



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**“SUPERVIVENCIA DEL LINFOMA NO HODGKIN EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA DE
LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GAUDENCIO
GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA”**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN**

PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. GUADALUPE DIAZ CHIQUETTE

ASESOR DE TESIS:

DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ



MEXICO D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AGRADECIMIENTOS:

En primer lugar doy gracias a Dios por haberme permitido realizar mis sueños como profesionista y como persona, por haberme dado más de lo que un día soñé.

Le dedico este trabajo de manera muy especial a mi hija Joselyn, ya que sufrió mi ausencia como madre de tiempo completo estos cuatro años de residencia. A mi hija Jimena que llegó a hacer plena mi vida, y agradeciéndole a Dios el tenerlas conmigo, ambas me hicieron querer más mi profesión como Pediatra.

A Porfirio por apoyarme de manera incondicional durante estos años, por estar luchando junto a mi hombro con hombro para salir adelante.

A mis Padres, ya que gracias a ellos soy Médico y que están conmigo aun en este lugar de la sierra de Veracruz fuera de su casa, les doy las gracias por su inmenso amor.

A mis Suegros por que cuidaron a mi hija como suya propia durante el primer año y medio de mi especialidad, por su amor incondicional hacia mis hijas.

Le agradezco de manera muy sincera a la Dra. Martha Aguilar, que pese a sus múltiples ocupaciones me asesoro en mi Tesis, así como a todos mis maestros ya que gracias a ellos amo mi profesión.

A mis amigos que están junto a mí en los buenos y no tan buenos tiempos.

Gracias a la vida por bendecirme con tantas cosas bellas.

Infinitamente agradecida

Guadalupe Diaz Chiquete.

ÍNDICE

Título	1
Resumen	2
Antecedentes Científicos.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Objetivo.....	6
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Material y métodos.....	9
Resultados.....	11
Gráficas y Tablas.....	13
Discusión.....	27
Conclusiones.....	28
Bibliografía	29
Anexos.....	30

RESUMEN

SUPERVIVENCIA DEL LINFOMA NO HODGKIN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

El linfoma no Hodgkin (LNH) es una neoplasia frecuente en Pediatría, comprendiendo el 7.5% de las neoplasias y un 71.7% en la tasa de mortalidad de los linfomas en pediatría, la etiología y los factores de riesgo se encuentran aun en investigación. La participación viral ha sido el factor más relacionado con el Linfoma tipo Burkitt, la aplicación de técnicas citogenéticas y de biología molecular ha permitido el reconocimiento y caracterización de oncogenes, el diagnóstico del Linfoma no Hodgkin es histopatológico. El pronóstico ha cambiado espectacularmente con la utilización de regímenes terapéuticos de quimioterapia, la supervivencia de esta patología ha mejorado de manera notable.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. Actualmente se desconoce la supervivencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin con los protocolos de manejo establecidos en el Servicio de Oncología Pediátrica (SOP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) La Raza.

JUSTIFICACION. En el SOP de la UMAE La Raza existe una alta incidencia de pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin, nos interesa conocer la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total de estos pacientes, obtenidas con los diferentes esquemas de quimioterapia actualmente utilizados, para posteriormente poder comparar nuestros resultados con la literatura internacional

DISEÑO DE ESTUDIO. Observacional, analítico, retrospectivo y transversal

DESCRIPCION GENERAL. Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes con LNH en edad pediátrica (de 0 a 16 años de edad), diagnosticados en el SOP de la UMAE La Raza.

No se incluyeron los expedientes de los pacientes que fueron diagnosticados con LNH fuera del SOP, ni los pacientes con expediente clínico incompleto

Los datos de los expedientes clínicos se concentraron en una hoja de captación de datos diseñadas para tal efecto, donde se incluyeron: nombre, cédula, diagnóstico Histopatológico, datos demográficos (edad y sexo), sitio primario de presentación, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete (Deshidrogenasa láctica, ácido úrico, Radiografía de tórax), Líquido cefalorraquídeo y Aspirado de Médula Ósea (AMO) necesarios para estadificar al paciente, estadio clínico, primer esquema de quimioterapia recibido y fecha de inicio, sitio de recaída y fecha, esquema de quimioterapia utilizado en la recaída, fecha del último control y estado actual.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se llevó a cabo para cada variable demográfica, estadística descriptiva, para el cálculo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia total (ST) se calcularon las tablas de Kaplan y Meier y las diferencias entre las curvas se analizaron con el método de Mantell-Haenszell

Al final se graficó la estadística descriptiva

RESULTADOS. Se obtuvieron resultados de 41 pacientes que cumplieron con los criterios. La edad de mayor incidencia de LNH es de los 5 a 15 años de edad, con un pico máximo entre los 5 y los 9 años; predomina el sexo masculino en una relación de 2.1 a 1; los sitios de presentación más frecuentes fueron: abdominal (36.5%), mediastino (24%), cervical (17%); a todos los pacientes se le realizó examen histopatológico donde se reporta al LNH linfoblástico en primer lugar, seguido de LNH tipo Burkitt y por último el de células grandes. La supervivencia total de todos los pacientes con LNH (n=41) fue de 54% a cinco años y para 85 meses del 52%.

La supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes con LNH (n=41) a cinco años fue del 45% permaneciendo esta misma supervivencia hasta 80 meses de seguimiento.

En LNH Linfoblástico la supervivencia total para estos pacientes (n=17) fue de 53% a cinco años y de 36% a 85 meses. La supervivencia libre de enfermedad tanto a cinco años como a 85 meses fue del 45%.

En LNH variedad Burkitt la supervivencia total para estos pacientes a cinco años fue del 71% al igual que a 65 meses de seguimiento. Para la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 63% sin cambios hasta los 65 meses de seguimiento.

Se observó una supervivencia total con una diferencia significativa ($p < 0.1$) entre el LNH linfoblástico y Burkitt, así como una diferencia significativa en la Supervivencia libre de enfermedad con una $p < .05$ entre estas dos variedades histológicas.

CONCLUSIONES. La supervivencia tanto total como libre de enfermedad entre las diferentes histologías es más favorable para la de tipo Burkitt con una diferencia estadísticamente significativa entre ellas.

Aún cuando el manejo del paciente con LNH desde su ingreso a este servicio (SOP) se intensifica tanto en confirmación diagnóstica, estadificación e inicio de tratamiento de manera oportuna para mejorar la supervivencia total y libre de enfermedad, existen diferencias, tanto globales como específicas de las histologías, y aunque estas no son muy amplias, nos encontramos por debajo de los porcentajes referidos en la literatura. Por lo anterior se deduce que la derivación médica de nuestros pacientes se está realizando en estadios avanzados, disminuyendo los resultados en supervivencia; por lo que se debe hacer énfasis en que la derivación sea oportuna.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los linfomas no Hodgkin (LNH), constituyen una serie diversa de neoplasias malignas de origen linforreticular; Se caracteriza por tener un crecimiento rápido con tendencia a diseminarse de manera temprana a sistema nervioso central y a médula ósea

Su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas (1) con una frecuencia de 7.5% del total de los cánceres; la incidencia obtenida en Estados Unidos de Norteamérica es de 7.8%, para los países escandinavos es de 3-4%, en Cali, Colombia se reporta una incidencia del 17%. En México ocupa el segundo lugar con una tasa de incidencia de 4,2%, precedido por Leucemias. En el Servicio de oncología pediátrica (SOP) de la Raza se reporta una incidencia de 21 casos nuevos por año.

En el Distrito Federal se reporta una tasa de mortalidad del LNH de 17.1%, en el IMSS se reporta una tasa de mortalidad de 15.2% y en el SOP la Raza una tasa del 14%.

Con respecto a la edad se observa un pico de incidencia mayor entre los siete y diez años en los países Nórdicos y de cinco a seis años en Finlandia. Con el Linfoma de Burkitt se ha reportado un pico entre los 5 y 10 años de edad en África Ecuatorial (2).

La etiología de estas neoplasias sigue siendo objeto de mucha investigación; se han descrito factores asociados que son comunes como parte de los procesos tumorales, como son: predisposición genética, radiaciones, drogas y alteraciones de inmunidad (3-4). Así mismo, se han postulado la participación viral como causa de LNH, específicamente el virus de Epstein-Barr (5) ha sido el más relacionado con el linfoma de Burkitt. También se ha citado la inmunestimulación crónica como cofactor potencial para desencadenar la aparición de linfomas. Por otra parte, la aplicación de técnicas de citogenética y biología molecular, han permitido el reconocimiento y caracterización de oncogenes, comprobando que el material genético que interviene en la translocación cromosómica de las células malignas del Linfoma de Burkitt (LB), se localiza en el oncogen C-MYC. (3)

Los esquemas de clasificación histopatológica para el LNH, se basan en datos citomorfológicos, siendo los más utilizados, los propuestos por Rapaport y por Kiel. De acuerdo con Rapaport, las variedades del LNH son: 1.Nodular (folicular), 2. Difusa las cuales incluyen a células grandes (histiocítica) en segmentada, no segmentada e inmunoblastica, la linfoblástica con y sin circunvoluciones, y la indiferenciada (pequeña no segmentada) tipo Burkitt y no Burkitt. Se han dividido también en alto y bajo grado de malignidad comprobándose la gran correlación que guarda la histología con el inmunofenotipo. (6)

En la última década se ha utilizado un esquema de clasificación histopatológica que modifica al de Rappaport (anexo 2) que se basa en la presencia o ausencia de una estructura arquitectónica folicular en el tejido maligno. Las variedades que incluye esta clasificación consta de 3 grupos principales: linfoma de células grandes (histiocítico) linfoblástica y la forma indiferenciada. La importancia de esta clasificación es que parece guardar correlación con el subtipo inmunológico y la conducta biológica.

La edad de presentación predominante es de los 5 a los 15 años con una proporción de hombres y mujeres de 2.1:1 a 3:1. Puede presentarse prácticamente en cualquier zona del tejido linfoide y, las manifestaciones clínicas suelen guardar relación con el tipo

predominantemente afectado. Uno de los signos de presentación más frecuente es la linfadenopatía indolora, rápidamente progresiva. (7) El abdomen es el asiento primario del proceso en el 30 al 40% de los niños con LNH (4). Dentro de los subtipos el Linfoma Linfoblástico (células T) constituye aproximadamente un 30% de los LNH, casi el 75% de estos tiene una masa mediastínica anterior y puede presentar síntomas de disnea, sibilancias, estridor, dificultad respiratoria, disfagia, inflamación de cabeza y cuello (Síndrome de vena cava), derrame pleural, complicación de los ganglios linfáticos, generalmente por encima del diafragma. (7)

El diagnóstico de LNH depende del examen histopatológico en cortes de tejido seleccionado, obtenido por biopsia. Existen diversos sistemas de clasificación histopatológica como el de Ann Arbor, Murphy (anexo 1) (8) y el TNM (Tumoración, Número y Metástasis), siendo el segundo uno de los más utilizados actualmente.

El pronóstico de los pacientes Pediátricos con LNH ha cambiado espectacularmente con la utilización de regímenes terapéuticos de quimioterapia actualmente utilizados. Un adelanto importante en el tratamiento de esta neoplasia, se logró al reconocer la índole sistémica de la enfermedad como potencial de rápida diseminación desde zonas aparentemente localizadas. Una revisión en 1963 sobre lo escrito al respecto, demostró que menos del 10% de niños con LNH sobrevivió largo tiempo. Revisiones posteriores en la década de los 70's, demostraron poca mejoría en los resultados terapéuticos y menos del 30% de supervivencia. Dada la penosa evolución y la notable similitud entre el LNH y la Leucemia linfoblástica aguda, algunos autores adoptaron un enfoque terapéutico más agresivo(11), utilizando quimioterapia sistémica antileucémica además de radioterapia (12) El primer reporte sobre la utilización de terapia multiagente, sobre el control de la enfermedad a largo plazo procede de Djerassi y Kim, quienes obtuvieron prominentes resultados utilizando metrotexate intravenoso combinado con otros agentes, posteriormente, Wollner y Col, reportan mejoría en la supervivencia con una combinación de 10 drogas. Mas tarde aparecen una serie de estudios que comparan adaptaciones y modificaciones de ambos sistemas, reconociendo la combinación de estas drogas para lograr una inducción a la remisión y consolidación, profilaxis al SNC (simultanea a la inducción y, manejo de sostén para evitar infiltraciones al sistema nervioso central y recaídas sistémicas) (13). Se han adoptado esquemas terapéuticos relacionados con la variedad histopatológica, tolerancia y resultados en múltiples estudios clínicos (LSA2- L2, COMP, APO). Por otra parte, la utilización de trasplante de médula ósea (MO), especialmente en caso de recaídas avanza rápidamente, con buenos resultados (15-16).

Actualmente existen tratamientos diferentes para el Linfoma no Hodgkin CD20+. Como el Rituximab (anticuerpo monoclonal) como medicamento "blanco" (17-18).

En el SOP del CMR se utiliza NY II (New York) modificado (anexo 3) y una modificación de LSA2-L2 (ANEXO 4) para el tratamiento del LNH.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El pronóstico para los pacientes con LNH ha mejorado en forma importante en la última década. Aunque todavía no se ha definido una terapéutica óptima, han surgido algunos principios de manejo, en los cuales se basan todos los programas terapéuticos que logran mejores resultados.

Actualmente se desconoce la supervivencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin con los protocolos de manejo establecidos en el Servicio de Oncología Pediátrica (SOP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) La Raza.

OBJETIVO

Conocer la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total de los pacientes pediátricos con LNH del SOP de la UMAE La Raza, obtenidas con los diferentes esquemas de quimioterapia utilizados en los últimos 5 años (2000-2005) para comparar nuestros resultados con la literatura internacional y modificar esquemas si fuera necesario.

JUSTIFICACION

El linfoma no hodgkin es una neoplasia maligna frecuente en la etapa infantil que comprenden el 7.5% de las neoplasias y el 71.5% en la tasa de mortalidad de los linfomas.

La elevada tasa de mortalidad ha tenido notable disminución con la quimioterapia aceptada en diversos protocolos en la actualidad.

En el SOP de la UMAE La Raza existe una alta incidencia de pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin, nos interesa conocer la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia total de estos pacientes, obtenidas con los diferentes esquemas de quimioterapia actualmente utilizados, para posteriormente poder comparar nuestros resultados con la literatura internacional

HIPOTESIS

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

HIPOTESIS NULA: La supervivencia libre de enfermedad (SLE) con LNH, tratados en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE la Raza, es igual a la reportada en la literatura.

HIPOTESIS ALTERNA: La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes con LNH, tratados en servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE la Raza, es diferente a la reportada en la literatura.

SUPERVIVENCIA TOTAL

HIPOTESIS NULA: La supervivencia total (ST) de los pacientes con LNH, tratados en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE la Raza es igual a la reportada en la literatura.

HIPOTESIS ALTERNA: La supervivencia total (ST), de los pacientes con LNH, tratados en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE la Raza, es diferente a la reportada en la literatura

MATERIAL Y METODOS

DEFINICIONES OPERACIONALES

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE):

Es el tiempo transcurrido desde la remisión de las manifestaciones clínicas, hasta la primera recaída.

SUPERVIVENCIA TOTAL (ST):

Es el tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta el momento de concluir el estudio, sin tomar en cuenta si el paciente se encuentra libre de enfermedad o el tiempo transcurrido hasta la muerte.

UNIVERSO DE TRABAJO

Mediante revisión realizada por el titular investigador: Dra. Martha Aguilar Martínez Jefe de servicio adscrito al servicio de Oncología Pediátrica de la U.M.A.E. Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes con LNH en edad pediátrica (de 0 a 16 años de edad), diagnosticados en el Servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE La Raza, que recibieron el tratamiento instituido por el Servicio de Oncología.

Solo se incluyeron los pacientes que fueron diagnosticados con LNH fuera del SOP con corroboración del diagnóstico en esta Unidad

No se incluyeron los expedientes de los pacientes que hubieran sido diagnosticados con LNH fuera del SOP y a los pacientes con expediente clínico incompleto

No se incluyeron aquellos pacientes que recibieron tratamiento parcial o total fuera del SOP la Raza.

Se excluyeron todos los pacientes con los criterios anteriores pero que correspondieron fuera del periodo de estudio.

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, retrospectivo y transversal

DISEÑO METODOLOGICO

En el registro interno del SOP se obtuvo el nombre y la cédula de los pacientes captados con diagnóstico de LNH, posteriormente se solicitaron los expedientes correspondientes al departamento de archivo Clínico de la UMAE La Raza. Los datos de cada uno de los pacientes serán concentrados en una hoja de captación de datos diseñadas para tal efecto, donde se incluirán: nombre, cédula, sexo, fecha de inicio del padecimiento, edad al diagnóstico del LNH, reporte Histopatológico por cirugía o biopsia, sitio primario de presentación, resultados de exámenes de laboratorio y gabinete (Deshidrogenasa láctica, ácido úrico, Radiografía de tórax, Ultrasonido abdominal (USA), Serie Ósea Metastásica (SOM), Líquido cefalorraquídeo y Aspirado de Médula Ósea {AMO}) necesarios para estatificar al paciente, estadio clínico inicialmente reportado, primer esquema de quimioterapia recibido y fecha de inicio, sitio de recaída si la hubiera y fecha, reporte histopatológico, radiografía de tórax, USA, SOM, AMO, deshidrogenasa láctica, ácido úrico, estadio clínico reportado, esquema de quimioterapia utilizado en la recaída, fecha del último control y estado actual ya sea que el paciente se encuentre vivo o muerto reportándose con o sin actividad tumoral. (ANEXO 6,7)

ANALISIS ESTADISTICO

Se llevó a cabo para cada variable demográfica, estadística descriptiva, para el cálculo de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia total (ST) se calcularon las tablas de Kaplan y Meier y las diferencias entre las curvas se analizaron con el método de Mantell-Haenszell

Al final se graficó la estadística descriptiva.

CONSIDERACIONES ETICAS

Para este estudio no será necesaria la autorización por parte de los familiares de los pacientes, ya que se trabajará exclusivamente con los expedientes clínicos y no influirá sobre el manejo establecido.

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos serán manejados con discreción y confidencialidad, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y solo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente (NOM 168-SSA7 1998 del expediente clínico y la Ley General de transparencia Art. 29-30).

RESULTADOS

En el presente estudio realizado con el objeto de conocer la supervivencia de los pacientes con Linfoma no Hodgkin (LNH) en el servicio de Oncología Pediátrica (SOP) en la UMAE la Raza, se estudió de manera retrospectiva los últimos cinco años y se observaron los siguientes resultados, en 41 pacientes.

La edad de mayor incidencia de LNH es de los 5 a 15 años de edad, con un pico máximo entre los 5 y los 9 años; predomina el sexo masculino en una relación de 2.1 a 1; los sitios de presentación más frecuentes fueron: abdominal (36.5%), mediastino (24%), cervical (17%); a todos los pacientes se le realizó examen histopatológico donde se reporta al LNH linfoblástico en primer lugar, seguido de LNH tipo Burkitt y por último el de células grandes; se observó incremento de la deshidrogenasa láctica (DHL) y del ácido úrico, más acentuado en aquellos pacientes con afectación severa así como en aquellos con dos o más sitios afectados con LNH, y en aquellos que presentaron recaída presentándose como un factor de mal pronóstico.

La supervivencia total de todos los pacientes con LNH (n=41) fue de 54% a cinco años y para 85 meses del 52%.

La supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes con LNH (n=41) a cinco años fue del 45% permaneciendo esta misma supervivencia hasta 80 meses de seguimiento.

Para el LNH Linfoblástico (n=17) el sitio de localización más frecuente fue mediastino en un 55%; el tratamiento administrado fue CHOP aunado a QTIT (quimioterapia intratecal); la deshidrogenasa y el ácido úrico se encontraron elevados, con mayor incremento en los niños que presentaron recaída por lo que se consideraron factores pronósticos.

La supervivencia total para estos pacientes (n=17) fue de 53% a cinco años y de 36% a 85 meses. La supervivencia libre de enfermedad tanto a cinco años como a 85 meses fue del 45%.

Los doce pacientes con LNH variedad Burkitt, su sitio más frecuente de presentación fue abdomen seguido de mediastino y cervical; en abdomen la localización reportada más frecuentemente fue en la válvula ileocecal. Se observó incremento significativo de ácido úrico y DHL al diagnóstico; el tratamiento administrado fue a base de CHOP aunado a BLEO; tres pacientes presentaron recaída y fallecieron con actividad tumoral, en la recaída uno se indujo nuevamente con CHOP, se reportó con una DHL inicial de 1250 y en la recaída de 1520, ácido úrico inicial de 4.7 y en recaída de 6.3; el segundo se trató en su recaída con CHOP aunado a Rituximab por ser CD20+, se reportó una DHL inicial de 375 y en la recaída de 849; así mismo el ácido úrico inicial de siete y en la recaída de 5.2; el tercer paciente se trató con CHOP, presentó una DHL inicial de 4 508 y en su recaída de 5 800; el ácido úrico inicial de 10.8 y en su recaída de 5.4.

La supervivencia total para estos pacientes a cinco años fue del 71% al igual que a 65 meses de seguimiento. Para la supervivencia libre de enfermedad a cinco años fue del 63% sin cambios hasta los 65 meses de seguimiento.

Los pacientes con LNH de Células Grandes se reporta en un 19% con localización más frecuente en linfáticos, mediastino, medula ósea, y óseo; de los ocho pacientes, cinco presentaron recaída y todos fallecieron; uno no aceptó tratamiento en la recaída; inicialmente todos se trataron con CHOP/ARAC aunado a MTX, y en su recaída tres se trataron con el esquema NY II, el cuarto con el Murphy.

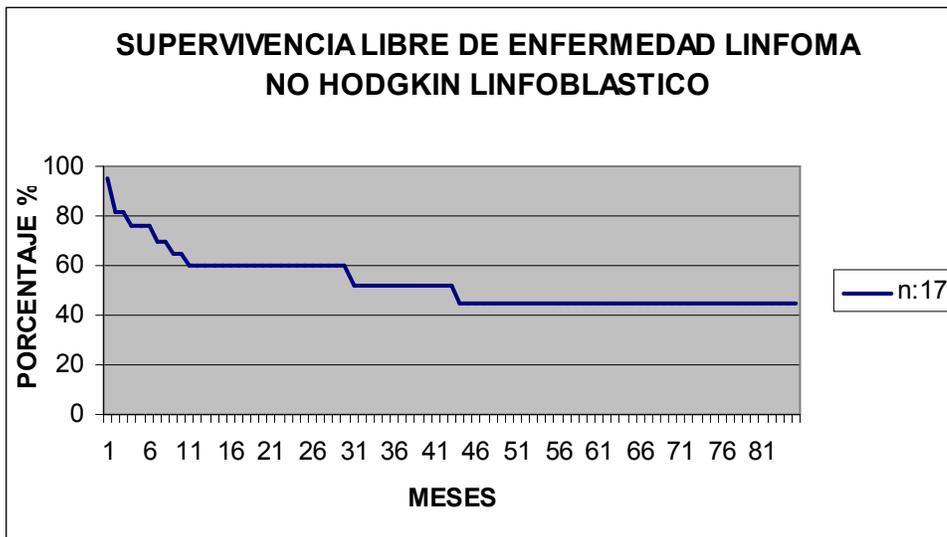
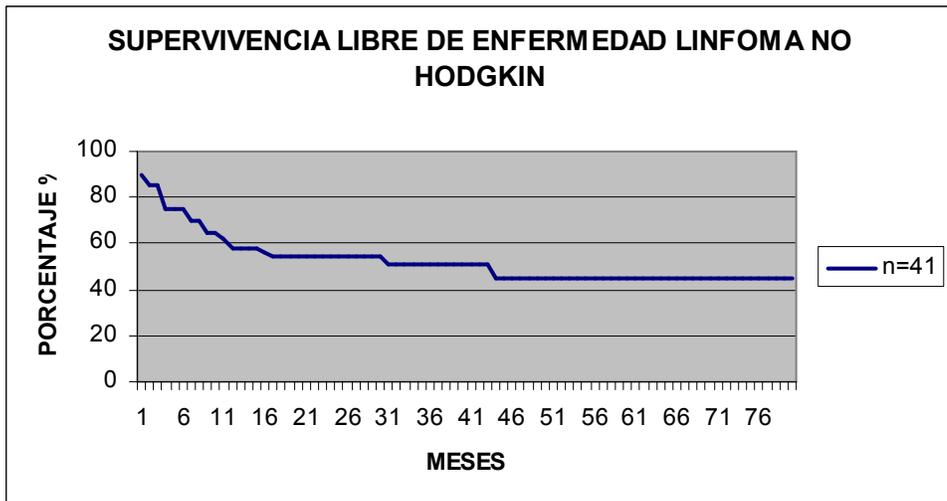
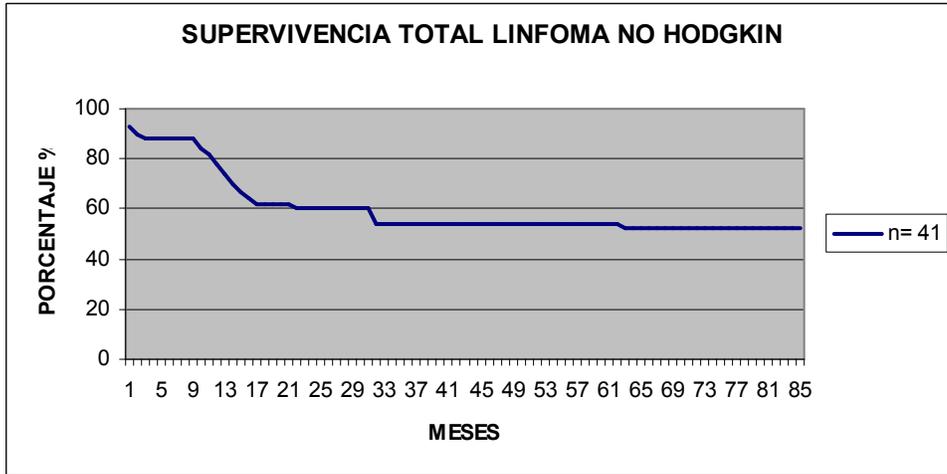
En el LNH de células pequeñas se reportaron cuatro pacientes los cuales se trataron con CHOP al inicio, uno de ellos falleció.

Los pacientes que presentaron recaída (n=12), en cuatro se reportó el líquido cefalorraquídeo (LCR) positivo, siendo tres con estirpe histológica Linfoblástica y uno tipo Burkitt; uno presentó recaída a hueso, con serie ósea metastásica (SOM) positiva y reporte histopatológico de Células Grandes anaplásico; otros cuatro pacientes tuvieron recaída a medula ósea tres con LNH de células grandes y uno linfoblástico, los otros cuatro fueron: dos a mediastino, uno a testículo y otro a hueso.

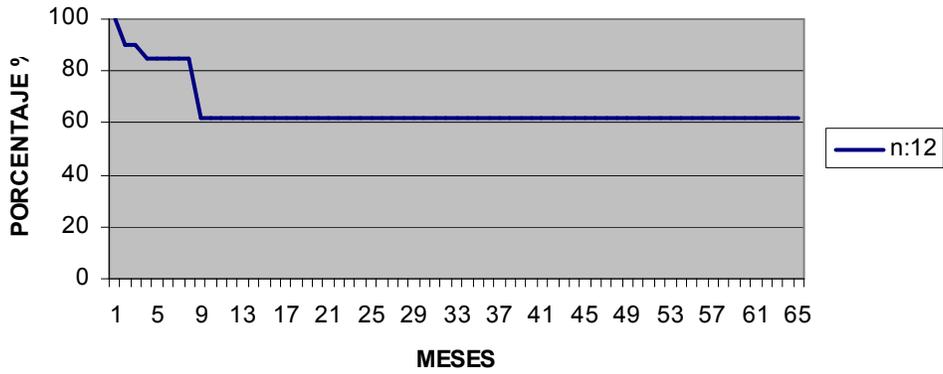
La mortalidad global de los pacientes con recaída fue del 100% (todos los pacientes que presentaron recaída murieron).

Se observó una supervivencia total con una diferencia significativa ($p < 0.1$) entre el LNH linfoblástico y Burkitt, así como una diferencia significativa en la Supervivencia libre de enfermedad con una $p < .05$ entre estas dos variedades histológicas.

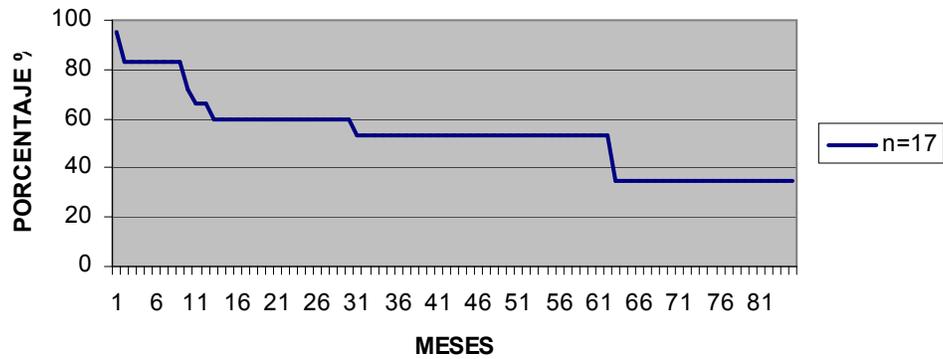
GRAFICOS Y TABLAS



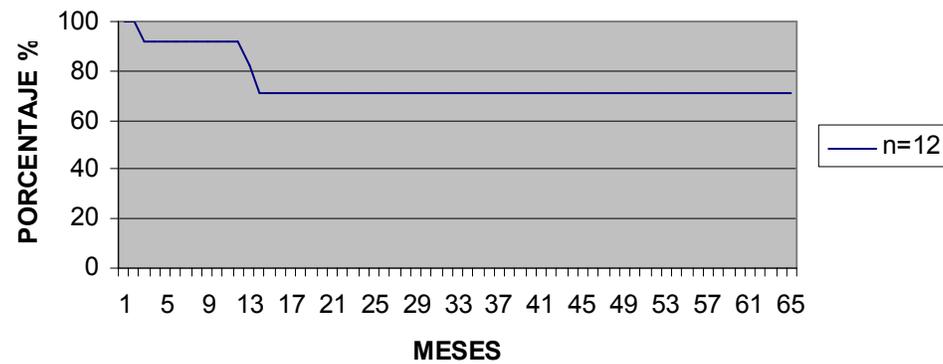
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD LINFOMA NO HODGKIN TIPO BURKITT



SUPERVIVENCIA TOTAL LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLASTICO



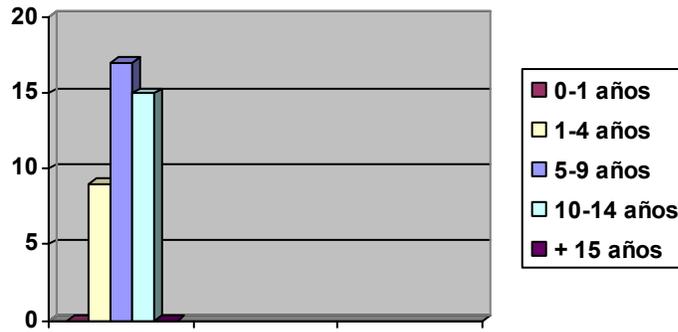
SUPERVIVENCIA TOTAL LINFOMA NO HODGKIN TIPO BURKITT



LINFOMA NO HODGKIN

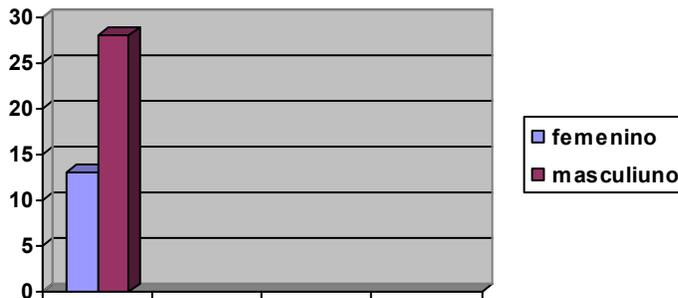
LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS (n = 41)

EDAD



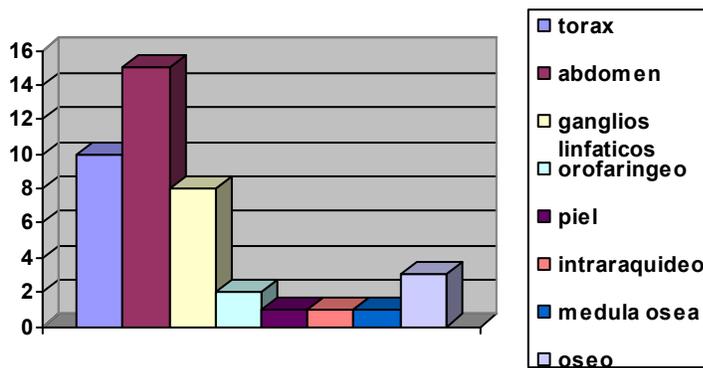
LINFOMA NO HODGKIN (n = 41)

SEXO

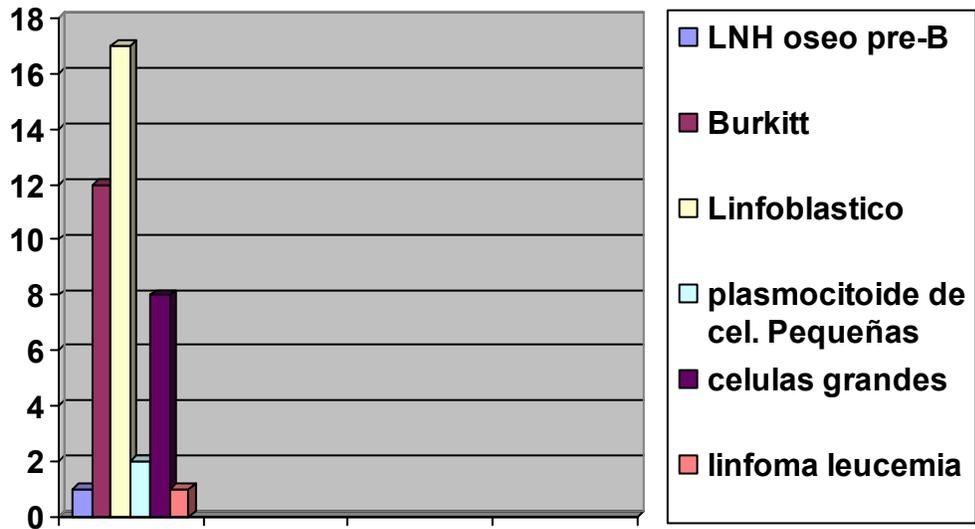


LINFOMA NO HODGKIN (n =41)

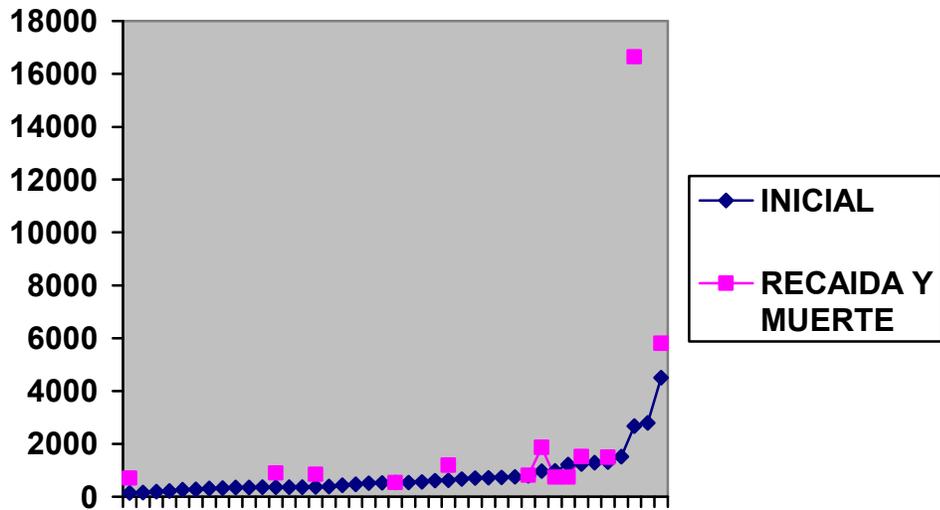
LOCALIZACION



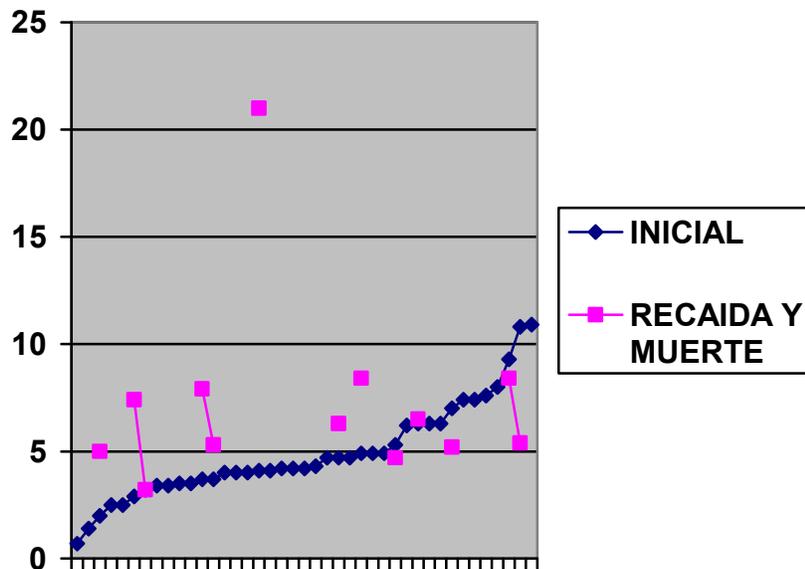
LINFOMA NO HODGKIN
 REPORTE HISTOPATOLOGICO (n =41)



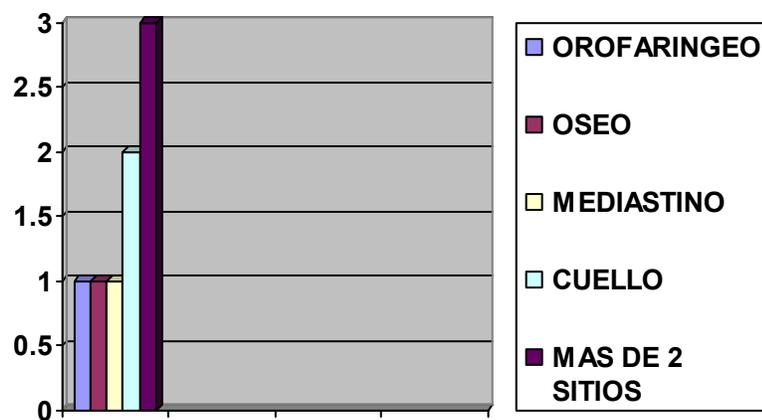
LINFOMA NO HODGKIN
 DESHIDROGENASA LACTICA (n = 41)
 INICIAL Y EN RECAIDA



LINFOMA NO HODGKIN
 ACIDO URICO (n = 41)
 INICIAL Y RECAIDA



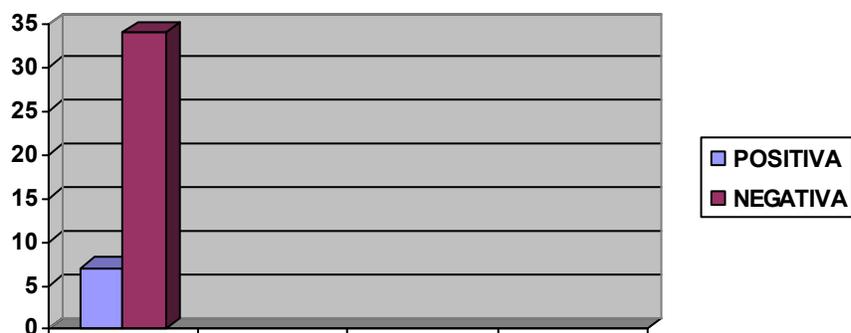
LINFOMA NO HODGKIN
 PACIENTES FALLECIDOS POR ACTIVIDAD TUMORAL DURANTE EL PRIMER
 TRATAMIENTO (n = 7)



LINFOMA NO HODGKIN
RADIOGRAFIA DE TORAX INICIAL (n = 41)



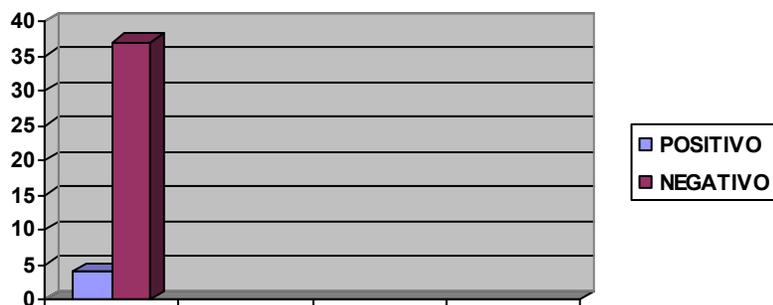
LINFOMA NO HODGKIN
RX DE TORAX (n = 41)
RECAIDA



LINFOMA NO HODGKIN
ULTRASONIDO ABDOMINAL (n = 41)
INICIAL



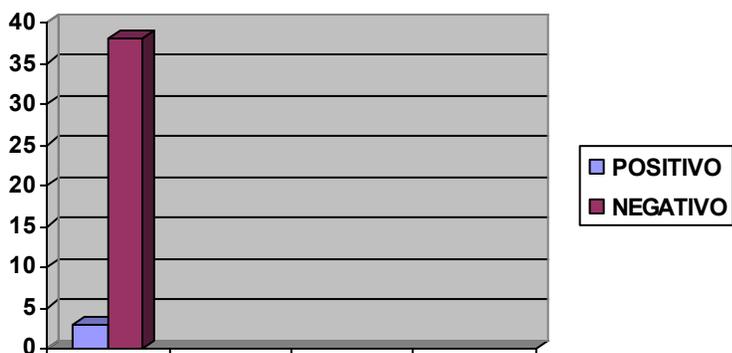
LINFOMA NO HODGKIN
ULTRASONIDO ABDOMINAL (N = 41)
RECAIDA



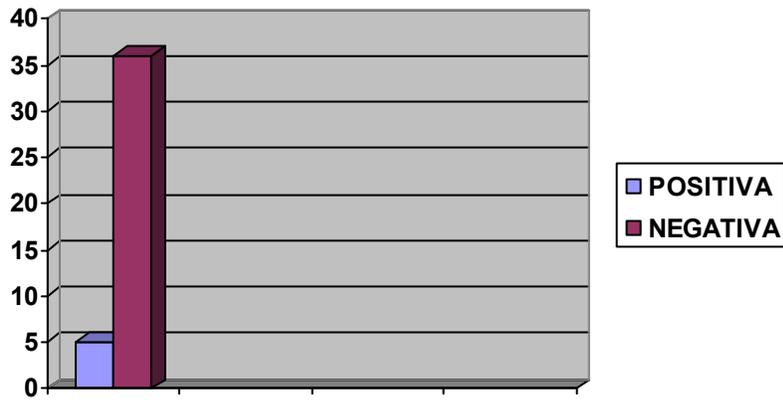
LINFOMA NO HODGKIN
SERIE OSEA METASTASICA (n = 41)
INICIAL



LINFOMA NO HODGKIN
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO (n = 41)
INICIAL

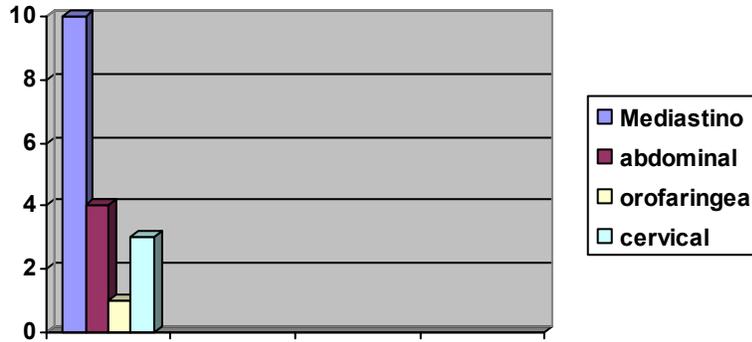


LINFOMA NO HODGKIN
ASPIRADO DE MEDULA OSEA (n = 41)
INICIAL

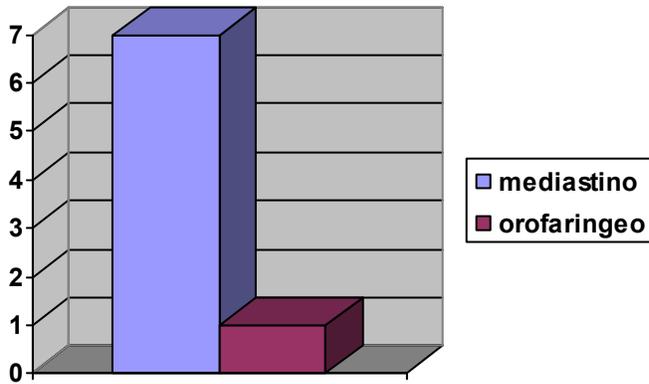


LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLASTICO

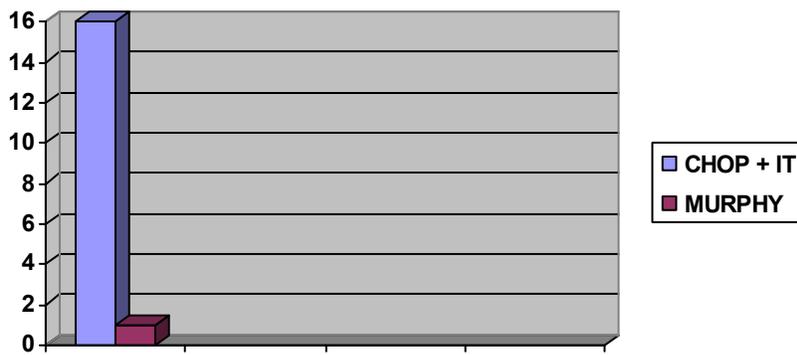
LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLASTICO (n=18)



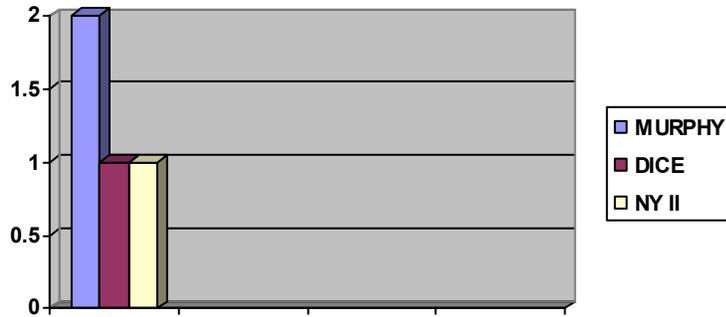
LINFOMA NO HODGKIN. LINFOBLASTICO.
DEFUNCIONES (n =7)



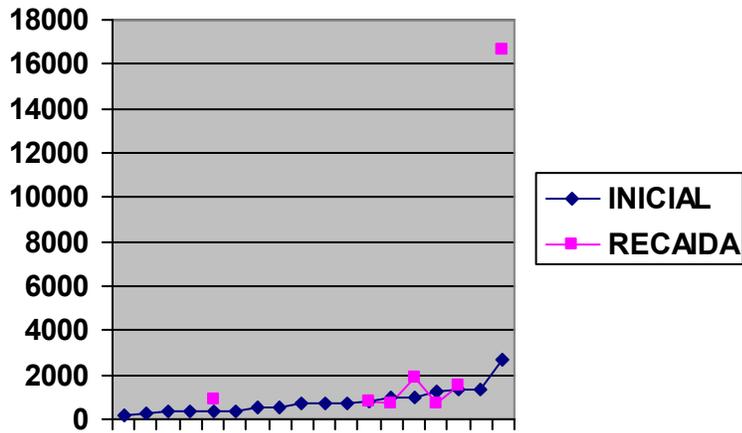
LINFOMA NO HODGKIN. LINFOBLASTICO.
TRATAMIENTO (n = 17)



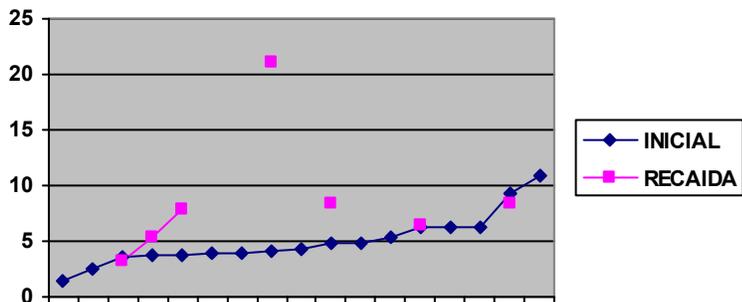
LINFOMA NO HODGKIN. LINFOBLASTICO
 MANEJO INICIAL CON CHOP.
 TRATAMIENTO EN RECAIDA (n = 4)



LINFOMA NO HODGKIN LINFOBLASTICO
 DESHIDROGENASA LACTICA (n = 17)
 INICIAL Y RECAIDA

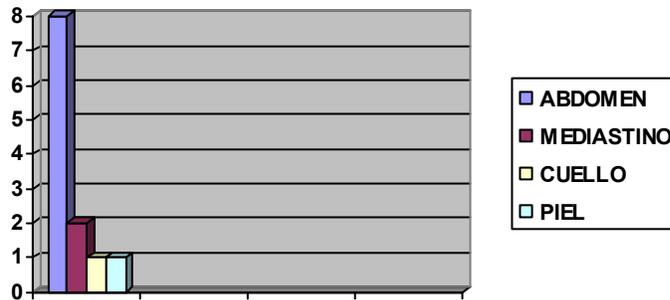


LINFOMA NO HODGKIN. LINFOBLASTICO.
 ACIDO URICO (n = 17)
 INICIAL Y RECAIDA



LINFOMA NO HODGKIN TIPO BURKITT

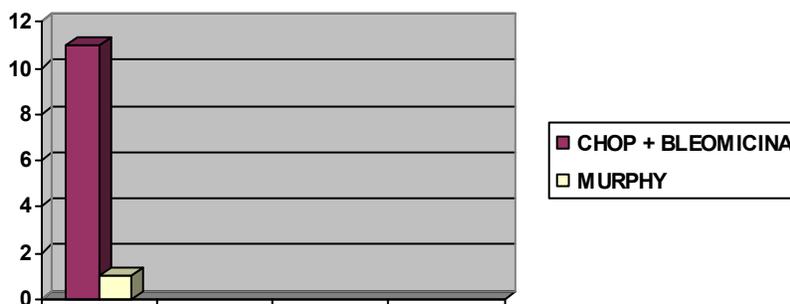
LNH INDIFERENCIADO TIPO BURKITT.
SITIO DE LOCALIZACION (n =12)



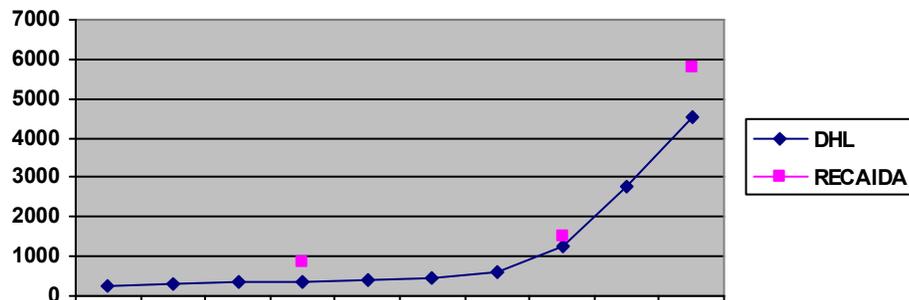
LNH INDIFERENCIADO TIPO BURKITT.
LOCALIZACION EN ABDOMEN (n = 8)



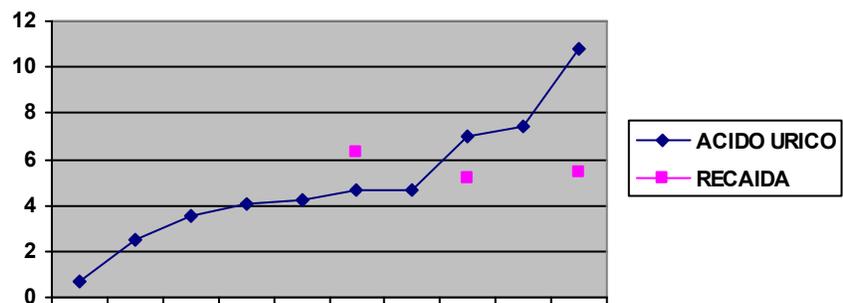
LNH INDIFERENCIADO TIPO BURKITT.
TRATAMIENTO INICIAL (n =12)



LNH. INDIFERENCIADO TIPO BURKITT
DESHIDROGENASA LACTICA (n = 12)
INICIAL Y RECAIDA

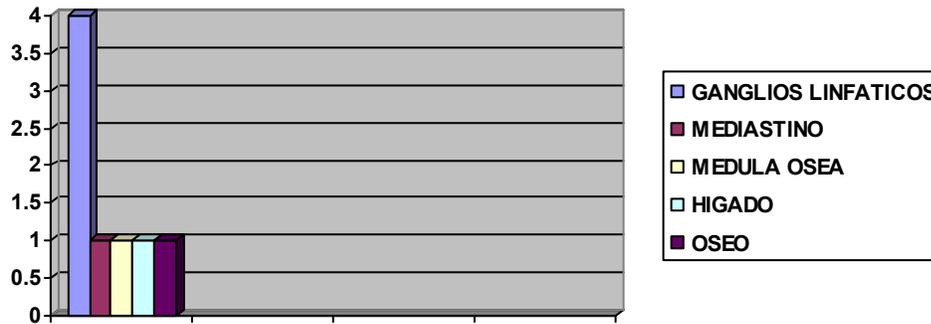


LNH. INDIFERENCIADO TIPO BURKITT
ACIDO URICO (n = 12)
INICIAL Y RECAIDA

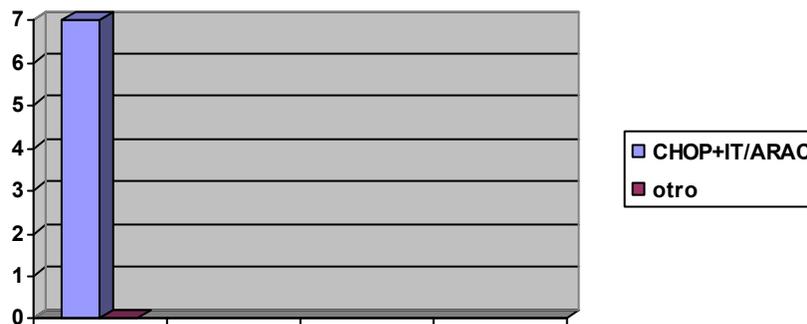


LINFOMA NO HODGKIN TIPO CELULAS GRANDES

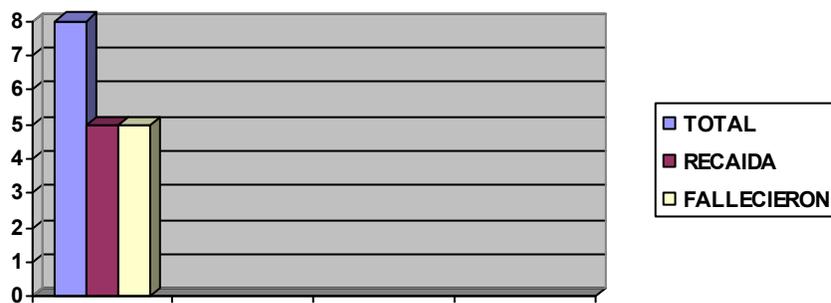
LNH. CELULAS GRANDES
LOCALIZACION (n = 8)



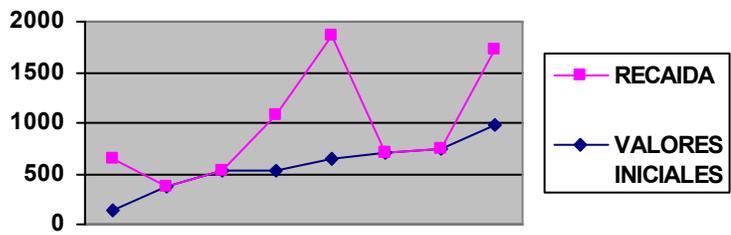
LNH DE CELULAS GRANDES
TRATAMIENTO (n = 8)



LNH. CELULAS GRANDES
RECAIDA Y MORTALIDAD (n = 4)

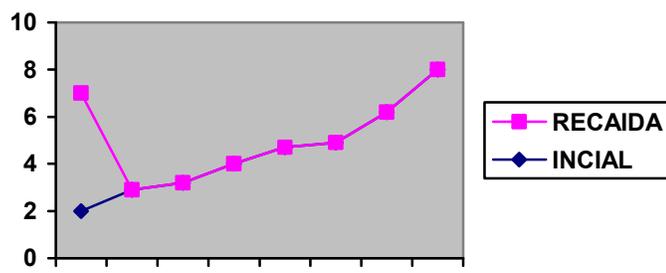


LNH. CELULAS GRANDES
 DESHIDROGENASA LACTICA (n =8)
 INICIAL Y RECAIDA



RECAIDA	512			536	120			740
VALORES INICIALES	142	365	526	538	652	708	750	987

LNH DE CELULAS GRANDES
 ACIDO URICO (n = 8)
 INICIAL Y RECAIDA



RECAIDA	5	7.4	3.2		5.6			
INICIAL	2	2.9	3.2	4	4.7	4.9	6.2	8

DISCUSION

Los pacientes nuevos con LNH son el cáncer más frecuente en el SOP por lo que es muy importante conocer las características de los pacientes que los sufren y la supervivencia con los tratamientos establecidos.

En el presente estudio se observó la edad de presentación con pico máximo de los 5 a 14 años, similar a la reportada en la literatura (5 a 14 años); la distribución por sexo fue el predominio del sexo masculino (2.1 a 1) que varía de lo reportado en la literatura (3.1 a 1.1); la variedad histopatológica más frecuente es el Linfoblástico, seguido del Burkitt y Células Grandes.

Los valores de ácido úrico y DHL nos hablan de mal pronóstico en la literatura con similares resultados en nuestros pacientes.

La supervivencia total en nuestro servicio se reporta en un 54% a cinco años mientras que en la literatura se reporta en un 60%, cifras levemente por debajo de lo reportado, esto es probablemente por que en nuestro servicio se observo que acudían en etapas avanzadas o con varios sitios afectados de LNH, lo que disminuye el porcentaje de supervivencia.

La supervivencia libre de enfermedad en nuestros pacientes como se mencionó en los resultados fue de un 45% tanto a cinco años como a 80 meses. Si tomamos esta supervivencia posterior a un año como se reporta en la literatura en 78% en nuestro servicio fue del 60%; nuevamente surge la justificación mencionada arriba del estado de enfermedad en que acuden nuestros pacientes a ser tratados.

Con respecto al LNH Linfoblástico la localización mediastinal es la más frecuente en la literatura y al igual que en nuestro servicio. El tratamiento es con CHOP adicionado con QT IT tanto en la literatura como en el SOP. En ambos se observa incremento significativo de ácido úrico y DHL como factor pronostico para recaída.

En el LNH variedad Burkitt tanto en la literatura como en nuestro servicio el sitio de localización mas frecuente fue a nivel abdominal, Siendo la válvula ileocecal el sitio preferente , el tratamiento en ambos es con CHOP + BLEO, el ácido úrico y DHL elevados es factor pronostico.

El LNH de células grandes el porcentaje de presentación en la literatura va de un 2 a un 25% en nuestro servicio se reporta en un 19%, el sitio de localización en ambos es a nivel de linfáticos principalmente seguido en mediastino y medula ósea.

CONCLUSIONES

El presente estudio realizado en el SOP de la UMAE La Raza nos permite concluir que tenemos características muy similares a las reportadas en la literatura nacional e internacional con respecto a la edad de presentación que ocurre más frecuentemente en la segunda década de la vida, con predominio en el sexo masculino, en la frecuencia histológica (Linfoblástica), la cual constituye aproximadamente un 30% de los LNH infantiles; casi un 75% de los pacientes con LNH linfoblástico tienen una masa mediastinal anterior, y que el incremento en las cifras de ácido úrico así como de la deshidrogenasa láctica son factor pronóstico para el LNH.

La supervivencia total en nuestro servicio (54%) tiene una disminución leve (6%) con respecto a la reportada en la literatura (60%), estadísticamente no significativa.

La supervivencia total de LNH linfoblástico reportada en la literatura es mayor (65% a 70%) a la reportada en nuestra población (53%) a cinco años, con una diferencia de 12 a 17%.

En el LNH variedad Burkitt se reporta una supervivencia de 80% en la literatura y en nuestro servicio de 71%, con una leve diferencia no significativa (9%).

La evolución, comportamiento y pronóstico de esta variedad es mejor que la de la variedad linfoblástica en nuestro servicio al igual que se reporta en la literatura.

La supervivencia tanto total como libre de enfermedad entre las diferentes histologías es más favorable para la de tipo Burkitt con una diferencia estadísticamente significativa entre ellas.

Con respecto a los pacientes que presentan una recaída, en su evolución, con cualquier tipo de histología, la mortalidad fue del 100% si sucedía este evento, principalmente para los de células grandes, por lo que se requiere buscar alternativas de tratamiento para los pacientes que teniendo un LNH tienen una recaída.

Aún cuando el manejo del paciente con LNH desde su ingreso a este servicio (SOP) se intensifica tanto en confirmación diagnóstica, estadificación e inicio de tratamiento de manera oportuna para mejorar la supervivencia total y libre de enfermedad, existen diferencias, tanto globales como específicas de las histologías, y aunque estas no son muy amplias, nos encontramos por debajo de los porcentajes referidos en la literatura. Por lo anterior se deduce que la derivación médica de nuestros pacientes se está realizando en estadios avanzados, disminuyendo los resultados en supervivencia; por lo que se debe hacer énfasis en que la derivación sea oportuna, que haya una búsqueda intencionada de ganglios o “masas” en pacientes pediátricos, y que los familiares reciban motivación y conocimientos acerca de la importancia de acudir a un centro hospitalario en cuanto existan sospechas de “tumores” en sus hijos.

BIBLIOGRAFIA

1. Grukich, A.E. Vajdic, C.M. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology*. Vol. 37, Nro. 6 Pags. 409- 419. 2005
2. Dr Arturo Fajardo Gutierrez. *Cáncer en el niño, epidemiología descriptiva*. Marzo 2002
3. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasm. In]. Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al. *Cancer incidence and survival among children and adolescent*. United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md. National Cancer institute, SEER program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649, pp 35-50
4. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19). 1238-48, 1996
5. Zhang, Y. Ohyashiki, J.H. Takaku, et al. Transcriptional profiling of Epstein-Barr virus (EBV) genes and host cellular genes in nasal NK/T-cell lymphoma and chronic active EBV infection. *British Journal of Cancer*. Vol. 94, Nro. 4 Pags. 599-608. 2006
6. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al, World Health Organization classification of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17 (11) 3835-49, 1999.
7. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics. Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics* 99 (1) 139-41, 1997
8. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood. An analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 7 (2). 186-93, 1989
9. Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92).
10. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of methotrexate administration schedule and dose and dose in the treatment children and adolescents with B-cell neoplasms. A report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood* 1005 (3). 948-58, 2005.
11. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. The Societe Franiaise d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol. Highly effective multiager chemotherapy tailored to the tumor burder and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3. *Blood* 97(11). 3370-9, 2001
12. Marky I, Bjork O, Forestier E, et al. Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event-free survival for non-Hodgkin lymphoma without central nervous involvement. A 6-year population-based study from the Nordic society of pediatric hematology and oncology. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004 sep. 26(9). 555-60
13. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma. A BFM group report. *Blood* 95 (2). 416-21, 2000
14. Kadin ME, Pattengale P, Davis PC, Hutchinson RJ, et al. Children's Cancer Group Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002 Sep 15, 20(18). 3765-71
15. J. Rodriguez, M.D. Caballero, A. Gutierrez, et al Autologous item-cell transplantation in diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma not achieving complete response after induction chemotherapy. The GEL/TAMO experience. *Annals of Oncology* 15. 1504-1509. 2004
16. Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al; comparison og allogenic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 101 (7). 2476-82, 2003
17. Rigacci, L. Nassi, L. Alterini, R, et al. Dose-dense CHOP plus rituximab (R-CHOP 14) for the treatment of elderly patients with high0risk diffuse large B cell lymphoma. A pilot study. *Acta hematological*. Vol 115, Nro. 1-2 Pags22-27. 2006.
18. Jetsrisuparb A, Wiangnon S, Komvilaisak P, et al. Rituximab combined with CHOP for successful treatment of aggressive recurrent, pediatric B-cell large cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005 Apr, 27(4). 223-6.

ANEXO 1

Para la estadificación clínica se tomo la clasificación de Murphy:

Estadio I

Un solo tumor (extraganglionar) o una sola zona anatómica (ganglionar con exclusión de mediastino y abdomen)

Estadio II

Un solo tumor (extraganglionar) con afección ganglionar regional. 2 o mas zonas ganglionares en un mismo lado del diafragma. Dos tumores aislados separados (extraganglionares), con posible afección de ganglios regionales en el mismo lado del diafragma. Un tumor primario del tubo gastrointestinal, generalmente ileocecal, con posible afección exclusiva de ganglios mesentéricos asociados.

Estadio III

Dos tumores separados (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma. Dos o más zonas ganglionares arriba y abajo del diafragma. Todos los primarios intratorácicos (mediastínicos, pleurales y tímicos). Toda la enfermedad extensa primaria intraabdominal. Todos los tumores paraespinales o epidurales, independientes de otras zonas tumorales.

ANEXO 2

Para el análisis histopatológico, se utilizará la clasificación Rappaport modificada para el LNH infantil que incluye las siguientes variedades.

I NODULAR (folicular)

II DIFUSA

- a) de células grandes (histiocítica): segmentada, no segmentada e inmunoblástica.
- b) Linfoblástica: con circunvoluciones, sin circunvoluciones
- c) Indiferenciada (pequeña no segmentada): Burkitt, No-Burkitt

Se agregaran los resultados del estudio inmunohistoquímico si lo hubiera.

ANEXO 3

QUIMIOTERAPIA UTILIZADA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA DE LA UMAE LA RAZA

MEMORIAL SLOAN-KETERING NEW YORK II PROTOCOLO 1993

INDUCCION A LA REMISION: Paciente hospitalizado de 23 a 28 días

INTRATECAL CON ARA C (día cero)

CICLOFOSFAMIDA (día cero)

DAUNORRUBICINA (día 2 y 3)

PREDNISONA (del día 1 al 22)

L-ASPARAGINASA (inicia al día 4 se aplica lunes, miércoles y viernes hasta que comienza el mantenimiento)

METROTEXATE: (intratecal los días 15 y 22)

- Si hubo infiltración inicial a SNC se aplica intratecal extra día 8

CONSOLIDACION

ARA-C (lunes y martes, los días 28, 29, 35 y 36)

L-ASPARAGINASA (lunes, miércoles y viernes, hasta iniciar mantenimiento subsecuente)

METROTEXATE (día 31 y 38)

VINCRISTINA (día 39 y 46)

PREDNISONA (del día 39 al 46)

PRIMER MANTENIMIENTO (posterior a 10 días de descanso, paciente externo)

METROTEXATE INTRATECAL (días 0, 7, 15, 22 y 25)

PREDNISONA (del día 0 al 12)

6-MERCAPTOPYRIMIDINA (los días 0, 1, 2, 3, 42, 43 y 44)

CICLOFOSFAMIDA (día 4)

L-ASPARAGINASA (semanal por 9 dosis, inicia el día 4)

VINCRISTINA (días 11, 18 y 25)

PREDNISONA (del día 18 al 25)

DAUNORRUBICINA (días 40 y 41)

ARA-C (días 42, 43 y 44)

MANTENIMIENTO SUBSECUENTE (posterior a 15 días de descanso)

VINCRISTINA (días 11, 18 y 25)

METROTEXATE INTRATECAL (día 60)

6-MERCAPTOPYRIMIDINA (días 0, 1, 23, 42, 43 y 44)

CICLOFOSFAMIDA (día 4)

PREDNISONA (del día 18 al 25)

METROTEXATE (día 25)

DAUNORRUBICINA (día 40 y 41)

ARA-C (días 42, 43 y 44)

ANEXO 4

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA LLHP-82 (LSA2-L2)

INDUCCION A LA REMISION

QUIMIOTERAPIA SISTEMICA

Vincristina (semanas 1, 2, 3, 4,5)
Ciclofosfamida (semana 1)
Epirubicina (semana 1)
Prednisona (semanas 1, 2, 3, 4,5)

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Metrotexate (aplicación semanal 1, 2, 3, 4,5)
Hidrocortisona (semanal 1, 2, 3, 4,5)

CONSOLIDACION

ARA-C (semana 6)
6. MP (semana 6)
Epirubicina (al 5to día del ARA-C)

MANTENIMIENTO

Alternando de manera mensual esquema 1 con el 2

ESQUEMA 1

Ciclofosfamida (semana 7 y 18)
Epirubicina (semana 7 y 18)
Vincristina (semana 7 y 18)
Prednisona (semana 7 y 18)

ESQUEMA 2

Metrotexate (Vía oral por 6 semanas)
ARA-C aplicándose IV a la primera y cuarta semana del metrotexate

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cada 12 semanas
Metrotexate
Hidrocortisona

ANEXO 5

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA PARA LINFOMA NO HODGKIN TIPO BURKITT
(LLHP-82 B)

INDUCCION A LA REMISION

- QUIMIOTERAPIA SISTEMICA
- PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
- CONSOLIDACION

Aplicación igual a la quimioterapia previa (Protocolo NEW YORK II)

MANTENIMIENTO

QUIMIOTERAPIA SISTEMICA

Ciclos cada 3 – 4 semanas con.

Bleomicina
Ciclofosfamida
Epirubicina
Vincristina
Prednisona

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cada 12 semanas

Metroxate
Hidrocloridato

ANEXO 6

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PACIENTES CON LNH AL DIAGNOSTICO

NOMBRE	
CEDULA	
SEXO	
EDAD	
SITIO PRIMARIO	
FECHA	
REPORTE HISTOPATOLOGICO	
RADIOGRAFIA DE TORAX	
ULTRASONIDO ABDOMINAL	
SERIE OSEA METASTASICA	
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	
DESHIDROGENASA LACTICA	
ÁCIDO URICO	
ESTADIO CLINICO INICIAL	
QUIMIOTERAPIA INICIAL	

ANEXO 7

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS PARA PACIENTES CON LNH EN RECAIDA

FECHA	
EDAD A LA RECAIDA	
SITIO	
REPORTE HISTOPATOLOGICO	
RADIOGRAFIA DE TORAX	
ULTRASONIDO ABDOMINAL	
SERIE OSEA METASTASICA	
LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO	
ASPIRADO DE MEDULA OSEA	
DESHIDROGENASA LACTICA	
ACIDO URICO	
ESTADIO CLINICO	

ESTADO CLINICO ACTUAL

FECHA	
VIVO CON ACTIVIDAD TUMORAL	
VIVO SIN ACTIVIDAD TUMORAL	
MUERTO CON ACTIVIDAD TUMORAL	
MUERTO SIN ACTIVIDAD TUMORAL	
FASE DEL TRATAMIENTO ACTUAL	