



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE PEDIATRÍA

**SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE
ALTO RIESGO EN CMN LA RAZA DEL 2002-2012**

TESISTA: DRA LAURA REYES ALCANTARA*

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

México, Distrito Federal, marzo de 2016.

***Residente de 3er. Año de Pediatría Medica del HG CMN La Raza.**



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

Dra. Laura Reyes Alcántara

Residente del tercer año de Pediatría Médica del HG CMN la Raza

E-mail: r.a.lau8@gmail.com

Teléfono: 55 6251 2486

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
HOJA DE FIRMAS

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SILVIA GRACIELA MOYSEN RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

MÉDICO ONCÓLOGO PEDIATRA ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. SANDRA ALICIA SÁNCHEZ FÉLIX

JEFA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DRA. LAURA REYES ALCÁNTARA

MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA
DEL HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA
CLÍNICA CMNSXXI

ÍNDICE

RESUMEN:

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ALTO RIESGO EN CMN LA RAZA DEL 2002-2012.....	1
SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ALTO RIESGO EN CMN LA RAZA DEL 2002-2012.....	7
Antecedentes	10
Estadificación	19
Diagnóstico diferencial	21
FACTORES PRONÓSTICOS	21
Tratamiento	24
Radioterapia	30
Respuesta a radioterapia y quimioterapia y seguimiento	33
Tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario.....	33
Trasplante de células madre hematopoyéticas	34
Terapia blanco	37
Justificación	39
Planteamiento del problema	40
Pregunta de investigación	40
Hipótesis general	40
Objetivo general.....	40
Objetivos específicos	40
Revisión sistemática:	42
Definición y operación de variables:	43
Descripción general del estudio	44
Aspectos éticos	45

Factibilidad	45
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	46
Resultados.....	47
Discusión	55
Conclusión	56
Referencias bibliográficas	57
ANEXOS: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	66
Experiencia en tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodkin de alto riesgo en CMN La Raza del 2002-2012	66

RESUMEN

SOBREVIDA DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN DE ALTO RIESGO EN CMN LA RAZA DEL 2002-2012

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Reyes – Alcántara Laura, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

La Enfermedad de Hodgkin es un proceso maligno del sistema reticuloendotelial, el cual se caracteriza por un infiltrado de células de Reed Sternberg en órganos afectados y por un infiltrado celular reactivo. La incidencia del Linfoma de Hodgkin tiene una distribución bimodal con dos picos de incidencia; en adolescentes y adultos jóvenes y en adultos mayores de 75-80 años. Siendo mayor en mujeres alrededor de los 15-19 años, sin embargo en otras edades predomina en el sexo masculino.

Objetivo:

Conocer la sobrevida de pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo en el período comprendido del 2002 al 2012 en el servicio de oncología pediátrica del C.M.N La Raza.

Justificación

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin de alto riesgo (es decir los estadios; IIIB y IVB) que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo (es decir estadios; IIIB y IVB) incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento utilizado y después se describirá la respuesta al tratamiento, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados en estos pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin de alto riesgo para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes y así poder narrar de una manera más completa la experiencia que se tiene en el manejo de este tipo de pacientes.

RESULTADOS

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo comprenden Estadio IIIB y IVB de los cuales en nuestro estudio de 10 años fueron , en estadio IIIB fueron 10 y en estadio IVB fueron 4, de los cuales todos tenían síntomas B e incluso 9 pacientes ya tenían metástasis a medula ósea. A estos pacientes del grupo de alto riesgo N=14, se les trató con esquema de primera línea con AVBD, debido a que el esquema de primera línea hasta 2009 en nuestro hospital era el AVBD para cualquier estadio, posteriormente se apreció que de estos pacientes tuvieron progresión de la enfermedad por lo cual en 11 de ellos se tuvo que cambiar a segunda línea de quimioterapia con BEACOPP más la radioterapia para alcanzar su curación e inclusive a 2 pacientes de estos 11 , tuvieron que pasar a una 3era

línea de quimioterapia con DECAL con la finalidad de consolidar su tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La sobrevida global a 6 años de los 85 pacientes analizados fue del 96.5%, con el tiempo promedio de supervivencia de 6.9 años, IC 95%=6.6.-7.2 años. La sobrevida por estadio fue: En estadio I del 100%, en estadio II 100%, En estadio III 93.8%, En estadio IV 92.9%.

La sobrevida libre de enfermedad, desde el inicio de la vigilancia hasta el momento actual fueron 75 niños vivos sin tratamiento, tiempo promedio de supervivencia: 3.9 años, IC 95%=3.3-4.4 años.

El tiempo para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia global fue de 25.8 meses IC 95% =22.4-29.2 meses.

Antecedentes

Definición.

La Enfermedad de Hodgkin es un proceso maligno del sistema reticuloendotelial, el cual se caracteriza por un infiltrado de células de Reed Sternberg en órganos afectados y por un infiltrado celular reactivo (1, 2,3).

Considerada como una enfermedad maligna desde 1960. Fue descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, atribuyéndose en ese entonces la sintomatología a un proceso inflamatorio, en su trabajo titulado “Sobre la insuficiencia mórbida de los ganglios absorbentes y el bazo”. Sin embargo éstas observaciones habían quedado en el olvido hasta 1856 en el que Sir Samuel Wilks retomó el trabajo de Hodgkin en su libro “Casos de crecimiento de los ganglios linfáticos o enfermedad de Hodgkin”, recuento histórico enfermedad de Hodgkin”, en la cual añade a la descripción original la invasión frecuente del hígado los riñones y los pulmones. Separando la entidad clínica de las leucemias (1, 2, 3, 4, 5).

Las siguientes descripciones de ésta enfermedad las realiza Ricardo Paltauf en 1897, al referir que las pseudoleucemias mostraban un cuadro histológico peculiar a las que designó como linfogranuloma maligno. Más tarde su discípulo Carlos Sternberg publicó en los “Ergebnisse der Pathologie” en 1897 las observaciones precisando los caracteres de las lesiones ganglionares y destacando la presencia de las células gigantes que hoy llevan su nombre; células de Sternberg (4,5).

Doroty Reed en 1902, describió lo siguiente: “Las células gigantes son de dos a veinte veces más grandes que un glóbulo rojo, su núcleo siempre es grande en relación al tamaño celular y puede ser único o multilobulado. Si es único generalmente es redondo y dentado de forma irregular. La cromatina es muy aparente y siempre tiene uno o más nucléolos, puede dar una imagen granular y muestra vacuolización o contiene gruesos gránulos de pigmento. Las células con núcleo grande aparecen generalmente en los crecimientos ganglionares más antiguos” (5).

Sin embargo, las primeras descripciones de las células gigantes se realizaron por Greenfield en 1878, en las que también describió la presencia de fibrosis. Goldman indicó la existencia de eosinofilia. En 1893 Kundrat separó los Linfomas de Hodgkin del Linfoma (5).

Fox en 1926 agregó a la definición que ésta sólo se presentaba en pacientes jóvenes (1, 4, 5).

Finalmente se llega a la definición actual de la enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Stenberg, describiéndose como una inflamación crónica proliferante granulomatosa específica desarrollada a partir del sistema reticular y predominantemente localizado en los ganglios linfáticos, bazo, y médula ósea, así como de cualquiera de los elementos reticuloendoteliales (4,5).

Fue en la primera mitad del siglo XX que los linfomas malignos fueron divididos en dos grandes grupos, debido al descubrimiento de la célula de Reed Sternberg como definitoria de Linfoma de Hodgkin. Desde entonces se establecen los dos grandes grupos cada uno con sus características distintivas; Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin (4,5).

Los linfomas de Hodgkin se clasifican desde 1965 según lo propuesto por Lukes y Bulter en varios subtipos histológicos; esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos, y predominio linfocitario (5,6).

Finalmente Rye realiza la clasificación morfológica que actualmente se encuentra vigente: Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfocitaria (6)

La primera clasificación fue dada por Jackson y Arker en 1944, designando tres subtipos; paraganuloma, granuloma y sarcoma, posteriormente fueron seis categorías, y finalmente, Rye modificó a cuatro subcategorías: predominio linfocitario, esclerosis nodular, depleción linfocitaria y celularidad mixta. En 1971 se estableció la estadificación en cuatro categorías con y sin síntomas B; A, B,

respectivamente, con o sin involucro de órganos extranodales (E), y diversos estadios clínicos y patológicos (4).

La clasificación anatómica hace referencia a si el tumor era localizado o diseminado, realizándose las primeras referencias en 1966, posteriormente se adoptó la clasificación de Ann Arbor en 1971, la cual marcó el valor de la planificación terapéutica y pronóstico de ésta enfermedad (2, 4, 5).

Poco después del descubrimiento de los Rayos X en 1896, Pusey fue el primero en utilizarlos como una forma de tratamiento en un paciente con Enfermedad de Hodgkin (7).

Durante 1920 y 1940 se desarrolló el interés sobre la cirugía radical y la radioterapia postoperatoria en el tratamiento del Linfoma localizado. Durante la segunda guerra mundial, se iniciaron los primeros protocolos de tratamiento, inicialmente utilizaban sólo derivados de la mostaza nitrogenada y para 1970 se inició el sistema MOPP (4,5)

Epidemiología

Existen diferencias geográficas en la presentación del Linfoma de Hodgkin, con una alta incidencia en el Norte de América y Europa (2). Describiéndose una incidencia de 3.5 casos nuevos por cada cien mil habitantes al año, de los cuales aproximadamente el 30% corresponde a menores de 20 años. Describiéndose mayor afección al sexo masculino en una relación 3:1 respecto al sexo femenino (2).

La incidencia del Linfoma de Hodgkin tiene una distribución bimodal con dos picos de incidencia; en adolescentes y adultos jóvenes y en adultos mayores de 75-80 años. Siendo mayor en mujeres alrededor de los 15-19 años, sin embargo en otras edades predomina en el sexo masculino (8,9).

Esto es consecuencia principalmente de la variedad Celularidad Mixta la cual decrece con la edad, pero es muy frecuente en edades tempranas. (10)

De acuerdo a la clasificación de la OMS este se subdivide de acuerdo a la presencia de las células Reed Sternberg en Linfoma de Hodgkin clásico y en Linfoma Hodgkin inmunofenotipo poco usual o linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular si las células Linfocíticas e Histiocíticas estaban presentes (1,2, 3, 5).

El Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular se llega a presentar del 10-15% de los casos y el Linfoma de Hodgkin variedad clásica comprendiendo del 85-90% de los Linfomas Hodgkin (5, 11).

Del linfoma de Hodgkin clásico el subtipo histológico Esclerosis Nodular es el subtipo más frecuente en adolescentes. En los niños de 10 a 20 años la mayor incidencia es el subtipo celularidad mixta (11).

El Linfoma de Hodgkin predominio Linfocítico Nodular se caracteriza por células Linfocíticas e Histiocíticas, también llamadas células en palomitas de maíz, el cual se puede llegar a presentar de un 9-30% de los Linfomas Hodgkin en población pediátrica (12).

Epidemiológicamente se divide en 3 grupos etarios; 1)linfoma Hodgkin en menores de 14 años, 2) la forma adultos jóvenes de 15 a 34 años y 3) la forma de adultos mayores de 55 a 74 años (13). Así mismo la incidencia es más alta en blancos no hispanos, que en asiáticos o nativos americanos (12,13).

En México se reporta una incidencia de 3238 casos de cáncer en menores de 15 años en el periodo comprendido del 2007 al 2014, del cual los linfomas representan el 10.8% del total de las neoplasias por 1 000 000 de niños/año. En México se describe un patrón similar al estadounidense respecto a los Linfomas, de los cuales el Linfoma de Hodgkin ocupa el 4.6% del total de los Linfomas. Con un predominio en sexo masculino que femenino con una razón de 2.4:1, observándose una tasa mayor en el grupo etario de 10-14 años y ningún caso reportado en menores de 1 año, coincidiendo con lo reportado en la literatura (14).

Biología molecular y patología

El Linfoma de Hodgkin es un linfoma de linaje B que se caracteriza por la clonalidad de la célula tumoral ya sea la típica célula de Reed-Sternberg o la célula Histiocítica y Linfocítica. Las cuales se encuentran inmersas en células de tipo reactivo inflamatorio (1,2, 3,15).

La célula Reed de Sternberg deriva del centro germinal de las células B, las cuales sufrieron una mutación en la inmunoglobulina V, la cual le confiere la propiedad de sobrevivir a la apoptosis (15).

La desregulación en la clonalidad es secundaria a los cambios en la cadena pesada y ligera de la inmunoglobulina de cadena variable; IgV (3,15)

El Linfoma de Hodgkin variedad clásica debe su microambiente a las citocinas liberadas por las células de Reed-Sternberg (HRS), contribuyendo a su vez a que las células malignas evadan la respuesta inmune (3,15).

En el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular la célula tumoral Linfocítica e Histiocítica deriva del centro germinal, o de células B –postcentro germinal, las cuales muestran rearrreglos en los genes de la inmunoglobulina común variable; IgV. La presencia de la clonalidad de la IgV indica que la mutación se origina en la selección de las células B del centro germinal por lo que éstas expresan CD19, CD20, CD79a, Cadena J, PAX5, Oct-2, BOB-1 y PU1 (2, 3, 15)

En el Linfoma de Hodgkin clásico, las células tumorales de Reed y Sternberg (HRS), son también células B del centro germinal pero que han sufrido mutaciones adicionales en el rearrreglo de la inmunoglobulina común variable. Se sugiere que la célula HRS tiene su origen en la célula del centro germinal- B preapoptótica la cual escapa de la apoptosis por varios mecanismos entre ellos la activación de la vía NF-kB, o activación de la NOTCH-1, así como de la función aberrante del STAT 3, 5 y 6, asimismo de otros factores de transcripción AP-1. En estas células tumorales se ha asilado sobre-expresión del CD30 lo que implica que ésta juega

un papel importante en la patogénesis. Existe una regulación a la baja de CD19, CD20, CD79a Oct2, BOB 1 y PU1, con una expresión marcada de PAX-5/BSAP (2,3, 15).

Las células HRS expresan el CMH clase II el cual se asocia a una variedad de péptidos (CLIP) moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígenos que se encuentran involucradas en la macrofagocitosis, las cuales se encuentran sobre expresadas en la Enfermedad de Hodgkin (2, 3, 15).

Normalmente la selección de las células B se lleva a cabo en los centros germinales de las células B, en donde experimentan una selección negativa, ya que las células que tienden a tener una alta expresión de BCR presentan apoptosis mediada por la vía extrínseca.

Las células HRS que tienden a sobre expresar BCR evaden la apoptosis a través de la expresión del c-FLIP(caspasa 8/FADD-like IL-1B). Esta c-FLIP es una caspasa inactiva, la cual es análoga a la caspasa 8 y 10, y tiende a expresarse de manera considerable en las células con un alto porcentaje de BCR, compitiendo por estas caspasas inhibe la vía apoptótica.(15,16).

Así mismo existe una sobreexpresión de genes anti-apoptóticos incluyendo el Bcl-2, Bcl-xL survivina, y NF-kB. El NF-kB es un mediador de expresión génica, responsable de la liberación de interleucinas y citocinas proinflamatorias. Molecularmente es un complejo dimérico compuesto por proteínas de la familia Rel p105/50, p100/52, p65 Rel A, RelB y c-Rel. Las cuales tienen un homeodominio llamado RHD el cual se une al DNA induciendo su dimerización. Normalmente la NF-KB se encuentra en el citoplasma secuestradas por las proteínas inhibidoras de KB, (IKB) cuya actividad depende de una quinasa ubicua llamada IKK; Kinasa de IKB compuesta a su vez por subunidades; alfa, beta y gama (NEMO). Los promotores BCL-10 activan la transcripción de NF-KB al inducir la ubiquitinación de NEMO. La activación de NF-kB acciona genes antiapoptoticos; IAP. c-FLIP y Bcl-2 (17).

Otra familia involucrada en la patogénesis del Linfoma de Hodgkin es la Familia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR), los cuales son activados por CD30, CD40 y el receptor activado de NF-KB. La sobreexpresión de éstos induce la promoción de señales transductoras y quimiocinas incluidas STAT5a, IL-13, CCR7 (quimiocina del receptor 7) (18).

Asociación de linfoma no Hodgkin y Virus de Epstein Barr

El VEB se ha asociado con el desarrollo de Linfoma de Hodgkin, ya que secuencias de DNA viral han sido aislados en las células Red-Sternberg hasta en el 90-95% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin Endémico y hasta en el 24-40% de los Linfomas de Hodgkin no endémicos (19, 20).

Así también, el genoma del VEB ha sido asilado en secuencias genéticas de las células de Red-Sternberg hasta en el 100% del subtipo depleción linfocitaria, mientras que se ha aislado hasta en el 75% en el Linfoma de Hodgkin Celularidad Mixta y del 40-45% en la variedad Esclerosis Nodular (2).

El virus de Epstein Barr, induce o contribuye a la oncogénesis y formación del Linfoma a través de la expresión de ciertos genes tales como los EBERS, los cuales son responsables de promover el fenotipo maligno de los linfocitos, además de conferir resistencia a la apoptosis (19,20). Induce translocaciones recíprocas del cromosoma 8, en el cual se encuentra el c-myc y los cromosomas 14 y 2. El virus de Epstein Barr induce una respuesta inmune que hace que las células de carácter inflamatorio se presenten en el estroma en el cual está inmerso las células Linfocíticas e Histiocíticas y las células de Langerhans. Aquellos pacientes con infección demostrada a VEB exhiben alta celularidad CD14+ y CD163+. La expresión alta de CD163+ se asocia a mal pronóstico en aquellos Linfomas de Hodgkin con serología negativa para VEB ya que se asocia a progresión, contrario a lo demostrado en población adulta (21).

Citogenética

Como se ha comentado, el Linfoma de Hodgkin se divide en dos tipos principalmente de acuerdo a la OMS (2008); Linfoma de Hodgkin clásico (85-90%), y Linfoma Hodgkin de predominio Linfocítico Nodular (10-15%), los cuales se diferencian por el tipo de célula predominante, el Linfoma de Hodgkin clásico tiene un predominio de Células HRS mientras que las células Linfocíticas e Histiocíticas se presentan en el Linfoma de predominio linfocítico Nodular (2).

El Linfoma de Hodgkin Nodular predominantemente Linfocitario se reporta hasta en el 5% de los casos y generalmente se presenta en jóvenes adolescentes con predominio en sexo masculino.

El linfoma de Hodgkin clásico se divide en cuatro subtipos histológicos: Esclerosis Nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria, y rica en linfocitos (1, 2, 3, 4).

El Linfoma de Hodgkin clásico expresa CD30+, CD20+, CD79a+, mientras que el Linfoma poco usual o Linfoma de Hodgkin de predominio Linfocítico Nodular expresa, cadena J, CD20+ y CD79a+ (2,4).

	CD15	CD30	CD45	CD20	CD79a	Pax5
LH	+/-	+	-	-/+	-/+	+
Clásico						
NLPHL	-	-	+	+	+	+

Tabla 1. Marcadores Inmunofenotipo del Linfoma de Hodgkin; LH Linfoma Hodgkin, NLPHL Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular.

El inmunofenotipo para células B que se reconoce en las células Reed-Sternberg (HRS), es CD19, CD20. Existen muchos genes que se expresan en las células HRS en los cuales incluye Oct-2, Pu.1 Bob 1 y el factor de células B (EBF) (1, 2, 4, 5)

El factor de transcripción hélix-loop-helix E12 y E47, se expresa fuertemente en las HRS, existen además dos factores de expresión ID2 y ABF1. Otro factor que se expresa es Pax5.

Notch 1 expresa la regulación a la baja se une a Pax5. Recientemente el factor de transcripción STAT5 ha sido implicado en la reprogramación de las células (15).

Cuadro clínico

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin generalmente se presentan con adenopatías superficiales en más del 90% de los casos, generalmente debutan con un cuadro de infección de vías aéreas superiores el cual no cede con la administración de antibióticos. Habitualmente la adenopatía es cervical (60%). En algunos pacientes puede haber involucro mediastinal definido como una masa mayor a 10cm del diámetro máximo torácico, o una masa torácica con radio >0.33 o más de un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-T6 (25%), generalmente éstos presentan datos de afección respiratoria (10%), puede haber esplenomegalia (25%). (1) Los otros síntomas y signos están en relación al sitio de afección, generalmente pueden presentar signos de afección sistémica como fiebre (inexplicable de más de 38°C por más de 3 días), pérdida de peso (pérdida ponderal del 10% del peso basal en 6 meses previos al diagnóstico) y sudoración nocturna profusa (sudoración que suele empapar la ropa y sábanas del paciente); llamados síntomas B (20%), en ocasiones se reporta prurito (15%), el cual no necesariamente está asociado a diseminación de la enfermedad (22).

El involucro óseo se encuentra presente en el 2% de todos los casos de los cuales la peor complicación es la afección vertebral con colapso vertebral o extensión del tumor a la epidural (1).

La afección a médula ósea se reporta en el 5% de todos los casos, generalmente se aprecia anemia, leucopenia o trombocitopenia, siendo indicativo de toma de

biopsia ósea múltiple ya que el LH tiende a hacer un involucro focal en la médula ósea (1).

Abordaje diagnóstico:

El diagnóstico de certeza se establece mediante biopsia, la cual generalmente es ganglionar, la cual nos ayuda además a valorar la arquitectura ganglionar y establecer el subtipo histológico.

En el linfoma de Hodgkin: generalmente se observan células Reed Sternberg inmersas en un infiltrado de células inflamatorias normales usualmente linfocitos (1, 2, 5).

La biopsia ganglionar puede ser realizada por aspiración con aguja fina pero podría no ser concluyente por lo que se prefiere biopsia excisional (1, 2, 5).

Estadificación:

La estadificación de los Linfomas se basa en el consenso realizado en Ann Arbor en 1971, con las modificaciones realizadas en Costwold en 1989 (23).

Etapa	Definición
I.	Infiltración de una sola región ganglionar e de un solo sitio extralinfático.
II.	Infiltración de dos o más regiones ganglionares, en el mismo lado del diafragma o de infiltración de un mismo lado del diafragma o de infiltración de un sitio extralinfático en el mismo lado del diafragma.

III.	Infiltración de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañados de infiltración esplénica o de infiltración localizada de sitios linfáticos o extralinfáticos o ambos
IV.	Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos con o sin afección ganglionar

Tabla 2. Etapas Linfoma de Hodgkin

Para realizar una adecuada estadificación es necesario realizar estudios de imagen y poder establecer todos los sitios anatómicos afectados, para lo cual nos podemos valer de la tomografía de cuello, cráneo, tórax, abdomen y pelvis. Adicionalmente si se sospecha de afección ósea se podrá realizar en gammagrama óseo o MRI (1, 2, 4, 5).

Algo que ha venido revolucionando la estadificación es el PET-CT el cual es más sensible y específico que la tomografía convencional, nos ayuda a detectar los sitios extranodales afectados y así poder planear la radioterapia, tal como lo demuestra el meta análisis realizado por Cheng y cols. el PET-CT es una herramienta específica y sensible para estadificación inicial y seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin (24, 25).

El aspirado de médula ósea se reserva para los estadios avanzados III o IV, y para aquellos pacientes que refieran síntomas B, sin embargo el PET-CT puede identificar la afección ósea o a médula ósea (25,26).

Recientemente se ha implementado el uso del FDG PET/CT como seguimiento para evaluar la respuesta a tratamiento del Linfoma de Hodgkin, el cual ha mostrando una alta sensibilidad; 100% y especificidad; el 91%, para el seguimiento ya que el FDG PET/CT puede ayudarnos a excluir la persistencia o recurrencia de la Enfermedad de Hodgkin posterior a dar la primera línea de tratamiento (27).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se debe realizar dentro de los procesos malignos, con el Linfoma no Hodgkin Linfoblástico y el linfoma anaplásico de células B, principalmente por la presentación clínica ; sin embargo, la evolución del Linfoma no Hodgkin es más rápida en comparación con el linfoma de Hodgkin, aunado a que los primeros suelen acompañarse de DHL elevada y ácido úrico elevado al momento del diagnóstico (1,2).

Dentro de otras neoplasias se debe realizar el diagnóstico diferencial con sarcoma de tejidos blandos, tumor de células germinales, carcinoma nasofaríngeo. Y como diagnóstico diferencial de padecimientos no neoplásicos se deberá descartar principalmente procesos infecciosos; Infección por VEB, micobacterias atípicas, Histoplasmosis y toxoplasmosis (1,2).

FACTORES PRONÓSTICOS

La clasificación internacional de puntaje pronóstico fue desarrollada para definir los factores de alto riesgo en linfomas principalmente para la población adulta. Se desarrolló por Hasenclever & Diehl en 1998 para valorar si se podía ofrecer mayor beneficio con la intensificación del tratamiento estándar. La cual estaba constituida por 7 factores pronósticos asociados a alto riesgo; albúmina sérica <40g/l, hemoglobina <105g/l, masculino, edad >45, estadio IV de la enfermedad, leucocitosis >15000 y linfopenia < 0.6x10⁹/l y o menos de 8% del total de los leucocitos, y posteriormente se estudiaron otros factores , más recientemente el Children's Oncology Group (COG), en el 2011, tomó en cuenta factores tales como: el estadio al diagnóstico, la presencia de fiebre, masa mediastinal, y niveles bajos de albúmina sérica y la respuesta temprana valorada por tomografía (28). La definición de masa mediastinal, para el COG es un gran tumor de más de 1/3 del diámetro del tórax, o en la presentación nodal hilar que abarque el diámetro máximo del mediastino o tumor grande extramediastinal; conglomerado mediastinal de más

de 6 cm en el plano axial y en el área nodal, nódulos microscópicos esplénicos definidos como defectos esplénicos detectados por MR o CT, PET. Así también la definición de síntomas B varía de acuerdo a la referencia el COG: a) Pérdida inexplicable de peso de >10% del peso basal en 6 meses, b) fiebre recurrente intermitente de >38°C en un mes previo al diagnóstico o c) sudoración profusa nocturna (1,8, 28).

El COG definía anteriormente como de alto riesgo a la Enfermedad de Hodgkin cuando ésta se encontraba en los estadios III o IV con síntomas B, y en contraste el Currently Euronet Consortium trial identifica como de alto riesgo los estadios IIIEB, IIIE A/B, IIIB, o IVA/B (8,28).

El Stanford/ St. Jude/Dana Farber Cancer Institute toma en cuenta como de alto riesgo los estadios IIB, IIIB y IV.

La importancia de clasificar a los linfomas como de alto riesgo, riesgo intermedio o riesgo bajo es la predicción de posibles recaídas.

Gallamini et-al en el 2007 toma como factor pronóstico la positividad del PET después de dos ciclos de AVBD, siendo un predictor muy importante que se asocia a pobre pronóstico para aquellos que muestren positividad (29).

La COG recientemente utiliza como factor pronóstico la respuesta a tratamiento evaluada por CT, y PET catalogándolos en bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio (30), como se muestra en la siguiente tabla:

	<u>Respondedores rápidos</u>	<u>Respondedores lentos</u>	<u>Respuesta completa</u>	<u>Respuesta parcial</u>
Bajo riesgo	PET negativo después de un ciclo de quimioterapia	PET positivo después de un ciclo de quimioterapia	PET negativo y $\geq 80\%$ de reducción SPPD por CT y PET negativo después de	PET negativo o $< 80\%$ y $> 50\%$ de reducción en SPPD por CT

	cuatro ciclos de quimioterapia			
Riesgo intermedio	≥60% reducción comprobado por CT después de dos ciclos de quimioterapia	de < 60% reducción SPPD por CT después de dos ciclos de quimioterapia	de ≥80% reducción en por SPPD con CT y PET negativo después de cuatro ciclos de quimioterapia	<80% y > 50% de reducción en SPPD por CT o PET positivo después de cuatro ciclos de quimioterapia
Riesgo alto	PET negativo y sin afección micronodular esplénico por CT	PET positivo, o lesiones macronodulares esplénicas en CT	PET negativo y sin visualizarse nódulos macronodulares o micronodulares por CT	PET positivo , mostrando nódulos macroscópicos y bazo por CT

Direcciones futuras son la utilización de los marcadores moleculares y genéticos para la asignación del riesgo, los cuales han sido descritos para población adulta recientemente (31).

Tal y como se describe el hallazgo de las células de Reed Sternberg típicamente comprende el 1% de las células las cuales están rodeadas por células reactivas inflamatorias y el hallazgo del receptor JAK-STAT , receptor de Tirosin kinasa y el factor nuclear NF-kB pueden ser expresados por estas células (32, 33). Lo que podría ser de ayuda para valorar la respuesta a tratamiento y carga tumoral, aunado al marcaje de las sustancias que dichas células producen para mantenerse muy

reactivas. Sin embargo el uso de estos biomarcadores está muy limitado para los Linfomas de Hodgkin en edad pediátrica (34).

Horton et-al ha descrito en estudios preliminares la expresión de NF-KB con la respuesta temprana a tratamiento (35), así mismo el CD68 está siendo estudiado como un factor de mal pronóstico en LH en adultos por Steidl et-al (36).

Y los niveles séricos de la quimiocina TARC, CCL17 se ha asociado a la enfermedad activa, así el descenso de los niveles séricos de ésta se correlaciona con la respuesta al tratamiento sin embargo éste no se correlacionó en todos los estudios (37).

La respuesta temprana a quimioterapia también ha sido tomada en cuenta como factor pronóstico en especial valuada con el PET-FDG posterior a uno o dos ciclos de quimioterapia, utilizándose como factor predictor para aquellos que tienen mayor probabilidad de recaer si solo se les da quimioterapia. Recientemente el CCG AHOD0031 da un tratamiento estándar de 4 ciclos de doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida, seguido de radioterapia, con base a si son respondedores rápidos a dos ciclos de quimioterapia. Para aquellos que muestran una respuesta adecuada a dos ciclos de quimioterapia, documentado por PET-FDG o Gamagrama con Galio después de 4 ciclos de quimioterapia no reciben RT, mientras que los respondedores lentos si son candidatos a la misma, no encontrando una significancia relevante entre cada grupo para la SLE (30).

Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se centra en las piedras angulares de la radioterapia y quimioterapia.

Quimioterapia:

Uno de los primeros esquemas en mostrar efectividad es el llamado protocolo de Stanford los cuales propusieron el esquema AVBD (Adriamicina, Vinblastina, Bleomicina y Dacarbacina), posteriormente sugirieron propuestas para disminuir el campo de exposición a la radiación, y la dosis de radiación. Reportándose una sobrevida actual con este esquema es del 85-90% a 10 años del tratamiento (38).

Se han desarrollado otros esquemas con modificaciones del AVBD, uno de ellos es el COP-AVBD el cual consta de Ciclofosfamida a 500mg/m²/día, días 1 y 8, vincristina 1.5mg/m²/día, los días 1 y 8, prednisona 40mg/m²/día vía oral por 14 días (COP), adriamicina 25mg/m²/día días 1 y 15, bleomicina 10U/m²/día IV, vinblastina 6mg/m²/día IV días 1 y 15, dacarbazina 375mg/m²/día IV los días 1 y 15 (ABVD), con un intervalo de 3 a 4 semanas (39).

Así las clínicas de Norteamérica tienen como estándar de tratamiento el ABVD por lapso de 6 ciclos sin radioterapia adyuvante. Mientras que Alemania utiliza para los Linfomas de Hodgkin de alto riesgo el BEACOPP, el cual en la población Alemana ha mostrado mejor efectividad que el COPP con un incremento de hasta el 11% en la sobrevida a 10 años. La radioterapia se utiliza para aquellos pacientes con masa mediastinal importante que no haya respondido a la quimioterapia. Y más recientemente la radioterapia se administra para aquellos con persistencia de enfermedad documentada por PET- FDG, aún posterior a terminar los ciclos planeados (40).

En la población pediátrica la radioterapia adyuvante es importante para el manejo integral en la población pediátrica para consolidar el tratamiento. En el estudio DAL-HAD-90 la SLE a 5 años para los pacientes de alto riesgo fue del 86%, únicamente con la quimioterapia convencional (41).

En el siguiente protocolo GPOH-HD-95 se adicionó la radioterapia como parte del tratamiento de los LH de riesgo alto e intermedio; obteniéndose una SLE del 90%, en comparación con el grupo que no la recibió que fue del 80%, y para los pacientes con riesgo intermedio mostro una mejoría en la SLE más no en la sobrevida global (42).

En el protocolo GPOH-HD-2002 la administración de la radioterapia en pacientes con riesgo alto mostró una SLE a 5 años del 87% y una sobrevida global del 95% (43).

Estudios realizados en la India apoyan el uso de radioterapia en aquellos pacientes con riesgo alto etapas III y IV de la Enfermedad de Hodgkin para el grupo que recibió radioterapia concomitante con quimioterapia se observó una SLE del 78% y una sobrevida global del 100%, mientras que el grupo que recibió solo quimioterapia la SLE fue del 59% (44,45)

El grupo de Stanford/ St. Jude/ Dana Farber investigó el uso de vinblastina, doxorubicina, metrotexate, prednisona/ ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, (VAMP/COP) y radioterapia para el grupo de alto riesgo, todos los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia: 3 ciclos de VAMP alternado con tres ciclos de COP, para los pacientes con riesgo bajo se utilizó RT Dosis bajas de 25.5 a 15 Gy en respondedores completos, estimando una SLE a 5 años del 75.6% y una sobrevida global del 92.7% (46).

En contraste el estudio Rotterdam- HD 84 encontró buenas respuestas para los pacientes con estadios IIB, a IV con el uso únicamente de quimioterapia con el esquema EBVD/MOPP por 3-4 ciclos, con una SLR del 87% y SG del 91%, sin embargo este estudio no fue randomizado (46).

Para el COG la radioterapia sigue siendo una piedra angular en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin, en su estudio CCG 5942 los pacientes con alto riesgo fueron tratados con dos tipos de quimioterapia con uso de multidroga; COPP/ABV y Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metilprednisolona/ prednisona junto con factor estimulante de granulocitos, se agruparon en dos grupos; uno que recibió radioterapia hiperfraccionada y otro que no. Observándose una SLE del 83% con una sobrevida global del 93% para el grupo de sólo radioterapia, y para aquellos que recibieron radioterapia, en especial para los de alto riesgo la SLE fue del 91%. En este estudio se observó que el subtipo histológico de linfoma influye en la respuesta de los grupos de Radioterapia y quimioterapia vs el grupo de solo

quimioterapia, observándose que para el linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular se asocia a recaída cuando se da únicamente quimioterapia, en comparación con el Linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta y predominio linfocitario (38).

Otro régimen que se ha utilizado para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin es el ABVE-PC (Doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida) administrado cada 3 semanas, administrado de 3 a 5 ciclos dependiendo de la respuesta seguido de radioterapia hiperfraccionada mostró una SLE del 84% para los Linfomas de Hodgkin de riesgo alto y de 85% para los linfomas de Hodgkin de riesgo intermedio (47, 38).

El primer grupo Internacional para el Linfoma de Hodgkin Clásico en Niños y Adolescentes ha propuesto otras líneas de quimioterapia tratando de disminuir la toxicidad y efectos a largo plazo de la quimioterapia utilizando el esquema OEPA (Vincristina, etoposido, prednisona, doxorrubicina) y el COPDAC (Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) y sólo los pacientes con remisión completa recibieron radioterapia hiperfraccionada (48).

El GITIL (Grupo Italiano de Terapia Innovadora para el Linfoma de Hodgkin) está evaluando el escalar a BEACOPP para aquellos pacientes que a pesar de dos ciclos de ABVD no tengan una adecuada respuesta (48).

Grupo de estudio	Tamaño de muestra	Quimioterapia	Radioterapia	SLE%	SG%	Seguimiento en años
CCG-59704	98	4BEACOPP+M RER;2ABVD RER4 COPP/ABV SER:4 BEACOPP	21Gy IFRT	94	97	6

POG P94425	163	3 DBVE-PC+DBVE- PC	21Gy IFRT	85	No Reportada	5
CCG- 5942	141	COPP/ABV+CHOP+ ARAC/VP-16	+21Gy IFRT	82	93	3
Stanford /St Jude/Da na Farber	159	3 VAMP/3COP	15-25.5 Gy IFRT	75.8	92.7	5
German Multicent er GPOH HD-95	341	2 OPPA/OEPA+4COP P	20-35 Gy IFRT(No RT con Respuest a completa)	83 (Respue sta completa 79; Respues ta Parcial 91)	No Reportada	3
German Multicent er GPOH HD-2002	239	2OPPA/OEPA+4CO PADC	19.8-35 Gy IFRT	87	95	5

Tabla 2. Comparación de los diferentes regímenes en LH Alto Riesgo. COPP, Ciclofosfamida, Vincristina, procarbazona; DBVE-PC, Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida; CHOP, Ciclofosfamida, doxorubicina,; COPDAC; Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazona, IFRT Radioterapia delimitada.

Ahora para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin estadios tempranos I y IIA, se han incursionado varios protocolos de tratamiento. Algunos protocolos únicamente utilizan radioterapia como terapia local. Debido a esto es necesario estadificar

correctamente a los pacientes con esta patología utilizando linfangiograma. El tratamiento administrado fue de 30-40 Gy con involucro al área nodal involucrada y el primer relevo ganglionar, sin embargo, ésta se asocia a riesgo de segundas neoplasias en el área irradiada (49).

Las vertientes actuales de tratamiento para la enfermedad de Hodgkin se centran en disminuir la toxicidad sin afectar la eficacia de la quimioterapia y radioterapia. Estas estrategias requieren de la identificación de los factores de riesgo de acuerdo a las variables clínicas para así también determinar la intensidad el tratamiento; los estadios I y II son catalogados como de bajo riesgo y los estadios III y IV como de alto riesgo. Por otra parte se toman en cuenta la presentación clínica y el subtipo histológico (8). El involucro de la masa mediastinal y la presencia de síntomas B y la velocidad de sedimentación globular así como la cuenta leucocitaria y la hemoglobina aunado a los niveles de albúmina sérica (50). Sobre esto recientemente el Grupo Oncológico Children's Oncology Group identificó ciertas variables para otorgar cierto puntaje llamado Sistema de Puntaje Internacional Pediátrico para Linfomas de Hodgkin (CHIPS). Este sistema otorga un punto por cada uno de los siguientes factores: Estadio IV de la enfermedad, masa mediastinal, albúmina <3.5g/dL, y fiebre. Y dicho puntaje se incrementa de 0 a 4 correlacionándose con la Sobrevida Libre de Enfermedad (51).

El Children Oncology Group reafirma que el BEACOPP es un régimen efectivo para el tratamiento de niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin de alto Riesgo. Desde siempre se han implementado estrategias dosis-intensificación de acuerdo al estadio de la enfermedad, siendo éstas efectivas sin embargo mostrándose riesgo para toxicidad a largo plazo. Se ha observado que el uso de alcaloides posterior a recibir 6 ciclos, el riesgo de infertilidad se incrementa de 9.2% en hombres y hasta 16.8% para mujeres, también asociado a 9.2% de padecer cáncer de mama (52,53).

Generalmente la quimioterapia que se ha utilizado para los estadios no avanzados y de manera inicial es el ABVD, sin embargo, secundario a los efectos adversos

observados con el uso de antracíclicos el estudio piloto CCG-59704 ha estudiado la factibilidad de usar el BEACOPP de manera inicial teniendo en cuenta los factores de riesgo para los estadios IIB,IIIB o IV, para los respondedores tempranos la intensidad de la quimioterapia se reducía para la consolidación minimizando el riesgo de toxicidades (53).

Radioterapia

Desde 1995 el Children's Cancer Group evaluó la respuesta a dosis pequeñas de Radioterapia en los Linfomas, observando un incremento de la SLE si se administraba posterior a la quimioterapia. Hoy en día aproximadamente el 95% de los niños con Linfoma de Hodgkin ha recibido radioterapia, de los cuales más del 85% cursó con enfermedad avanzada, pudiéndose observar efectos secundarios tales como neuropatía y cardiotoxicidad, por lo que se ha propuesto reducción de las dosis de Radioterapia (RT), e incluso se ha tratado de solo brindar RT a aquellos estadios avanzados de la Enfermedad de Hodgkin o aquellos que no hayan logrado una respuesta adecuada únicamente con la quimioterapia. Se han realizado estudios en los cuales se trata de minimizar los efectos secundarios de la radioterapia, principalmente con reducción del campo de irradiación así como de la dosis, los primeros estudios datan desde 1995 realizados por el Cancer Oncology Group (CCG), los cuales no fueron concluyentes (54).

Se retoma esta propuesta en el CCG 5942, en el cual se retoma la misma línea de seguimiento, se dividieron los pacientes en dos grupos; aquellos que recibieron de 4 a 6 ciclos con ciclofosfamida, vincristina y procarbazona, prednisona y doxorubicina, bleomicina y vinblastina y aquellos que ameritaron intensificación de la quimioterapia con dosis altas de citarabina y etopósido. Aquellos pacientes con respuesta favorable, fueron aquellos que mostraron una reducción de más del 70% e la masa tumoral. Aquellos pacientes con respuesta completa a la QT se

subdividieron en dos grupos: aquellos que recibieron dosis pequeñas de radioterapia y el segundo grupo que no recibió radioterapia, aquellos con respuesta parcial, fueron candidatos a radioterapia dosis bajas. Al igual que aquellos con respuesta parcial, del grupo de respuesta. La radioterapia se administró a las 3 semanas de haberse concluido el ciclo de quimioterapia recibiendo dosis de 21Gy en once fracciones de 1.75Gy utilizando la técnica antero posterior y posteroanterior, aquellos pacientes con metástasis pulmonares recibieron dosis de 10.5 Gy a pulmón, y aquellos pacientes que posterior a haber completado la quimioterapia, en cuyas metastectomías se reportaba viabilidad del tumor se daba un Boost de 14Gy para un total de 35Gy. Para el grupo que recibió QT y RT se observó una SLE de 89.7% a 10 años, y para el grupo que no recibió RT fue de 83.8% ($p= 0.048$). La sobrevida global se situó para aquellos pacientes con Radioterapia y Quimioterapia a 10 años en 97.1% y para aquellos que no recibieron RT fue de 95.9% (30,55).

El estudio realizado por la Asociación Alemana de Oncología Pediátrica (GPO-HD 95), en el cual también se compararon dos grupos de pacientes, aquellos que recibieron RT y QT y aquellos que recibieron solo QT; observándose que aquellos pacientes con riesgo bajo solo el 22% experimentó una remisión completa, y solo el 3% presento progresión de enfermedad aun con quimioterapia, para aquellos con QT y RT se observó una respuesta completa hasta en el 75% de los pacientes; para los pacientes con riesgo intermedio y riesgo alto, mostraron una alta incidencia de recaída comparados con aquellos que solo recibieron quimioterapia . Este grupo tomó como respuesta completa una reducción de más del 95% de la masa tumoral. En este estudio no se mostró gran diferencia en la sobrevida global entre un grupo y otro (56).

El subtipo histológico también influye en la respuesta terapéutica, los pacientes con Linfoma de Hodgkin subtipo Esclerosis Nodular presenta un alto porcentaje de recaída si se trata únicamente con quimioterapia y no se otorga el beneficio de la radioterapia, en comparación con los pacientes con celularidad mixta o predominio

linfocitario. En los pacientes con celularidad mixta o predominio linfocitario que fueron tratados únicamente con quimioterapia mostró una SLE del 96% (56).

En general se ha observado que la combinación de radioterapia y quimioterapia sí reduce el riesgo de recaída pero no brinda mayor beneficio en la SLE (30).

Los actuales protocolos de manejo están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y disminuir el campo de radiación y la dosis, sin que se modifiquen los resultados obtenidos con los esquemas estándares, pero con la intención de minimizar los efectos adversos de la quimioterapia y/o radioterapia.

Así mismo, varios estudios han reportado que el uso de radioterapia sola o en combinación con quimioterapia reportan una SLE similar a la reportada hasta el momento en la literatura global.

Generalmente los estadios IA independientemente del tipo histológico han sido tratados únicamente con radioterapia o en combinación con quimioterapia. La dosis total recibida fue de 35 Gy, en 20 fracciones: 1.75 Gy por cada fracción 5 veces a la semana.

Efectos tardíos secundarios a radioterapia principalmente se ha asociado a infertilidad, cardiotoxicidad y segundas neoplasias. Siendo las segundas neoplasias las que causan la muerte en los pacientes sobrevivientes a Linfoma de Hodgkin, principalmente la leucemia, pudiéndose presentarse de 10 a 15 años posteriores a terminar la terapia (57).

Otras segundas neoplasias registradas, con el cáncer de tiroides, y de mama hasta 30 años posteriores a término de la quimioterapia.

El uso de antraciclinas, aunado a la radioterapia ha incrementado la morbimortalidad en los sobrevivientes a enfermedad de Hodgkin a 30 años, con una incidencia de 11.1%.

En cuanto a la infertilidad, esta es secundaria principalmente la radiación a órganos reproductores, así como al uso de agentes alquilantes principalmente la ciclofosfamida (58).

Respuesta a radioterapia y quimioterapia y seguimiento

La respuesta a la quimioterapia es evaluada de acuerdo a la respuesta clínica y la evidencia por estudios de imagen, así una respuesta completa se define como la resolución de los síntomas B y la desaparición completa por TAC o PET- FDG de las regiones afectadas.

Una respuesta parcial favorable, es aquella en la cual los síntomas B se resolvieron con una resolución clínica de las adenopatías, es decir que éstas ya no se palpan pero se documente por gabinete una reducción del 70% del volumen tumoral inicial, confirmado por: TAC, Gamagrama con Galio o PET-FDG o la negativización de áreas extranodales; AMO o derrame pleural. Los pacientes con una respuesta de solo el 50% se catalogan como una respuesta parcial. La progresión de la enfermedad, se define como cualquier evidencia clínica o radiológica de incremento en el tumor ya conocido o aparición de nuevas lesiones. Una respuesta temprana, es aquella a la cual posterior a 4 cursos de quimioterapia presentan una respuesta completa o respuesta parcial favorable; y aquellos con una respuesta posterior a estos ciclos se catalogaron como respondedores lentos (38).

Una respuesta temprana a la quimioterapia es un fuerte predictor para el seguimiento de los pacientes en edad adulta. Estudios han mostrado que una respuesta completa después de 1-3 ciclos de quimioterapia, usualmente dos ciclos, tienen un excelente pronóstico, y aquellos con algún residual tumoral generalmente tienen mal pronóstico. Para el seguimiento de éstos pacientes se recomienda el FDG-PET ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad (>90%) (59).

Tratamiento del linfoma de Hodgkin refractario

Se recomienda el trasplante de células hematopoyéticas en aquellos pacientes con tratamiento refractario a quimioterapia y radioterapia llegándose a reportar hasta un 50% de eficacia.

Trasplante de células madre hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas está indicado para aquellos pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento o en aquellos en los cuales la enfermedad se encuentre con progresión, comprendiendo alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin (60)

Es importante para que el trasplante de células hematopoyéticas tenga éxito, la extensión del tumor se encuentre con menos de 10 cm, ya que un diámetro mayor a éste es de mal pronóstico (61).

En el Reino Unido se ha utilizado el régimen denominado ESHAP (Etopósido, Metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino), logrando una respuesta con dichos regímenes de un 60-85%, sin embargo, con considerable toxicidad (62,63).

Con la finalidad de disminuir la carga tumoral previo al trasplante de células hematopoyéticas de tipo autólogo, se han desarrollado varios esquemas de quimioterapia, dentro de éstos se ha propuesto por Wadebra et-al, el uso de Busulfán (14mg/Kg), Etopósido (50-60mg/kg) y Ciclofosfamida (120mg/kg), reportándose una SLE de 48% ± 5% (64).

Otros regímenes propuestos con finalidad de trasplante autólogo es el GemCis (Gemcitabina, Cisplatino, y Dexametasona) logrando una SLE a 2 años del 88%. Con uso de gemcitabina (1000mg/m² iv los días 1,8 y 15), cisplatino (75mg/m² IV el día 1), y dexametasona a 20mg una vez cada 24 horas del día 1-4 del día 28 de cada ciclo. El factor estimulante de granulocitos se administra en el día 9 de cada ciclo (65).

Nuevas drogas y tratamiento de Hodgkin recidivante

En los casos de Linfoma de Hodgkin refractario a tratamiento, se han utilizado dosis altas de la quimioterapia convencional, así como el trasplante de células hematopoyéticas autólogo, o alogénico.

La primera línea de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin tiene un alto porcentaje de efectividad y tan solo en 10-25% puede llegar a fallar, para dichos casos se utiliza la quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de médula ósea. De acuerdo a la refractariedad, aquellos pacientes con recaída temprana o falla al tratamiento inicial de una manera más temprana tienen peor pronóstico.

Se ha reportado el uso de nuevos agentes tales como la gemcitabina y la vinorelbina con otras drogas para el manejo de los Linfomas refractarios, sin embargo, el uso de dichas drogas se encuentra en fase II en edad pediátrica con una respuesta hasta del 68%- 76% CR/VGPR (66).

La bendamustina, es un agente alcaloide la cual ha mostrado una respuesta del 50-58% y remisión completa del 22 al 33% de los pacientes. Se realizó un estudio en una cohorte de 13 pacientes de los cuales lograron realizarse un trasplante de células alogénicas hasta en el 75% de los casos (67). Recientemente se están desarrollando drogas de terapia blanco mediante el trasplante autólogo de células citotóxicas dirigidas contra el VEB, en aquellos pacientes que muestren positividad para VEB.

Otras drogas dirigidas que se están desarrollando como el Brentuximab-vendotin, un anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado con un potente factor antitubulina (68).

A sí también se han explorado otras opciones para el manejo del Linfoma de Hodgkin, uno de ellos es el estudio realizado por Wadebra et-al 2006, en el cual utilizaron un régimen a base de altas dosis de Busulfán, etopósido, ciclofosfamida, seguidos de trasplante autólogo; con dosis de etopósido 50-60mg/kg y ciclofosfamida 120mg/kg en pacientes con LH refractario. En el estudio se incluyeron pacientes de 14 a 67 años, con una media de 33 años, seguida de trasplante. El régimen fue tolerado por la mayoría de los pacientes excepto por un

5.5%, en los cuales se documentó progresión de la enfermedad durante el trasplante. En este grupo el seguimiento a 5 años reportó una SLE a 5 años fue de $48\pm 5\%$, y una sobrevida global a 5 años de $51\pm 5\%$. El tiempo de espera para el trasplante se asocia de manera directamente proporcional a la sobrevida y al éxito del trasplante, así como la masa mediastinal mayor de 10cm (64).

Estudios iniciales fueron evaluados y demuestran que el Busulfán a dosis de 16mg/kg y Ciclofosfamida a 120mg/mg (BuCy2) y mostraron una alta toxicidad hepática veno-oclusiva, incrementando la mortalidad. Las dosis de Busulfán de 16 a 14 mg/Kg no se asociaron tanto a enfermedad veno-oclusiva hepática, y en adición a etopósido se incrementó su eficacia sin incrementar su toxicidad reportándose hasta una SLE de 46.9% (69).

Posteriormente Fred Hutchinson Group examinó dosis menores de Busulfán a 12mg/kg, melfalan a dosis de 100mg/m² y tiotepa 500mg/m² en 95 pacientes, de los cuales se trasplantaron solo un 15%, con una Sobrevida global de 55%.

Recientemente, se está enfocando la atención en el uso de la mechloretramina como agente quimioterapéutico, reintroduciéndolo nuevamente ya que los primeros informes del uso de la mechlorethamina y la mostaza nitrogenada datan de 1960, en combinación con la vincristina, procarbazona y prednisona llamado régimen MOPP.

En el 2009 surgió un grupo de pacientes tratados con Mecloretamina, la cual sustituía a la ciclofosfamida. Se administró Mecloretamina a dosis de 6mg/m². La sobrevida libre de enfermedad registrada a 2 años fue del 75% para aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida y del 88% para aquellos que recibieron mecloretamida con una $p=0.01$ (70). Otros regímenes recientemente estudiados es el ChIVPP; para el cual se compararon dos grupos; el control retrospectivo y el experimental prospectivo. Para el grupo de ChIVPP se administraron las siguientes drogas; clorambucilo a dosis de 6mg/m² vía oral del día 1-14, vinblastina 6mg/m² IV en el día 1 y 8, procarbazona 100mg/m² en el día 1-14, llamado régimen ChIVPP, administrado cada 28 días, con un total de cursos administrados de 6 a 10, dependiendo del tiempo en el cual se alcanzara la remisión, aquellos con masa

mediastinal recibieron RT como consolidación a mediastino a dosis de 20-35Gy a 6 semanas posterior a haber terminado la quimioterapia un paciente recibió el régimen VEEP. Llegando a reportar una Sobrevida libre de enfermedad del 86 y 100% y una sobrevida global a 10 años del 97% (95% CL 78-100%), para estadíos I y II, y para los estadíos III y IV del 89% (95% CL 75-95%), (71).

Terapia blanco

El uso de Brentuximab -vedotin está indicado para aquellos pacientes con CD30+. Este interactúa con el receptos de CD30 internándose a la célula causando la inhibición de la polimerización de la tubulina provocando el arresto del ciclo celular en la fase M causando la apoptosis. Este se encuentra en fase II d (72). Otra terapia blanco que puede ser de utilidad es la HDAC que es la histona de acetilasa que se utiliza para los pacientes con Linfoma de Hodgkin de alto riesgo, este inhibe al mTOR (73).

Otro es el Lenadidomine el cual induce la muerte de los linfocitos B malignos pero aun se encuentra en fase I en niños (74).

Si bien los Linfomas de Hodgkin tienen en general un buen pronóstico dentro de las enfermedades neoplásicas en pediatría, existe cierto porcentaje con refractariedad a tratamiento estándares por lo que el campo de investigación aún es basto, aunado al desarrollo de la biología molecular.

El propósito de ésta tesis es establecer la demografía así como el comportamiento que se tiene de ésta enfermedad en la población derechohabiente atendida en el CMN La Raza.

Clasificación en grupos de riesgo de la enfermedad de Hodgkin y tratamiento por grupo de riesgo.

GRUPO DE RIESGO	ESTADIOS INVOLUCRADOS DE ANN ARBOR	TIPO DE TRATAMIENTO

GRUPO DE RIESGO BAJO	ESTADIOS IA Y IIA	ABVD o bien VAMP o bien OEPA o bien DBVE o bien COPP.
GRUPO DE RIESGO INTERMEDIO	ESTADIOS IB, IIB, IIIA Y IVA	BEACOPP
GRUPO DE RIESGO ALTO	ESTADIOS IIIB Y IVB	BEACOPP

Tratamiento establecido para pacientes pediátricos y adolescentes con reciente diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

Table 19-7 Accepted Standard Treatment Strategies for Newly Diagnosed Children and Adolescent Patients with Classical Hodgkin Lymphoma

Low Risk Group (IA, IIA, no bulk disease without any B symptoms)			
VAMP X 4 courses + LD-IFRT			
Vincristine	6 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Adriamycin	25 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Methotrexate	40 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Prednisone	40 mg/m ² /day	PO	Days 1-14
Repeat every	28 days		
OR			
COPP/ABV hybrid courses X4 + LD-IFRT			
Cyclophosphamide	600 mg/m ² /day	IV	Day 1
Vincristine	1.4 mg/m ² /day	IV	Day 1
Prednisone	40 mg/m ² /day	PO	Days 1-14
Procarbazine	100 mg/m ² /day	PO	Days 1-7
Adriamycin	35 mg/m ² /day	IV	Day 7
Bleomycin	10 units/m ² /day	IV	Day 7
Vinblastine	6 mg/m ² /day	IV	Day 7
Repeat every	28 days		
OR			
DBVE X4 courses + LD-IFRT			
Doxorubicin	25 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Bleomycin	10 units/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Vincristine	1.5 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Etoposide	100 mg/m ² /day	IV	Days 1-5
Repeat every	28 days		
OR			
OEPA(males) or OPPA(females) X2 courses + LD-IFRT			
Vincristine	1.5 mg/m ² /day	IV	Days 1, 8, 15
Etoposide	125 mg/m ² /day	IV	Days 3-6
Prednisone	60 mg/m ² /day	PO	Days 1-15
Doxorubicin	40 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Repeat after	28 days		
OR			
Vincristine	1.5 mg/m ² /day	IV	Days 1, 8, 15
Procarbazine	100 mg/m ² /day	PO	Days 1-15
Prednisone	60 mg/m ² /day	PO	Days 1-15
Doxorubicin	40 mg/m ² /day	IV	Days 1 and 15
Repeat after	28 days		

Justificación

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es importante narrar la experiencia obtenida en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar la sobrevida y conocer los diversos cambios que han tenido estos tratamiento de acuerdo a las guías internacionales.

El linfoma de Hodgkin, fue uno de los primeros tumores malignos, para el que se desarrolló quimioterapia curativa; sin embargo, los efectos secundarios a largo plazo, como cáncer secundario, toxicidad pulmonar, han hecho que se realizarían nuevos esquemas de quimioterapia, en los que se redujeran estos efectos secundarios, así que la terapia inicial designada debe mantener altos índices de curación al igual que minimice los efectos de la quimioterapia.

Existen estudios realizados en grandes centros de oncología, en los que se reportan los principales efectos a corto y largo plazo, además de que se evalúa la radioterapia, como tratamiento para las recaídas, o linfomas clasificados en medio y alto riesgo, por lo que se debe evaluar en los pacientes tratados con estadios avanzados la dosis de quimioterapia que recibirán, basados de igual forma en la histología de la enfermedad.

Los pacientes con riesgo alto reciben un ciclo de quimioterapia más largo, por lo que las complicaciones durante y posterior a la quimioterapia son mayores, el régimen específico para dichos estadios se encuentra en debate, por lo que se debe de igual forma identificar los esquemas utilizados en los pacientes pediátricos de riesgo alto en los últimos 10 años.

Planteamiento del problema

Actualmente la sobrevida de Linfoma de Hodgkin es alta, sin embargo no se han realizado estudios al respecto en México, por lo que es necesaria la realización de estudios descriptivos de la sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo con la finalidad de evaluar cuál es la Sobrevida Global y Sobrevida Libre de Enfermedad en este tipo de pacientes.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el la sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo en el servicio de oncología pediátrica, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza?

¿Ha habido cambios en cuanto al porcentaje de curación de pacientes con linfoma de Hodgkin de alto riesgo en los últimos años?

Hipótesis general

La sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin de riesgo alto en el servicio de oncología pediátrica en los últimos años, es similar a la reportada en la literatura nacional e internacional.

Objetivo general

Conocer la sobrevida de pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo en el período comprendido del 2002 al 2012 en el servicio de oncología pediátrica del C.M.N La Raza.

Objetivos específicos

Identificar los esquemas de tratamiento que se utilizaron en los pacientes con enfermedad de Hodgkin de riesgo alto en el período de 2002 a 2012 en el servicio de oncología pediátrica del C.M.N. La Raza.

Conocer la sobrevida libre de enfermedad por estadio de enfermedad a 6 años en pacientes con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

Revisión sistemática:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Marzo a Junio del 2015.

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin de alto riesgo que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2012.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin Estadio IIIB y IVB en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

b) Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia en otro hospital.

Pacientes que terminen el tratamiento en otro hospital

Pacientes que no hayan concluido la quimioterapia

c) Criterios de eliminación: Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

Definición y operación de variables:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD	ESCALA DE MEDICION	TIPO VARIABLE
Enfermedad de hodgkin de alto riesgo	Proliferación clonal de estirpe B	Neoplasia derivada del sistema mononuclear fagocítico de estirpe B que es de bajo riesgo Únicamente Estadios IIIB y IVB.	1.-Esclerosis nodular 2.-Celularidad mixta 3.-Rico en linfocitos 4.-Depleción linfocitaria 5.-predominio linfocítico nodular.	Catagórica	Cualitativa Nominal
Protocolo de tratamiento	Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad	Esquema de radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía local aplicado a un paciente	1. Quimioterapia 2. Radioterapia	Catagórica	Cualitativa Nominal
Sobrevida Global	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente si este ocurre.	Meses	Discreta	Cuantitativa Continua
Sobrevida Libre de enfermedad/ evento	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento y la recurrencia de la enfermedad o recaída	Meses	Discreta	Cuantitativa Continua
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento hasta la fecha	Años	Fue dividida en rangos etarios, según los años exactos y cumplidos del paciente	Cuantitativa Continua
Género	Unidad sistemática para la clasificación de organismos	Se identificará según se refiera en la encuesta llenada como hombre o mujer	Género	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica

Estadificación	El estudio del cuerpo humano se realiza con tomografía de cuello tórax y abdomen	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor que fue diagnosticado en el paciente	Afección ganlionar o extraganglionar pero únicamente arriba del diafragma para pacientes de bajo riesgo únicamente: Estadio IIIA Estadio IVB	Categórica	Cualitativa Nominal
Mortalidad	Número de muertes que ocurren en una sociedad.	Es el número de defunciones por lugar, intervalo de tiempo determinado y causa.	Años	Vivo Muerto	Cualitativa Nominal Dicotomica

Descripción general del estudio

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin Estadios IIIB y IVB (grupo de alto riesgo) que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se describió la experiencia obtenida en el tratamiento de estos pacientes por esquema de quimioterapia utilizado.

Análisis estadístico

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados en este grupo de pacientes de alto riesgo y saber si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes

Aspectos éticos

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va determinar la SG y SLE de niños con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo y comparar cual tipo de tratamiento citotóxico ofrece más SG y Sobrevida Libre de Enfermedad.

Factibilidad

Recursos humanos:

Pacientes pediátricos con cáncer (enfermedad de Hodgkin de alto riesgo) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

Recursos materiales:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

Recursos financieros: no requeridos

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades 2015

Actividad	Fecha
Investigación Bibliográfica	Marzo - Abril 2015
Realización del protocolo	Mayo- julio 2015
Presentación del protocolo	Septiembre 2015
Autorización por comité local	Octubre 2015
Recolección de datos	Noviembre 2015
Procesamiento de datos y análisis de resultados	Noviembre 2015
Presentación de resultados	Noviembre 2015
TOTAL	9 meses

Fecha de inicio: 01 Marzo del 2015

Fecha de término: 31 de Noviembre del 2015

GRAFICA DE GANT

Actividades 2015

ACTIVIDAD	Mar 2015	Abr 2015	May 2015	Juni 2015	Juli 2015	Agosto 2015	Septiembre 2015	Octubre 2015	Nov 2015	Dic 2015	Enero 2016	Feb 2016
Investigación Bibliográfica	X	X										
Realización del protocolo			X	X	X							
Presentación del protocolo							X	X	X	X	X	
Autorización por comité local												X
Recolección de datos									X			
Procesamiento de datos y análisis de resultados											X	
Presentación de resultados											X	

Resultados

Fueron 85 pacientes, la edad media de presentación de la enfermedad fue de 129 meses (10.75 años) fueron 60 hombres y mujeres 25 (Figura 1). De los cuales 7 pacientes se encontraban en estadio I, 32 pacientes en estadio II, 32 pacientes en estadio III y 14 pacientes en estadio IV (Figura 2). La estirpe histológica de los pacientes fue: Esclerosis nodular 63 pacientes, Celularidad mixta 18 pacientes, Depleción linfocitaria un paciente, Predominio linfocítico nodular 3 pacientes.

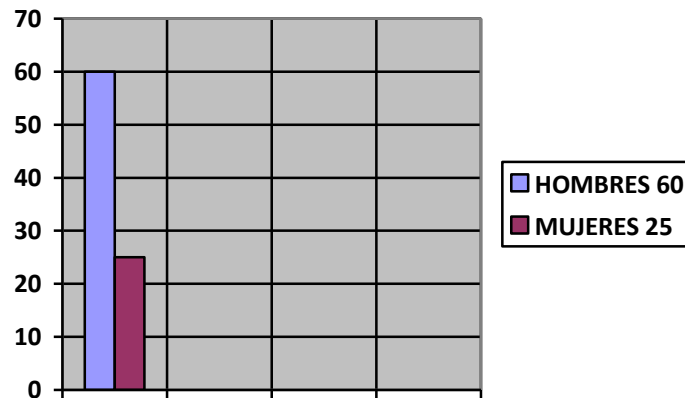


Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin en el periodo 2002-2012 en CMN La Raza.

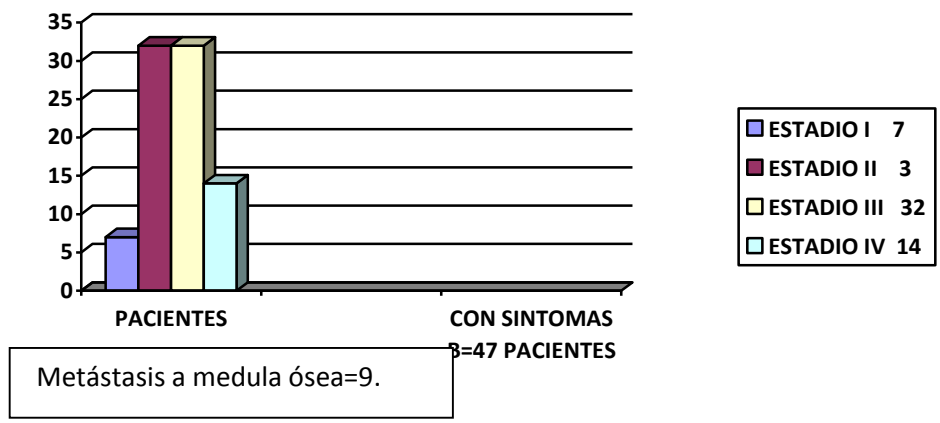


Figura 2. Estadificación de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

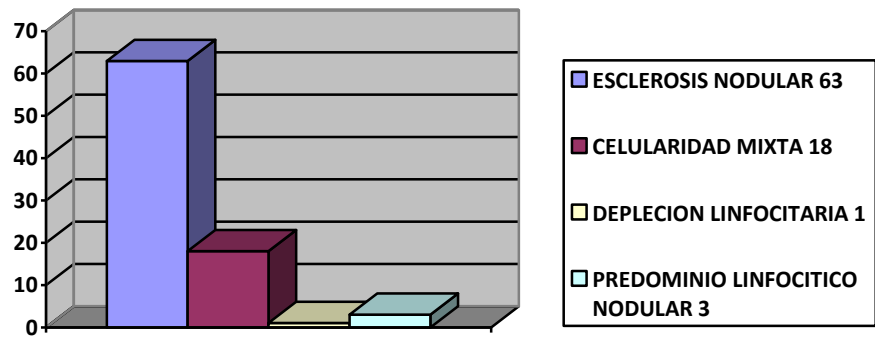


Figura 3. Estirpe Histológica de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

Los pacientes fueron clasificados en grupos de riesgo; bajo, intermedio y alto. De los 85 pacientes 37 fueron catalogados como de bajo riesgo, 34 como de riesgo intermedio y 14 de riesgo alto.

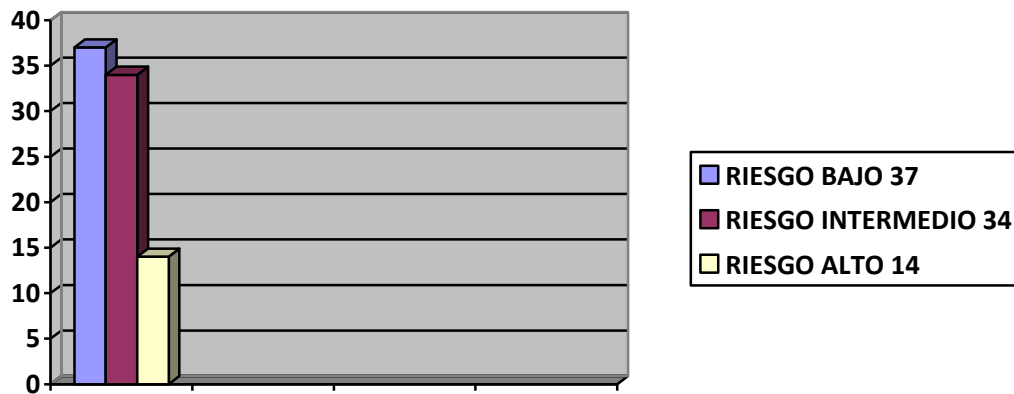


Figura 4. Grupos de riesgo de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

Quimioterapia

Al confirmar el diagnóstico histopatológico por biopsia ganglionar los pacientes, que fueron asignados al grupo del alto riesgo recibieron como esquema de primera línea, BEACOPP (Bleomicina 10UI/m² día 1, Etoposido 100mg/m² día 1,2,3, Adriamicina 50mg/m² día 1, Ciclofosfamida 1800mg/m² día 1, Vincristina 2mg/m² día 1, prednisona 40mg/m²/día 1-14, Procarbazona) como esquema de segunda línea, DECAL (Dexametasona 10mg/m² a la hora 0, 12, 24, y 36hrs, etopósido 100mg/m², CDDP 90mg/m², ARAC 3000mg/m² a la hora 0,12,24,y 36, L-Asparaginasa 25000 UI/m² a la hora 39) como tercera línea pre-acondicionamiento previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estos pacientes de alto riesgo recibieron radioterapia a dosis de 25 a 30 Gy, en algunos casos hasta 40 Gys.

La quimioterapia empleada de primera línea fue ABVD en 85 pacientes, BEACOPP en 11 pacientes como quimioterapia de segunda línea, DECAL en 2 pacientes previo a su trasplante de progenitores hematopoyéticos. (Figura 5).

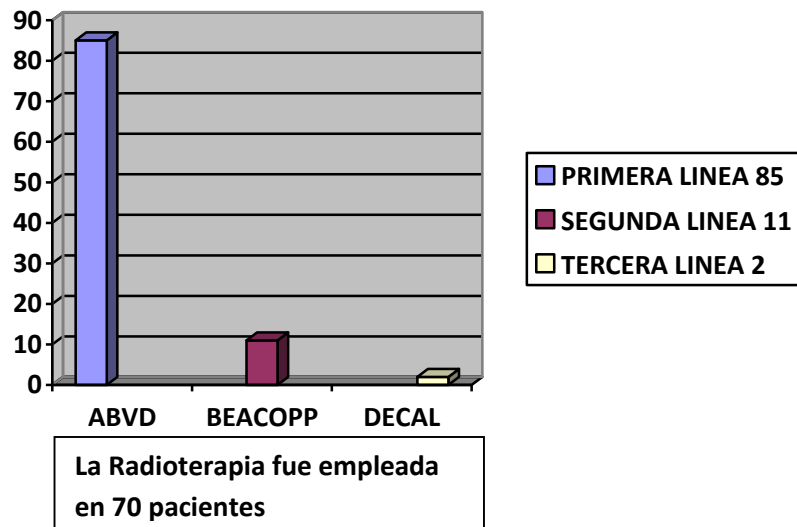


Figura 5. Esquema de quimioterapia de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

La supervivencia global a 6 años de los 85 pacientes analizados fue del 96.5%, con el tiempo promedio de supervivencia de 6.9 años, IC 95%=6.6.-7.2 años. La supervivencia por estadio fue: En estadio I del 100%, en estadio II 100%, En estadio III 93.8%, En estadio IV 92.9%. (Tabla 1).

Supervivencia global a 6 años: 96.5% (N = 85)

Tiempo promedio de supervivencia: 6.9 años, IC95% = 6.6 – 7.2 años

Por estadio: P = 0.44

ESTADIO	N	%	Número fallecimientos
I	7	100	0

II	32	100	0
III	32	93.8	2
IV	14	92.9	1

Tabla 5. Sobrevida Global a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

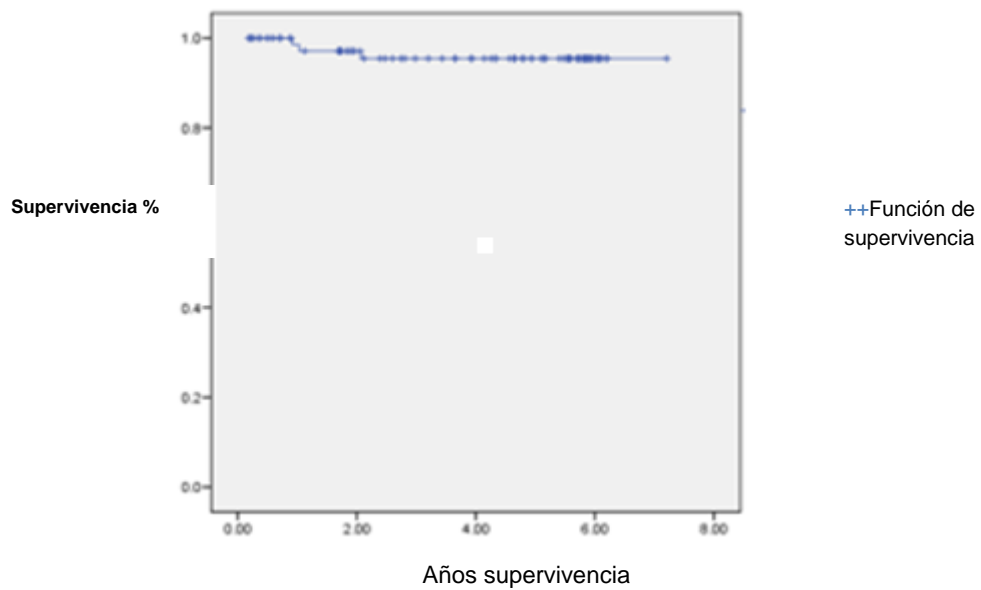


Figura6. Sobrevida Global a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

La sobrevida libre de enfermedad, desde el inicio de la vigilancia hasta el momento actual fueron 75 niños vivos sin tratamiento, tiempo promedio de supervivencia: 3.9 años, IC 95%=3.3-4.4 años.

Supervivencia libre de enfermedad (desde inicio vigilancia hasta momento actual=:

N = 75 niños vivos sin tratamiento (SLE 88.23%).

Tiempo promedio de supervivencia: 3.9 años, IC95% = 3.5 – 4.4 años

ESTADIO	N	PROMEDIO (años)	INTERVALO CONFIANZA 95% (años)
I	7	3.1	1.6 – 4.6
II	31	3.7	3.0 – 4.4
III	26	4.1	3.3 – 5.0
IV	11	4.6	3.7 – 5.4

Tabla6. Sobrevida libre de enfermedad por estadio de enfermedad a 6 años en pacientes con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

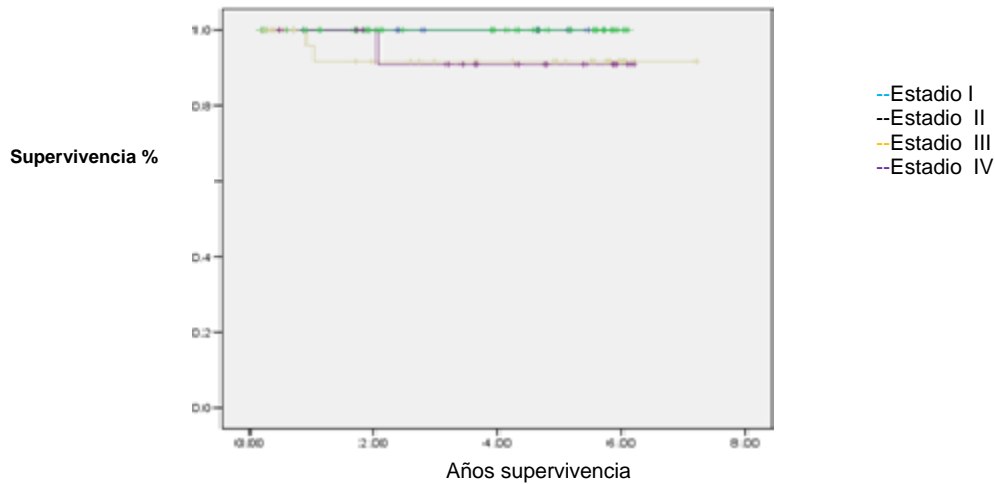


Figura 7. Supervivencia por estadio a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

El tiempo para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia global fue de 25.8 meses IC 95% =22.4-29.2 meses.

De acuerdo al estadio de la enfermedad el tiempo promedio para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia se muestra en la Tabla 7.

	PROMEDIO (meses)	INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)
GLOBAL	25.8	22.4 – 29.2

Tabla 7. Tiempo promedio para alcanzar la remisión en los niños con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

ESTADIO	PROMEDIO (meses)	INTERVALO CONFIANZA 95% (meses)	
I	19.4	12.9 – 25.8	
II	25.1	19.3 – 30.9	
III	26.3	20.1 – 32.4	P = 0.27
IV	30.2	22.9 – 37.5	

Tabla 8. Tiempo promedio para alcanzar la remisión por estadios en los niños con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin de alto riesgo comprenden Estadio IIIB y IVB de los cuales en nuestro estudio de 10 años fueron en total 85 pacientes pero en Estadio III fueron 10 y en estadio IVB fueron 4, de los cuales todos tenían síntomas B e incluso 9 pacientes ya tenían metástasis a medula ósea. A estos pacientes del grupo de alto riesgo N=14, se les trató con esquema de primera línea con AVBD, debido a que el esquema de primera línea hasta 2009 en nuestro hospital era el AVBD para cualquier estadio, posteriormente se apreció que de estos pacientes tuvieron progresión de la enfermedad por lo cual en 11 de ellos se tuvo que cambiar a segunda línea de quimioterapia con BEACOPP más la radioterapia para alcanzar su curación e inclusive a 2 pacientes de estos 11, tuvieron que pasar a una 3era línea de quimioterapia con DECAL con la finalidad de consolidar su tratamiento con trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Debido a la sobrevida que se presentó en los pacientes con enfermedad de Hodgkin de riesgo alto, en el servicio desde el 2010 se estableció que los pacientes en este grupo de riesgo se les otorgara como esquema de primera línea el BEACOPP.

Discusión

Ningún abordaje de tratamiento es ideal para todos los pacientes pediátricos y adultos jóvenes debido a las diferencias en la etapa de desarrollo relacionada con la edad y la sensibilidad a la toxicidad de la quimioterapia relacionada con el sexo. La estrategia general de tratamiento que se usa para tratar a niños y adolescentes con linfoma de Hodgkin es la quimioterapia para todos los pacientes, con radiación o sin esta.

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina; se reportan 13% de casos nuevos de cáncer en Estados Unidos de América (EU) y 1450 casos nuevos por año en el Reino Unido^{5,6,7}. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) se reportan hasta el año 2011, 168 casos (15.2%) de linfomas siendo la segunda causa de cáncer en nuestro hospital. Ocupan el 10% de las neoplasias infantiles, con relación hombre:mujer 3:1. Incidencia de 1 por cada 100,000 habitantes por año en menores de 15 años y 3.6 casos por cada millón.

En Linfoma de Hodgkin el pronóstico va a depender del estadio de la enfermedad, del volumen tumoral histología, edad, y respuesta al tratamiento. La experiencia obtenida en el Hospital Infantil del Estado de Sonora durante 20 años se observó un 79% de curación. Haciendo la observación que el 50% de estos pacientes son de estadios avanzados (III y IV B). (75)

En otro estudio realizado en Cuba, refiere también que la mayoría de los trabajos realizados para evaluar la mortalidad de los pacientes con diagnóstico de LH, no cuentan con períodos de seguimiento mayor de 15 años y aun así se considera que la sobrevida de estos pacientes ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas. Su estudio, que evalúa los pacientes tratados durante 25 años, mostró que el 64 % de los pacientes se encontraba vivo al final de la observación, lo cual es muy similar al reporte de Provencio y otros, en España, con un 63.1 % y a los estudios de Alemán y otros, en Holanda, con un 57 % - 69 %. (76)

Actualmente, la sobrevida de los pacientes con enfermedad de Hodgkin se ha incrementado con las nuevos esquemas de quimioterapia y radioterapia, lo que se evidencia en este trabajo en el que la sobrevida fue del 92.5% en el estadio IV a 6

años, por lo que los resultados en este estudio son similares a los obtenidos en estudios realizados en hospitales, como el Hospital Infantil de Sonora y trabajos realizados en otros países.

Conclusión

Actualmente, la tasa de sobrevida a 5 años de pacientes con enfermedad de Hodgkin en todos los estadíos es alta, incluso en los estadíos de riesgo alto, reportada generalmente superior al 80%, en nuestro estudio alcanzó una sobrevida de 92.5% en el estadio IVB, similar a lo reportado en otros estudios.

La sobrevida libre de enfermedad en el servicio de oncología pediátrica, es similar a la que se reporta en diferentes estudios realizados en otros países, en los cuales al igual que en nuestro servicio se utiliza como tratamiento de primera línea el esquema BEACOPP y radioterapia en la enfermedad de Hodgkin de grupo de alto riesgo (EIIIB y EIVB), en los que se ha alcanzado una mayor tasa de sobrevida en los últimos años.

Referencias bibliográficas

1. – Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. London: Elsevier; 2011. p. 599-623.
2. – Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 638-62.
3. - Reiter A, Ferrando AA. Malignant lymphomas and lymphadenopathies. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Oncology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 417-505.
4. - Donaldson SS. Introducción and historical background: pediatric Hodgkin lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). Pediatric lymphomas. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p.1-5.
- 5.- Wuani H. Enfermedad de Hodgkin. Recuento histórico, definición y sinonimias. Infor Med 2009; 12:109-15.
- 6.- Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26:1063-83.
- 7.- Pusey WA. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report. JAMA 1902;38:166-9.
- 8.- Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. Curr Pediatr Rep 2014;2:50-9.
- 9.- Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR .Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol 2011;72:1-11.

- 10.- Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: clinical characteristics and outcome of treatment. *Leuk Lymphoma* 2008;49: 910-6.
- 11.- Percy CL, Smith MA, Linet L, Gloekler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p. 35-49.
- 12.- O'Leary M, Sheaffer J, Keller F, Shu XO, Chenson B. Lymphomas and Reticuloendothelial neoplasms. In: Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006. p. 25-38.
- 13.- Mrozek K, Heerema NA, Blomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18:115-36.
14. - Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados Globales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1):s43-s70.
- 15.- Hutchinson RE, Uner A. Biology and pathology of Hodgkin's disease. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). *Pediatric lymphomas*. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p. 7-33.
- 16.- Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;5:11-8.
- 17.- Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, Bommert K, Mapara MY, Arnold W, et al. Constitutive nuclear factor- κ B-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest* 1997;100:2961-9.
- 18.- Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I, Hacker C, Krappmann D, Mathas S, et al. Nuclear factor κ B-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity. *J Clin Exp Med* 2002;196:605-17.

19. - Hjalgrim H, Engles EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas; a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* 2008;264:537-48.
- 20.- Ramos Niembro F. Infecciones y cáncer. Una revisión de las neoplasias malignas inducidas por virus, bacterias, parásitos y micotoxinas. México: Editorial Panamericana; 2013. p. 17-29.
- 21.- Barros MH, Hassan R, y Niedobitek Gerald. Tumor-associated macrophages in pediatric classical Hodgkin lymphoma: association with Epstein-Barr virus, lymphocyte subsets, and prognostic impact. *Clin Cancer Res* 2012;18:3762-71.
- 22.- Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. *Curr Pediatr Rep* 2013;2:50-9.
- 23.- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
- 24.- Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2 deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:737-42.
- 25.- Cheng G, Alavi A, Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:25-31.
- 26.- Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. [18]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3523-8.
- 27.- Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244:257-62.
- 28.- Schwarz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk- adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and

adolescents with intermediated- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2011;114:2051- 9.

29.- Kelly KM.. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:3-13.

30. – Friedman DI, Wolden S. Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald J, et al. AHOD0031:a phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):766.

31.- Steidl, C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgking’s lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironmet. *J Clin Oncol* 2011;29:1812-26.

32.- Emmerich F, Meiser M, Hummel M, Demel G, Foss HD, Jundt F, et al. Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-kappaB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells. *Blood* 1999;94:3129–34.

33.- Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer* 2008;122; 769–76.

34.- Qi L, Cazares L, Johnson C, de Alarcon P, Kupfer GM, Semmes OJ. Serum protein expression profiling in pediatric Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:216–21.

35.- Horton TM, Sheehan A, Lopez-Terrada D, Hutchison R, Narendra S, Wu MF, et al. Coordinate regulation of NF- κ B subunit expression in pediatric Hodgkin lymphoma patients with rapid early response to therapy, but not slow early response to therapy.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):2680.

36. - Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin’s lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362:875–85.

37.- Plattel W, Van Den Berg A, Van der Graaf AM, Vos H, Visser L, Diepstra A, et-al. Mid-treatment plasma levels of thymus activated and regulated chemokine

(TARC) predict treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma patients.[abstract] Blood 2010;116(Suppl):748.

38.- Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective régime in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood 2011;117:2596-603.

39 - Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short-and long-term mortality risks. Blood 2012;120:2195-202.

40. - Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin. Oncol 2009;27:4548-54.

41.- Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. 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;20:3765-72.

42.- Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr 2003;215:139-45.

43.- Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. J Clin Oncol 2010;28: 3680-6.

44.- Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, Dawar R, Rath GK, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. Pediatr Blood Cancer 2006;46:26-34.

45.- Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? J Clin Oncol 2004;22:62-8.

- 46.- Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4541-50.
- 47.- Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:198–202.
- 48.- Keller FG, Castellino SM, Nachman JB. What is the best treatment for children with limited-stage Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4:129–35.
- 49.- Ng AK, Mauch PM. Radiation therapy in the treatment of hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology: basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 844-52.
- 50.- Schwartz CL, Friedman DL, McCarten K SL, Voss L, Constine LS, Chen L. et al. Predictors of early response and event-free survival in Hodgkin lymphoma (HL): PET versus CT imaging.[abstract] *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):8006.
51. - Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-33.
- 52 - Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16:536-44.
- 53.- Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19:1795-801.
- 54.- Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thompson J, et al. 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;20:3765-71.
- 55.- Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children

with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3174-80.

56.- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-45.

57.- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* 2011; 117: 1806–16

58.- Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736–44.

59- Ziakas PD, Poul LS, Voulgarelis M, Thanos L. The Gordian knot of interim 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and commentary on published studies. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2166-74.

60. - Donaldson SS, Link MP, Weienstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:332–7.

61. - Kiruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208–17.

62. - Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593-5.

63.- Akhtar S, El Weshi A, Abdelsalam M, Hussaini H, Janabi I, Rahal M, et al. Primary refractory Hodgkin's lymphoma; outcome after high-dose chemotherapy and autologous SCT and impact of various prognostic factors on overall and event-free survival, A single institution result of 66 patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:651-8.

64.- Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide,

cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.

65.- Todd T, Raj S, Camilleri D, Stafford G, Bulusu R, Follows G, et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting--a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma? *Ann Hematol* 2009;88:1107-12.

66.- Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children oncology group report. *J Clin Oncol* 2009;27: 1456-61.

67.- Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-60.

68.- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et-al. Results of pivotal phase II study of brentuxumab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.

69.- Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1243-8.

70.- Metzger ML, Billet A, Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 2012;367:2461-3.

71.- Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, Wallace WH, Shankar AG, et al. Hodgkin's lymphoma in children age 5 years or less - The United Kingdom experience. *Eur J Cancer* 2007;43: 1415-21.

72.- Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al. A phase 1 weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30- positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2011;18:248-55.

73.- Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA, Molina K, Broniscer A, et al. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25 4806-12.

74.- Berg SL, Cairo MS, Russell H, Ayello J, Ingle AM, Lau H. Safety, pharmacokinetics, and immunomodulatory effects of lenalidomide in children and adolescents with relapsed/refractory solid tumors or myelodysplastic syndrome: a Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *J Clin Oncol* 2011;29:316–23.

75.- Rangel-Vega Alejandro, Villano-Castillejos Juan Carlos, López-Facio Enrique Eduardo et al. Linfomas en Pediatría. Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2013; 30(1): 42-47.

76.- Delgado-Vargas Tamara, Carnot-Uria José, De Castro-Arenas Raúl. Causas de mortalidad en pacientes con Linfoma de Hodgkin. *Revista Cubana de Medicina*. 2015;54(2): 107-118.

ANEXOS: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANEXO 1

Experiencia en tratamiento de los pacientes con enfermedad de Hodkin de alto riesgo en CMN La Raza del 2002-2012

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

FOLIO:_____

NOMBRE_____

AÑO DE NACIMIENTO_____

AFILIACION_____

EDAD_____ SEXO_____

CUADRO CLINICO:

TOPOGRAFIA:_____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS:

Fecha del diagnostico _____

TIPO DE BIOPSIA_____USG CUELLO Y

ABDOMEN_____

TAC DE TORAX_____

TAC DE ABDOMEN_____

GAMAGRAMA CON GALIO 67 _____

TIPO DE HISTOLOGIA:

SINTOMAS B : SI () NO ().

AFECCION OSEA : SI () NO ()

ESTADIFICACION_____GRUPO DE RIESGO_____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE

QUIMIOTERAPIA_____

QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA :

ESQUEMA_____No.Ciclos_____

QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA:

ESQUEMA_____No.Ciclos_____

QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA:

ESQUEMA_____No.Ciclos_____

FUE TRASPLANTADO : SI () FECHA_____ NO ()

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA O EL

RESCATE:_____

Fecha 1era recaída_____zona_____esquema

qt_____no ciclos_____

Fecha 2da recaída_____zona_____esquema

qt_____no ciclos_____

Fecha 3era recaída_____zona_____esquema

qt_____no ciclos_____

TIPO DE TRATAMIENTO RADIOTERAPIA:

A) TOPOGRAFIA_____

B) DOSIS _____

C) FECHA DE INICIO_____

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O

CONTROL_____

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN:

1)1ERA LINEA 2)2DA LIENA 3) 3ERA LIENA 4) EN TMO 5)

PALIATIVA

C) ALTA POR: 1) vigilancia 2)muerto 3)abandono 4)egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C)

OTRO _____

Sobrevida global (fecha del diagnostico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnostico-----fecha recaídas)