

11237  
ALIAS DE P...  
ADITONAL...

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA DE 11 AÑOS EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ  
ENERO 1992 – DICIEMBRE 2002**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN PEDIATRÍA MÉDICA PRESENTA:**

**DRA. ALINA GABRIELA ARGÜELLES GUERRERO**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**DRA. AURORA MEDINA SANSON**

**SEPTIEMBRE DEL 2004**



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**LINFOMA NO HODGKIN. EXPERIENCIA DE 11 AÑOS EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ ENERO 1992 – DICIEMBRE 2002**

**TESIS**

*Bdo. Pintos*

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE PEDIATRÍA MÉDICA  
PRESENTA:**

**DRA. ALINA GABRIELA ARGÜELLES GUERRERO**

*[Handwritten signature]*

**DRA. AURORA MEDINA SANSON  
DIRECTORA DE TESIS**



*YRPena*  
SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2004

**SEPTIEMBRE DEL 2004**

## ÍNDICE

ANTECEDENTES .....	1
Introducción	
Epidemiología	
Etiología	
Patogénesis	
Clasificación	
Estadificación	
Presentación clínica	
Diagnóstico	
Tratamiento	
Pronóstico	
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
JUSTIFICACIÓN .....	8
OBJETIVOS .....	8
METODOLOGÍA .....	9
Diseño de estudio	
Muestra	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Unidad de investigación	
Variables	
Definición operativa de las variables	
ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	10
RESULTADOS .....	11
GRÁFICAS Y TABLAS .....	16
DISCUSIÓN .....	23
CONCLUSIONES .....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26

## **ANTECEDENTES**

## **INTRODUCCIÓN**

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de neoplasias malignas caracterizado por una proliferación clonal de precursores linfohematopoyéticos que normalmente forman parte del sistema inmune.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Según el programa SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) del National Cancer Institute, entre los años 1985 y 1990, la incidencia anual promedio de linfomas en Estados Unidos en niños blancos fue de 9.1 por millón y en niños negros de 4.6 por millón. Como grupo, los linfomas ocupan el tercer lugar en frecuencia dentro de las neoplasias malignas en niños y adolescentes (precedidos por las leucemias agudas y los tumores del sistema nervioso central). Aproximadamente 60% de los linfomas pediátricos son linfomas no Hodgkin (LNH) y el resto linfomas tipo Hodgkin. En los Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 500 casos nuevos de LNH cada año en edad pediátrica, predominando en pacientes masculinos sobre femeninos 3:1. (1)

En los niños, esta neoplasia muestra dos picos de incidencia, el primero ocurre entre los 6 y 7 años y el segundo entre los 12 y 14 años de edad. (2)

Los LNH muestran una distribución geográfica, con variaciones de frecuencia acordes con la afinidad étnica. En Japón son neoplasias poco frecuentes, mientras que en África ecuatorial y el noreste de Brasil, el linfoma de Burkitt es común, existiendo además asociación de este subtipo histológico con la infección por el virus Epstein-Barr (VEB) hasta en el 50% de los casos. (3) En la Unión Americana se ha observado un incremento marcado del linfoma de células grandes y linfomas primarios del sistema nervioso central en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (4)

## **ETIOLOGÍA**

A los genes capaces de inducir transformación neoplásica se les conoce como oncogenes. Las neoplasias hematológicas presentan con frecuencia activación de oncogenes dominantes a través de reagrupamientos cromosómicos específicos. En 80% de los casos de linfoma de Burkitt se ha demostrado de manera consistente la presencia de la traslocación t(8,14)(q24;32) en las células neoplásicas (5)

Los linfomas de grados bajo e intermedio se asocian con mayor frecuencia a la traslocación t(14;18) y los de alto grado a t(11;14), sobre todo el difuso de células grandes no hendidas. La alteración en el gen p53 es el suceso más asociado con cáncer humano, siendo más frecuente en linfomas de alto grado que en los de bajo grado.

Además de los factores genéticos, las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas pueden participar en la producción de los LNH, tal es el caso del síndrome de ataxia-telangiectasia, Wiskott Aldrich, agamaglobulinemia, hipogamaglobulinemia adquirida, Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida y las inmunodeficiencias iatrogénicamente inducidas por la terapia inmunosupresora posterior a trasplantes. (6)

De igual manera, los pacientes que reciben radiación y quimioterapia son más propensos a desarrollar LNH; se ha reportado una relación entre las dosis ocupacionales de radiaciones paternas y la incidencia de leucemia y LNH.

Se han descrito síndromes linfoproliferativos familiares, entre estos un caso de linfoma familiar de células T asociado a infección por VEB con fenotipo gamma y delta. La infección por malaria y EBV se ha asociado con un incremento en la incidencia de linfoma tipo Burkitt. En África ecuatorial el LNH tipo Burkitt es endémico y el 95% de estos casos se asocian a infección por VEB. (7) La infección por virus de hepatitis C (HCV) se ha relacionado con el desarrollo de LNH de bajo grado. El virus linfotrópico humano de células T tipo 1 (HTLV 1) es un retrovirus que se ha propuesto como agente etiológico del linfoma/leucemia de células T del adulto, siendo dividido en linfoma agudo, crónico y latente. (8)

También se ha identificado a *Helicobacter pylori* como agente implicado con desarrollo de algunos linfomas de estómago, probablemente debido a que induce proliferación de linfocitos aumentando el riesgo de mutaciones. (9)

## **PATOGÉNESIS**

Los mecanismos por los cuales una célula normal es transformada en neoplásica, involucran una serie de eventos genéticos que interrumpen el crecimiento y diferenciación celular normal. Hay dos grupos de genes, los proto-oncogenes y los genes supresores de tumores, que se involucran íntimamente en la patogénesis de las neoplasias malignas. Los proto-oncogenes estimulan el crecimiento celular normal e impiden la diferenciación, mientras los genes supresores promueven la diferenciación y limitan la proliferación celular. Las alteraciones en el balance entre estos reguladores del crecimiento celular por activación de proto-oncogenes o pérdida de genes supresores resulta en una proliferación celular descontrolada e ilimitada, característica común de las células neoplásicas. (10) De manera similar a otras neoplasias malignas, el LNH se desarrolla como consecuencia de la proliferación de una célula transformada que adquiere la capacidad de multiplicarse descontroladamente.

Durante la linfopoyesis normal, los precursores linfoides tienen riesgo de mutar, sobre todo durante los rearrreglos génicos en los que hay gran actividad proliferativa. La patogénesis molecular es similar a la de la mayoría de los cánceres y la transformación maligna resulta de una mutación única o múltiple.

La oncogénesis puede deberse a mutaciones en los proto-oncogenes, que al expresarse de forma inadecuada, funcionan como potenciadores o iniciadores de la mitosis celular, o bien a la pérdida de las secuencias de supresión tumoral interfiriendo con mecanismos inhibidores de la proliferación celular. Un tercer mecanismo de la oncogénesis es la evasión de las señales de muerte celular programada o apoptosis, lo cual ha sido demostrado en los LNH en donde puede ocurrir inhibición de genes inductores de apoptosis como BCL-2 y BCL-6. (11)

## CLASIFICACIÓN

Existen alrededor de 6 clasificaciones patológicas para LNH, entre las cuales se pueden mencionar las de Rappaport (1966), Dorfman (1974), Kiel (1974), OMS (1976), de trabajo para uso clínico (Working Formulation for Clinical Usage) (1982). Estos sistemas de clasificación son limitados porque contemplan casi exclusivamente características morfológicas, aunque algunos incluyen métodos inmunológicos. (12)

En 1993 se realizó el Consenso Internacional sobre neoplasias linfoides, proponiéndose una clasificación que separa entidades basándose en características histológicas, inmunológicas, genéticas, presentación y curso clínico, la Clasificación Revisada de Linfomas Europeo-Americana (REAL), que distingue tres categorías principales de neoplasias linfoides malignas: Células B, Células T/NK y Enfermedad de Hodgkin. Esta clasificación aportó nuevas entidades, pero requiere el uso de técnicas de inmunohistoquímica y de biología molecular. (13)

Mientras en el adulto los LNH suelen ser neoplasias de bajo grado o de grado intermedio de malignidad, en los niños más del 95% de los LNH representan neoplasias de alto grado.

### Linfomas de bajo grado

*Linfoma linfocítico de células pequeñas.* Constituye 10% de todos los LNH humanos y no tiene arquitectura folicular. Es más frecuente en negros que en blancos, con una edad media de aparición a los 40 años. Se origina en células B que presentan IgM en su superficie y expresan el antígeno pan-B CD19.

*Linfomas foliculares.* Muestran un patrón de agrupación nodular. Son más comunes en blancos que en negros; el linfoma folicular mixto constituye el 5% de los LNH. Se manifiestan por adenopatías no dolorosas con rara afección extraganglionar. Son linfomas de células B con expresión sólo de una cadena ligera ( $\kappa$  o  $\lambda$ ) y una o más pesadas.

### Linfomas de grado intermedio

*Linfoma folicular con predominio de células grandes.* Se trata de un tumor raro, constituye el 2.6% de los LNH y tiene peor pronóstico que otros linfomas.

*Linfoma difuso de células pequeñas hendidas.* Tiene una mayor presentación entre los 35 y 40 años de edad, con mayor frecuencia en Europa. Incluye el linfoma de la zona del manto y es también un linfoma de células B.

*Linfoma difuso de células mixtas.* Formado por células hendidas pequeñas y células grandes, que pueden o no estar hendidas.

*Linfoma difuso de células grandes.* Es el tercer tumor linfoide más común en pacientes con SIDA, que ocurre con mayor frecuencia en adultos mayores de 50 años.

### Linfomas de alto grado

Aunque la clasificación de los LNH en adultos puede ser complicada, en pacientes pediátricos prácticamente todos los LNH pueden quedar incluidos en una de tres categorías: linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt), linfoma linfoblástico y linfoma de células grandes, que corresponden a linfomas de alto grado. (14)

*Linfoma de Burkitt.* Tumor descrito inicialmente en África donde es endémico, pero aparece de manera no endémica en otras regiones. Representa alrededor del 40-50% de los LNH en pediatría, siendo una neoplasia de células B morfológica y citogenéticamente indistinguibles de las de la Leucemia Aguda Linfoblástica L3. Se involucra la translocación del cromosoma 8 en la banda q24. Aproximadamente 80% de las traslocaciones asociadas son del cromosoma 8 a la cadena pesada del cromosoma 14. La transformación leucémica del linfoma de Burkitt es rara, desempeñando un papel mitogénico el EBV en relación con el gen myc y traslocaciones.

*Linfoma linfoblástico.* Relacionado con la leucemia linfoblástica aguda de células T, las células tumorales se parecen a los linfoblastos, afecta a adolescentes y jóvenes adultos entre 15 y 24 años de edad. Las traslocaciones asociadas se encuentran en los cromosomas 7 y 14. Constituye 30 a 40% de los linfomas infantiles, presentándose como tumor en mediastino sugiriendo origen tímico.

*Linfoma inmunoblástico de células grandes.* Representa el 30% de los casos en niños con LNH; es inmunofenotipo de células T, intratímico, inmaduro con alto grado de mitosis, en algunos casos con aspecto plasmocitoide, por lo que se consideran como inmunoblastos B. La traslocación 2:5 es específica de linfomas anaplásicos de células grandes hasta en 50% de los casos. El antígeno Ki-1 (CD30) es expresado en las células grandes de los linfomas.

*Linfoma cutáneo de células T.* Muchos de estos linfomas corresponden a entidades como la Micosis fungoide y el síndrome de Sézary que en realidad constituyen un solo padecimiento neoplásico, que ocurre característicamente en la edad adulta. La micosis fungoide es una fase inflamatoria premicótica que progresa a una fase de placas hasta llegar a la fase tumoral. Histológicamente hay infiltración de epidermis y dermis superior por células T. Las manifestaciones cutáneas de la micosis fungoide son diversas. El estadio T1 se caracteriza por manchas o placas que incluyen menos del 10% de la superficie de la piel; el estadio T2 afecta más del 10% de la superficie cutánea. En niños los linfomas cutáneos de células T casi siempre corresponden a LNH de células grandes anaplásicos. (15)

*Leucemia/linfoma de células T del adulto.* Neoplasia rara de células T asociada con HTLV-1, endémica en el sur de Japón y en el Caribe. Extremadamente agresiva con supervivencia de 8 meses.

*Linfadenopatía angioinmunoblástica.* Linfoma inmunoblástico de células grandes con mayor afección en pacientes adultos, asociándose frecuentemente con hipergamaglobulinemia.

## **ESTADIFICACIÓN**

A lo largo del tiempo se han propuesto diversos sistemas de estadificación para los LNH, algunos de ellos han derivado de los desarrollados para Enfermedad de Hodgkin y otros toman en cuenta la biología de estas neoplasias, que muestran un rápido crecimiento, diseminación hematogena y presentación característicamente extraganglionar. En niños, uno de los más empleados es el del Hospital Saint Jude (St. Jude Children's Research Hospital). (16)

El cuadro 1 detalla este sistema de estadificación.

## **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Los LNH en los niños son característicamente extraganglionares y pueden afectar tejido linfoide de la pared intestinal, timo, tejidos blandos, hueso, anillo de Waldeyer y regiones ganglionares. Su presentación clínica se relaciona con el subtipo histológico y depende del sitio primario y la extensión de la enfermedad. (17) El linfoma de Burkitt es típicamente infradiaphragmático, la forma esporádica es casi siempre abdominal o cervical y raras veces involucra órbita, huesos faciales y región paraespinal. La forma endémica, frecuente en África, se presenta como tumor mandibular en 50% de los casos, aunque puede localizarse en abdomen. Puede involucrar ileon distal, región ileocecal o ciego, produciendo invaginación intestinal manifestada por abdomen agudo con oclusión intestinal. En otras ocasiones puede presentarse como distensión y dolor abdominal progresivo resultante de crecimiento tumoral abdominal, pélvico, retroperitoneal u ovárico con líquido de ascitis. (18)

El linfoma linfoblástico se localiza característicamente por arriba del diafragma, con o sin invasión extratorácica y típicamente se manifiesta como tumor mediastinal, con o sin derrame pleural. Puede causar compresión de la vía aérea produciendo tos, taquipnea e incluso datos de dificultad respiratoria; o bien producir síndrome de vena cava superior con edema y plétora faciales. En abdomen puede infiltrar hígado y bazo.

El linfoma de células grandes puede presentarse como tumor cervical, mediastinal anterior o abdominal. Suele asociarse con mayor frecuencia a localizaciones poco comunes como piel, testículos, ojos, anillo de Waldeyer, hueso y sistema nervioso central.

Cualquiera de las variedades puede diseminarse a médula ósea y sistema nervioso central. Los subtipos Burkitt y linfoblástico tienen gran velocidad de crecimiento y suelen acompañarse de síndrome de lisis tumoral por destrucción de las células neoplásicas que liberan potasio, fósforo y ácidos nucleicos y el metabolismo de estos últimos produce ácido úrico, originando la tríada característica de hiperuricemia, hipercalemia e hiperfosfatemia.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de LNH requiere hábil interpretación del tejido tumoral estudiando la estructura y características celulares de la neoplasia. Es básico conocer a fondo la historia clínica con interrogatorio detallado de los síntomas y factores epidemiológicos; en la exploración física debe ponerse especial atención en las regiones ganglionares, hígado, bazo, tumores abdominales, testículos, pares craneales, fondo de ojo y piel.

Entre los estudios necesarios para la evaluación diagnóstica deben incluirse biometría hemática, pruebas de función hepática y renal, electrolitos séricos, radiografías de tórax, ultrasonografía, tomografía computada del sitio afectado, gammagrafía con galio en algunos casos, citología del líquido cefalorraquídeo y biopsia/aspirado de médula ósea, éstos últimos como parte de la extensión cuando ya se tiene diagnóstico, aunque la médula ósea puede ser útil para obviar la biopsia del tumor en algunos casos. La tipificación de células B o T es complementaria a la interpretación histopatológica. Ya establecido el diagnóstico, será de utilidad cuantificar la extensión del padecimiento mediante la clasificación por etapas. (19)

## TRATAMIENTO

La dramática mejoría en el índice de supervivencia de los LNH en pediatría puede atribuirse al desarrollo de quimioterapia altamente efectiva. El estadio, el subtipo histológico y el inmunofenotipo de la enfermedad son tomados en consideración para la elección del tratamiento más apropiado para cada caso. La modalidad terapéutica primaria para el LNH es la quimioterapia. La radioterapia juega un papel importante en un selecto grupo de pacientes en quienes están involucrados sistema nervioso central, testículo y en enfermedad paraespinal. La cirugía tiene un papel limitado a la toma de biopsia, aunque desempeña un papel importante en pacientes con linfomas de células B en quienes se realiza resección completa, ya que esto disminuye la etapa y reduce el tiempo e intensidad del tratamiento. (20)

En el LNH linfoblástico es común emplear protocolos de Leucemias Agudas Linfoblásticas de Alto Riesgo durante 18 a 24 meses. En LNH tipo Burkitt se obtienen buenos resultados con esquemas que incluyen ciclofosfamida o ifosfamida y altas dosis de metotrexate durante 2 a 6 meses. El LNH de células grandes con estirpe B y los linfomas de células grandes anaplásicos (con excepción de aquellos ALK negativos) responde bien a los esquemas usados en linfoma de Burkitt.

La duración de la quimioterapia varía de acuerdo al estadio, histología e inmunofenotipo de la enfermedad. En pacientes con tumores de células B extensos se reportan buenos resultados usando ciclos cortos, repetitivos e intensivos de quimioterapia. En linfomas linfoblásticos de células T, donde la terapia similar a la usada en leucemia linfoblástica aguda ha mostrado buenos resultados, se recomienda una duración de 18 a 24 meses.

La quimioterapia intratecal es parte integral del tratamiento para prevenir enfermedad en sistema nervioso central; aquellos que desde el diagnóstico presentan afección del sistema nervioso central, son tratados con altas dosis de quimioterapia sistémica, intratecal y radioterapia cráneo-espinal. (21)

El estadio clínico es la variable que significativamente influye más en el pronóstico y los niños con infiltración inicial a la médula ósea o al sistema nervioso central tienen un peor pronóstico. (22)

## **PRONÓSTICO**

A pesar de que la mayoría de los LNH de la edad pediátrica son neoplasias de alto grado de malignidad, su pronóstico ha mejorado notablemente en los últimos años. La dramática mejoría de los niños con LNH se debe a la eficacia de los regímenes de quimioterapia con múltiples agentes, así como radioterapia adyuvante en caso necesario. (23)

Se han alcanzado tasas de supervivencia superiores al 80%, que contrastan con la de la era anterior a 1975, cuando la mayoría de los niños presentaban recaída dentro del primer año de diagnóstico y la supervivencia a largo plazo era de sólo 15 a 20%. En los estadios I y II, los esquemas recomendados son capaces de brindar una supervivencia libre de enfermedad en hasta 95% de los casos, con efectos adversos mínimos. (24)

**Cuadro 1. Sistema de Estadificación para Linfoma no Hodgkin del Hospital St. Jude.**

**ETAPA I.**

Un solo tumor extraganglionar o afección de un área anatómica (excepto mediastino y abdomen).

**ETAPA II.**

Tumor único extraganglionar con invasión a ganglios regionales.

Dos o más áreas ganglionares en mismo lado del diafragma.

Dos tumores extraganglionares con o sin invasión a ganglios regionales a un solo lado del diafragma.

Tumor primario de tracto gastrointestinal (área ileocecal generalmente) con o sin invasión a ganglios mesentéricos, que se limita a un segmento con resección en forma completa por excisión segmentaria.

**ETAPA III.**

Dos o más tumores extraganglionares a ambos lados del diafragma.

Dos o más áreas ganglionares en ambos lados del diafragma.

Tumor torácico primario (mediastinal, pleural o tímico).

Tumor intraabdominal primario extenso.

Todos los tumores paraespinales o epidurales.

**ETAPA IV.**

Cualquiera de los arriba mencionados, con invasión inicial a Médula osea, Sistema Nervioso Central o ambos.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la experiencia del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de los Linfomas no Hodgkin?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los LNH constituyen neoplasias con alto índice de curación, este éxito terapéutico ha sido posible gracias al reconocimiento de que las distintas variedades histológicas representan entidades diferentes con biología y respuesta a tratamiento variable. Actualmente está claro que el tratamiento debe estar dirigido básicamente a la histología y etapa clínica.

Nuestro hospital ha sido un ejemplo de la evolución histórica del manejo de estos linfomas. A principios de la década pasada, estos conceptos no estaban aún bien integrados en los esquemas de tratamiento para los LNH. Actualmente el tratamiento dentro de nuestra institución toma en cuenta la histología, etapa y en algunos casos inmunofenotipo. Sin embargo nuestra población difiere notablemente de la de países industrializados, particularmente en aspectos socioculturales que seguramente repercuten en las tasas de curación.

En México existen pocas series de LNH en edad pediátrica y particularmente en del Hospital Infantil de México, no contamos con los resultados de nuestra experiencia en el tratamiento de estas neoplasias.

## **JUSTIFICACIÓN**

En el Hospital Infantil de México, al igual que en la mayoría de las casuísticas de cáncer pediátrico descritas a nivel mundial, los LNH ocupan el tercer lugar, con una incidencia promedio anual de 20 casos.

Tomando en cuenta que los LNH son neoplasias con altas tasas de curación, en el Hospital Infantil de México, como Instituto Nacional de Salud, uno de nuestros objetivos es alcanzar en LNH tasas de supervivencia cercanas a las reportadas por los mejores centros del mundo, sin embargo, para ello es necesario conocer los resultados obtenidos con los esquemas de tratamiento hasta ahora empleados, analizar las características de nuestra población e identificar aspectos propios que puedan impactar en la curación.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Conocer la experiencia en el tratamiento de los linfomas no Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **ESPECÍFICOS**

- Conocer la incidencia de linfomas no Hodgkin en la población de nuestro hospital en un período de 11 años.
- Describir las características de presentación de los linfomas no Hodgkin.
- Conocer los resultados obtenidos con los esquemas terapéuticos empleados en nuestro hospital para el manejo de linfomas no Hodgkin.
- Identificar aspectos propios de nuestra población que puedan afectar las tasas de supervivencia.

## **METODOLOGÍA**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

Serie de casos  
Transversal  
Observacional  
Descriptivo

### **MUESTRA**

Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Edad: 0 a 18 años  
Género: Masculino y femenino  
Diagnóstico de Linfoma no Hodgkin establecido por estudio histopatológico  
Período: del 01 de enero de 1992 al 31 de diciembre del 2002.  
Ningún tratamiento previo

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Expedientes incompletos o no localizados  
Traslado a otra institución antes de iniciar tratamiento

## **UNIDAD DE INVESTIGACIÓN**

Linfomas no Hodgkin en niños

## **VARIABLES**

1. Edad
2. Género
3. Variedad histológica de LNH
4. Localización del tumor
5. Porcentaje de resección tumoral
6. Estadio clínico
7. Tratamiento empleado
8. Respuesta a tratamiento
9. Supervivencia global
10. Supervivencia libre de enfermedad
11. Condición actual

## **DEFINICIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES**

Edad: Variable cuantitativa continua

Género: Variable cualitativa nominal dicotómica (masculino, femenino)

Variedad histológica de LNH: Linfoma inmunoblástico de células grandes, linfoma tipo Burkitt y similares, linfoma linfoblástico.

Localización del tumor: Abdomen, mediastino, cervical, cutáneo, óseo, otros.

Porcentaje de resección tumoral: Variable cuantitativa que distingue resección total o parcial del tumor.

Estadio clínico: Se describen 4 en total según el Sistema de Estadificación del Hospital St. Jude para Linfomas no Hodgkin.

Tratamiento empleado: esquemas 1) CHOP, 2) Total B, COMP, 3) Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo, 5) Esquema para LNH Refractario, 6) Total XIII.

Supervivencia global: Definida como tiempo de vida desde el diagnóstico hasta la muerte o abandono del tratamiento.

Supervivencia libre de evento: Definida como tiempo de vida desde la remisión hasta la recaída, muerte o abandono del tratamiento.

Condición actual: Variable cualitativa que abarca 4 condiciones: vivo libre de enfermedad (VLE), vivo con enfermedad (VCE), muerto libre de enfermedad (MLE) y muerto con enfermedad (MCE).

Abandono: Variable cualitativa descrita en 2 tipos dentro de la condición actual: abandono libre de enfermedad (ALE) luego de remisión de la enfermedad y abandono con enfermedad (ACE) sin haber logrado remisión.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Estadística descriptiva utilizando frecuencias y porcentajes, medias y rangos de las variables analizadas. Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, estableciendo las diferencias entre grupos mediante la prueba de log-rank.

Procedimientos:

Revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin atendidos en el Hospital Infantil de México de enero de 1992 a diciembre del 2002. Captura de datos en hoja de cálculo de Excel.

## **RESULTADOS**

En el periodo de 11 años analizado encontramos un total de 204 casos con diagnóstico de LNH, de ellos eliminamos 46, 24 por expediente clínico no localizable, 3 por expediente incompleto, 12 por cambio posterior en el diagnóstico, 6 por traslado a otra institución antes de iniciar tratamiento y 1 por haber recibido tratamiento previo en otro hospital.

De los 158 casos evaluables, 96 fueron de sexo masculino y 62 femenino (1.5:1). El intervalo de edad fue de 14 a 180 meses con mediana de 75 meses y promedio de 82.7 meses.

En lo que respecta a la variedad histológica, con excepción de un caso de linfoma plasmocitoide de linfocitos pequeños, todas correspondieron neoplasias de alto grado de malignidad, de las cuales 74 (46.8%) correspondieron a Burkitt y sus variantes, 38 fueron de células grandes (24%) y 33 linfoblásticos (20.8%) y 3 casos en los que no se especificó el subtipo histológico (1.8%). Encontramos 10 casos de LNH cutáneos (6.3%), algunos de los cuales correspondieron a las variedades histológicas antes descritas, estos casos se analizan aparte.

Los estudios de inmunohistoquímica no fueron rutinarios y se realizaron en mayor proporción en los linfomas de células grandes y en los cutáneos. En ningún caso se hicieron estudios de citogenética o biología molecular.

En todos los subtipos histológicos hubo predominio de sexo masculino. Hubo pocas variaciones en la edad de presentación entre los distintos subtipos, mientras que la localización y cuadro clínico se correlacionaron con la estirpe histológica (ver más adelante).

El motivo de consulta en estos pacientes fue uno o más de los siguientes: tumor o aumento de volumen en 96 casos, dolor en el sitio afectado en 57 pacientes, fiebre en 57, palidez en 34, pérdida de peso en 32, hiporexia en 23 casos, astenia y adinamia en 22 pacientes y dificultad respiratoria en 16. Otros datos clínicos referidos con menor frecuencia incluyeron náusea, vómito, constipación, edema de extremidades, proptosis, cefalea, amaurosis, dermatosis diseminada y síndrome de vena cava superior.

Las supervivencias global y libre de evento para todo el grupo fueron de 64% y 42% respectivamente (gráficas 3 y 4). El porcentaje de abandono en los 158 pacientes con LNH fue de 25.9%

La tabla 1 muestra las características generales de este grupo de 158 pacientes con LNH.

Dado que el comportamiento clínico, esquemas empleados y respuesta a tratamiento difieren dependiendo de la variedad histológica, describiremos las características de acuerdo a la estirpe.

## **BURKITT Y VARIANTES**

En este grupo de 74 pacientes, 65 fueron clasificados como Burkitt y 9 como no Burkitt. De todos ellos 48 fueron de sexo masculino y 26 femenino (relación M:F= 1.8:1)

La localización anatómica más frecuente para este subtipo histológico fue abdomen en 55 pacientes, cuello en 6 y mandíbula en 4. Localizaciones menos frecuentes incluyeron órbita, amígdala y mediastino. Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en 8 casos, todos ellos expresaban marcadores de linaje B (CD 19, CD20), sin embargo, en ningún caso se buscó la expresión de cadenas ligeras de inmunoglobulinas de superficie para demostrar inmunofenotipo B maduro.

En lo referente al procedimiento quirúrgico inicial, se realizó sólo biopsia en 55 casos, resección parcial en 4 y resección total en 15. Todos estos 15 pacientes tenían localización primaria en abdomen y en 11 de ellos se realizó laparotomía inicial por cuadro de abdomen agudo.

En cuanto a la etapa clínica, 11 correspondieron a etapas tempranas (I y II) y 63 a etapas avanzadas (III y IV).

De los 11 pacientes con etapas tempranas, 2 fueron manejados con esquema COMP, uno recayó y falleció por progresión y el otro se encuentra vivo, libre de enfermedad. Cinco pacientes se manejaron esquema para Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo, uno de ellos abandonó antes de obtener remisión, tres están vivos libres de enfermedad y uno falleció por choque séptico y neutropenia con progresión de la neoplasia durante el primer mes. Cuatro pacientes no iniciaron manejo, uno por abandono temprano y tres por haber muerto antes de comenzar.

De los 63 pacientes con etapas avanzadas, 19 se trataron con esquema CHOP (todos antes de 1995), de ellos 8 se encuentran vivos libres de enfermedad, 2 abandonaron en remisión antes de concluir tratamiento, 6 abandonaron con actividad (3 de ellos al inicio del tratamiento y 3 después de recaída) y hubo tres muertes en remisión por choque séptico sin neutropenia al momento de la defunción. En 44 pacientes se empleó el esquema total B (que se introdujo a partir de 1995), 23 de ellos se encuentran vivos, libres de enfermedad; 5 abandonaron en remisión; 3 abandonaron con actividad, dos tempranamente, antes de alcanzar remisión y uno después de recaída; 13 fallecieron con actividad, de estos últimos 4 por falta de respuesta inicial y progresión, 5 por complicaciones durante el tratamiento inicial (3 por choque séptico asociado a neutropenia y fiebre y 2 por hemorragia intracraneana) y 4 murieron después de recaída.

Se utilizó radioterapia en 10 casos, las indicaciones fueron: enfermedad testicular en 3, recaída en 5 y paliativa por progresión en 2.

De los 74 pacientes de este grupo que iniciaron tratamiento en nuestra institución, 20 no concluyeron debido a abandono, que en 7 ocurrió durante el primer mes (antes de obtener remisión), en 9 después de alcanzada la remisión y en 4 después de recaída.

La supervivencia libre de evento para este grupo fue de 45%, con una supervivencia global de 70% (gráficas 5 y 6).

## LINFOBLÁSTICO

El grupo de LNH linfoblástico estuvo comprendido por 33 pacientes, 19 fueron de sexo masculino y 14 femenino (relación M:F= 1.3:1)

La localización anatómica para este subtipo histológico fue el mediastino en 9 pacientes, cuello en 8 y mandíbula en 4 pacientes, 2 en abdomen (uno renal y otro de localización no precisada) y 10 en diversos sitios (tejidos blandos, hueso, paraespinal, axila, órbita). Se realizaron estudios de inmunohistoquímica en 12 pacientes, en la mayoría se incluyeron CD45 y CD20; CD3 sólo en 4 de ellos siendo positivo en todos.

El procedimiento quirúrgico inicial, fue sólo biopsia en 29, resección parcial en 3 y resección total en 1.

Las etapas clínicas de este grupo fueron tempranas (I y II) en 5 y 28 correspondieron a etapas avanzadas (III y IV).

De los 5 pacientes con etapas tempranas dos fueron manejados con esquema Total B y 3 con esquema para LAL de alto riesgo. Dos 2 pacientes tratados con el primer esquema uno abandonó tempranamente, aun con enfermedad y el otro que tenía localización primaria en mandíbula, tuvo buena respuesta y se mantiene vivo, libre de enfermedad. De los tres pacientes manejados con esquema para LAL, uno abandonó tempranamente antes de la remisión y 2 tuvieron muertes tempranas por choque séptico, aun en actividad.

De los pacientes con etapas avanzadas, 13 se manejaron con esquema Total XIII (introducido después de 1995). De ellos, 5 están vivos libres de enfermedad, 4 abandonaron en remisión y 4 murieron en actividad (uno por falta de respuesta y progresión, 2 después de recaída y uno en remisión por choque séptico asociado a neutropenia). Ocho pacientes fueron tratados con esquema para Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo (todos antes de 1995): 4 están vivos libres de enfermedad, uno abandonó en remisión y 3 murieron con actividad (2 por progresión y uno por pancreatitis al inicio del tratamiento). Un total de 4 pacientes recibieron CHOP modificado (incluyendo 6-MP diario con metotrexate semanal como mantenimiento): 3 están vivos libres de enfermedad y uno murió tras recaída durante terapia de rescate por hemorragia intracraneana. Tres pacientes recibieron esquema Total B, de ellos, uno tuvo varias recaídas y falleció por progresión, uno no respondió y abandonó con actividad y el otro abandonó libre de enfermedad.

Se utilizó radioterapia en 7 casos, las indicaciones fueron: recaída en 3 casos y paliativa por progresión en 4 casos.

De los 33 pacientes de este grupo que iniciaron tratamiento en nuestra institución, 10 no lo concluyeron por abandono, que en 6 ocurrió durante el primer mes antes de obtener remisión y en 4 después de alcanzada la misma.

La supervivencia libre de evento para este grupo fue de 34%, con una supervivencia global de 5% (gráficas 5 y 6).

## **CÉLULAS GRANDES**

En este grupo de 38 pacientes, 24 fueron de sexo masculino y 14 femenino (relación M:F= 1.7:1)

Dentro de los LNH de células grandes, 3 fueron reportados como anaplásicos, 4 inmunoblásticos y 6 pleomórficos, en 25 casos no se especifica el subtipo.

La localización anatómica para esta variedad histológica fue el cuello en 13 pacientes, abdomen en 7 y mediastino en 3, el resto (15 paciente) tuvieron localizaciones diversas, de las cuales las más comunes fueron músculo, piel y axila, encontrando un caso de linfoma primario de Sistema Nervioso Central en una paciente inmunocompetente.

En 17 pacientes se realizaron estudios de inmunohistoquímica, incluyéndose en la mayoría de ellos CD45 RO, CD20 y CD30, este último se reportó positivo en 5 casos.

El procedimiento quirúrgico inicial fue sólo biopsia en 33 , resección parcial en 2 y resección total en 3.

En lo referente a las etapas clínicas, 16 correspondieron a etapas tempranas (I y II) y 22 a etapas avanzadas (III y IV).

De los 17 pacientes con etapas tempranas 11 fueron manejados con esquema CHOP, 5 con esquema para Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo y uno con COMP; los pacientes con etapas tardías se trataron con esquema Total B (10 casos), Refractario (6 pacientes) y Total XIII (uno), 4 pacientes no recibieron tratamiento.

El tratamiento fue muy heterogéneo dentro de este grupo de pacientes. De los 6 pacientes que se trataron con esquema Refractario, 4 tenían etapas tempranas y 2 etapa avanzada, tres de estos pacientes están vivos libres de enfermedad, uno abandonó antes de obtener remisión y dos murieron (uno con etapa temprana y uno avanzada), ambos por choque séptico sin neutropenia, el primero aun con enfermedad a 3 meses del diagnóstico y el otro secundario a pancreatitis e infección de la herida quirúrgica. Del grupo de 10 pacientes que fue tratado con esquema Total B, 3 casos fueron etapas tempranas y 7 avanzadas, de los que tuvieron etapas tempranas, uno se encuentra vivo libre de enfermedad, otro abandonó libre de enfermedad y otro murió con enfermedad; y de los 7 con etapas avanzadas, 3 están vivos libres de enfermedad, uno abandonó en remisión, uno abandonó con actividad y 2 murieron tras recaída (una defunción ocurrió por hemorragia intracraneana durante la terapia de rescate para la recaída y la otra muerte fue por choque séptico secundario a colitis neutropénica con perforación intestinal).

De los pacientes tratados con CHOP, 5 fueron etapas tempranas, todos ellos están vivos libres de enfermedad y 6 etapas avanzadas, 2 de los cuales están vivos libres de enfermedad y 4 murieron, uno por falla miocárdica, otro por choque séptico sin neutropenia, otro por hemorragia intracraneana con CID, durante la terapia de rescate después de recaída y el último por choque séptico sin neutropenia con actividad de la enfermedad después de abandono. De los 5 pacientes tratados con esquema para Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo, todos tenían etapas tardías, 2 se encuentran vivos libres de enfermedad y 3 fallecieron, todos por choque séptico sin neutropenia en el momento de la defunción y con progresión de la enfermedad sin respuesta al tratamiento, durante los dos primeros meses que siguieron al diagnóstico. Los 2 pacientes de etapas tempranas tratados con esquema total XIII y COMP se encuentran vivos libres de enfermedad. De los 4 pacientes que no recibieron tratamiento, uno tenía localización cutánea en sitio único y está vivo libre de enfermedad; otro abandonó y dos progresaron.

La radioterapia se empleó en 5 casos, 2 por recaída y 3 en forma paliativa por progresión de la enfermedad.

De los 38 pacientes de este grupo que iniciaron tratamiento en nuestra institución, 6 no concluyeron debido a abandono, que en 2 ocurrió durante el primer mes, antes de obtener remisión, en 3 después de alcanzada la remisión y uno después de recaída.

Un total de 13 pacientes fallecieron en este grupo, de los cuales 7 fueron debidos a progresión y 6 a complicaciones relacionadas con el tratamiento. La causa más común de fallecimiento fue neumonía con 4 pacientes, seguida de choque séptico no asociado a neutropenia en 3. En este grupo se presentó un fallecimiento secundario a varicela complicada.

La supervivencia libre de evento para este grupo fue de 50%, con una supervivencia global de 66% (gráficas 5 y 6).

La gráfica 1 muestra el sitio primario de localización y la gráfica 2 muestra las etapas clínicas de LNH de acuerdo a las variedades histológicas analizadas.

## **LINFOMAS CUTANEOS**

De los 158 pacientes analizados, 10 casos correspondieron a LNH cutáneos, siendo en este grupo el rango de edad de 17 a 108 meses, con edad media de 68 meses (mediana de 74 meses). De estos 10 casos, 7 fueron del sexo femenino y 3 masculino, con una relación M:F de 1:1.5. En 7 de ellos se realizó estudio de inmunohistoquímica, que fueron positivos para con CD3, CD20 en 5, para ALK en 4 y CD19 en 2. Un caso se reportó con linfoma angiocéntrico.

Las manifestaciones clínicas en 7 de los 10 pacientes con LNH cutáneo incluyeron dermatosis diseminada con lesiones papulo-eritematosas no pruriginosas (variceliformes); en 3 casos se manifestó como tumor a nivel del sitio afectado y solamente 2 pacientes refirieron antecedente de fiebre previo al diagnóstico.

En todos los casos se les realizó solamente biopsia como procedimiento quirúrgico al diagnóstico.

De los 10 pacientes incluidos en este grupo de LNH, 9 se incluyeron dentro de etapas clínicas tempranas (I y II) y uno se ubicó en etapas tardías (III y IV).

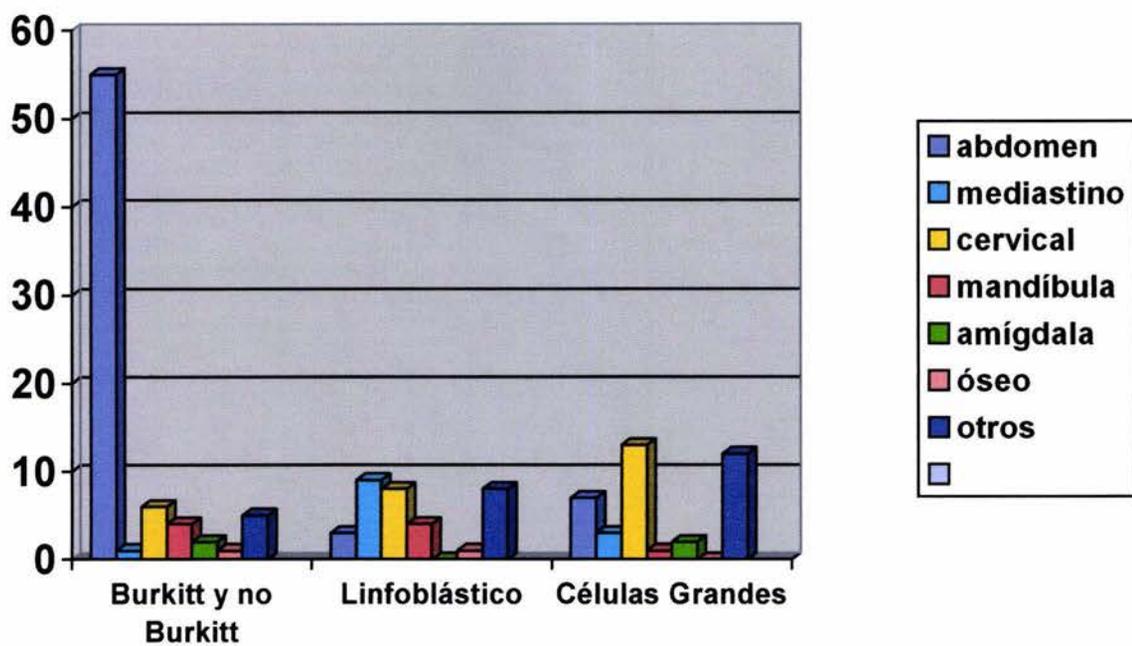
Siete de estos 10 paciente recibieron quimioterapia, 5 con esquema refractario, uno recibió CHOP y uno esquema total XIII. De los 5 pacientes que recibieron esquema refractario, 4 se encuentran vivos libres de enfermedad y uno abandonó en remisión libre de enfermedad. De igual manera respondió satisfactoriamente el paciente manejado con esquema total XIII y se encuentra vivo libre de enfermedad. El paciente tratado con esquema CHOP recayó a Sistema Nervioso Central y falleció por choque mixto (séptico e hipovolémico) con infección por citomegalovirus asociada tras progresión de la enfermedad. Tres pacientes abandonaron tratamiento antes de iniciar quimioterapia con enfermedad sin remitir.

Sólo 2 pacientes ameritaron empleo de radioterapia por recaída, uno de los cuales se encuentra actualmente vivo libre de enfermedad y el otro falleció tras progresión de la enfermedad por choque mixto (séptico e hipovolémico).

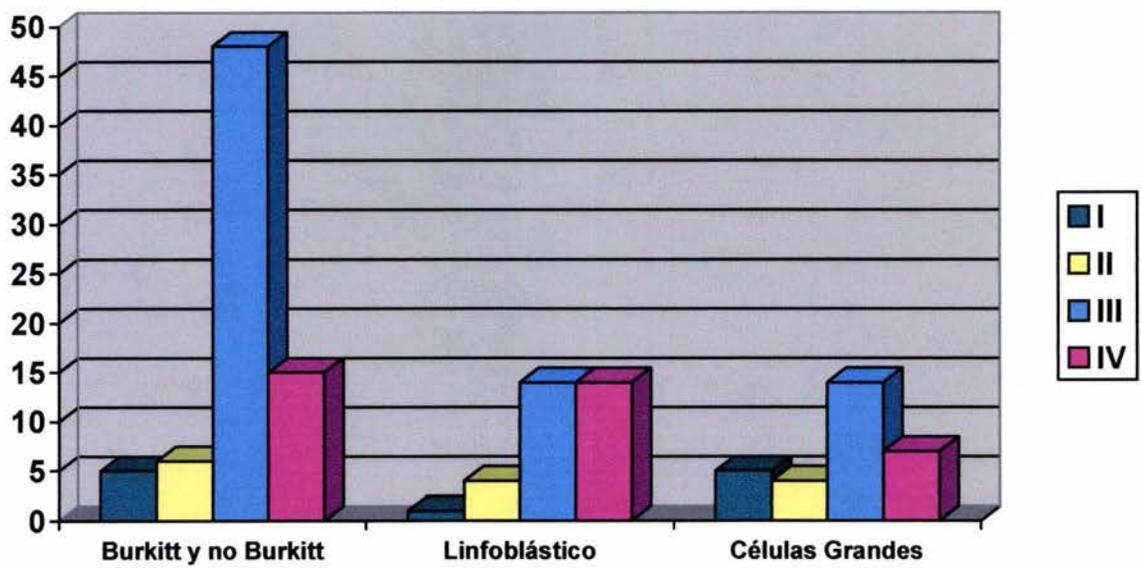
## GRAFICAS Y TABLAS

Tabla 1. Características de 158 pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin

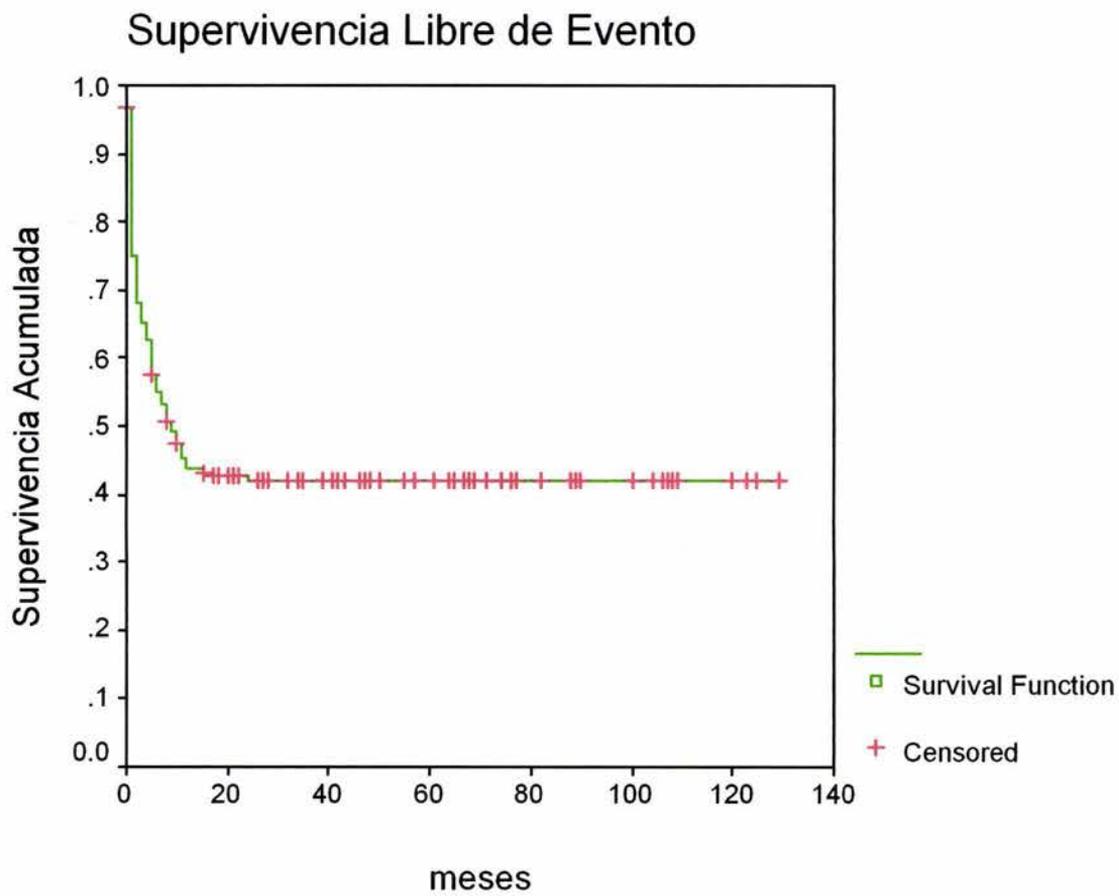
<b>Variedad</b>	<b>Edad media (rango en meses)</b>	<b>Sexo (Relación M:F)</b>	<b>Etapas</b>	<b>Supervivencia Global</b>	<b>Supervivencia Libre de evento</b>
<b>Burkitt</b>	74 meses (19 a 168 meses)	M:48 F:26 (1.8:1)	I = 5 II = 6 III = 48 IV = 15	70%	45%
<b>Linfoblástico</b>	68 meses (14 a 180 meses)	M:19 F:14 (1.3:1)	I = 1 II = 4 III = 14 IV = 14	52%	34%
<b>Células Grandes</b>	86 meses (36 a 156 meses)	M:24 F:14 (1.7:1)	I = 5 II = 12 III = 14 IV = 7	66%	50%



Gráfica 1. Sitio primario en 158 pacientes con LNH de acuerdo variedad histológica.

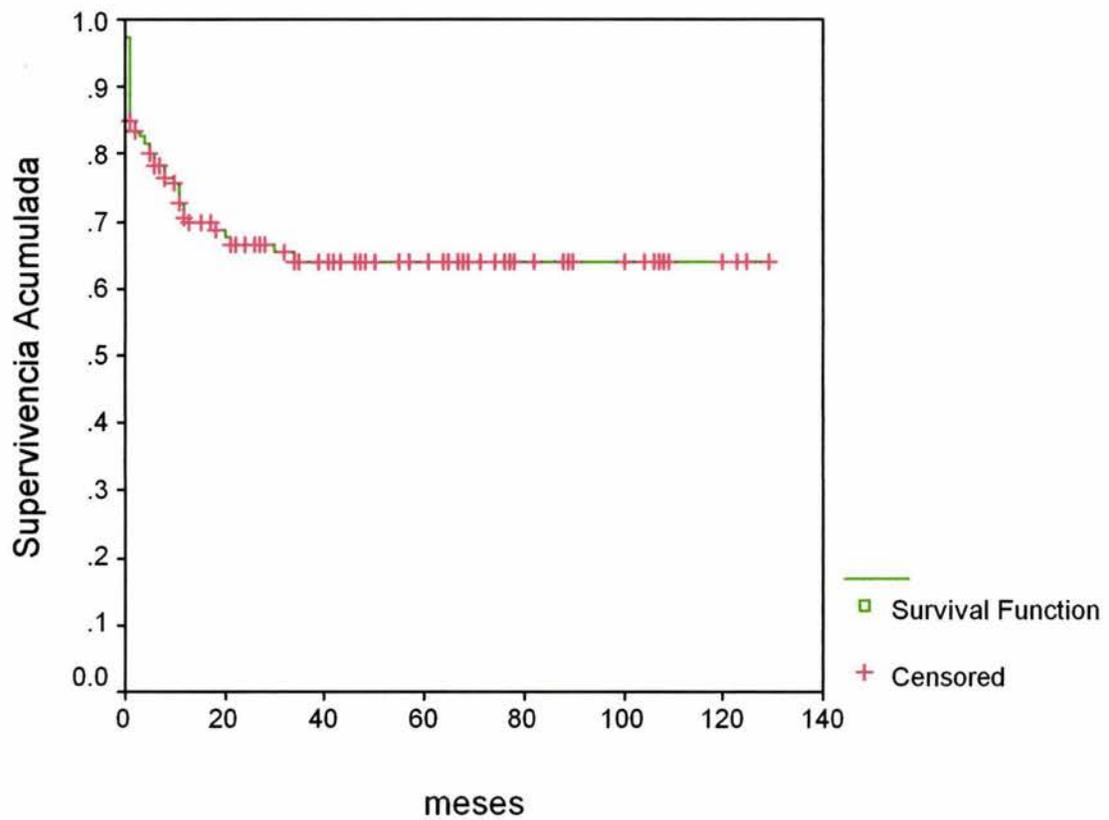


Gráfica 2. Etapas clínicas en 158 pacientes con LNH por variedad histológica.



Gráfica 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en todo el grupo de 158 pacientes con linfomas no Hodgkin.

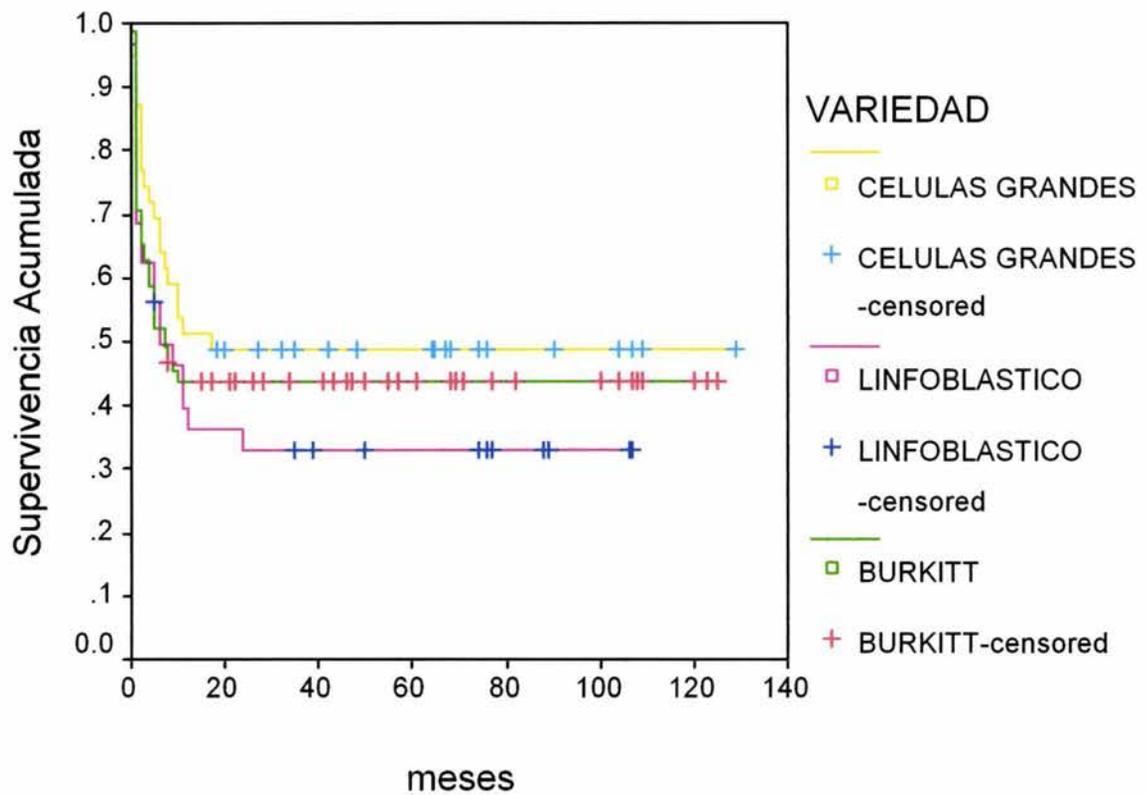
## Supervivencia Global



Gráfica 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global para todo el grupo de 158 pacientes con linfomas no Hodgkin.

## Supervivencia Libre de Evento

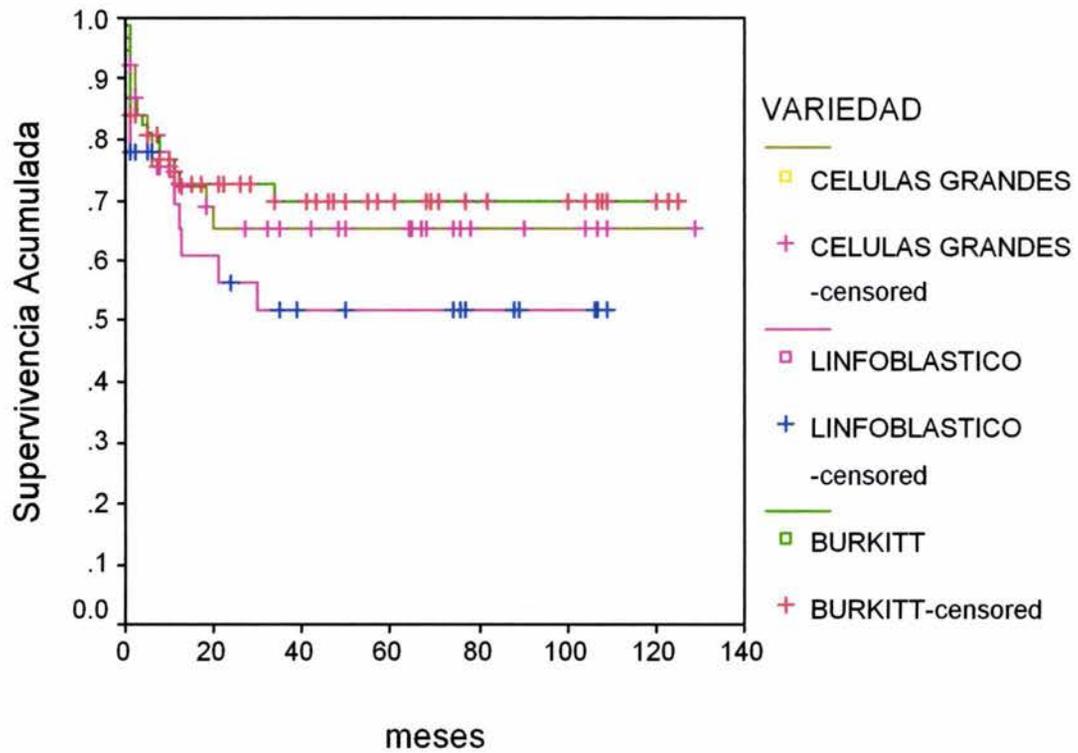
por histología



Gráfica 5. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de evento en todo el grupo de 158 pacientes con linfomas no Hodgkin de acuerdo al subtipo histológico.

## Supervivencia Global

por histología



Gráfica 6. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global para todo el grupo de 158 pacientes con linfomas no Hodgkin de acuerdo al subtipo histológico.

## DISCUSIÓN

Los linfomas ocupan el tercer lugar dentro de las neoplasias malignas en niños y adolescentes. De ellos, aproximadamente 60% son Linfomas no Hodgkin (LNH) y el resto son corresponden a Enfermedad de Hodgkin. La serie de neoplasias malignas del Hospital Infantil de México coincide con estos datos. (25)

Las características de nuestra serie difieren poco con respecto a los descrito en la literatura. La mayoría de los LNH en pediatría son difusos de alto grado de malignidad, lo cual coincide con lo reportado en nuestra serie, donde solamente un caso fue de bajo grado (y que no se discute en este trabajo ya que no recibió tratamiento oncológico). En este trabajo encontramos una mayor frecuencia del subtipo de células grandes, que ocupó el segundo lugar después del linfoma Burkitt y variantes. En lo que respecta a presentación clínica, nuestros resultados coinciden con los de otras series, ya que ésta se correlacionó con el subtipo histológico, siendo abdomen el sitio más frecuente en los casos de linfoma de Burkitt y cuello o mediastino en el linfoblástico. En cuanto a la etapa, el grupo de células grandes fue en el que encontramos mayor número de casos en estadio temprano (44.7%), que contrasta con 14.8% etapas tempranas en el grupo de Burkitt y 15.1% en el de linfoblástico.

En las últimas décadas, el pronóstico de los niños con LNH ha mejorado de manera notable y actualmente se alcanzan tasas de supervivencia de 75-80%. Estas neoplasias son un claro ejemplo de éxito dentro de la Oncología Pediátrica. Son diversos los factores involucrados en la mejoría de la supervivencia de dichos pacientes: el reconocimiento de que estas neoplasias muestran respuestas distintas a tratamiento y que se obtienen mejores resultados cuando son manejadas con esquemas de quimioterapia dirigidos a histología y etapa; el empleo de un sistema de estadificación distinto al utilizado para Enfermedad de Hodgkin, que toma en cuenta la biología propia de estas neoplasias y finalmente los avances en la terapia de soporte para el paciente con cáncer (administración adecuada y oportuna de antibióticos, empleo de factores estimulantes de colonias, mejores unidades de terapia intensiva para el cuidado de las complicaciones, etc).

Nuestros resultados muestran que a pesar de que en las últimas décadas hemos aplicado estos conceptos al tratamiento de los LNH y hemos mejorado significativamente la terapia de soporte, aun no logramos obtener las excelentes tasas de supervivencia reportadas en algunas series.

Hay varios factores que pueden explicar el elevado número de fallas, uno de los más importantes fue la alta frecuencia de abandonos, que se presentaron en 25.9% de todos los casos, siendo semejante en todos los subtipos histológicos a pesar de las diferencias en la duración del tratamiento y en la respuesta inicial. Es de notar también la relativamente alta tasa de muertes en remisión debidas a complicaciones (en su mayoría infecciosas), situación que muchas veces es resultado de aspectos socioculturales; aunque no analizamos en este trabajo la frecuencia de desnutrición en nuestros pacientes, sabemos que la mayor parte de ellos proceden de familias de escasos recursos y que la desnutrición es un componente frecuente de nuestra población, siendo bien conocido el hecho del peor pronóstico en los pacientes desnutridos con cáncer.

Dada la alta tasa de abandono y los diversos esquemas empleados (aun dentro de un mismo subtipo histológico), es difícil obtener conclusiones en cuanto a la efectividad de cada esquema, sin embargo hay algunos aspectos que analizar:

Dentro del grupo de los linfomas tipo Burkitt con etapas avanzadas, observamos que 23 de los 37 pacientes (62.1%) que recibieron esquema total B y no abandonaron el tratamiento estando en remisión, están vivos libres de enfermedad comparados con 8 de los 17 pacientes (47%) con las mismas características, pero manejados con CHOP.

En el grupo de pacientes con linfoma linfoblástico con etapas avanzadas que no abandonaron tratamiento cuando se encontraban en remisión, observamos tasas de supervivencia semejantes tanto en los pacientes tratados con esquemas total XIII como en los manejados con esquema para Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo (cuyo mantenimiento consistió en 6-MP + MTX semanal); los pacientes en quienes se agregó Ciclofosfamida a las reinducciones mensuales (CHOP modificado) parecen haber tenido un mejor resultado, aunque por ser sólo 3 casos, las conclusiones no son significativas. En los pacientes con esta variedad histológica tratados con esquema total B, las respuestas fueron menos satisfactorias tanto en etapas tempranas como avanzadas.

Para los pacientes con LNH de células grandes en etapas tempranas, el esquema CHOP resultó ser más efectivo y en aquellos con etapas avanzadas, el esquema total B fue el que mostró mejores resultados y no parece haber habido beneficio con el uso del esquema refractario como primera línea.

En los linfomas cutáneos, de los cuales, la mayoría fueron T periféricos con expresión de ALK (factor que se ha asociado con pronóstico favorable), pudimos observar que es común la presentación que se ha llamado Hydroa-like o Varicela-like. El resultado en estos casos fue en general bueno cuando se empleó el esquema refractario y no así en los dos pacientes que recibieron CHOP o el protocolo Total XIII.

Nuestros resultados nos hacen notar que aún necesitamos mejorar nuestras tasas de curación y para ello debemos realizar acciones para la detección de pacientes en riesgo de abandono, el control de las infecciones y probablemente la intervención nutricional temprana en muchos de los casos.

## CONCLUSIONES

- 1.- Nuestra serie mostró una mayor frecuencia de Linfomas de células grandes con respecto a lo descrito en la literatura, que ocuparon el 2º lugar en frecuencia después de los linfomas Burkitt y sus variantes.
- 2.- Las características clínicas de nuestros pacientes no difieren notablemente de las publicadas en otras series.
- 3.- El abandono fue el principal factor de falla a tratamiento en todas las variedades histológicas.
- 4.- La proporción de muertes por complicaciones debidas al tratamiento y por progresión de la neoplasia fue muy semejante en todas las variedad histológicas
- 5.- En nuestra serie, el tratamiento más efectivo para las etapas clínicas avanzadas en la estirpe histológica Burkitt y variantes fue el esquema total B en comparación con el esquema CHOP.
- 6.- El resultado en la supervivencia en el grupo de LNH linfoblásticos de etapas avanzadas es similar al ser manejados con esquema total XIII o esquema de Leucemia Aguda Linfoblástica de Alto Riesgo.
- 7.- El esquema de quimioterapia CHOP indicó en nuestro trabajo ser el más apropiado para etapas clínicas tempranas en LNH de células grandes.
8. En el grupo de los LNH cutáneos, el esquema refractario resulta ser el más efectivo para mejorar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aziza Shad, et-al. Non-Hodgkin's Lymphoma, *Pediat Clin North Am*, Aug. 1997, 44(4): 863-890
2. Jiménez-Zepeda VH, Jiménez-Zepeda RJ. Linfoma No Hodgkin: Clasificación biológica, diagnóstico y tratamiento, *Gac Méd Méx*, Octubre 1997, 134 (4): 443-461
3. Bacchi MM, et-al. Burkitt's lymphoma in Brazil: strong association with Epstein-Barr virus, *Mod Pathol*, 1996, 9: 63-67
4. Sandlund JT, Downing JR. Non Hodgkin's Lymphoma in Childhood, *N Engl J Med*, May 1996, 334 (19): 1238-48
5. Zech L, et-al. Characteristic chromosomal abnormalities in biopsies and lymphoid-cell lines from patients with Burkitt and non-Burkitt lymphomas, *Int J Cancer*, 1996, 17:47-49
6. Brigitta U, Pizzo PA. Cancer in children with primary and secondary inmunodeficiencies, *J Pediat Oncol*, Jan 1995, 126 (1): 1-9
7. DeBruin PC, Jiwa M, et-al. Presence of Epstein-Barr virus in extranodal T-cell lymphomas: Differences in relation to site, *Blood* 1994, 83: 1612
8. Yoshida M, et-al. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human cell leukemia and its implication in this disease, *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 79: 2301-5
9. Parsonnet J, et-al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma, *N Engl J Med* 1994, 330:1267
10. Goldsby RE, Carroll WL. The molecular biology of pediatric lymphomas, *J Pediat Hematol Oncol* July/August 1998, 20(4): 282-296
11. Weiss LM, Warnke RA, et-al. Molecular análisis of the t(14;18) chromosomal translocation in malignant lymphomas, *N Engl J Med*, 1997, 317 (19): 1185-86
12. Lennert K, Sèller AC. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification), 2<sup>nd</sup> ed. 1992, 840-844
13. Harris NL, et-al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the Internactional Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994, 84: 136
14. Chan JKC, et-al. A proposal for classification of lymphoid neoplasms (by the International Lymphoma Study Group), *Histopathology* 1994, 25:517
15. Richard Hoang, et-al, Rare cutaneous malignancies of childhood, *Current Op in Pediat* 1999, 11:464-470

16. Murphy SB, Stage of Non Hodgkin's Lymphomas. *Sem Oncol* 1980, 7: 332-339
17. Pizzo PA, et-al. Malignant non-Hodgkin's lymphomas in children, *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 2002, 4a. ed, 661-705
18. Neth O, Seidemann K, et-al. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment and results in trials NHL-BMF 86 and 90, *Med Pediatr Oncol* 2000, 35: 20-27
19. Gasparini M, et-al. Gallium-67 scintigraphy evaluation of therapy in non-Hodgkin's lymphomas, *J Nucl Med* 1990, 31: 369-371), (Canellos GP, et-al. *Diagnostic Radiology, The lymphomas*, 1a. ed, 1998, 187-206
20. Philip T, Bergeron C, Frappaz D. Management of paediatric lymphoma, *Baillieres Clin Haematol* 1996, 9: 769-797
21. Vega FL. Complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin. Tesis para obtener el título de Pediatría Médica. Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Feb 2003
22. Samuelsson et-al, Non-Hodgkin Lymphoma in children: a 20-year population-based epidemiologic study in Western Sweden, *J Pediatr Hematol Oncol*, March/April 1999, 21(2): 103-110
23. Link MP, Shuster JJ. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med* , 1997 337(18): 1259-1266
24. Vega FL. Complicaciones infecciosas en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin. Tesis para obtener el título de Pediatría Médica, Universidad Nacional Autónoma de México, Hospital Infantil De México Federico Gómez, Febrero del 2003
25. Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos CS. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de Mexico: Fifty-Five Years of Accomplishment. *Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 19: 383-387

## ANEXO 1

### Esquemas de Tratamiento para Linfoma no Hodgkin empleados en el Departamento de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

#### Burkitt y similares

##### Estadios I y II

###### FASE 1. Inducción:

Ciclofosfamida 1.2g/m<sup>2</sup> IV día 1  
Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (máximo 2mg) IV días 3, 10, 17 y 24  
Metrotexate 300mg/m<sup>2</sup> IV (60% de la dosis en bolo y 40% como infusión de 4 h) día 12  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 60mg) VO dividida en 4 dosis al día los días 0 a 30, disminuyendo la dosis hasta suspender en los días 31 a 37  
Quimioterapia triple intratecal días 0, 7, 31 y 34 (dosis de acuerdo a un programa basado en edad)

###### FASE 2. Mantenimiento:

Ciclofosfamida 1g/m<sup>2</sup> IV día 1  
Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> IV (máximo 2mg) días 1 y 8  
Metrotexate 300mg/m<sup>2</sup> IV (60% de la dosis en bolo y 40% como infusión de 4h) día 15  
Prednisona 60mg/m<sup>2</sup> VO dividida en 4 dosis al día días 1 a 7  
Quimioterapia triple intratecal (dosis basada en un programa de acuerdo a edad) día 1 (excluir del primer ciclo de mantenimiento)  
Repetir cada 28 días durante 2 meses (total 3 ciclos)

##### Estadios III y IV

###### FASE 1. Inducción:

###### A.

Ciclofosfamida 300mg/m<sup>2</sup> IV c/12h por 6 dosis días 1 a 3  
Adriamicina 50mg/m<sup>2</sup> DU día 4  
Vincristina 1.5mg IV días 4 y 11  
Quimioterapia triple intratecal día 4

###### B.

Metrotexate 2000mg/m<sup>2</sup> en bolo seguido por 800mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24h día 21  
Leucovorín 30mg/m<sup>2</sup> inicia a las 36h de terminada la infusión, c/6h por 4 dosis.  
Posteriormente 10mg/m<sup>2</sup> VO c/6h por 4 dosis más  
Ara-C 400mg/m<sup>2</sup> en infusión continua durante 48h iniciando el día 23 inmediatamente después de terminada la infusión de MTX  
Quimioterapia triple intratecal al iniciar la infusión de MTX

Se repiten 4 cursos de A + B con intervalos de cada 21 días o tan pronto como se obtenga la recuperación hematológica y tras el primer curso se elimina la quimioterapia intratecal el día 4.

## Linfoblástico

### FASE 1. Inducción a la remisión (duración 4 semanas)

Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> semanal por 4 dosis (Inicia día 1)  
Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup>/d semanas 1 y 3 (Inicia día 1)  
L-Asparginasa 10,000U/m<sup>2</sup> en días alternos por 9 dosis (Inicia día 2)  
Dexametasona 6mg/m<sup>2</sup>/d por 28 días  
Quimioterapia intratecal días 1, 8, 15 y 22

### FASE 2. Intensificación (duración 2 semanas)

VP-16 300mg/m<sup>2</sup> por 3 dosis (Inicia en la semana 4: días 22, 29 y 36)  
Ara-C 300mg/m<sup>2</sup> por 3 dosis (Inicia en la semana 4: días 22, 29 y 36)

### FASE 3. Consolidación:

Metrotexate 2g/m<sup>2</sup>: 400mg/m<sup>2</sup> en bolo y 1600mg/m<sup>2</sup> en infusión de 6h semanal por 3 dosis (Inicia semana 7)  
Leucovorín 30mg/m<sup>2</sup> IV c/6h por 4 dosis, posteriormente 10mg/m<sup>2</sup> VO c/6h por 4 dosis más  
6-Mercaptopurina 75mg/m<sup>2</sup> (Inicia a las 24h de terminada la infusión de MTX)

### FASE 4. Mantenimiento (duración 24 meses)

Sem 1: VP-16 300mg/m<sup>2</sup> IV DU + CFM 300mg/m<sup>2</sup> IM DU  
Sem 2: 6-MP 75-100mg/m<sup>2</sup>/d 7 días VO + MTX 50mg/m<sup>2</sup> IM DU  
Sem 3: Metrotexate 50mg/m<sup>2</sup> IM DU + Ara-C 300mg/m<sup>2</sup> IV DU  
Sem 4: Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> IV DU + dexametasona 6mg/m<sup>2</sup>/d 7 días + L-Asparginasa 10,000 UI/m<sup>2</sup> IM DU  
Sem 5: VP-16 300mg/m<sup>2</sup> IV DU + CFM 300mg/m<sup>2</sup> IV DU  
Sem 6: Metrotexate 2g/m<sup>2</sup> IV DU y rescate con leucovorín + 6-MP 75mg/m<sup>2</sup>/d 7 días VO (Iniciar a las 24h de terminada la infusión de MTX)  
Sem 7: VP-16 300mg/m<sup>2</sup> IV DU + dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>/d + L-Asparginasa 10,000 UI/m<sup>2</sup> IM DU  
Sem 8: Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> IV DU + dexametasona 6 mg/m<sup>2</sup>/d + L-Asparginasa 10,000UI/m<sup>2</sup> IM DU

Repetir la secuencia anterior hasta cumplir 18 meses en estadios I y II; 24 meses de tratamiento para estadios III y IV, suspendiendo L-Asparginasa después de semana 28 y suprimiendo MTX IV después.

Reinducción en la semana 32 empleando el mismo esquema utilizado en la inducción-intensificación (6 semanas) y al terminar administrar un curso de MTX 2g/m<sup>2</sup> –leucovorín. Posteriormente quimioterapia intratecal cada 8 semanas hasta semana 55.

## Células Grandes

### FASE 1.

Ifosfamida 1.5g/m<sup>2</sup>/d días 0-4 previa hidratación  
Mesna 360mg/m<sup>2</sup> IV en bolo antes de iniciar Ifosfamida, posteriormente 360mg/m<sup>2</sup> IV c/6h en bolo con hidratación simultánea  
Ara-C 200mg/m<sup>2</sup> día 4 en infusión continua días 0-4  
Metotexate 2g/m<sup>2</sup> día4: 400mg/m<sup>2</sup> en bolo y 1600mg/m<sup>2</sup> en infusión de 6h  
Leucovorín 30mg/m<sup>2</sup> IV c/6h por 4 dosis iniciando 18h después de terminada la infusión de MTX, luego 10mg/m<sup>2</sup> VO c/6h por 4 dosis más  
Quimioterapia con triple intratecal el día 4

### FASE 2.

- ✓ Bleomicina 15U/m<sup>2</sup>/d día 0 y 7 en infusión continua de 24h
- ✓ VP-16 200mg/m<sup>2</sup> días 0-4 en infusión continua
- ✓ Metotexate 2g/m<sup>2</sup> día 5: 400mg/m<sup>2</sup> en bolo y 1600mg/m<sup>2</sup> en infusión de 6h
- ✓ Leucovorín 30mg/m<sup>2</sup> IV c/6h por 4 dosis iniciando 18 h después de terminada la infusión de MTX, luego 10mg/m<sup>2</sup> VO c/6h por 4 dosis más
- ✓ Quimioterapia con triple intratecal el día 5

Repetir la secuencia 1-2 con intervalos de 21 días durante 2 ciclos: antes del tercer ciclo (día 45) evaluar remisión. Laparotomía exploradora en caso de masa residual obvia en la evaluación radiológica. Si se documenta remisión, continuar un ciclo más de 1-2 (I-II) o dos ciclos 1-2 (III-IV).