and L-Asparaginase in Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: The children's cancer group experience. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:233-239.
48. Keuzenkam p-Jansen CW, De Abreu RA, Bökkerink JPM, Lambooy MAH and Trijebels JMF. Metabolism of intravenously administered high -Dose 6-Mercaptopurine with and without allopurinol treatment in patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1996;18(2):145-150.
49. Sullivan P Margaret et al. High Dose Cyclophosphamide high -dose Methotrexate with coordinated intrathecal Therapy for advanced Non-lymphoblastic Lymphoma of childhood: Results of a pediatric Oncology Group study. *Am J Pediatr Hematol/Oncol* 1991;13(3):288-295.
50. Liesveld L Jane, Raubertos F Richard, and John M.Bennett M John. Treatment patterns in low-grade Non-Hodgkin's Lymphomas: A single Institution study. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:1-7.
51. Rapoport AP, Constine LS, Packman CH, Rossier RN, O'Keefe R, Hicks DG, Ruboin SJ, and Rowe JM. Treatment of multifocal lymphoma of bone with intensified pro-methotrexate Chemotherapy and involved field Radiotherapy. *Am J Hematol* 1998;58:1-7.
52. Maloy Denis JM et al. Antioxidant Micronutrients and childhood Malignancy during oncological treatment. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:213-217.
53. Attord-Montal P Simón, Saha Vaskay, Kingston Judith, Plowman Nicholas, Tayler Malcolm, Arlett Colin, Bridges Bayn and Eden Osborn. Increased Radiosensitivity in a child with T-Cell Non Hodgkin's Lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1996;27:566-570.
54. Krul D Agustinus et al. Treatment patterns of failure, and survival of patients with stage I Nodal and Extranodal Non-Hodgkin's Lymphomas, according to data in the population based registry of the comprehensive cancer centre west. *Cancer* 1998;83:1612-1619.
55. Griffin C Timothy, Browman Paul W, Naomi J, Buchanan Winick and George R. Treatment of advanced stage Diffuse, Small Non-Cleaved Cell lymphoma in childhood Further experience with total therapy B. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:393-394.
56. Stamatoullas Aspasia, Fruchart Christopher, Bastit Dominique, Boulet Dominique, Monconduit Mathieu. Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine and Methotrexate as salvage chemotherapy in relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1996;77:2302-230.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

57. Bleyer W Archie. Chemoradiotherapy interactions in the Central Nervous System. *Med Pediatr Oncol* 1998; 1 Suppl: 10-16.
58. Gonzalez HP, Rivera H et al. Protocolo II-HP-82-01 contra linfoma no Hodgkin. Valoración de 4 años. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1991;48:607-609.
59. Sandoval Claudio and Swift Michad. Treatment of Lymphoid Malignancies in patients with ataxia-telangiectasia. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31: 491-497.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

# ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

**CUADRO 14. Características clínicas al momento del diagnóstico en pacientes con linfoma no Hodgkin.**

CARACTERISTICA	LNH DE CELULAS GRANDES No. 36	LNH INDIFERECIAL No. 41	LNH LINFOBLASTICO No.45	LNH NO CLASIFICADO No.4	TOTAL 126(100%)
Edad					
preescolares	7	18	14	0	39 (31%)
escolares	13	16	18	0	47(38%)
adolescentes	16	7	13	4	40(34%)
Sexo					
femenino	11	16	17	1	45(36%)
masculino	25	25	28	3	81(64%)
Cuadro clínico					
fiebre	25	24	22	4	75 (60%)
pérdida de peso	26	25	20	4	75 (60%)
hemorragia	6	6	3	2	17 (14%)
masa tumoral	23	15	18	2	58 (46%)
dificultad respiratoria	7	5	11	2	25 (20%)
abdomen agudo	12	26	8	1	4 (38%)
síndrome-vena cava	1	2	3	1	7 (6%)
Síndrome-lisis tumoral	9	21	18	4	52 (42%)
Otros**	7	11	10	5	32 (23%)
MO > 5 a 24% blastos	11	14	33	1	59(47%)
LCR > 10%blastos	3	8	10	4	25(19%)
DHL*					
< 500 UI/L	32	24	33	2	93(74%)
>500 UI/L	2	6	7	1	17(14%)
>1000 UI/L	2	11	5	1	19(15%)
Sitio Primario					
cabeza	6	3	6	2	17(14%)
cuello	5	6	0	1	12(10%)
mediastino					
masa <10cm	6	4	7	0	17(14%)
masa >10cm	2	3	10	1	16(13%)
abdomen					
masa <15cm	2	4	5	0	11(8%)
masa >15cm	7	16	10	1	34(27%)
tejidos blandos					
masa <10cm	3	1	0	0	4(3%)
masa >10cm	1	1	1	0	3(2.4%)
hueso (lesión localizada)	1	1	1	0	3(2%)
piel	4	0	1	0	5(4%)
testículo	2	0	0	1	3(2%)

\*\*hidrocefalia, encefalopatía, hipertensión endocraneana, hipertensión sistémica, parálisis facial o de hemicuerpo, crisis convulsivas, imposibilidad para deambular, uropatía obstructiva, infiltración testicular.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez  
Pediatría Médica*

## CUADRO 2 clasificación por estadio en pacientes con reciente diagnóstico de linfoma no Hodgkin

ESTADIO	LNH-CL <sup>1</sup>	LNH- CP <sup>2</sup>	LNH-CG <sup>3</sup>	LNH- CNC <sup>4</sup>	TOTAL (%Relativo)
I	2	3	0	0	5 (4%)
II	6	6	2	0	14 (11%)
III	17	17	11	3	48 (38%)
IV	11	15	32	1	59 (47%)
<b>Total (% Relativo)</b>	<b>36 (28.5%)</b>	<b>41 (32.8%)</b>	<b>45 (35.7%)</b>	<b>4 (3.16%)</b>	<b>126(100%)</b>

1. Linfoma no Hodgkin de células linfoblásticas; 2. Linfoma no Hodgkin de células indiferenciadas; 3. Linfoma no Hodgkin de células grandes; 4. Linfoma no Hodgkin de células no clasificadas.

## CUADRO 3. Complicaciones posterior a la administración del tratamiento al diagnóstico en pacientes con linfoma no Hodgkin.

Patología	LNHCG	LNHCI	LNHCL	LNHCNC	TOTAL
<i>Infeciosas (localizadas)</i>	183	239	245	22	607
<i>Sepsis</i>	41	64	62	5	172
<i>Hematológicas</i>	353	352	357	31	1093
<i>Metabólicas</i>	191	198	213	14	616
<i>Gastrointestinales</i>	64	91	104	21	280
<i>Neurológicas</i>	26	29	35	3	95
<i>Cardiovasculares</i>	5	7	9	5	26
<i>Respiratorias</i>	12	18	16	4	50
<i>Renales</i>	5	13	18	3	39

1. Neumonía, síndrome de dificultad respiratoria del adulto en el niño, gastroenteritis, artritis, estomatitis por candida y herpes, dermatitis, absceso anal y en glúteo, varicela, meningoencefalitis; choque séptico.
2. Hemorragia a nivel nasal, de tubo digestivo, endocraneal, dérmica; hamaturia y mielosupresión.
3. Síndrome de lisis tumoral, hipercalcemia, hipercalcemia, hiperglicemia secundaria a esteroides, e hiponatremia, y desequilibrio ácido-base
4. Obstrucción intestinal, cuadro de apendicitis, abdomen agudo por otra causa, incontinencia anal.
5. Crisis convulsivas, status epiléptico, hipertensión endocraneana, paraplejía, anoplejía, e hidrocefalia.
6. Hipertensión sistémica, hipertrofia de cavidades izquierdas, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía secundaria a quimioterapia y derrame pericardico
7. Neumotórax, derrame pleural, SIRPAN.
8. Insuficiencia renal, hipertensión sistémica de origen renal, hidronefrosis, uropatía obstructiva.

*Dra. Olivia Sánchez Sánchez*

**CUADRO 4. Sitio de recaída y frecuencia en pacientes con LNH.**

Sitio de actividad tumoral.	LCG EIII-IV no. de recaídas			LCI EIII-IV			LCL EIII-IV			LCNC EIV			Total (%Relativo) no. 43
	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*	
Médula ósea	2 (6%)	1	0	3(7%)	1	0	13(30%)	2	0	1(25%)	0	0	23 (53.4)
Líquido cefalorraquídeo	4 (12%)	0	0	8(19%)	2	0	11(26%)	1	0	0	0	0	26 (60.4)
Hueso	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2 (4.6)
Mediastino	0	1	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	4 (9.3)
Abdomen	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (2.3)
Testículos	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2 (4.6)
Ovario	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1 (2.3)

- 1.Linfoma no Hodgkin de células grandes estadio III-IV
- 2.Linfoma no Hodgkin indiferenciado estadio III-IV.
- 3.Linfoma no Hodgkin de células linfoblásticas estadio III-IV.
- 4.Linfoma no Hodgkin de células no clasificadas estadio IV.

**CUADRO 5. Correlación entre los niveles séricos de enzima deshidrogenasa láctica (DHL)estadio y subtipo histológico al diagnóstico en pacientes con linfoma no Hodgkin.**

DHL U/L	LCG-EI	CG-EII	CG-EIII	CG-EIV	LCI-EI	CI-EII	CI-EIII	CI-EIV	LCL-EI	CL-EII	CL-EIII	CL-EIV	LCNC
< 500 U/L	2 (6%)	6 (17%)	15 (41%)	10 (28%)	3 (7%)	6 (14%)	10 (24%)	7 (17%)	0	2 (4%)	5 (11%)	25 (56%)	2 (50%)
> 500 U/L	0	0	3 (8%)	1 (3%)	0	0	11 (27%)	7 (17%)	0	0	5 (11%)	6 (13%)	2 (50%)

**TABLA 1. Relación del Tiempo de Sobrevida sobre el Tipo Histológico de LNH.**

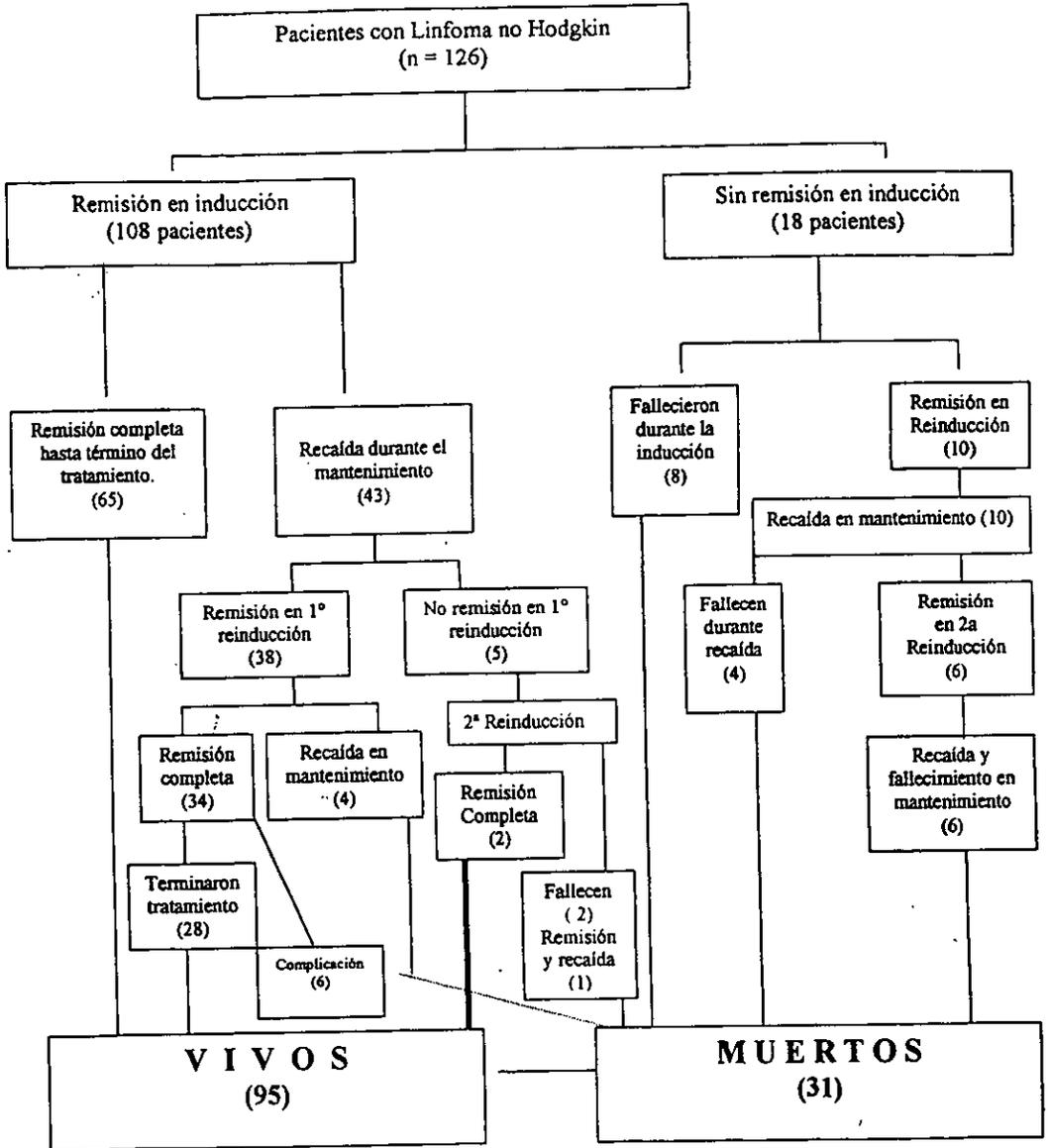
TIPO HISTOLOGICO	TIEMPO-SEGUIMIENTO(Media)+	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
LNH CG*	37.0909	29.0924 – 45.0894
LNH CI**	38.0000	30.5590 – 45.4410
LNH CL***	28.8182	23.1125 – 34.5239
LNH CNC****	12.0000	-19.7153 – 43.7153

- \*Linfoma no Hodgkin de células grandes
- \*\*Linfoma no Hodgkin de células indiferenciadas
- \*\*\*Linfoma no Hodgkin de células linfoblásticas
- \*\*\*\*Linfoma no Hodgkin de células no clasificadas.
- +En meses.

NOTA: Con una x2 igual a 2.600; y una pearson igual a .055,significativa.

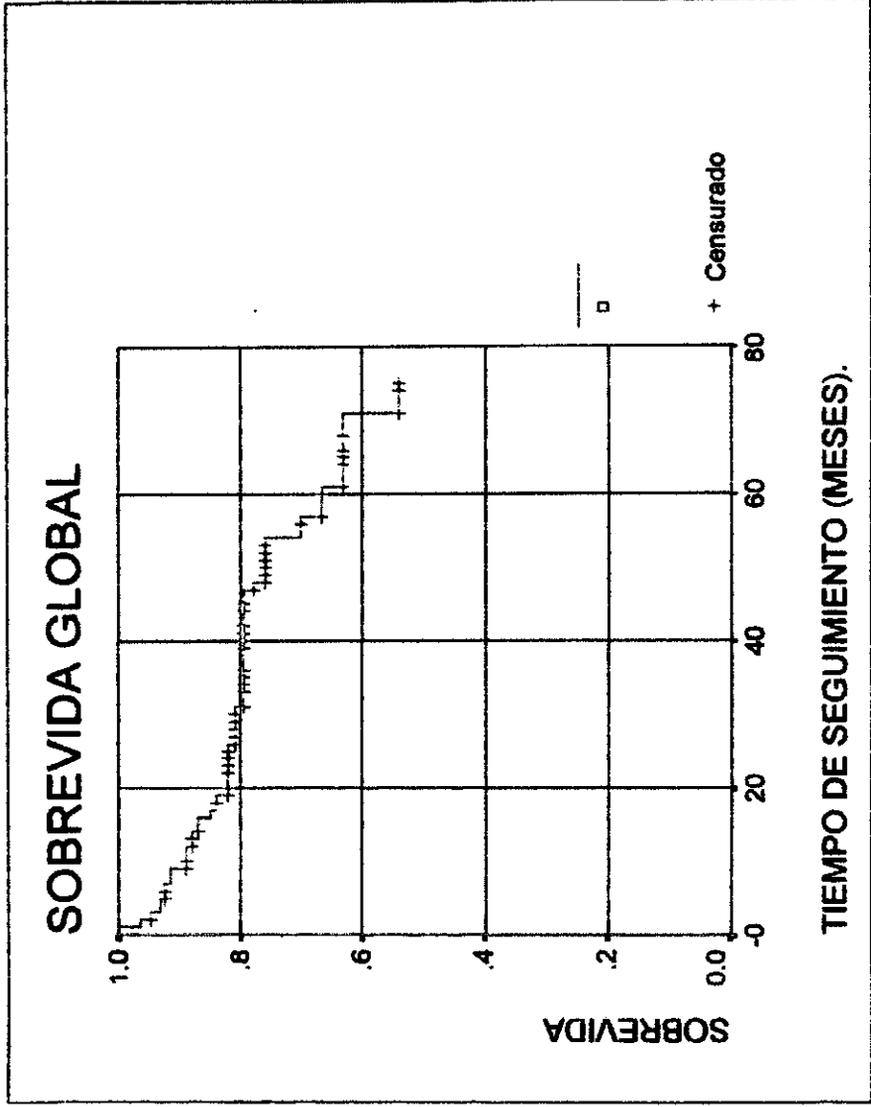
*Dra. Olivia Sánchez Sánchez  
Pediatría Médica*

**Esquema 1. Evolución de los pacientes con linfoma no Hodgkin.**

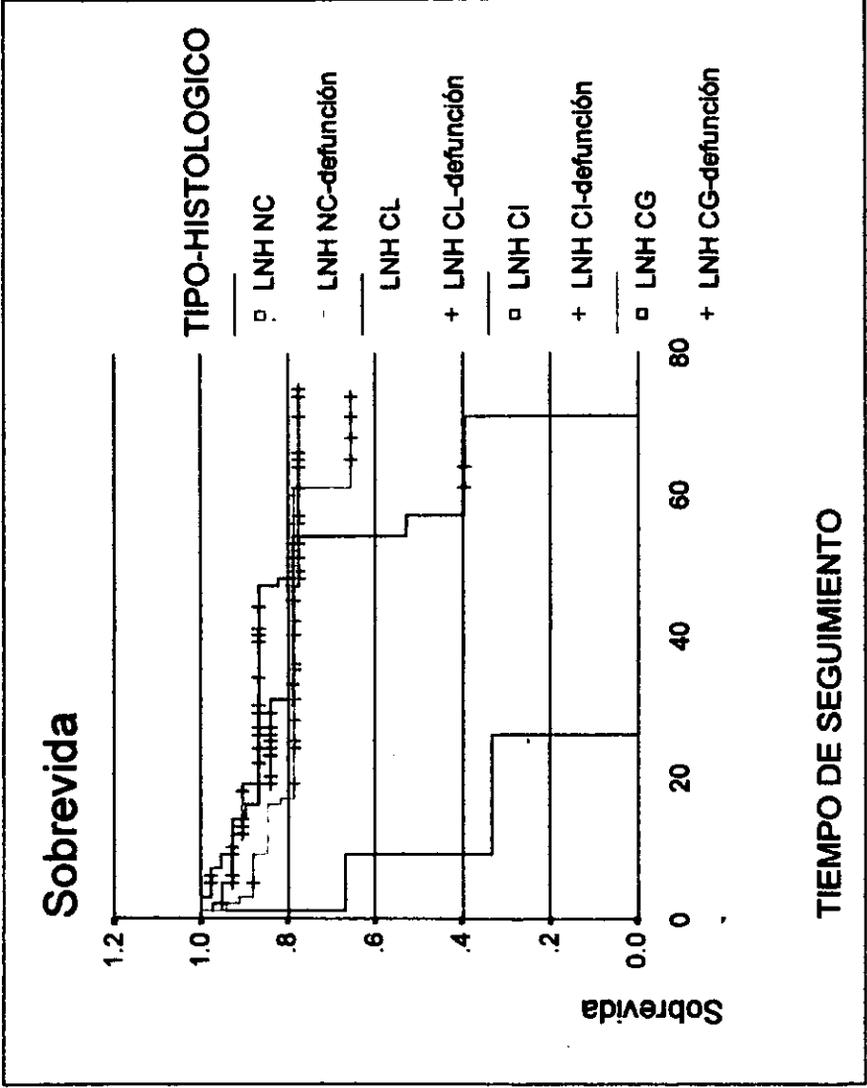


*Dra. Olivia Sánchez Sánchez  
Pediatría Médica*

Gráfica 1. Sobrevida global en niños con linfoma no Hodgkin



Gráfica No. 2 Sobrevida en Linfoma noHodgkinde acuerdo al tipo histológico



LNHC, linfoma no Hodgkin no clasificado; LNHCCL, linfoma no Hodgkin linfoblástico; LNHCCLC, linfoma no Hodgkin indiferenciado; LNHCCLCG, linfoma no Hodgkin de células grandes.

**Gráfica No. 3 Sobrevida en Linfoma no-Hodgkin de acuerdo a su estadio clínico patológico**

