



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**SUPERVIVENCIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LINFOMA DE HODGKIN, EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

**DRA. LILIA ELIDA GARCÍA RODRÍGUEZ
TUTOR CLÍNICO: DR. ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS
TUTOR METODOLÓGICO: DR. MARCO ANTONIO MURILLO
MALDONADO**



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. LUIS ENRIQUE JUÁREZ VILLEGAS
TUTOR CLINICO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO
TUTOR METODOLÓGICO
MÉDICO ADSCRITO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INDICE

AGRADECIMIENTOS	4
INTRODUCCION	5
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVO GENERAL.....	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
VARIABLES.....	22
CÓDIGO DE ÉTICA	24
RESULTADOS.....	24
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIONES.....	26
LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXOS	

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por su infinita misericordia y por elegirme como instrumento para extender su amor en cada uno de los seres humanos que me rodean.

A mis padres por su apoyo incondicional, por ser la manifestación más pura de amor y de paciencia, por aceptar el reto conmigo y por caminar tomados de mi mano para guiarme con sabiduría guiarme por el camino del bien.

A mi preciosa hermana por ser mi compañera y gran amiga, por ser ejemplo de perseverancia y entrega y sobre todo por mostrarme que las limitaciones están sólo en la cabeza.

A mi familia y amigos por creer en mí, por ser mi inspiración para no rendirme y seguir adelante

A cada uno de mis mentores y maestros por confiar y compartir conmigo todos sus conocimientos y virtudes.

A LOS NIÑOS DE MONTERREY, MEXICO Y EL MUNDO PORQUE POR USTEDES SOY, PORQUE POR USTEDES HE CONSAGRADO MI VISION DE VIDA PARA BRINDARLES UN MUNDO SANO, LLENO DE ALEGRÍA DONDE PUEDAN SER FELICES Y LIBRES. ¡GRACIAS MIS NIÑOS!!

INTRODUCCION

Hoy en día en el mundo existen aproximadamente 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer, de los cuales el 3% cerca de 360,000 son niños, de acuerdo a estas cifras el cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 20 años a nivel mundial.

Cada año, más de 160,000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad cerca del 60% mueren. ¹

México vive una historia similar al diagnosticar al año 7,000 niños, tomando como referencia el Perfil Epidemiológico de Cáncer en Niños y Adolescentes, de los cuales por factores como falta de acceso a centros de alta especialidad donde se brindan los tratamientos o los altos costos de los fármacos no pueden recibir atención médica y fallecen.

En nuestro país durante la edad pediátrica las neoplasias que con mayor frecuencia afecta a los niños son las Leucemias Agudas, posteriormente se encuentran los Linfomas tanto Hodgkin como no Hodgkin prevalencias similares a las del resto del mundo.

En los Estados Unidos se estima que en el año 2014 se diagnosticaron 380 niños y 800 adolescentes con Linfoma de Hodgkin, éste siendo el primer lugar en los adolescentes entre 15 y 19 años y muy raro en niños menores de 5 años. Se ha observado que el Linfoma de Hodgkin se presenta 30% más veces en niños blancos e hispanos que en pacientes de raza negro o asiáticos, esto es debido a la alta prevalencia de infecciones por Virus Epstein Barr y Virus de Inmunodeficiencia Humana. ²

El Linfoma de Hodgkin es altamente sensible a los tratamientos empleados en la actualidad tanto con quimioterapia como radioterapia debido a esto las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 5 años se ha incrementado hasta cerca del 98³% en países desarrollados.

Debido a la gran prevalencia de esta neoplasia en nuestro país es de suma importancia conocer si la supervivencia en nuestros pacientes es similar a la que se reporta en países desarrollados, esto con el fin de implementar estrategias que les permitan a nuestros niños y adolescentes una esperanza de vida mayor a la que han recibido hasta el momento.

MARCO TEORICO

En 1932 Thomas Hodgkin describe por primera vez las características del linfoma que lleva su nombre. Medio siglo después Sternberg y Reed describen las células gigantes multinucleadas características del linfoma de Hodgkin, y en 1967 se descubre que las células de Reed – Sternberg son monoclonales.⁴

Uno de los antecedentes más importantes del linfoma de Hodgkin es que fue el primer cáncer curado con radioterapia además fue el primero en ser curado con terapia combinada.

La biología y la historia natural del linfoma de Hodgkin en niños y en adultos son similares, sin embargo, la morbilidad asociada al tratamiento, especialmente la irradiación, puede ser mucho mayor en niños. A pesar de recibir una terapia de intensidad reducida, los niños tiene un mejor pronóstico.

Epidemiología

El Linfoma de Hodgkin (LH) comprende el 6.6% de los cánceres pediátricos, tiene predilección por el sexo masculino con una incidencia de 3:1 en niños menores de 10 años y alrededor de 1:1 para adolescentes y adultos jóvenes.⁵ Las curvas de incidencia específicas por edad en los Estados Unidos y la mayor parte de los países industrializados son bimodales para el LH, con un pico en la tercera década y otro después de los 50 años. Hay evidencia de una predisposición genética por lo que los hermanos corren un riesgo de incidencia de 2 a 5 veces superior de presentar esta patología. En gemelos monocigóticos se reportan riesgos de hasta 99 veces superiores y se han visto asociaciones cuando se tiene el antecedente de uno de los padres con linfoma de Hodgkin.⁶⁷

Existe una amplia relación entre las inmunodeficiencias de células T y el desarrollo de un Linfoma de Hodgkin.⁸ En pacientes con LH se han documentado deficiencias de inmunidad celular complejas que incluyen una disminución relativa de las células T vírgenes y un aumento de la sensibilidad de las células T efectoras hacia los monocitos supresores y las células T supresoras, sin embargo esto puede también deberse a la producción de citoquinas por el linfoma y no necesariamente la causa del linfoma.⁹ Por otro lado aún no está claro si existe mayor frecuencia del LH en pacientes con inmunodeficiencias innatas (Ataxia-telangiectasia) o adquiridas incluyendo SIDA.

En pacientes VIH positivos la enfermedad se presenta comúnmente en estadios avanzados con síntomas sistémicos, compromiso extraganglionar, histología con agotamiento de linfocitos y pobre respuesta al tratamiento.¹⁰

En cuanto a la relación con el Virus Epstein Barr (VEB) y el LH es compleja, pero se sabe que el virus cumple una función en la patogénesis de un subgrupo de pacientes con LH. Se ha demostrado una relación inversa entre los ingresos económicos de los padres, la educación de los padres y la incidencia del LH en niños y adolescentes, y una relación directa entre el número de hermanos y la incidencia del LH.¹¹

Investigadores suecos han demostrado una mayor incidencia del LH está asociada al número de hermanos mayores, pero no al número de hermanos menores, consistente con la hipótesis de que una exposición temprana a infecciones virales que probablemente los hermanos mayores traen de la escuela, sea lo que induzca el LH en algunos pacientes. También existe una relación inversa entre estos parámetros y la detección del VEB en las células de Hodgkin.

Se puede detectar en los estudios patológicos material genético del VEB en las células de Reed – Sternberg. En EE.UU el VEB puede detectarse en tumores de niños menores de 10 años. El 58% de los casos pediátricos expresan ARN 1 temprana de VEB en las células de Reed – Sternberg, con una relación de 75% en niños menores de 10 años comparado con 25% en niños mayores. Esto concuerda con la expresión elevada de VEB en tumores en países de recursos limitados, donde los LH ocurren con más frecuencia en niños menores. Además una historia previa de mononucleosis infecciosa aumenta el riesgo de LH y títulos elevados de anti VEB se encuentran antes del diagnóstico de LH. Si bien una serología positiva para VEB representa un factor de riesgo en el desarrollo de LH, no afecta el pronóstico del LH pediátrico.¹²

En un 30% a 50% de los LH se pueden encontrar fragmentos genómicos de VEB; con más frecuencia en el subgrupo de celularidad mixta, pocas veces en el subgrupo de predominio de linfocitos

PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

El Linfoma de Hodgkin se caracteriza por algunas células atípicas grandes en una mezcla compleja de células inflamatorias llamadas células de Reed – Sternberg y representan el componente maligno del tumor. El patrón de células malignas y células de fondo determinan el subgrupo histológico.¹³

El LH está dividido en dos categorías amplias que se basan en propiedades histológicas y biológicas: histología nodular con predominio de linfocitos (NPL) y clásica. El LH de histología clásica está dividido en cuatro subtipos histológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, rica en linfocitos y con depleción o agotamiento de linfocitos. El

comportamiento del tumor, tratamiento y respuesta al tratamiento difieren substancialmente entre el LH NPL y el clásico, así como también entre los subtipos del LH clásico.¹⁴ (Tabla 1)

Patología del linfoma de Hodgkin:

El diagnóstico de LH debe establecerse por una biopsia de ganglio linfático. La citología de aspirado no se recomienda por la falta de tejido estromal, el número pequeño de células presentes en el espécimen y la dificultad de clasificar el LH en histología clásica, NPL, o uno de los cuatro subtipos de histología clásica. Con los últimos tratamientos el significado pronóstico de los diferentes subtipos histológicos ha disminuido, sin embargo las características de presentación y la historia natural se mantienen evidentes, especialmente en el LH NPL.¹⁵

La distribución relativa de los subtipos en niños pequeños es diferente en adolescentes y adultos. La histología NPL es relativamente más común (13%) en niños pequeños (menores de 10 años), mientras que la histología clásica con agotamiento de linfocitos (depleción linfocitaria) es extremadamente rara. Si bien la histología de esclerosis nodular es la más común en todos los grupos etarios, es mucho más frecuente en adolescentes (77%) y adultos (72%) que en niños menores (44%). Por otro lado, celularidad mixta es más común en niños menores (33%) que en adolescentes (11%) o adultos (17%).¹⁶

Patogénesis molecular:

El LH clásico aparece cuando un linfocito sufre una mutación que le permite evadir el sendero apoptótico. Se ha postulado una desregulación del factor de transcripción nuclear, NF-kappa-B, en las células de Reed – Sternberg (RS) como mecanismo que impide la apoptosis. El virus de Epstein – Barr y otros genes que controlan el daño celular, tal como el p53, cumplen una función en el rescate y la reparación de las células de RS.¹⁷

Las células de RS también pueden tener características de linfocitos T y de las células reticulares interdigitales. Datos citogenéticos demuestran una frecuencia inesperada de traslocaciones en las células B t(14;18) así como afección del gen bcl-2 en los LH, pero éstas pueden provenir de linfocitos normales adyacentes en vez de provenir de las células de RS

Heterogeneidad del linfoma de Hodgkin:

Además de la diversidad de las presentaciones clínicas e histológicas de los diferentes subtipos del LH, existe una heterogeneidad al nivel celular y molecular. En el caso del LH nodular con predominio de linfocitos, se encuentra una variante de la célula de RS llamada “célula linfocítica e histiocítica” (L&H). Estas células tienen núcleos doblados y

lobulados, y se encuentran bajo un fondo de linfocitos pequeños e histiocitos. Como las células de RS, las células L&H también son derivadas de células B. El linfoma nodular con predominio de linfocitos difiere de los subtipos de LH clásico por su indolencia y excelente pronóstico, así como por su epidemiología y respuesta a la quimioterapia. La versión revisa de la clasificación europea – americana de neoplasias linfoides (REAL) ha propuesto, y la Organización Mundial de la Salud ha adoptado, un esquema que refleja la distinción entre el LH nodular de predominio de linfocitos y el LH clásico.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El LH parece ser unifocal en su origen y en el 90% de los pacientes presenta un patrón de diseminación linfática contigua. La mayoría de los niños presenta en el diagnóstico adenopatía supradiaphragmática con ganglios linfáticos indolentes (80% de los casos). Los ganglios en general son firmes y pueden ser dolorosos. El compromiso mediastínico ocurre en un 76% de los adolescentes, pero solo en un 33% de los niños de 1 a 10 años de edad. Pacientes con afección mediastínica presentan síntomas de disnea, tos o síndrome de vena cava superior, pero en general son asintomáticos. La adenopatía axilar es menos común. Existen asociaciones entre el mediastino y el cuello, el cuello y la axila ipsilateral, el mediastino y la región hiliar, el bazo y ganglios linfáticos abdominales. LH con presentación aislada del mediastino o la región infradiaphragmática ocurre en menos de un 5% de los pacientes. Cerca de un tercio de los pacientes presenta síntomas sistémicos (los llamados síntomas “B”), definidos como fiebre inexplicable (\geq a 38 grados C), sudoración nocturna o pérdida de peso de más del 10% en los últimos 6 meses antes del diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnóstico diferencial clínico:

Las linfadenopatías en niños son comunes y en más del 99% de los casos se deben a una infección o inflamación y no al cáncer.

Entre los diagnósticos principales destacan las infecciones bacterianas como *Bartonella henselae* o microbacterias atípicas que producen en general ganglios dolorosos con respuesta a antibióticos.

En el abordaje diferencial se debe realizar una biometría hemática y radiografía de tórax siempre que exista la sospecha de cáncer, y en caso de masa mediastinal o presencia de pancitopenia, se justifica una biopsia de ganglio o aspirado de médula ósea. En caso de

linfadenopatía prolongada (más de 6 semanas) sin dolor o eritema, aumenta la probabilidad de malignidad. La afección de la región supraclavicular, axilar, esplenomegalia asociada, presencia de masa mediastínica o síntomas "B" aumentan la sospecha de malignidad.

Diagnóstico diferencial patológico

El diagnóstico diferencial del LH siempre debe ser hecho a través de una biopsia quirúrgica o una biopsia de núcleo con aguja grande obteniendo múltiples especímenes del ganglio afectado. En general las características patológicas e inmunohistoquímicas del LH son suficientes para establecer el diagnóstico, sin embargo puede haber confusión con ciertos subtipos de linfocitos no Hodgkin. En especial el LH clásico y el NPL pueden ser confundidos con el linfoma anaplásico de células grandes y el LH NPL puede ser confundido con el linfoma de células rico en células T.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La diagnóstico del LH debe realizarse con una historia clínica dirigida, examen físico minucioso de todos los ganglios, estudios sanguíneos seleccionados e imágenes diagnósticas del cuello, tórax, abdomen y pelvis.

Historia clínica y examen físico:

La historia médica debe incluir documentación de fiebre inexplicable (mayor a 38 grados), diaforesis nocturna que tiene como característica dejar la ropa empapada y pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en los 6 meses. Es importante interrogar en los pacientes presencia de falta de aire, disnea, ortopnea, edema y tolerancia al ejercicio, ya que una masa mediastinal grande puede requerir una evaluación urgente, así como inicio de tratamiento inmediato. El examen físico permite documentar la localización y el tamaño de los ganglios palpables; las amígdalas deben inspeccionarse visualmente y palparse en el diagnóstico, ya que las amígdalas infiltradas pueden parecer normales en apariencia, pero ser de textura gomosa que indique afección por la enfermedad. En caso de amígdalas sospechosas, éstas deben extraerse si se tiene dudas sobre su compromiso, ya que la reducción o eliminación de la radioterapia sobre el anillo de Waldeyer previene complicaciones orales tardías. Es necesario documentar hepatomegalia y esplenomegalia aunque éstas no impliquen necesariamente infiltración por LH.

Evaluación de laboratorio:

Los estudios de laboratorio incluyen una biometría hemática completa, evaluación bioquímica de las funciones renal y hepática. Los reactantes de fase aguda incluyendo la

velocidad de sedimentación globular, el cobre serológico y la ferritina pueden estar elevados en el diagnóstico y pueden servir como marcadores inespecíficos de la actividad de la enfermedad. CD30 y CD25 elevados se han relacionado con estadio avanzado, presencia de síntomas constitucionales y mal pronóstico; sin embargo, estos marcadores bioquímicos no se han utilizado ampliamente en el estadiaje y para vigilar a los pacientes durante el tratamiento. La proteína C reactiva, otra proteína de fase aguda producida en el hígado, promete calidades diagnósticas y pronósticas tanto para el LH como para enfermedades cardiovasculares, pero todavía no se utiliza para guiar tratamiento. Pacientes con síntomas “B” o estadios III o IV deben someterse a una biopsia de médula ósea, procedimiento de poco valor en pacientes con enfermedad localizada (estadios I y II) que no tengan síntomas “B”.¹⁸

Imágenes diagnósticas:

Estudios de imágenes de tórax incluyen radiografía de tórax postero-anterior y lateral. La linfadenopatía mediastínica abultada está definida por el cociente del diámetro máximo trasverso de la masa mediastínica y el diámetro máximo de la caja torácica en una radiografía tomada en posición vertical; un cociente igual o superior a 33% se considera voluminoso. La tomografía computarizada (TC) ayuda a delinear el estado de los grupos de ganglios linfáticos (incluyendo los de los ángulos hiliares y cardiofrénicos), parénquima pulmonar, pericardio, pleura y pared torácica. La TC identifica anomalías en aproximadamente la mitad de los pacientes con radiografías de tórax normales.¹⁹

La TC y la resonancia magnética (RM) son las modalidades que más se utilizan en el estadiaje de abdomen y pelvis. Cuando se realiza una TC para evaluar ganglios abdominales o pélvicos, es indispensable emplear contraste oral y endovenoso para poder distinguir con precisión los ganglios retroperitoneales y pélvicos de otras estructuras infradiafragmáticas. En caso de una resolución de contraste subóptima de los intestinos, una RM puede reflejar una mejor evaluación de los ganglios retroperitoneales rodeados de grasa. En estudios previos realizados por el grupo alemán y el grupo de Oncología Pediátrica (POG) se han utilizado TC o RM para el estadiaje y cálculo de tamaño de los ganglios abdominales y pélvicos para predecir la afección por la enfermedad. Ganglios abdominales inferiores a 1.5 cm y ganglios pélvicos inferiores a 2 cm se han considerado negativos y dimensiones mayores a éstas se consideran positivos.

20

Densidades anormales de organomegalias, evaluadas por TC o RM sugieren compromiso linfomatoso del hígado y el bazo. Sólo el tamaño del órgano nos predice con confianza

compromiso linfomatoso: infiltración con linfocitos no malignos puede agrandar el bazo y llevar a un diagnóstico de falso positivo de compromiso esplénico con linfoma; por otro lado, el tamaño del bazo puede ser normal con depósitos tumorales de menos de 1 cm de diámetro que no pueden visualizarse radiográficamente. En un estudio realizado por el POG en el cual se analizaron 216 niños, lesiones esplénicas intrínsecas, áreas anormales de la portahepática y ganglios celiacos eran altamente predicativos cuando se diagnosticaban con TC, pero sólo eran observados infrecuentemente. Es por esto que el bazo y el hígado sólo deben considerarse afectados por la enfermedad si se encuentra una apariencia no homogénea en la TC o el ultrasonido. Sólo la evaluación histológica puede asegurar un compromiso de bazo o hígado, pero el estadiaje quirúrgico raramente está indicado. Una apariencia homogénea en el estudio de imagen es suficiente para excluir el compromiso significativo. Por otro lado, un bazo de tamaño normal pero apariencia heterogénea en la imagen diagnóstica debe considerarse con compromiso por la enfermedad.²¹

Imagen nuclear:

Las imágenes nucleares con galio-67 se utilizan ampliamente en el estadiaje y vigilancia del tratamiento en niños con LH. La gammagrafía con galio tiene una baja resolución y biodistribución fisiológica, lo que limita la evaluación de ganglios abdominales y pélvicos. En la tomografía por emisión de positrones (PET), la asimilación del análogo radiactivo de la glucosa, 2-(F)-fluoro-2-deoxi-D-glucosa (FDG), correlaciona con la actividad proliferativa en tumores con procesos de glicólisis anaeróbica.²²

SISTEMA DE ESTADIAJE

Definición anatómica de regiones afectadas

Utilizando grupos anatómicos de ganglios regionales, el sistema de estadiaje fue elaborado para todos los grupos etarios de acuerdo a las modificaciones del sistema creado en 1970 en el simposio de Ann Arbor. En este sistema se le asigna a cada paciente un estadio clínico, y si el paciente es sometido a un estadiaje quirúrgico, también se le asigna un estadio patológico.²³ (Tabla 2)

Uno de los problemas con la clasificación de Ann Arbor es que no considera el volumen de la enfermedad (ya sea por dimensión o el número de regiones afectadas), ni tampoco patrones específicos de afección. Es por esto que se han propuesto subclasificaciones del sistema de estadiaje de Ann Arbor, especialmente para pacientes con adenopatías mediastínicas voluminosas o enfermedad en estadio IIIA. La masa mediastínica voluminosa, definida comúnmente como masa con diámetro de más de un tercio del

diámetro torácico transverso en una radiografía convencional de tórax en posición vertical postero-anterior, pone al paciente en riesgo de recaída cuando solo es tratado con quimioterapia o radioterapia.

FACTORES PRONÓSTICOS

En la medida en que ha mejorado el tratamiento del LH, características que anteriormente influían en el resultado han perdido importancia; sin embargo, varios factores continúan siendo importantes en el éxito y especialmente en la opción de tratamiento para elegir.

Extensión y volumen de la enfermedad:

El estadio de la enfermedad persiste como la variable pronóstico más importante. Pacientes con enfermedad avanzada, especialmente en estadio IV, tienen peor pronóstico comparado con pacientes de estadio temprano. El volumen de la enfermedad se refleja en el estadio, pero se determina más específicamente por el volumen y el número de regiones afectadas. Una adenopatía mediastínica voluminosa pone al paciente en riesgo de recaída si recibe un tratamiento de radioterapia exclusiva; sin embargo, la supervivencia global en este caso se mantiene elevada debido a la eficacia de rescate con quimioterapia. Pacientes con estadiaje clínico de varias regiones afectadas, definido generalmente como más de 4, tienen peor pronóstico.²⁴ Pacientes con compromiso esplénico extenso (5 nódulos o más) tienen un pronóstico inferior si el tratamiento consiste sólo en radioterapia, pero si el paciente está en estadio IV y presenta afección de múltiples órganos el pronóstico será más desfavorable. La presencia de síntomas "B" resultado de la liberación de citoquinas, reflejan una biología agresiva y confieren un peor pronóstico.²⁵

En un estudio con análisis multivariante de la sociedad de hematología y oncología pediátrica alemana (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie [GPOH]) GPOH-95, se observó que los síntomas B, la histología y el sexo masculino fueron factores pronósticos adversos para la supervivencia sin complicaciones.²⁶

En 320 niños con linfoma de Hodgkin estadiado clínicamente y tratados en el seno del consorcio Stanford-St. Jude-Dana Farber Cancer Institute, el sexo masculino, la enfermedad en estadios IIB, IIIB o IV, el recuento de glóbulos blancos de 11.500/mm³ o más, y la hemoglobina inferior a 11,0 g/dl fueron factores pronósticos significativos de supervivencia sin enfermedad y supervivencia general (SG) más bajas. El pronóstico también se relacionó con el número de factores adversos

En el estudio CCG-5942, la combinación de síntomas B y enfermedad con masa tumoral voluminosa se relacionó con un desenlace malo.²⁷

La inmediatez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia también parece ser importante para el pronóstico y se está usando en el entorno de investigación para determinar el tratamiento subsiguiente.

TRATAMIENTO

Con el advenimiento de la radioterapia (RT) a altas dosis sobre campos extendidos era la opción con intención curativa. Pero la alta toxicidad llevó al abandono de la RT como modalidad única, a la introducción de menores dosis de radioterapia sobre campos más pequeños en combinación con quimioterapia (QT) agresiva. Así se pasó de RT sobre campos extendidos (EFRT) a RT sobre campos comprometidos (IFRT). Sin embargo, luego de una década de experiencia en el tratamiento de niños con LH tratados con baja dosis de IFRT (15-25.5 Gy) y QT, Sarah Donaldson publicó en 2009 que el riesgo de segundas neoplasias aún estaba presente.²⁸

Los intentos por evita la RT implicaron incrementar el número de ciclos de quimioterapia y de esta manera las dosis acumulativas de fármacos constituyendo un riesgo no menor.

En Junio del 2012, Monika Metzger y col. Publican en JAMA los resultados de un estudio multicéntrico llevado a cabo en los Estados Unidos que por primera vez logra en un selecto grupo de niños con LH de bajo riesgo una alta de SLE a 2 y 5 evitando la exposición a RT, agentes alquilantes, epipodofilotoxinas, bleomicina y con menor dosis acumulativa de antracíclicos. (régimen VAMP: vinblastina, doxorubicina, metotrexate y prednisona)²⁹

En la década de los noventas, los estudios CCG5942 y GPOH – HD95 pusieron a prueba la omisión de la RT en base a la respuesta a la quimioterapia. El GPOH no encontró diferencias en la SLE y SG en el grupo de pacientes de bajo riesgo que lograron una remisión completa luego de dos ciclos de OPPA (vincristina, procarbazona, prednisona y doxorubicina) en las niñas u OE (etopósido) PA en los varones (por el riesgo de infertilidad con el uso de procarbazona) respecto a aquellos que logran menos que una remisión completa y recibieron RT. La diferencia a favor de la modalidad combinada se observó en los pacientes de riesgo intermedio y alto en la SLE aunque sin diferencias en la SG. El CCG también intentó responder si los niños que lograban un remisión completa a la quimioterapia inicial podían ser curados sin RT, pero el estudio CCG5942 se detuvo tempranamente cuando se observó un número de recaídas significativo en la cohorte no

irradiada.³⁰ Sin embargo, en Septiembre de 2012, el grupo publicó en el Journal of Clinical Oncology (JCO) un maduro y crítico análisis de aquel estudio donde el beneficio en la SLE no se acompañó de una ventaja en la SG entre la cohorte que recibió RT respecto a aquella que no.³¹

El paradigma actual en radioterapia incluye los siguientes conceptos:

1) Las inquietudes por la simetría del crecimiento en los niños pequeños con enfermedad unilateral impulsaron a menudo el tratamiento de los tejidos contralaterales. Con el uso de los tratamientos de hoy en día con 15 a 21 Gy, el tratamiento de los sitios contraletales no comprometidos no es necesario, excepto para los niños muy pequeños.

2) La terapia dirigida tiende hoy a incluir la RT restringida a las áreas de enfermedad voluminosa inicial o la enfermedad residual posterior a la quimioterapia.

3) La RT dirigida a los ganglios comprometidos, presentada por el European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group y el Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte, permanece bajo investigación, aunque están emergiendo datos clínicos iniciales. Este enfoque define el volumen de tratamiento mediante el uso del PET/TC al debut, el cual se obtiene con el paciente posicionado de manera similar a la posición que se usará durante la RT. El volumen final de tratamiento solo incluye los ganglios inicialmente comprometidos con un margen típico de 2cm.³²

En lo que respecta a la quimioterapia, el empleo de drogas sin resistencia cruzada como el régimen MOPP (mecloretamina, vincristin, procarbazona y prednisona) formulado en la década de 1960 y en el régimen ABVD (Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona) formulado en la década de 1970, hizo posible la supervivencia a largo plazo de pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado y desfavorable. Pero las secuelas relacionadas con el esquema MOPP incluyen un riesgo de infertilidad, mielodisplasia secundaria y leucemia.³³

Este riesgo se redujo sustituyendo la mecloretamina por un fármaco menos leucemigénico como la ciclofosfamida.

Las secuelas relacionadas con ABVD, que elimina un alquilante como la cloretamina, incluyen el riesgo de toxicidad cardiopulmonar vinculada a la doxorubicina y la bleomicina. Para reducir este riesgo en pacientes pediátricos, se restringe de forma preventiva la dosis acumulada de estas sustancias.³⁴

Para este fin, se formularon esquemas híbridos COPP/ABV o alterando COPP y ABVD disminuyendo las dosis acumulativas de doxorubicina y bleomicina.

Se incorporó después al etopósido en los regímenes de tratamiento como una alternativa eficaz a los alquilantes, con la finalidad de reducir la toxicidad gonadal y mejorar la actividad antineoplásica. El etopósido demostró la misma efectividad que la procarbazona, por ello la ha reemplazado en distintos protocolos. La dacarbazina también es una opción con igual efectividad y menor toxicidad gonadal a largo plazo que la procarbazona.³⁵

Las secuelas relacionadas con el etopósido incluyen el aumento de riesgo de mielodisplasia secundaria y leucemia, que depende de la dosis acumulativa apareciendo cuando ésta supera los 2000mg/m² a los que no se llega con esquemas actuales.

Hasta ahora los resultados de ensayos prospectivos y los ensayos controlados aleatorizados indican que el tratamiento de modalidad combinada, comparado con la quimioterapia sola, produce una supervivencia sin mayores complicaciones. La omisión de RT debe ser en el marco de un protocolo de investigación llevado a cabo por un grupo cooperativo para un grupo bien seleccionado de pacientes.

En el tratamiento actual del LH se usa un paradigma adaptado al riesgo y basado en la respuesta que asigna la extensión e intensidad del tratamiento.

El grupo integrado por Standford, Dana Farber y St Jude definió tres grupos de riesgo, estableciendo así la terapia adaptada al riesgo del paciente, fundamental a la hora de analizar resultados. Para incluir a los pacientes en el grupo de riesgo favorable las condiciones son: estadios I-IIA con masa mediastinal con relación M/T < 1/3 y menos de 4 regiones nodales involucradas, sin masa voluminosa nodal. El grupo intermedio incluye a estadios I-IIA con masa mediastinal con relación MT ≥ 1/3, mas voluminosa nodal y ≥ 4 áreas nodales involucradas, estadio IIIA. Alto riesgo es reservado para pacientes con estadio IIB, IIIB, y IV.³⁶

El Pediatric Oncology Group llevó a cabo dos ensayos de terapia adaptada al riesgo y la respuesta, utilizando ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) para pacientes en estadio temprano favorable y ABVE-PC en dosis frecuentes (prednisona y ciclofosfamida) para pacientes en estado avanzado desfavorable combinado con IFRT.³⁷

Los hallazgos principales fueron que los pacientes de bajo riesgo que recibieron tratamiento con IFRT (25.5Gy) luego de responder de forma completa ante dos cursos de ABVE mostraron resultados comparables con aquellos que recibieron cuatro cursos de ABVE e IFRT (25.5Gy). Este enfoque que permitió reducir la exposición a la QT en 45% de los pacientes.

LA SLE a 5 años fue comparable para quienes respondieron temprano y rápido (86%) y aquellos con respuesta temprana lenta (83%) tratados con 3 y 5 ciclos de ABVE-PC,

respectivamente, seguidos de 21 Gy de radiación. Permitiendo reducir la exposición a la QT en 63%. Los pacientes que recibieron dexrazoxane sufrieron más toxicidad hematológica y pulmonar.³⁸

El CCG evaluó la respuesta adaptada al tratamiento con cuatro ciclos de BEACOPP, seguidas de una consolidación basada en el sexo para pacientes en estadios IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV. Se administraron cuatro ciclos adicionales de COPP/ABV (sin RT) a las niñas que respondían temprano. En tanto los varones recibían dos ciclos de ABVD seguidos de RT. Quienes respondían temprano y lentamente recibieron cuatro ciclos adicionales de BEACOPP y RT. Se intentó la eliminación de la RT en las niñas para reducir el riesgo de cáncer de mama.³⁹

Los hallazgos en este estudio fueron la respuesta rápida temprana se obtuvo en el 74% después de cuatro ciclos de BEACOPP, la SLE a 5 años fue de 94% con una mediana de tiempo de seguimiento de 6.3 años, sustentando el concepto de que la intensificación temprana seguida del tratamiento menos intenso resulta en una SLE alta.

Con la misma intención, se desarrolló el esquema de STANFORD V que recientemente se ha publicado que no ha demostrado ser superior al ABVD en pacientes de alto riesgo.⁴⁰

Por otro lado, los grupos alemanes han creado en sus ensayos la sustitución de mecloretamina por ciclofosfamida en la combinación MOPP resulta en menor riesgo de mielodisplasia o leucemia, la omisión de procarbazona en la combinación OPPA y la sustitución de metotrexato por procarbazona en la combinación COPP (OPA/COMP) resulta en una SLE considerablemente inferior, además de la sustitución de procarbazona por etopósido en la combinación OPPA (OEPA) en los varones produce una SLE comparable a la de las niñas tratadas con OPPA y se relaciona con un riesgo más bajo de toxicidad gonadal, la omisión de la radiación en los pacientes que responden completamente a la quimioterapia OEPA u OPPA/ COPP basadas en el riesgo y el sexo resulta en una SLE significativamente más baja en pacientes con riesgo intermedio y alto, en comparación con los pacientes irradiados (79 frente a 91%), pero en ninguna diferencia entre los pacientes asignados al grupo de riesgo favorable.⁴¹

A pesar de las diferencias entre norteamericanos y alemanes, ambos coinciden en el paradigma de la terapia adaptada al riesgo y los niveles de SLE y SG que logran con sus estrategias actuales.⁴²

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Efectos secundarios agudos:

Los efectos secundarios agudos durante la irradiación de manto incluyen la pérdida transitoria o cambios en el sentido de gusto, xerostomía, odinofagia, esofagitis, alopecia, eritema de la piel y ocasionalmente náusea y vómitos.

Neuropatía sensorial pueden aparecer con el uso de agentes derivados de alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina).

Las complicaciones quirúrgicas se consideran que son muy pocas por la baja incidencia de procedimientos que se realizan.

Efectos secundarios tardíos:

Las complicaciones tardías de tratamiento en niños, relacionadas con la radiación, incluyen compromiso del desarrollo normal de los músculos y huesos, lesiones en pulmones, corazón, tiroides y órganos reproductivos. Sobrevivientes sometidos a esplenectomía como parte del estadiaje quirúrgico corren el riesgo de sepsis por organismos bacterianos encapsulados.⁴³

Efectos secundarios cardiopulmonares tardíos:

Disfunción cardiovascular en pacientes tratados con antraciclina o radiación torácica puede resultar en mortalidad temprana en sobrevivientes a largo plazo, ya que ambos afectan al miocardio de manera dosis – dependiente. Altas dosis de radiación (35 a 44 Gy) produce un daño cardíaco en 13% de los niños y se manifiesta normalmente como pericarditis constrictiva o arteroesclerosis coronaria.

La fibrosis pulmonar puede comprometer la calidad de vida de los sobrevivientes, la radiación torácica puede predisponer a una neumonitis crónica y fibrosis pulmonar. La bleomicina, fármaco utilizado en el esquema ABVD puede causar compromiso pulmonar agudo y fibrosis pulmonar tardía, que puede aumentar la fibrosis asociada a la radiación pulmonar.

Efectos secundarios tardíos endocrinológicos y del sistema reproductivo

Secuelas en la tiroides son muy comunes después de la radioterapia para LH. Hipotiroidismo, hipertiroidismo, nódulos y cáncer de tiroides han sido observados en sobrevivientes a largo plazo. El hipotiroidismo es el más común y entre los factores de riesgo que se destacan incluyen menor edad durante el tratamiento y dosis acumulada de radioterapia más elevada. Hasta un 78% de los pacientes tratados con radiación superior a 26 Gy muestra disfunción tiroidea indicada por una TSH elevada.

Nódulos persistentes y en crecimiento deben vigilarse con ultrasonido y biopsia ya que el cáncer de tiroides es la segunda neoplasia más común en sobrevivientes de LH.

Una lesión gonadal con dosis – dependencia puede ser una consecuencia de los agentes alquilantes en la quimioterapia y de la radioterapia en pacientes femeninos y masculinos.

En los varones, altas dosis de radiación pélvica produce una oligospermia o azoospermia transitoria, pero la espermatogénesis normalmente se recupera. El riesgo de menopausia precoz o insuficiencia ovárica prematura después de irradiación pélvica es elevado.

Cánceres secundarios en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin

El riesgo de desarrollar una segunda neoplasia después de recibir tratamiento para el LH puede variar desde un 7% a un 28%. El cáncer secundario más común es la Leucemia mieloide aguda y los tumores sólidos cáncer de tiroides, mama y piel. Entre los factores principales para desarrollar una leucemia secundaria incluyen edad mayor durante el tratamiento, esplenectomía, presentación con enfermedad avanzada, tratamiento con dosis altas de alquilantes e historia de recaída.⁴⁴

LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO/RECAÍDO

A pesar de los grandes avances logrados en el tratamiento, un porcentaje de pacientes se comportarán como refractarios al tratamiento o con recaídas en un tiempo variable.

Se considera como LH refractario a aquellos pacientes que no responden al tratamiento inicial logrando una regresión de la enfermedad que supere el 50% o progresan durante el tratamiento o dentro de los 3 meses de finalizado el mismo. La recaída será temprana o tardía según ocurra antes o después de los 12 meses del tratamiento de primera línea y siempre que sea posible debe documentarse por biopsia. Si bien el tiempo a la recaída se ha establecido como el factor principal pronóstico en la recaída, otros factores que se han identificado son el estadio avanzado en el momento de la recaída, la presencia de síntomas B, la recaída sobre territorios previamente irradiados y la presencia de enfermedad extranodal.⁴⁵

Entre los esquemas de QT de rescate en los pacientes refractarios/recaídos se indican esquemas que incluyen gemcitabina o rituximab especialmente en pacientes con enfermedad positiva para CD20 en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

El uso de radioterapia principalmente en pacientes con recaída localizada y que no se utilizó previamente puede emplearse con esquemas quimioterapéuticos.

En pacientes refractarios, con recaída temprana o que recaen después del año con enfermedad diseminada o luego de haber recibido terapia de modalidad combinada, el

abordaje recomendado es la quimioterapia mielosupresora y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. La supervivencia global después de este procedimiento para pacientes refractarios o recaídos a 5 años es del 68%. Los pacientes tratados con trasplante autólogo de CPH pueden experimentar recaída hasta cinco años después del procedimiento por lo que se deben vigilar clínicamente por una recaída o la posibilidad de secuelas tardías del tratamiento.⁴⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la supervivencia global así como los factores que influyen en ella del linfoma de Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, por lo que este estudio describe los resultados de 7 años (Enero 2009 – Diciembre 2015) para compararlos con lo reportado en la literatura internacional, con el objetivo de desarrollar nuevas estrategias dirigidas a pacientes con esta patología

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia global del Linfoma de Hodgkin y los factores que pueden determinarla en pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez del 2009 al 2015?

JUSTIFICACION

Los Linfomas se encuentran dentro de los tres tumores más frecuentes en la edad pediátrica, en los que destaca el Linfoma de Hodgkin.

Este tipo de linfoma ha mostrado una respuesta favorable a los esquemas de quimioterapia y radioterapia con tasas de remisión altas, sin embargo recientemente se han reportado casos de respuesta incompleta o progresión de la enfermedad. Hemos observado un aumento en la tasa de recaídas en los pacientes con esta patología por lo que considero importante conocer la supervivencia libre de evento y global de los pacientes con Linfoma de Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se reportan en la literatura una tasa de supervivencia mayor al 90% por lo que deseamos ver si con nuestros esquemas de tratamiento podemos igualar la supervivencia con los centros oncológicos de vanguardia internacional.

OBJETIVO GENERAL

- Estimar la supervivencia global de pacientes con Linfoma de Hodgkin en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar la asociación entre el estadio de la enfermedad y la supervivencia global del Linfoma de Hodgkin
- Observar la asociación que hay entre el estirpe histológico y la supervivencia global del Linfoma de Hodgkin

- Estudiar la relación que existe entre el tratamiento y el riesgo de recaída que condicionan la supervivencia global del Linfoma de Hodgkin
- Determinar si los síntomas B son un factor de mal pronóstico en la supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal, analítico, retrospectivo.

Población: Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin que completaron esquema de tratamiento en el período del 2009 al 2015.

La revisión se llevará a cabo en los expedientes clínicos del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Con la base de datos se realizarán curvas de supervivencia Kaplan – Meier para eventos de supervivencia global, recaída, relación con la histología, estadio clínico y sintomatología.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que hayan recibido y concluido tratamiento en el hospital Infantil de México Federico Gómez durante el año 2009 al 2015

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que hayan abandonado el tratamiento sin haber concluido el mismo durante el año 2009 al 2015

VARIABLES

DEPENDIENTE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Supervivencia Global	Porcentaje de personas en un estudio que todavía están vivas durante un determinado período después del diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad	Cuantitativa discreta	Porcentaje

INDEPENDIENTE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICION
Edad	Tiempo registrado de vida desde el momento del nacimiento hasta la fecha del diagnóstico	Cuantitativa discreta	Año y mes
Sexo	Condición orgánica, genética y fenotípica que distingue masculino o femenino	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino Masculino
Estadio	Extensión del cáncer	Ordinal	I, II, III, IV
Histología	Características patológicas de un tumor	Nominal	Esclerosis nodular, Celularidad mixta
Síntomas B	Presencia de fiebre (más de 38 grados), diaforesis nocturna y pérdida de peso (Más del 10% de su peso en los últimos 6 meses)	Cualitativa nominal dicotómica	Sí y No
Recaída	Presencia nuevamente de la enfermedad una vez que se logra la remisión	Cualitativa nominal dicotómica	Sí y No

CÓDIGO DE ÉTICA

Se realizará este estudio bajo el código de ética ya que solo se utilizará la información del expediente clínico respetando la confidencialidad de sus datos personales. Estudio sin riesgo

RESULTADOS

La muestra de pacientes incluyó un total de 50 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, cuyos datos fueron recolectados del 2009 al 2015, Se obtuvo una supervivencia global hasta por 5 años del 92% por medio del estudio de gráficas con Kaplan - Meier (Gráfica 1)

De los 50 pacientes analizados 37 fueron del sexo masculino un 74% y 13 sexo femenino 26% (Tabla 3). Mostrando una supervivencia de 94.6% los hombres y 84.6% las mujeres (Gráfica 2) Con una chi cuadrada de 1.382.

La edad media fue de 8.7 años, con una desviación estándar de 3.69 (Tabla 4 y gráfica 3). Con respecto a la estadificación la mayor prevalencia se vió en el estadio III con 26 pacientes (52%) seguido del estadio IV 14 pacientes (28%) y estadio II con 10 pacientes (20%) sin tener a ningún paciente en el estadio I. (Tabla 5 y gráfica 4) Las gráficas de supervivencia Kaplan – Meier demuestran que el 100% de los pacientes en el estadio II vivieron, un 92.3% los de estadio III y 85.7% los que se encontraban en el estadio IV.

La presencia de síntomas B caracterizado por fiebre, diaforesis y pérdida de peso se presentó en 29 pacientes lo que comprende un 58% con una Chi cuadrada de 0.085. (Tabla 6 y gráfica 5). Con la presencia de síntomas B 93.1% lograron la sobrevida y sin síntomas B un 90.6%.

El sitio con mayor frecuencia para realizar la toma de biopsia fue el ganglio cervical encontrando a 43 pacientes con un porcentaje de 86% mientras que los otros lugares escogidos acorde a la sintomatología fueron ganglios axilares en 2 pacientes, ganglios supraclaviculares 2 pacientes, ganglios retroperitoneales, masa mediastinal, e hígado y bazo 1 paciente respectivamente.

El diagnóstico histológico con mayor prevalencia fue el de esclerosis nodular con un total de 24 pacientes (48%) y una supervivencia de 87.5%, seguido de celularidad mixta 20 pacientes (40%) y 100% de sobrevida los otros diagnósticos observados fue predominio linfocitario 3 pacientes (6%) depleción linfocitaria 1 paciente (2%) y se encontraron 2 pacientes que no fueron clasificables (4%) y en general estos lograron una supervivencia de 83% (Tabla 7 y gráfica 6)

Se encontró en 10 pacientes (20%) relación positiva a la presencia del Virus Epstein Barr (se busca de manera intencionada la presencia de este virus en la biopsia ganglionar)

De total de pacientes 46 (92%) recibieron su tratamiento de quimioterapia con esquema ABVD y 4 (8%) de ellos con esquema VAMP.

De los 50 pacientes estudiados 8 (16%) de ellos presentaron recaída 7 presentaron 1 recaída y 1 de ellos presentó 2 recaídas.

Se obtuvo el porcentaje de mortalidad de los cuales 46 (92%) siguen vivos y 4 (8%) de ellos fallecieron.

DISCUSIÓN

La supervivencia global en nuestra institución fue del 92% en el período comprendido entre 2009 - 2015 es comparable a la observada en los EE.UU. y Europa, donde las curvas de supervivencia han sido bien documentados durante más de 30 años.

Pediatric Oncology Group y el Children Oncology Group reportan una sobrevida global de cinco años para todos los estadios y los grupos de riesgo combinados de aproximadamente 93 a 98%. Los grupos de riesgo bajo e intermedio han logrado una supervivencia global que se encuentra cerca de 98%. El grupo de alto riesgo (IIB y IIIB con enfermedad voluminosa, IV, IV B con o sin enfermedad voluminosa aparente) tiene una sobrevida global de aproximadamente 86 a 90% y una supervivencia libre de eventos de 85 a 87%. El estudio pediátrico CCG 59704, informó una sobrevida libre de evento de 94% en los pacientes de alto riesgo (etapas IIB, IIIB con enfermedad voluminosa y IV) usando el BEACOPP con múltiples fármacos como agentes alquilantes y antraciclinas, demostrando así, una alta tasa de curación pero con un riesgo grande de efectos adversos a largo plazo del tratamiento. ABVE-PC PC (adriamicina, bleomicina, vincristina, etopósido, prednisona, ciclofosfamida) ha sido la columna vertebral de la terapia en los ensayos más recientes con o sin radiación del campo afectado en los grupos de riesgo bajo e intermedio. ABVE-PC con la radiación del campo afectado sigue siendo el estándar de la terapia de cuidado para el grupo de alto riesgo. En nuestro instituto cerca del 92% de los pacientes recibieron como tratamiento el esquema ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) sin importar el estadio en el que se encontrarán al momento del diagnóstico esta diferencia considerable nos orienta a enfocar nuestros esquemas de acuerdo al riesgo que tiene nuestro paciente al momento del diagnóstico. Además que el 100% de nuestros pacientes recibieron radioterapia en algún momento del tratamiento.

Existen diferencias epidemiológicas en la población americana y la nuestra. En los Estados Unidos el pico de incidencia para el linfoma de Hodgkin es durante la adolescencia (15 a 19 años) y las de edades de 10 a 14 años, de 5 a 9 años y de 0 a 4 años que tienen de 3 veces, a 8 veces y 30 veces menor incidencia de presentar la enfermedad de acuerdo a las cifras presentadas en los estudios analizados. En nuestra institución logramos ver que la edad promedio fue de 8.7 años por lo que los pacientes afectados con esta patología en México son de edades más pequeñas.

Durante a investigación se identificó que el sexo masculino logró una tasa de supervivencia mayor en el 94.6% comparado con el sexo femenino en un 84.6 % viendo que el sexo del paciente como factor pronóstico si es relevante.

La literatura internacional menciona que el tipo histológico con mayor prevalencia es la celularidad mixta, nosotros observamos mayor incidencia de esclerosis nodular pero los mayores índices de supervivencia los encontramos en los pacientes con celularidad mixta, ya que el 100% de ellos vivieron lo que nos iguala a los resultados de los grandes centros de oncología pediátrica.

El estadio en el que se encuentre la enfermedad al momento del diagnóstico al igual que otras neoplasias malignas considero el factor pronóstico más importante y en este estudio no fue la excepción, en el estadio II el 100% de los pacientes logró una supervivencia, el estadio III el 92.3% sigue vivo a la fecha y de los pacientes que estaban en el estadio IV el 85.7% permanece con vida. Estas cifras nos invitan a realizar diagnósticos más oportunos con el fin de identificar la enfermedad en momentos prematuros e iniciar tratamientos para lograr que la supervivencia global se encuentre por encima del 95% y evitar que se presenten recaídas por falla y resistencia al tratamiento.

CONCLUSIONES

Al finalizar con el análisis de los resultados obtenidos durante la elaboración de este estudio podemos concluir lo siguiente:

1. La supervivencia global del linfoma de Hodgkin en nuestra institución es casi tan elevada en comparación con grandes institutos de salud a nivel internacional
2. El sexo masculino es un factor de buen pronóstico en el linfoma de Hodgkin
3. El diagnóstico oportuno nos permite identificar la enfermedad en estadios más tempranos y con ello lograr una intervención más precoz con el fin de lograr mayores tasas de curación

4. El LH al igual que muchas otras neoplasias malignas en la edad pediátrica cuando se diagnostican en estadios tempranos pueden llegar a tener hasta el 100% de pacientes curados.
5. El estirpe histológico del LH si es un factor pronóstico importante para el riesgo de recaída y supervivencia
6. La presencia de síntomas B otorga al paciente peor pronóstico que si no se tienen al inicio de la enfermedad.
7. El LH es una enfermedad curada con los esquemas empleados en nuestro hospital, pero si enfocamos nuestros tratamientos al riesgo que tiene el paciente podemos evitar complicaciones y efectos adversos a corto y mediano plazo que condicionen la calidad de vida de nuestros pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio es limitado ya que solo se cuenta con la información y análisis estadístico de nuestra institución por lo que en un futuro sería conveniente realizar un trabajo estadístico que comprendiera varios centros para lograr información que nos refleje de mejor manera la situación actual en nuestro país a la hora de hablar del Linfoma de Hodgkin

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Búsqueda e identificación del tema de interés										2015		
Planteamiento de la pregunta de investigación y las variables a investigar										2015		
Búsqueda y de antecedentes										2015		
Elaboración del marco teórico	2016										2015	
Elaboración de objetivos		2016										
Investigación de probables problemas			2016									
Elección y factibilidad de metodología				2016								
Redacción y revisión del protocolo de investigación		2016										
Recolección de datos		2016										
Análisis de los datos				2016								
Conclusiones					2016							
Redacción de tesis final						2016						

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Secretaría de Salud.(2012). Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes.
- ² Ward, E., DeSantis, C., Robbins, A., Kohler, B., & Jemal, A. (2014). Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(2), 83-103.
- ³ Kelly, K. M. (2015). Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood*, 126(22), 2452-2458.
- ⁴ Sierrasesúmaga, L., & Antillón, F. (2006). Tratado de oncología pediátrica.
- ⁵ Ries, L. A., Harkins, D., Krapcho, M., Mariotto, A., Miller, B. A., Feuer, E. J., ... & Hayat, M. (2006). SEER cancer statistics review, 1975-2003.
- ⁶ Crump, C., Sundquist, K., Sieh, W., Winkleby, M. A., & Sundquist, J. (2012). Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *American journal of epidemiology*, 176(12), 1147-1158.
- ⁷ Smith, M. A., Altekruse, S. F., Adamson, P. C., Reaman, G. H., & Seibel, N. L. (2014). Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*, 120(16), 2497-2506.
- ⁸ Rudant, J., Orsi, L., Monnereau, A., Patte, C., Pacquement, H., Landman-Parker, J., & Aladjidi, N. (2011). Childhood hodgkin's lymphoma, non-hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: The escale study (SFCE). *International Journal of Cancer*, 129(9), 2236-2247.
- ⁹ Rudant, J., Orsi, L., Monnereau, A., Patte, C., Pacquement, H., Landman-Parker, J., & Aladjidi, N. (2011). Childhood hodgkin's lymphoma, non-hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: The escale study (SFCE). *International Journal of Cancer*, 129(9), 2236-2247.
- ¹⁰ Frisch, M., Biggar, R. J., Engels, E. A., Goedert, J. J., & AIDS-Cancer Match Registry Study Group. (2001). Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *Jama*, 285(13), 1736-1745.
- ¹¹ Claviez, A., Tiemann, M., Lüders, H., Krams, M., Parwaresch, R., Schellong, G., & Dörffel, W. (2005). Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 23(18), 4048-4056.
- ¹² Chabay, P. A., Barros, M. H., Hassan, R., De Matteo, E., Rey, G., Carrico, M. K., ... & Preciado, M. V. (2008). Pediatric Hodgkin lymphoma in 2 South American series: a

distinctive epidemiologic pattern and lack of association of Epstein-Barr virus with clinical outcome. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 30(4), 285-291.

¹³ Sierrasesúmaga, L., & Antillón, F. (2006). *Tratado de oncología pediátrica*.

¹⁴ Poplack, D. G., & Pizzo, P. A. (2014). *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed: Lippincott-raven.

¹⁵ Harris, N. L., Jaffe, E. S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H. K., Vardiman, J., ... & Bloomfield, C. D. (2001). World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of clinical oncology*, 17(12), 3835-3849.

¹⁶ Poplack, D. G., & Pizzo, P. A. (2014). *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed: Lippincott-raven.

¹⁷ Claviez, A., Tiemann, M., Lüders, H., Krams, M., Parwaresch, R., Schellong, G., & Dörffel, W. (2005). Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*, 23(18), 4048-4056.

¹⁸ Hines-Thomas, M. R., Howard, S. C., Hudson, M. M., Krasin, M. J., Kaste, S. C., Shulkin, B. L., & Metzger, M. L. (2010). Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*, 95(10), 1691-1696.

¹⁹ Abramson, S. J., & Price, A. P. (2008). Imaging of pediatric lymphomas. *Radiologic Clinics of North America*, 46(2), 313-338.

²⁰ Toma, P., Granata, C., Rossi, A., & Garaventa, A. (2007). Multimodality Imaging of Hodgkin Disease and Non-Hodgkin Lymphomas in Children 1. *Radiographics*, 27(5), 1335-1354.

²¹ Lorsbach, R. B., Shay-Seymore, D., Moore, J., Banks, P. M., Hasserjian, R. P., Sandlund, J. T., & Behm, F. G. (2002). Clinicopathologic analysis of lymphoma occurring in children. *Blood*, 99(6), 1959-1964.

²² Jorgov, L., Montravers, F., Balogova, S., Ragu, C., Pacquement, H., Leblanc, T., ... & Talbot, J. N. (2016). Paediatric and adolescent Hodgkin lymphoma: information derived from diffuse organ uptake of 18 F-fluorodeoxyglucose on pre-treatment and on interim PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 43(7), 1220-1230.

²³ Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, D. W., & Tubiana, M. (2010). Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer research*, 31(11), 1860-1861.

-
- ²⁴ Smith, R. S., Chen, Q., Hudson, M. M., Link, M. P., Kun, L., Weinstein, H., ... & Donaldson, S. S. (2003). Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), 2026-2033.
- ²⁵ Smith, R. S., Chen, Q., Hudson, M. M., Link, M. P., Kun, L., Weinstein, H., ... & Donaldson, S. S. (2003). Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 21(10), 2026-2033.
- ²⁶ Schellong, G., Dörffel, W., Claviez, A., Körholz, D., Mann, G., Scheel-Walter, H. G., ... & Rühl, U. (2005). Salvage therapy of progressive and recurrent Hodgkin's disease: results from a multicenter study of the pediatric DAL/GPOH-HD study group. *Journal of clinical oncology*, 23(25), 6181-6189.
- ²⁷ Wolden, S. L., Chen, L., Kelly, K. M., Herzog, P., Gilchrist, G. S., Thomson, J., ... & Nachman, J. (2012). Long-term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3174-3180.
- ²⁸ Gordon, L. I., Hong, F., Fisher, R. I., Bartlett, N. L., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., ... & Advani, R. (2010). A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V+/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood*, 116(21), 415-415.
- ²⁹ Metzger, M. L., Weinstein, H. J., Hudson, M. M., Billett, A. L., Larsen, E. C., Friedmann, A., ... & Marcus, K. J. (2012). Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma. *JAMA*, 307(24), 2609-2616.
- ³⁰ Wolden, S. L., Chen, L., Kelly, K. M., Herzog, P., Gilchrist, G. S., Thomson, J., ... & Nachman, J. (2012). Long-term results of CCG 5942: A randomized comparison of chemotherapy with and without radiotherapy for children with Hodgkin's lymphoma—A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(26), 3174-3180.
- ³¹ Mauz-Körholz, C., Hasenclever, D., Dörffel, W., Ruschke, K., Pelz, T., Voigt, A., ... & Karlén, J. (2010). 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. *Journal of clinical oncology*, 28(23), 3680-3686.

-
- ³² Landman-Parker, J., Pacquement, H., Leblanc, T., Habrand, J. L., Terrier-Lacombe, M. J., Bertrand, Y., ... & Donadieu, J. (2000). Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy—results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. *Journal of Clinical Oncology*, 18(7), 1500-1507.
- ³³ Seth, R., DaS, R. R., PuRi, K., & Singh, P. (2015). Clinical Profile and Chemotherapy Response in Children with Hodgkin Lymphoma at a Tertiary Care Centre. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 9(11), SC25.
- ³⁴ Verón, D. A. (2013). Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. *Hematología: Volumen 17-Nº2*, 2(2), 159-168.
- ³⁵ Verón, D. A. (2013). Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. *Hematología: Volumen 17-Nº2*, 2(2), 159-168.
- ³⁶ Gordon, L. I., Hong, F., Fisher, R. I., Bartlett, N. L., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., ... & Advani, R. (2010). A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V+/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood*, 116(21), 415-415.
- ³⁷ Schwartz, C. L., Constine, L. S., Villaluna, D., London, W. B., Hutchison, R. E., Sposto, R., ... & Chauvenet, A. (2009). A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate-and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood*, 114(10), 2051-2059.
- ³⁸ Tebbi, C. K., London, W. B., Friedman, D., Villaluna, D., De Alarcon, P. A., Constine, L. S., ... & Schwartz, C. L. (2007). Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5), 493-500.
- ³⁹ Kelly, K. M., Sposto, R., Hutchinson, R., Massey, V., McCarten, K., Perkins, S., ... & Weiner, M. (2011). BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 117(9), 2596-2603.
- ⁴⁰ Gordon, L. I., Hong, F., Fisher, R. I., Bartlett, N. L., Connors, J. M., Gascoyne, R. D., ... & Advani, R. (2010). A Randomized Phase III Trial of ABVD Vs. Stanford V+/- Radiation Therapy In Locally Extensive and Advanced Stage Hodgkin's Lymphoma: An Intergroup

Study Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2496). *Blood*, 116(21), 415-415.

⁴¹ Kelly, K. M., Hodgson, D., Appel, B., Chen, L., Cole, P. D., Horton, T., & Keller, F. G. (2013). Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Hodgkin lymphoma. *Pediatric blood & cancer*, 60(6), 972-978.

⁴³ Verón, D. A. (2013). Linfoma de Hodgkin en pediatría: nuevos paradigmas. *Hematología: Volumen 17-Nº2*, 2(2), 159-168.

⁴⁴ Sierrasesúmaga, L., & Antillón, F. (2006). *Tratado de oncología pediátrica*.

⁴⁵ Harker Murray, P. D., Drachtman, R. A., Hodgson, D. C., Chauvenet, A. R., Kelly, K. M., & Cole, P. D. (2014). Stratification of treatment intensity in relapsed pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatric blood & cancer*, 61(4), 579-586.

⁴⁶ Lieskovsky, Y. E., Donaldson, S. S., Torres, M. A., Wong, R. M., Amylon, M. D., Link, M. P., & Agarwal, R. (2004). High-dose therapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for recurrent or refractory pediatric Hodgkin's disease: results and prognostic indices. *Journal of Clinical Oncology*, 22(22), 4532-4540.

ANEXOS

TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS SUBGRUPOS HISTOLÓGICOS DEL LINFOMA DE HODGKIN

Subgrupo Histológico	Diferencias patológicas	Diferencias inmunohistoquímicas	Epidemiología	Sitios afectados y características clínicas
Nodular con predominio de Linfocitos	Las células distintivas son el linfocito e histiocito (L&H) o célula "popcorn". Las células Reed – Sternberg son raras	Las células L&H son CD20 + y CD15- parecidas a los Linfocitos B	Más común en niños pequeños (33% son menores de 15 años) proporción alta en varones: mujeres(4:1)	Afecta una única región ganglionar
LINFOMA DE HODGKIN CLASICO				
Esclerosis nodular	Bandas de colágeno subdividen los ganglios linfáticos en nódulos que frecuentemente contienen una variante de las células de RS, llamadas células lacunares	Las células clásicas de RS son CD15+, CD30+, CD45- y en 12% de los casos CD20+	Subgrupo más común en adolescentes	Afecta ganglios supradiaphragmáticos. Tumor residual después del tratamiento es común
Celularidad mixta	Las células RS se encuentran con un fondo de abundantes células reactivas normales	Las células clásicas de RS son CD15+, CD30+ y en 8% CD20+	Más común en niños pequeños, hay implicación del VEB que en los otros subtipos	Se acompaña de síntomas B y afecta con más frecuencia los ganglios infradiaphragmáticos

Rico en linfocitos	Se reconocen las células de RS en un fondo rico en linfocitos	Las células clásicas de RS son CD15+ y CD30+	Se acompaña de síntomas B
Depleción o agotamiento de linfocitos	Es raro y se confunde con el Linfoma No Hodgkin en particular Linfoma anaplásico de células grandes. El agotamiento se refiere a las células de fondo en el fondo del tumor	Más común en pacientes con VIH	Muchas veces en estadio avanzado con múltiples

TABLA 2. SISTEMA DE CLASIFICACION DE ANN ARBOR CON MODIFICACIONES DE COTSWOLDS PARA LINFOMA DE HODGKIN

ESTADIO	
I	Afección de una sola región de ganglios linfáticos (I) o afección localizada de un solo órgano o sitio extralinfático (IE)
II	Afección de dos o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (II), o afección localizada de uno solo órgano o sitio extra linfático asociado y sus ganglios linfáticos regionales, con complicación de otras regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma o sin ella (IIE).
III	Afección de las regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma (III) que también puede estar acompañada de afección localizada de un órgano o sitio extra linfático (IIIE), afección del bazo (IIIS)
IV	Afección diseminada (multifocal) de uno o más órganos extra linfáticos con afección asociada de ganglios linfáticos o sin ella, o afección aislada de órgano extralinfático con afección ganglionar distante (no regional)
SINTOMAS	
A	Sin síntomas
B	Fiebre inexplicable con temperatura superior a 38 grados, diaforesis nocturna, pérdida de peso de más del 10% del peso corporal en los 6 meses previos al diagnóstico
MASA TUMORAL Y EXTENSION	

X	Tumor voluminoso cuando el ancho de la masa mediastinal es mayor que un tercio (33%) del diámetro máximo del tórax o un conglomerado de ganglios mide más de 10 cm en su máxima dimensión
E	Compromiso extraganglionar en los tejidos que se encuentran lejos de los agregados linfáticos principales

GRAFICA 1
Supervivencia Global

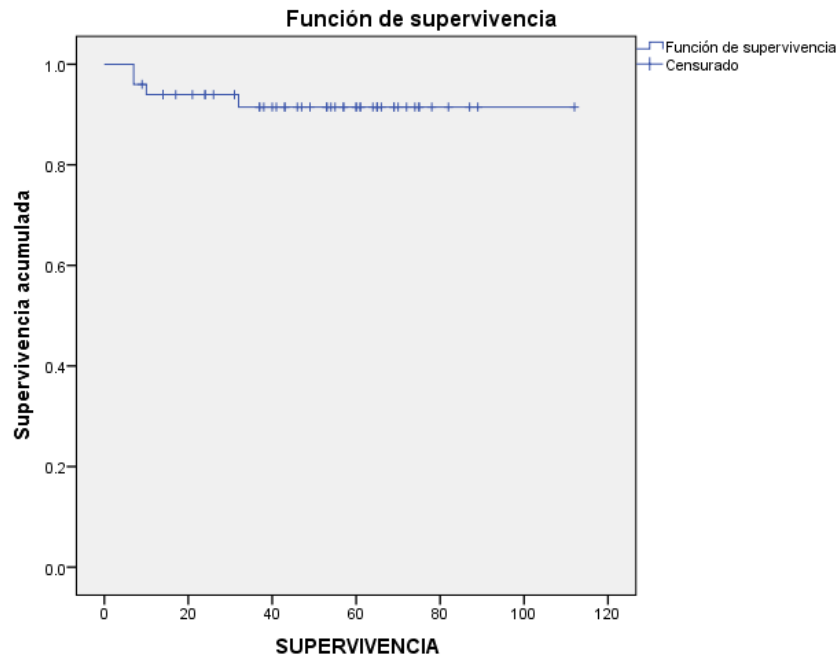


TABLA 3
Características generales de los pacientes estudiados

GÉNERO	N(%)
Femenino	37 (74%)
Masculino	13(26%)

GRAFICA 2

Gráfica de supervivencia en relación al sexo

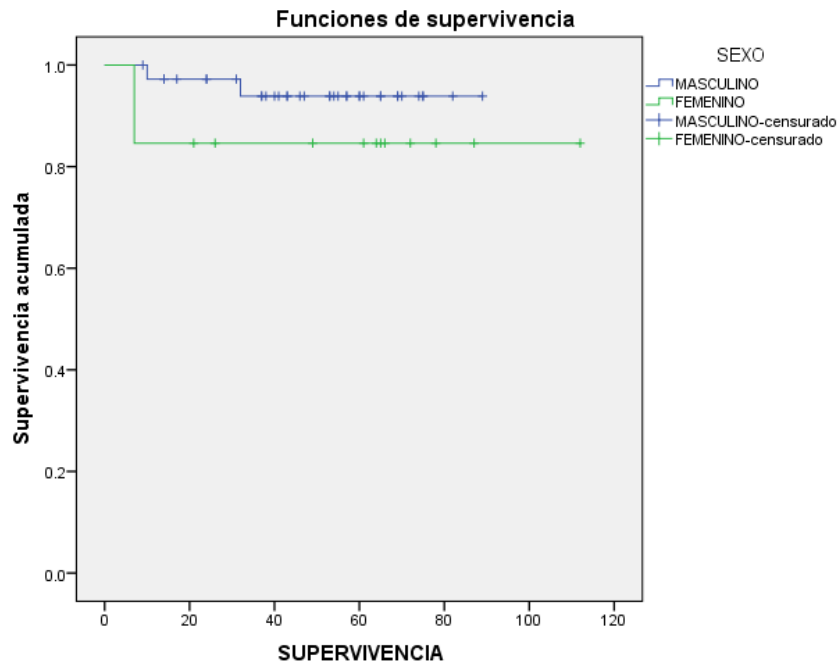


TABLA 4

Edad al diagnóstico

		Estadístico	Error estándar	
EDAD AL DIAGNOSTICO	Media	8.714	.5281	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7.652	
		Límite superior	9.776	
	Media recortada al 5%	8.672		
	Mediana	8.000		
	Varianza	13.667		
	Desviación estándar	3.6968		
	Mínimo	3.0		
	Máximo	15.0		
	Rango	12.0		
	Rango intercuartil	6.0		
	Asimetría	.404	.340	
	Curtosis	-1.000	.668	

GRÁFICA 3

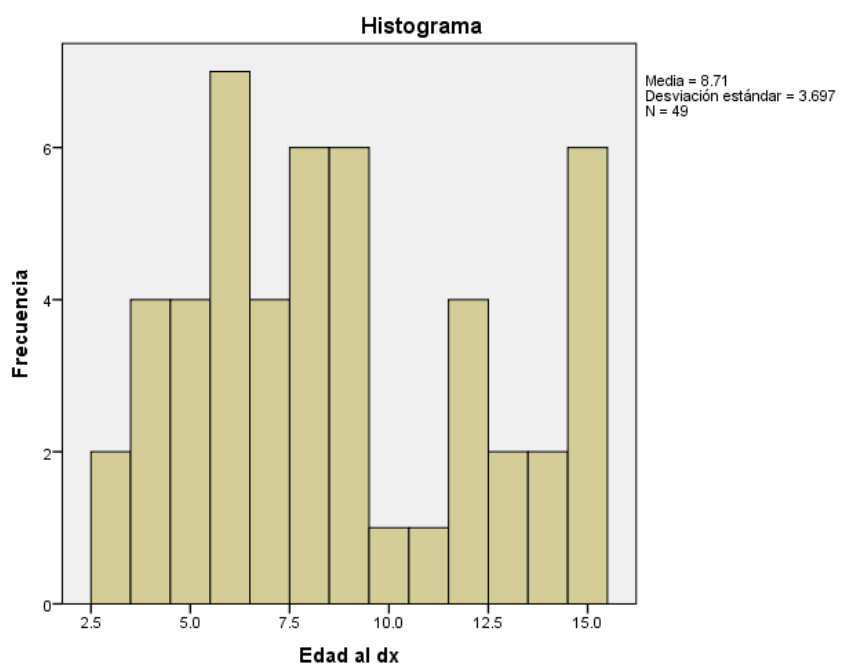


TABLA 5
Estadio clínico

ESTADIO	N(%)
II	10 (20%)
III	26 (52%)
IV	14 (28%)

GRÁFICA 4

Gráfica de supervivencia en relación con el estadio clínico

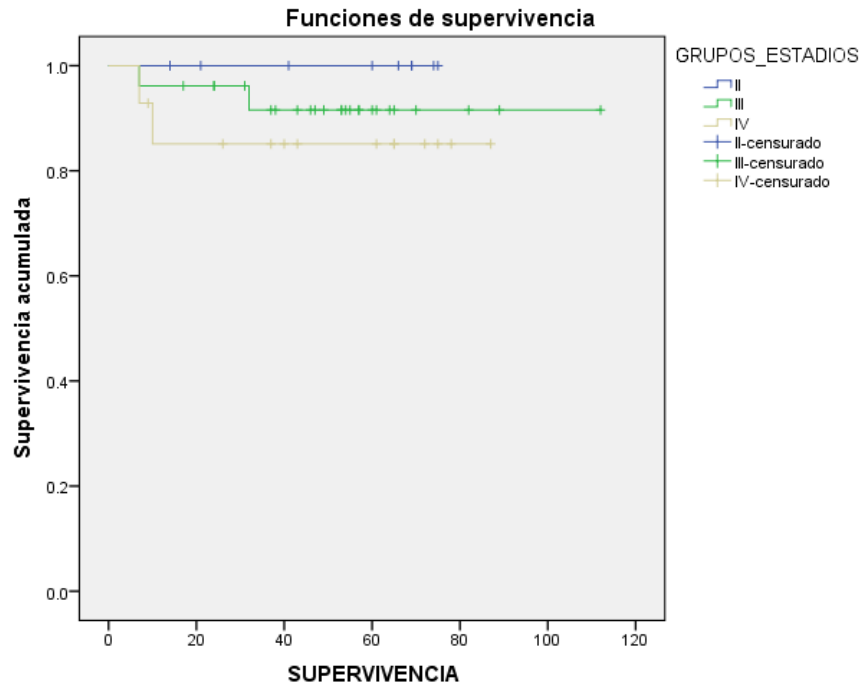


TABLA 6

Presencia de síntomas B

SÍNTOMAS B	N(%)
SI	29(58%)
NO	21 (42%)

GRÁFICA 5

Gráfica de supervivencia en relación a la presencia de síntomas B

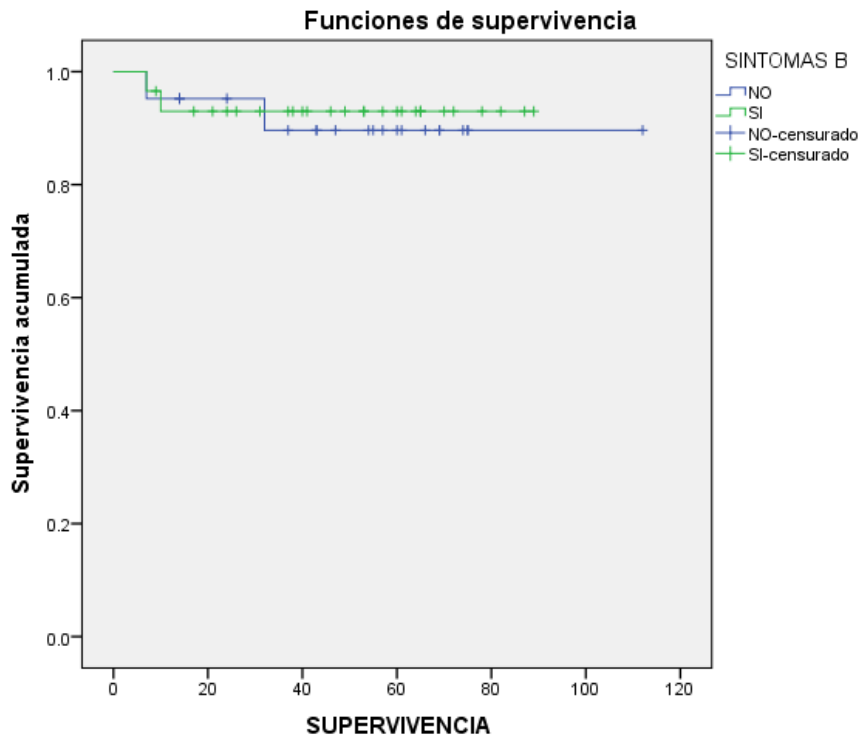


TABLA 7

Diagnóstico Histopatológico

HISTOPATOLOGIA	N(%)
Esclerosis Nodular	24 (48%)
Celularidad Mixta	20 (40%)
Predominio Linfocitario	3(6%)
Depleción Linfocitaria	1(2%)
No clasificable	2 (4%)

GRÁFICA 6
Supervivencia en relación al diagnóstico histopatológico

