



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA

SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRIA

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA.

PRESENTA:

DR. JORGE EUGENIO PEREZ HERNANDEZ

TUTOR:

DR. JOSE LUIS TORO CASTRO.

HEMATÓLOGO PEDIATRA.

GUADALAJARA, JALISCO, NOVIEMBRE DE 2016.



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.

1. INDICE GENERAL.

1. INDICE GENERAL.....	2
2. RESUMEN.....	3
3. MARCO TEÓRICO.....	4
4. JUSTIFICACION.....	13
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
6. OBJETIVOS.....	15
6.1 OBJETIVO GENERAL.....	15
6.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	15
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	16
7.2 LUGAR DONDE SE REALIZO EL ESTUDIO.....	16
7.3 UNIVERSO DE ESTUDIO.....	16
7.4 MUESTRA.....	16
7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	16
7.6 TIPO DE MUESTREO.....	16
7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	17
7.8 PROCESAMIENTO DE DATOS.....	17
7.9 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	18
7.9.1 VARIABLES DEPENDIENTES.....	18
7.9.2 VARIABLES INDEPENDIENTES.....	18
7.9.3 VARIABLES INTERVINIENTES.....	18
7.9.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	18
7.9.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	20
7.10 CRITERIOS DEL PROYECTO.....	21
7.10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
7.10.2 CRITERIOS DE NO INCLUSION.....	21
7.11 ANALISIS ESTADISTICO.....	21
7.12 ASPECTOS ETICOS.....	22
7.13 RECURSOS Y FINANCIAMIENTO.....	23
8. RESULTADOS.....	24
9. DISCUSIÓN.....	30
10. CONSCLUSIONES.....	32
11. ANEXOS.....	33
12. BIBLIOGRAFIA.....	36

2. RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La enfermedad de Hodgkin es caracterizada por un crecimiento progresivo de nódulos linfáticos, constituye la segunda causa de enfermedad hematológica maligna, únicamente superada por las Leucemias. De forma general la respuesta al tratamiento es adecuada cuando se realiza diagnóstico oportuno.

OBJETIVO. Determinar la tasa de supervivencia en pacientes tratados en nuestro centro con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012.

METODOLOGIA. Los pacientes en estudio se diagnosticaron antes de los 16 años de edad en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se observaron datos epidemiológicos como edad al diagnóstico, tipo histológico, etapa (extensión), tipo de tratamiento, respuesta y su evolución con seguimiento posterior al cese de quimioterapia. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS. Para el análisis de la información de estadística descriptiva calculando medidas de tendencia central como promedios y desviaciones estándar, para la estadística inferencial se utilizaron las pruebas de t student y chi cuadrada, en función del tipo de variable y la curva de distribución de los datos. Finalmente con la finalidad de evaluar la supervivencia, se utilizó la prueba de Kaplan-Meier y las comparaciones entre los porcentajes para los diferentes niveles de una variable mediante la prueba de Mantel-Haenszel. Para considerar una diferencia como estadísticamente significativa empleamos un valor de p menor a 0.05.

RESULTADOS. Se incluyeron un total de 22 pacientes dentro del estudio. Existió predominio en el sexo masculino sobre el femenino en una relación 2.6:1. La media de edad al diagnóstico fue de 11.2 ± 2.8 años. El predominio histológico fue de Linfoma clásico de Celularidad Mixta en 11 pacientes (50%). El 41% de los pacientes presentaron estadio III de la enfermedad, mientras que únicamente el 9% de los mismos en estadio I. La supervivencia global fue del 86% (IC 95%, 54.63-68.63) de los pacientes a 36 meses de seguimiento. La tasa de mortalidad fue del 14% de los pacientes. De acuerdo a la estadificación la supervivencia libre de evento fue del 100% para los pacientes con estadio II y II, mientras que para los estadios III y IV fue del 78% y 75% respectivamente.

CONCLUSIONES. En nuestra población la tasa de respuesta al tratamiento es alta para los estadios iniciales de la enfermedad mientras que disminuye significativamente para los estadios avanzados. Las tasas de respuesta comparadas con lo reportado por otros grupos es similar para estadios iniciales, mientras que es inferior para estadios avanzados de la enfermedad.

3. MARCO TEÓRICO.

La enfermedad de Hodgkin es caracterizada por un crecimiento progresivo de nódulos linfáticos, se considera con origen unicéntrico y cursa con un patrón predecible de extensión hacia nódulos contiguos (1).

Su etiología es desconocida, la incidencia es variable de 1-10 por cada 100,000 personas, representa el tercer grupo por incidencia en la edad infantil, por detrás de la leucemia y los tumores del sistema nervioso central (2). Supone cerca del 9% de las enfermedades malignas de la infancia; siendo la neoplasia más frecuente entre los 15 y 19 años de edad (3).

Es más frecuente en sexo masculino que en femenino con una relación 3:1, presenta una curva de incidencia con pico a los 15-35 años de edad y otro cerca de los 50 años de edad. La incidencia se incrementa entre familiares consanguíneos y hermanos de pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Existe variación en la incidencia según región geográfica, nivel socioeconómico y estado inmunológico. Se ha descrito asociación con enfermedades reumatológicas como LEG, Artritis reumatoide, ataxia telangiectasia, entre otras. (2)

La infección con virus Epstein-Barr ha sido asociada con Enfermedad de Hodgkin en estudios serológicos y epidemiológicos. Aquellos que utilizan reacción en cadena de polimerasa (PCR) muestran fragmentos de virus Epstein-Barr en las células Reed-Sternberg en el 58% de las muestras, más comúnmente en los tipos celularidad mixta y depleción linfocitaria. La identificación del virus sugiere un origen de células B de la enfermedad, sin embargo, las células Reed-Sternberg puede tener características de linfocitos T y células reticulares. Tal evidencia para el origen multilinaje de la célula puede explicar el planteamiento de que la célula Reed-Sternberg es un hibridoma resultante de la fusión de diferentes líneas celulares, causada por un virus u otro agente (4).

La Enfermedad de Hodgkin fue descrita por primera vez en 1832 por el médico inglés Thomas Hodgkin, quien presentó ante la Sociedad Médico-Quirúrgica de Londres el informe sobre “la apariencia mórbida de las glándulas absorbentes y el bazo”, acompañado de láminas que mostraban las características macroscópicas de la entidad (5). Posteriormente se describieron las características de las células malignas por Sternberg y Reed en 1898 y 1902 respectivamente.

En 1947 Jackson y Parker realizaron la primera clasificación histopatológica que incluyó 3 grupos bien definidos: paragranulomas, granulomas y sarcomas. En 1966 se aprobó una nueva clasificación que definió 5 grupos: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocítica y no clasificados.

La OMS (6) distingue 2 tipos de Linfoma de Hodgkin (LH) con características clínicas y biológicas distintas: El LH clásico y el LH nodular de predominio linfocítico (Tabla I).

Ambos tipos de LH se caracterizan histológicamente por presentar acúmulos celulares formados en el 99% por células reactivas no malignas: linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, histiocitos y células plasmáticas. El 1-2% restante son células malignas que definen la enfermedad (7).

Tabla I. Clasificación del linfoma de Hodgkin
Linfoma de Hodgkin clásico (90-95% de los casos)
• Esclerosis nodular
– 70-80% en adolescentes
– 40-50% en menores de 10 años
• Celularidad mixta
– 10-15% en adolescentes
– 30-35% en menores
• Depleción linfocítica (poco frecuente en pediatría)
• Rico en linfocitos (poco frecuente en pediatría)
Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (5-10% de los casos)

El LH de predominio linfocítico es poco frecuente, menos del 10% de los casos y se presenta en mayor frecuencia en varones con formas localizadas. El marcador celular característico es el antígeno de superficie CD20. Las células malignas se denominan células histiocíticas y linfocíticas y presentan morfología que recuerda a las palomitas de maíz.

En el caso del LH clásico, se denominan células de Hodgkin cuando son mononucleares, células de Reed-Sternberg cuando son multinucleares o, conjuntamente, células de Hodgkin Red-Sternberg. Los antígenos de superficie CD 30, CD 15 marcan las células de Reed-Sternberg (7).

La escasez de células malignas en el LH ha hecho muy difícil discernir su origen. Mediante técnicas de microdissección celular se ha conseguido aislarlas y la evidencia señala que se trata de células clonales de estirpe linfocitaria B.

En el caso de la variante nodular, las células derivan de linfocitos B del centro germinal o de los estadios post centro germinal, expresan marcadores de linaje B y conservan alguna capacidad de reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas.

Las células malignas del LH clásico, también proceden de linfocitos B del centro germinal, pero presentan ciertas mutaciones que impiden la codificación de los reordenamientos de la región variable del gen de las inmunoglobulinas. En condiciones normales, estas mutaciones deberían desencadenar apoptosis, por mecanismos aún no conocidos, las células de Reed-sternberg escapan a éste proceso (1).

Recientemente, se está dando la mayor importancia al microambiente que rodea las células tumorales en el LH. Se sospecha que las células no neoplásicas juegan un papel muy importante en el desarrollo y el mantenimiento del tumor mediante la liberación masiva de citosinas, e incluso que pudieran tener importancia pronóstica y ser la diana para nuevos tratamientos (7).

La asociación del virus Epstein Barr (VEB) con el LH se conoce desde hace tiempo, el genoma del virus se encuentra en las células de Reed-Sternberg en un 25-50% de los casos en los países desarrollados. En un mismo paciente, todas las células se infectan por la misma cepa del virus, incluso en caso de recaída.

Las células infectadas expresan los antígenos del VEB según el patrón de infección latente tipo II; expresan la proteína latente de membrana tipo 1 y 2^a y el antígeno nuclear 1; pero no expresan el antígeno nuclear 2, el antígeno de la cápside ni el antígeno precoz (4).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El linfoma de hodgkin se presenta clínicamente como linfadenopatías en más del 90% de los pacientes, rara vez son dolorosos. Los ganglios cervicales se implican en el 60-80% de los casos, asociados con adenopatías mediastinales.

La región axilar e inguinal frecuentemente se encuentra afectada. Menos del 3% de las adenopatías son infradiafragmáticas.

La masa de ganglios linfáticos palpables es definida como un único conglomerado en cada región nodal y se mide en centímetros. Una masa mayor a 10 cm se considera masiva (“bulky”).

Las adenopatías mediastinales se presentan en el 60% de los casos y pueden ser: prevasculares, paratraqueales o de mediastino posterior. Para considerarse masiva, debe ser igual o mayor que un tercio del diámetro transversal interno del tórax a nivel del espacio T5-T6 en una radiografía posteroanterior del tórax, la cual deberá realizarse en máxima inspiración y a 2 metros de distancia. Clínicamente presentan tos persistente no productiva o síndrome de vena cava superior (incremento de volumen del sistema vascular del cuello, disnea, disfagia, ronquera).

Se puede observar esplenomegalia en el 26% de los casos, y como único sitio de enfermedad subdiafragmática, en la mayoría de los pacientes.

Las manifestaciones sistémicas pueden ser fiebre intermitente, anorexia, fatiga, sudoración nocturna, náuseas y pérdida de peso. Los síntomas B son fiebre intermitente, pérdida de peso y sudoración nocturna.

La enfermedad pulmonar se manifiesta por lesiones pulmonares contiguas, enfermedad peribroncovascular, infiltración subpleural, afectación intraparenquimatosa. Ocurre por infiltración de nódulos mediastinales y se presenta en menos del 15% de los pacientes.

Pueden observarse alteraciones neurológicas como manifestación tardía, con afectación de nervios espinales, manifestaciones intracraneales con signos y síntomas de hipertensión intracraneal o con hemiparesia, convulsiones focales, etc.

La médula ósea se afecta en menos del 5% de los casos, con anemia, neutropenia o trombocitopenia, es necesario realizar aspirado de médula ósea para determinar infiltración al momento del diagnóstico para una correcta estadificación.

Otras alteraciones menos frecuentes pueden observarse a nivel hepático, renal, en fases más avanzadas de la enfermedad (8).

CARACTERÍSTICAS DE LABORATORIO.

En la citometría hemática puede observarse anemia normocítica, normocrómica, neutrofilia, eosinofilia, linfocitopenia en enfermedad avanzada. La médula ósea generalmente se encuentra normal.

En los hallazgos bioquímicos, la elevación de niveles séricos de cobre es indicativa de enfermedad activa, niveles elevados de ferritina y disminución de niveles de transferrina se asocian a estadios avanzados de la enfermedad, velocidad de sedimentación globular elevada también es indicativa de actividad de la enfermedad. Puede existir elevación de niveles de fibrinógeno, haptoglobina y fosfatasa alcalina, que además puede indicar afectación hepática (1).

DIAGNÓSTICO.

Se debe tener en cuenta antecedentes previos, infecciones, vacunaciones, antecedentes familiares de cáncer. La exploración física debe incluir estado nutricional, caracterización de adenopatías, visceromegalias, búsqueda de signos de compresión de vena cava. Los exámenes complementarios deben incluir citometría hemática, química sanguínea, enzimas hepáticas, velocidad de sedimentación globular y cupremia.

Para el diagnóstico la biopsia por punción y aspiración con aguja fina no es suficiente dada la escasez de células malignas. La biopsia de una adenopatía completa facilitará el trabajo del patólogo, que debe diferenciar con certeza el LH clásico del nodular de predominio linfocítico, puesto que el tratamiento es distinto.

La biopsia se debe realizar de la adenopatía más accesible. En caso de masa mediastínica voluminosa acompañada de síntomas de compromiso respiratorio se debe posponer la biopsia. Se recomienda iniciar tratamiento empírico con corticoides hasta poder llevar a cabo una sedación con seguridad.

El diagnóstico se completa con el estudio de extensión de la enfermedad, que nos permitirá clasificarla según los estadios de Ann-Arbor modificados por Cotswolds. (Tabla II)

Los estudios de imagen incluyen radiografía de tórax, TAC o RMN de cuello, tórax, abdomen y pelvis. En la actualidad se emplea la tomografía por emisión de positrones (PET), que permite un examen global del organismo del paciente, proporcionando datos sobre actividad metabólica de cada región afectada. Estos datos permiten, desde dirigir la biopsia a las adenopatías más afectadas, hasta

clasificar mejor el estado del paciente, y recientemente, valorar respuesta al tratamiento (9).

La médula ósea se valorará mediante biopsia o aspirado, únicamente en casos con síntomas B o estadios III y IV.

Tabla II. Clasificación de Ann-Arbor modificada por Cotswolds
Estadio
I. Afectación de una única región ganglionar
II. Afectación de 2 o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma
III. Afectación ganglionar a ambos lados del diafragma
IV. Afectación extranodal que no sea "E"
Anotaciones a la definición de estadio
A. Ausencia de síntomas B
B. Síntomas B presentes
– Pérdida de peso inexplicable >10% en 6 meses
– Fiebre >38°C inexplicable, persistente o recurrente
– Sudoración nocturna masiva
E. Afectación extranodal por contigüidad

TRATAMIENTO.

El tratamiento en LH pediátrico usualmente consiste en tratamiento combinado que consiste en quimioterapia y bajas dosis de radioterapia de campo afectado (20-25 Gy). La quimioterapia estándar es de seis ciclos de esquemas ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) ó MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona), o derivados de ambos regímenes (10).

La observación original de que el Linfoma de Hodgkin puede ser erradicado por quimioterapia a base de 4 fármacos, régimen MOPP, fue seguida por 3 décadas de experimentación con diferentes regímenes citotóxicos. La combinación ABVD fue demostrada por Bonnadonna en la década de 1970, con una mejoría significativa con mejor control de la enfermedad y menor toxicidad a largo plazo. Posteriores investigaciones que utilizaron alternativas multiagentes, híbridos, variaciones en dosis-intensidad, y regímenes mieloablativos fallaron en mejorar los resultados, a pesar de su fundamento teórico basado en modelos matemáticos de curvas de crecimiento tumoral.

La única aparente excepción fue el régimen que incluye bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbacin y prednisolona (BEACOPP) por el grupo de estudio alemán, que mostró superior control de la enfermedad y sobrevida global comparado con un régimen alternativo de ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona (COPP) y ABVD (11).

Estudios subsecuentes han mostrado que los resultados, del régimen BEACOPP, son mejores en el control inicial del tumor que el esquema ABVD, pero ha sido difícil de demostrar beneficio en relación a la tasa de sobrevida global, principalmente debido a que una terapia de segunda línea para una minoría de pacientes que recibieron ABVD, frecuentemente es exitosa, mientras que una terapia de salvamento posterior a la falla de BEACOPP es menos segura y la mortalidad relacionada al tratamiento es mayor. Una meta-análisis reciente sugiere algún beneficio en la tasa supervivencia (cerca del 7% a 5 años) después del tratamiento inicial con BEACOPP (12).

El mayor impedimento para el uso de régimen BEACOPP para todos los pacientes es su toxicidad, presentando mielosupresión severa, mielodisplasia secundaria o leucemia aguda (13). La administración de factor de crecimiento celular es necesario con cada ciclo de quimioterapia, elevando los costos del tratamiento. Por otro lado, el tratamiento con ABVD es mucho menos tóxico, la mayoría de los pacientes no presentan infertilidad y no desarrollan segundas neoplasias, otro aspecto importante es que la intensidad de la dosis puede ser mantenida. Sin embargo, el tratamiento con bleomicina se asocia con incremento del riesgo de fibrosis pulmonar y pneumonitis química (14).

El tratamiento para niños y adolescentes con LH debe ser adaptado según el riesgo y las características presentadas al momento del diagnóstico (1). Los parámetros considerados en la evaluación del riesgo incluyen:

- Presencia de síntomas B
- Masa mediastinal o conglomerado masivo periférico.
- Extensión extranodal de la enfermedad a estructuras contiguas.
- Número de regiones nodales afectadas.
- Estadificación de Ann Arbor

Bajo riesgo. Se define como afectación nodal localizada (estadios I y II) sin síntomas B o conglomerado masivo.

Riesgo intermedio. Enfermedad localizada (estadios IA y IIA), que tienen una o más características desfavorables y pacientes con estadio IIIA. Los criterios de presentación clínica desfavorable son:

- Presencia de síntomas B
- Linfadenopatía masiva.
- Linfadenopatía hiliar.
- Afectación de 3 ó más regiones nodales.
- Extensión extranodal a estructuras contiguas.

Alto riesgo. Enfermedad en estadio avanzado (estadios IIIB y IV).

Los pacientes con bajo riesgo son tratados únicamente con quimioterapia, en general 4 ciclos del régimen ABVD sin radioterapia constituye una terapéutica efectiva para este grupo de pacientes.

Los pacientes con riesgo intermedio y alto riesgo reciben el mismo esquema de tratamiento con las mismas dosis, sólo que el número de ciclos es de 6 y la mayoría de los grupos apoyan aplicación de radioterapia a dosis bajas posterior al término de la quimioterapia. (TABLA III).

FARMACO	DOSIS	VIA	DIAS
Doxorrubicina	25 mg/m ²	IV	1,15
Bleomicina	10 U/m ²	IV	1,15
Vinblastina	6 mg/m ²	IV	1,15
Dacarbazina	375 mg/m ²	IV	1,15

TABLA III. Esquema de tratamiento ABVD.

En linfoma de Hodgkin avanzado, la radioterapia de consolidación ha sido usada de forma convencional para pacientes con conglomerado masivo o con masa residual al final de la quimioterapia inicial. Un estudio en Reino Unido mostró que la omisión electiva de la terapia de consolidación posterior a quimioterapia se asoció a sobrevida inferior, a pesar de que el grupo radiado presentaba estadios más avanzados de enfermedad y menores respuestas completas, lo que indica que la imagenología convencional es inadecuada para seleccionar aquellos pacientes que no necesitan más tratamiento (15).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

Actualmente el uso de PET-SCAN para estadificación y respuesta al tratamiento constituye la forma más adecuada para direccionar estrategias terapéuticas en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, el tratamiento enfatiza disminución de la toxicidad y efectos tardíos preservando las altas tasas de curación, sin embargo, sólo está disponible en países desarrollados.

Las imágenes requieren interpretación visual, la cual es subjetiva y con gran variabilidad entre los diferentes observadores, recientemente la escala de 5 puntos de Deauville es ampliamente utilizada como evaluación estándar, toma captación de bazo, mediastino y tumor residual para respuesta temprana. Por lo tanto una respuesta metabólica completa de PET-SCAN para evaluar la respuesta temprana usando regímenes de tratamiento intensivos se define como Deauville 1-3. Puntuación de 3 o mayor es considerada positiva debido a que indica tumor residual posterior a la quimioterapia (16).

La asociación de Hematología y Oncología Pediátrica de Centroamérica (AHOPCA) evalúa en las categorías respuesta completa, respuesta parcial, no respuesta y progresión de la enfermedad mediante el uso de TAC contrastada, estableciendo los siguientes criterios (17):

Respuesta Completa. Desaparición completa de todas las manifestaciones presentes al diagnóstico.

Respuesta parcial. Desaparición de todos los síntomas constitucionales y disminución $\geq 50\%$ de la suma del producto de 2 diámetros perpendiculares de todas las lesiones presentes al momento del diagnóstico y no aparición de nuevas lesiones.

No respuesta. No cambios o $<50\%$ de disminución en el producto de 2 diámetros perpendiculares de cualquier lesión presente al diagnóstico sin aparición de nuevas lesiones.

Progresión de la enfermedad. Incremento en $>50\%$ del producto de dos diámetros perpendiculares de cualquier lesión o aparición de nuevas lesiones.

Los diferentes grupos colaborativos a nivel mundial reportan tasas de supervivencia global a 5 años superior a 90%, con supervivencia libre de enfermedad en el mismo periodo mayor al 85% (18).

En nuestro centro, dada la experiencia del grupo de hematólogos, se utiliza esquema de quimioterapia ABVD estableciendo el número de ciclos de acuerdo a estadificación inicial, con o sin radioterapia de consolidación.

4. JUSTIFICACIÓN

MAGNITUD. El diagnóstico de Linfoma de Hodgkin constituye la 2ª enfermedad hematológica maligna únicamente detrás de las Leucemias Agudas. Los pacientes han recibido varios esquemas de tratamiento sin que hasta el momento se cuente con análisis estadístico en cuanto a tasa de respuesta, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad.

TRASCENDENCIA. La Enfermedad de Hodgkin es una de las enfermedades malignas con mejor pronóstico a nivel mundial, con tasa de curación alrededor del 90%. En nuestro centro hospitalario se atiende a gran cantidad de pacientes con ésta patología sin contar hasta el momento con datos estadísticos de supervivencia. Por lo tanto, consideramos la necesidad de realizar este análisis con el propósito de generar información necesaria sobre el esquema de tratamiento utilizado y sus resultados, y así redireccionar o consolidar la pauta terapéutica en aquellos pacientes que se requiera.

FACTIBILIDAD. El presente proyecto tiene alta factibilidad, pues el servicio de Hematología de nuestro hospital concentra la gran mayoría de los pacientes con enfermedades hematológicas malignas del occidente del país, de la misma manera, lleva seguimiento a los pacientes tratados con cese de quimioterapia por más de 5 años y se cuenta con registro de las intervenciones realizadas durante el tratamiento.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Nuestro hospital es un centro de referencia del occidente del país, con gran número de pacientes diagnosticados con enfermedades hematológicas malignas, entre ellas el linfoma de Hodgkin. Hasta el momento no se cuenta con registros estadísticos del pronóstico de los pacientes tratados en nuestro hospital, es por eso que nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la tasa de supervivencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente?

6. OBJETIVOS.

6.1 OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la tasa de supervivencia a 5 años en pacientes tratados en nuestro centro con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2012.

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir aspectos demográficos en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin.
- Evaluar la respuesta al tratamiento posterior al término del mismo según estadio al momento del diagnóstico.
- Establecer la sobrevida global y tasa de sobrevida libre de eventos en los pacientes tratados en nuestro centro.

7. MATERIAL Y MÉTODOS.

Los pacientes en estudio fueron diagnosticados antes de los 16 años de edad, se llenó una hoja de recolección de datos con edad al diagnóstico, tipo histológico, etapa (extensión), tipo de tratamiento, respuesta y su evolución con seguimiento a posterior al cese de quimioterapia. Se utilizaron los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud del 2008 según el tipo histológico.

7.1 DISEÑO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio descriptivo.

7.2 LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO.

La presente investigación se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

7.3 UNIVERSO.

Pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Linfoma.

7.4 MUESTRA.

Pacientes menores a 16 años con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin establecido entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

7.5 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

No se requiere cálculo de tamaño muestral pues se realizó un censo donde se incluyeron todos los pacientes diagnosticados en el periodo mencionado.

7.6 TIPO DE MUESTREO

No probabilístico, de casos consecutivos.

7.7 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin tratados en la UMAE hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, incluyendo aquellos que contaron con los criterios de inclusión del estudio. No se requirió consentimiento bajo información pues sólo se recolectó información de los expedientes, no se realizó intervención sobre los pacientes. Se llenó una hoja de recolección de datos con variables demográficas, histopatológicas, clínicas y terapéuticas. La información obtenida fue analizada estadísticamente y los resultados se representados de forma gráfica.

7.8 PROCESAMIENTO DE DATOS.

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS.

7.9 VARIABLES DEL ESTUDIO.

7.9.1 VARIABLES DEPENDIENTES

- SUPERVIVENCIA GLOBAL
- SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD
- RESPUESTA AL TRATAMIENTO

7.9.2 VARIABLES INDEPENDIENTES

- CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA
- ESTADIFICACIÓN
- TRATAMIENTO UTILIZADO

7.9.3 VARIABLES INTEVINIENTES

- EDAD
- SEXO

7.9.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Supervivencia global. Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años del diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin.

Supervivencia libre de enfermedad. Periodo que transcurre después de terminar el tratamiento durante el cual el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad.

Respuesta al tratamiento: Será evaluada en las categorías respuesta completa, respuesta parcial, no respuesta, progresión de la enfermedad, abandono y pérdida de seguimiento, posterior al término del tratamiento.

Respuesta Completa. Desaparición completa de todas las manifestaciones presentes al diagnóstico.

Respuesta parcial. Desaparición de todos los síntomas constitucionales y disminución $\geq 50\%$ de la suma del producto de 2 diámetros perpendiculares de todas las lesiones presentes al momento del diagnóstico y no aparición de nuevas lesiones.

No respuesta. No cambios o <50% de disminución en el producto de 2 diámetros perpendiculares de cualquier lesión presente al diagnóstico sin aparición de nuevas lesiones.

Progresión de la enfermedad. Incremento en >50% del producto de dos diámetros perpendiculares de cualquier lesión o aparición de nuevas lesiones.

Tiempo de Seguimiento: periodo de tiempo desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de última consulta en el centro hospitalario.

Pérdida de Seguimiento. Ausencia del paciente al centro por 2 o más meses consecutivos después de completado el tratamiento.

Abandono. Ausencia de tratamiento en el centro por > de 2 meses consecutivos. La fecha de abandono será tomada como la última vez que se tuvo contacto con el paciente.

Edad: número de años cumplidos al momento del diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin.

Sexo: Género según caracteres sexuales primarios. Masculino o femenino.

Clasificación Histológica: Se utilizará la escala de la OMS en Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico y Linfoma Clásico, el último con los subtipos: Esclerosis nodular, Celularidad mixta, Depleción linfocítica y Rico en linfocitos, de acuerdo al reporte por el servicio de patología.

Estadificación: Se establecerá en base a la extensión de la enfermedad utilizando la clasificación de Ann Arbor modificada por Costwolds, integra los Estadios I, II, III y IV, la presencia de sintomatología B, y afectación extranodal por contigüidad.

Tratamiento: Esquema de tratamiento utilizado y número de ciclos del mismo.

7.9.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	DEFINICION	ESCALA	ESTADISTICO	INDICADOR
EDAD	INTERVINIENTE	NÚMERO DE AÑOS CUMPLIDOS.	CUANTITATIVA DISCRETA	MEDIA	NÚMERO DE AÑOS.
SEXO	INTERVINIENTE	GÉNERO SEGÚN CARACTERES SEXUALES.	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	PORCENTAJE	MASCULINO, FEMENINO
SUPERVIVENCIA GLOBAL	DEPENDIENTE.	PACIENTES VIVOS DESPUÉS DE 5 AÑOS	CUANTITATIVA CONTINUA	MEDIA	MESES
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	DEPENDIENTE.	PERIODO SIN SÍNTOMAS DESPUES DE FINALIZAR EL TRATAMIENTO.	CUANTITATIVA CONTINUA	MEDIA.	MESES
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.	DEPENDIENTE.	MODIFICACIÓN DE LA SINTOMATOLOGÍA POSTERIOR AL TRATAMIENTO.	CUALITATIVA NOMINAL	PORCENTAJE.	RESPUESTA COMPLETA, RESPUESTA PARCIAL, NO RESPUESTA, PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD
CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA	INDEPENDIENTE	ESCALA DE CLASIFICACIÓN DE LA OMS SEGÚN REPORTE DEL SERVICIO DE PATOLOGÍA	CUALITATIVA NOMINAL	PORCENTAJE	LH NODULAR PREDOMINIO LINFOCITARIO.LH CLASICO (Esclerosis nodular, Celularidad mixta, Depleción linfocítica y Rico en linfocitos, de acuerdo a reporte por el servicio de patología.)
ESTADIFICACIÓN	INDEPENDIENTE	GRADO DE EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD SEGÚN CLASIFICACIÓN DE ANN ARBOR	CUALITATIVA ORDINAL	PORCENTAJE	ESTADIO I,II,III,IV, SINTOMATOLOGÍA B, EXTENSIÓN EXTRANODAL.
TRATAMIENTO INICIADO	INDEPENDIENTE	ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADO	CUALITATIVA NOMINAL	PORCENTAJE.	ABVD, COPP, BEACOPP
NUMERO DE CICLOS DE QUIMIOTERAPIA	INDEPENDIENTE	CANTIDAD TOTAL DE CICLOS RECIBIDOS	CUANTITATIVA DISCRETA	MEDIA	NUMERO DE CICLOS COMPLETOS RECIBIDOS
RADIOTERAPIA	INTERVINIENTE	UTILIZACIÓN DE RADIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO	CUALITATIVA NOMINAL DICOTÓMICA	PORCENTAJE	SI, NO

7.10 CRITERIOS DEL PROYECTO.

7.10.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Todos los pacientes en edad pediátrica con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin realizado entre enero de 2008 y diciembre de 2012 en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO.
- Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin con tratamiento y seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica.

7.10.2 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico de Hodgkin con pérdida de seguimiento por el servicio de Hematología Pediátrica antes de completar el esquema de tratamiento.
- Pacientes que abandonaron el tratamiento.
- Pacientes sin datos completos en el expediente clínico.

7.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS. Para el análisis de la información utilizamos estadística descriptiva calculando medidas de tendencia central como promedios y desviaciones estándar, para la estadística inferencial utilizamos pruebas de t student y chi cuadrada, en función del tipo de variable y la curva de distribución de los datos. Finalmente, con la finalidad de evaluar la supervivencia se realizó utilizando la prueba de Kaplan-Meier y las comparaciones entre los porcentajes para los diferentes niveles de una variable mediante la prueba de Mantel-Haenszel. Para considerar una diferencia como estadísticamente significativa empleamos un valor de p menor a 0.05.

7.12 ASPECTOS ÉTICOS.

El trabajo de investigación que se llevó a cabo, se sujetó a la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, en relación a aspectos éticos de investigación en seres humanos, apegándose a los artículos 13,14,16,17,18 y 23 entre otros. Dicha ley considera nuestra investigación como tipo I, sin riesgo, en la cual no se realizó ninguna intervención ni interacción directa con los pacientes, únicamente recolección de información en expedientes clínicos. Debido a lo expresado anteriormente, la presente investigación no requiere de consentimiento bajo información. Se pueden dar las especificaciones siguientes:

- a) Confidencialidad. Los datos obtenidos de los participantes fueron utilizados única y exclusivamente para la realización de la presente investigación, asegurando que los pacientes no podrán ser identificados en las presentaciones o publicaciones que deriven el estudio y que los datos respecto a su privacidad serán tratados en una forma confidencial.
- b) Anonimato. Durante la información, así como durante la realización del proyecto de investigación, se respetó en todo momento la privacidad de los participantes, sin revelar los datos de identificación a ninguna persona ajena al proyecto.
- c) El trabajo de investigación fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética Institucional en Salud.

7.13 RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

- a) Recursos Humanos. El tesista, médico residente el hospital y el investigador principal.

- b) Recursos Materiales. Equipo de cómputo y base de datos de la biblioteca del Instituto. Equipo de cómputo personal, dispositivos USB, impresora, copias de hojas de recolección de datos, lápices, hojas, borradores. Programa estadístico.

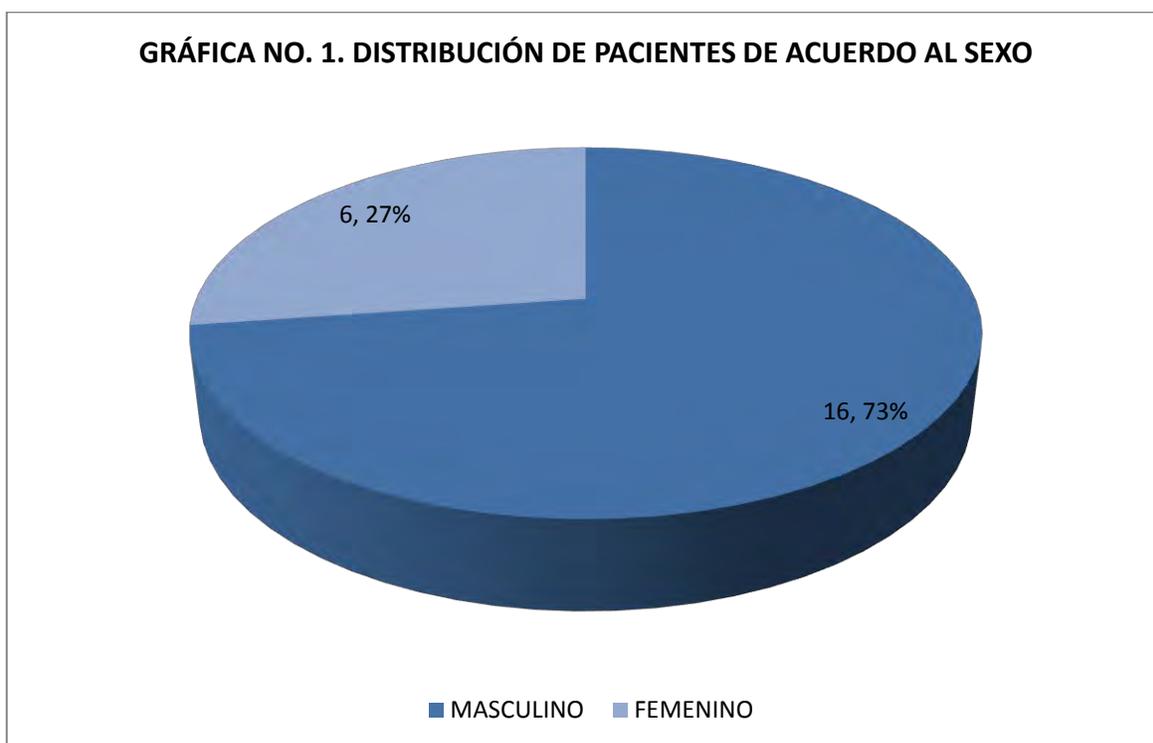
- c) Financiamiento. Los gastos derivados de la investigación quedaron a cargo en su totalidad por el investigador principal y tesista, sin generar costos para la institución donde se realizó. No se requiere de recursos adicionales.

8. RESULTADOS.

Dentro de la base de datos del hospital se encontraron un total de 28 pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012. Se incluyeron 22 pacientes dentro de la investigación.

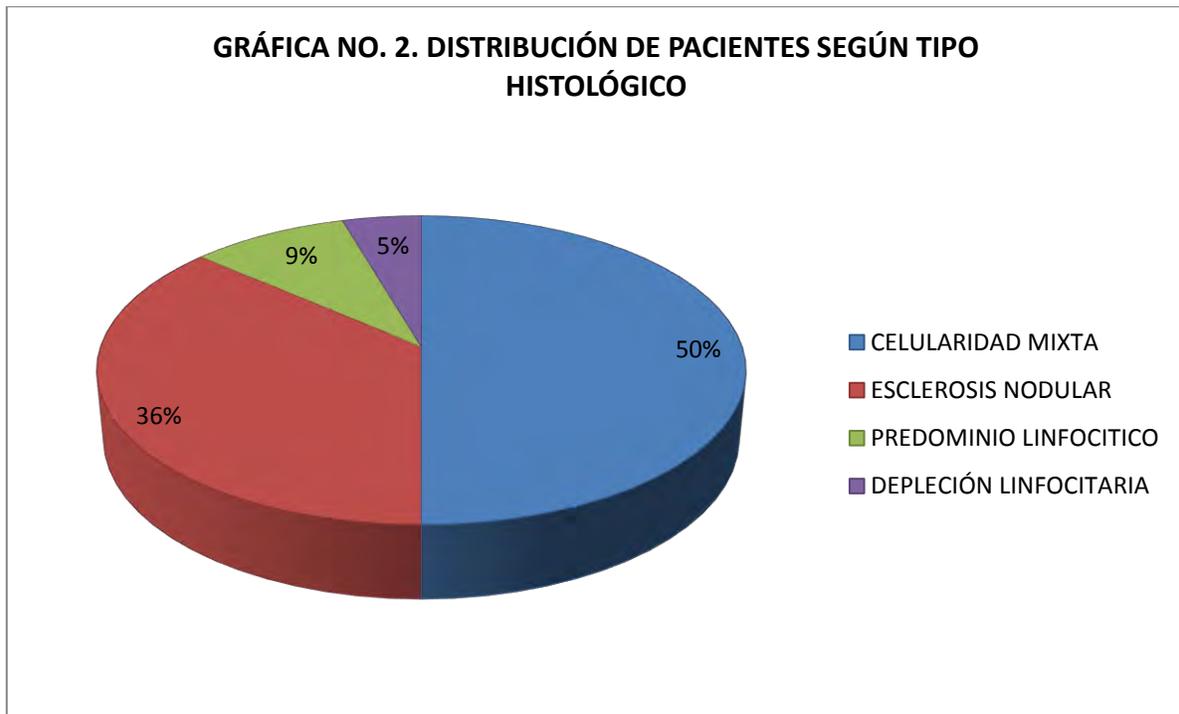
De los 6 pacientes no incluidos 4 no contaban con datos suficientes en los expedientes clínico y electrónico, 1 de ellos no continuó seguimiento en nuestro centro por cumplir mayoría de edad y el paciente restante abandonó el tratamiento antes de concluirlo.

Los pacientes estudiados pertenecían al sexo masculino en el 73% y al sexo femenino en el 27%, con 16 y 6 pacientes respectivamente, con una relación entre sexo masculino y femenino de 2,6:1



La edad al diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin osciló entre 5 y 15 años, con una media de 11.2 ± 2.8 años. La mayor parte de la población estudiada se encontraba entre 12 y 15 años de edad en el 54% de los casos.

De acuerdo a la clasificación histológica, encontramos una mayor proporción de pacientes con Enfermedad de Hodgkin Clásico, siendo más frecuente el subtipo Celularidad mixta en 11 pacientes que representan el 50%, seguido de Esclerosis Nodular en el 36%, y depleción linfocitaria en el 4.5% de los casos. La Enfermedad de Hodgkin Nodular de Predominio linfocítico se encontró en 2 pacientes (9%).

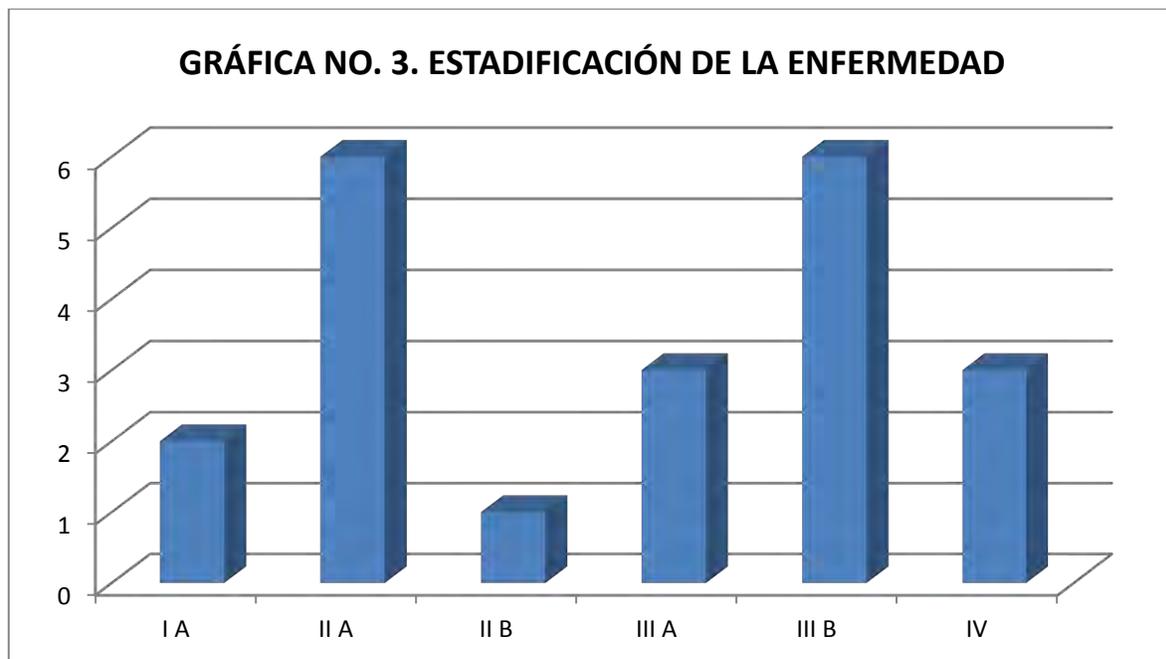


La siguiente tabla nos muestra la estadificación de los pacientes de acuerdo a la extensión de la enfermedad, mediante utilización de clasificación Ann Arbor al momento del diagnóstico.

ESTADIFICACIÓN	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
I	2	9%
II	7	32%
III	9	41%
IV	4	18%
TOTAL	22	100%

TABLA NO. 1. Estadificación de la enfermedad de Hodgkin al momento del diagnóstico.

El gráfico que se observa a continuación muestra la estadificación de la enfermedad en relación a la aparición de sintomatología B al momento del diagnóstico.



Podemos observar que la mayoría de los pacientes presentaban estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico; el 63% fueron detectados en los estadios III y IV, mientras que únicamente 2 pacientes (9%) fue diagnosticado en estadio inicial de la enfermedad.

En cuanto a la presencia de sintomatología B, el 50% de los pacientes presentaron dichas manifestaciones clínicas.

El tratamiento en todos los pacientes incluyó el esquema de quimioterapia ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) y derivados, en aquellos pacientes que no mostraron respuesta satisfactoria se agregaron esquemas de quimioterapia de segunda y tercera línea tales como CHOP-R y ICE (ifosfamida, cisplatino, etopósido).

Los pacientes recibieron entre 4 y 15 ciclos de quimioterapia con una media de 7.2 ± 3.4 y el 50% de ellos recibieron radioterapia de consolidación.

En 19 de los pacientes estudiados (86%) se observó algún tipo de respuesta al tratamiento, mientras que la enfermedad progresó en el 14% restante.



En la gráfica anterior se muestra una remisión completa de la enfermedad en 18 pacientes, 82%, y un fracaso al tratamiento en 3 (14 %) de los mismos, los cuales tuvieron un desenlace fatal. Dichos pacientes presentaron enfermedad en estadios IIIB (2 pacientes) y IV (1 paciente).

Cabe destacar que todos los pacientes que fallecieron debido a Enfermedad de Hodgkin presentaron variedad histológica Clásica subtipo Celularidad mixta.

El seguimiento de los pacientes fue desde 16 hasta 94 meses con una media de 49 meses. Se obtuvo supervivencia global en 86% (IC 95%, 54.63-68.63) de los pacientes a 36 meses.

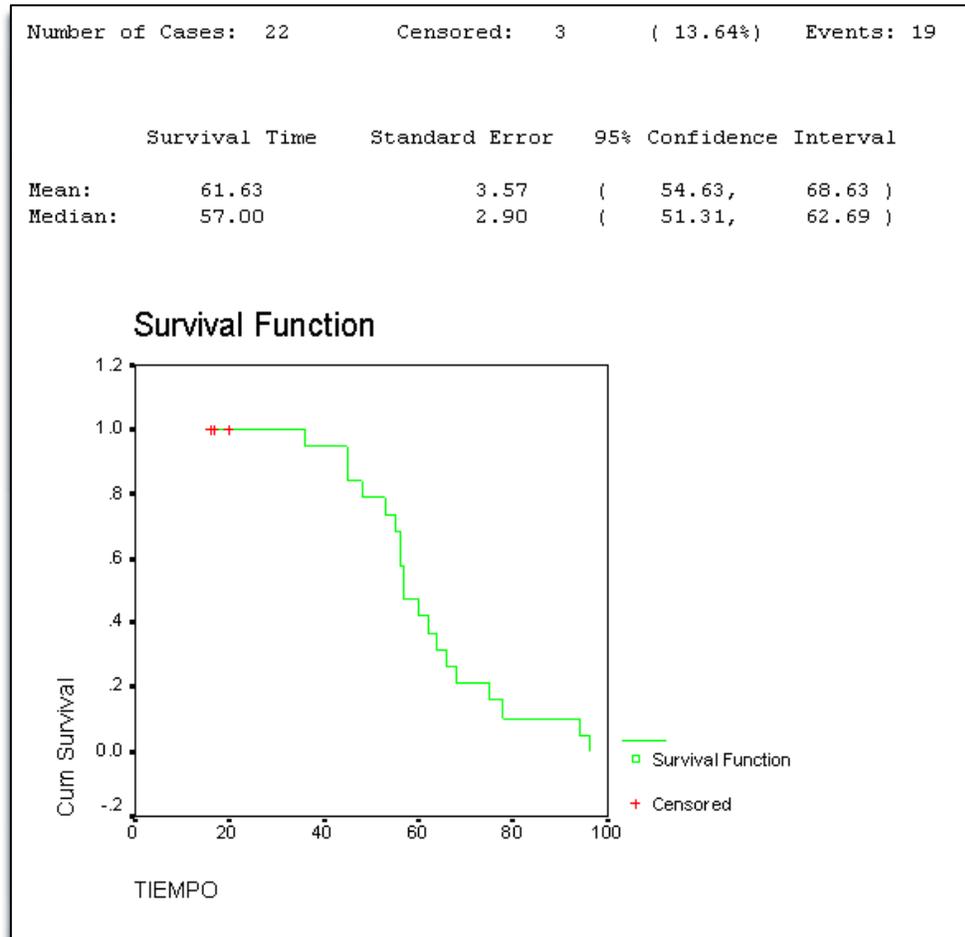


Fig. 1. Supervivencia global considerando abandono de tratamiento como un evento con número de sujetos en riesgo.

La supervivencia de acuerdo a la estadificación al momento del diagnóstico, fue del 100% para los estadios I y II, mientras que para los estadios III y IV fue del 78% y 75% respectivamente a 36 meses de seguimiento.

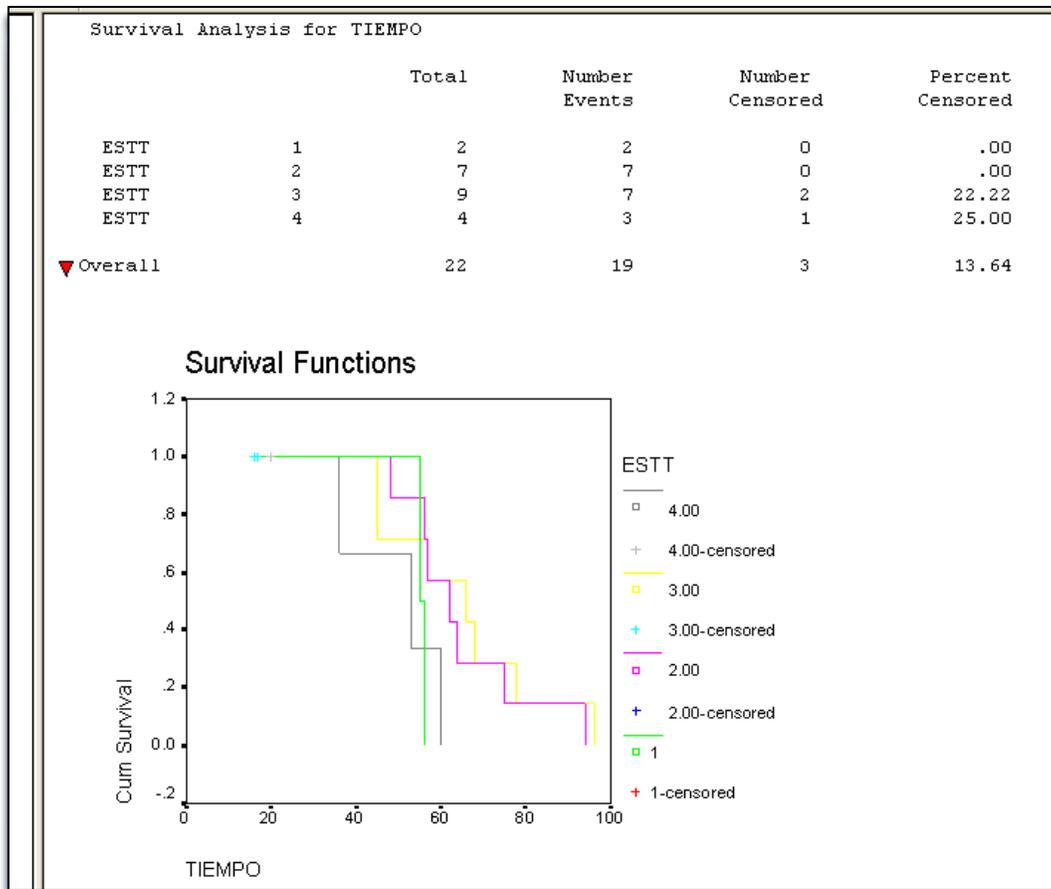


Fig. 2. Supervivencia libre de evento por estadio de la enfermedad.

9. DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se encontró predominio del sexo masculino sobre el femenino con una relación 2,6:1, lo cual es similar a lo reportado en la literatura donde se establece relación de 3:1. (1) Los pacientes afectados son, en su mayoría, adolescentes al momento del diagnóstico con media de edad de 11.2 ± 2.8 .

El 91% de los pacientes en estudio presentaron Enfermedad de Hodgkin Clásico, sin embargo, a diferencia de la mayoría de los reportes de pacientes con Enfermedad de Hodgkin, donde existe predominio de variedad histológica Esclerosis Nodular (6), en nuestra población se encontró una mayor proporción de pacientes de tipo Celularidad Mixta, con 50% de los mismos comparado con el 36% con variedad Esclerosis Nodular. Difiere con lo reportado en el grupo Sueco, quienes reportan el 68% de los pacientes con variedad esclerosis nodular y un 15% de celularidad mixta (19), el grupo centroamericano (AHOPCA) reporta de igual manera mayor proporción de pacientes con esclerosis nodular en el 44% (17).

Al momento del diagnóstico observamos una mayor cantidad de pacientes con enfermedad en estadios avanzados (III, IV), que representan el 63% y únicamente el 9% fueron diagnosticados con enfermedad localizada. La estadística en EUA muestra cerca del 56% de pacientes diagnosticados en estadios tempranos de la enfermedad (I, II), lo mismo reportan tanto el grupo japonés como el chino, quienes encuentran enfermedad avanzada en tan solo el 33% y 32% de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin respectivamente (2,19,20). El grupo centroamericano reporta estadios avanzados de la enfermedad en el 42% de los pacientes. Lo expresado anteriormente puede ser explicado por un retraso en la detección de la enfermedad en hospitales de primer y segundo nivel.

Todos los pacientes de nuestra población recibieron esquema de quimioterapia ABVD, el cual es el más comúnmente usado en muchos países. Es el tratamiento de elección debido a su eficacia y menor toxicidad (22). El número de ciclos estuvo en relación a la estadificación al momento del diagnóstico, la media de ciclos recibidos fue de 7.2, con aplicación de radioterapia en pacientes con estadios III y IV. Los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad, (3, que representan el 14%), recibieron quimioterapia de segunda línea con esquemas de tratamiento ICE y CHOP-R sin lograr respuesta al tratamiento.

En nuestro estudio se muestra una supervivencia global del 86% de los pacientes hasta el momento de seguimiento, los grupos sueco, japonés, chino y americano reportan 96%, 90%, 89% y 95% respectivamente(2,19,20,21), mientras que el grupo centroamericano reporta el 71% sin tener en cuenta el abandono al tratamiento como evento (17).

En el caso de la supervivencia libre de evento de acuerdo a clasificación histológica, los resultados obtenidos en éste estudio son similares a los reportados por los grupos colaborativos en países desarrollados, con el 100% en aquellos pacientes con enfermedad en estadios I y II. La sobrevida global en los estadios III y IV fue inferior con el 78 y 75% respectivamente, comparado con el grupo chino, quienes reportan el 74.5% los resultados son parecidos, sin embargo, los grupos americano y sueco reportan 92% y 90% respectivamente, tales resultados pueden explicarse por una mejor clasificación al momento del diagnóstico y medidas terapéuticas más intensivas (2,19,20,21). El grupo centroamericano muestra resultados de sobrevida libre de evento en el 61% para pacientes con estadio III y sólo del 15% para pacientes con estadio IV (17).

Los pacientes con progresión de la enfermedad y muerte presentaban estadios III y IV, todos ellos con sintomatología B al momento del diagnóstico y la clasificación histológica se correspondió con Linfoma Clásico de Celularidad Mixta en los 3 pacientes reportados.

10. CONCLUSIONES.

La enfermedad de Hodgkin es más frecuente en el sexo masculino que en el femenino en nuestra población y la mayor incidencia es en la etapa de la adolescencia. Existe predominio de la Enfermedad de Hodgkin Clásica de Celularidad Mixta.

En nuestro medio el diagnóstico se realiza en los estadios más avanzados de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, lo cual repercute en la tasa de supervivencia global, que es alta para los estadios iniciales de la misma, mientras que disminuye significativamente para los estadios III y IV.

El esquema de tratamiento utilizado mostró ser eficaz en la mayoría de nuestros pacientes, pero se debe hacer una evaluación individualizada para cada paciente en relación al número de ciclos y decisión de someter a radioterapia.

11. ANEXOS

CONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	ENERO 2017
SEMANAS	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4	1 2 3 4
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION	X X	X X					
APROBACIÓN DEL PROTOCOLO				X			
DESARROLLO DE LA INVESTIGACIÓN					X X X X		
CAPTURA DE INFORMACION					X X		
ANALISIS ESTADÍSTICO						X X	
PRESENTACIÓN DE RESULTADOS						X	
PUBLICACIÓN							X

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

“SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRIA.”

HOSPITAL DE PEDIATRIA

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

DATOS GENERALES.

Nombre _____ No. Afiliación _____

Edad _____ Sexo _____

ANTECEDENTES DE LA ENFERMEDAD.

Edad al diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin _____.

Clasificación histológica. _____

Estadificación _____. Sintomatología B. Sí _____ No _____

Tratamiento utilizado. _____

Número de ciclos _____

Radioterapia: Si _____ No _____

Respuesta al Tratamiento:

Completa _____ Parcial _____ No respuesta _____ Progresión
de la enfermedad _____

Supervivencia _____ meses

Recaída: Si _____ a los _____ meses. No _____

Seguimiento _____ meses.



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **1302** con número de registro **13 CI 14 039 254** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO, JALISCO

FECHA **05/07/2016**

DR. JOSE LUIS TORO CASTRO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"SOBREVIDA DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN EN PEDIATRIA"

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-1302-28

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

13. Eichenauer DA, Thielen I, Haverkamp H, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients with Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group. *Blood*. 2014;123(11):1658-1664.
14. Boleti E, Mead GM. AVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol*. 2007;18(2):376-380.
15. Johnson PW, Sydes MR, et al. Consolidation radiotherapy in patients with advanced Hodgkin's lymphoma: survival data from the UKLG LY09 randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3352-3359.
16. Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al: Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus. *Leuk Lymphoma* 53:1876-1881,2012.
17. Castellanos EM, Barrantes JC, Báez LF, et al: A Chemotherapy Only Therapeutic Approach to Pediatric Hodgkin Lymphoma: AHOPCA 1999. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:997-1002.
18. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al: Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975-2985.
19. Annika E, Charlotte H, et al: Hodgkin lymphoma- a survey of children and adolescents treated in Sweden 1985-2009. *Acta Oncol*. 2015;54:41-48.
20. Kobayashi R, et al: Treatment of pediatric lymphoma in Japan: Current and plans for the future. *Pediatrics International* 2015;57, 523-534.
21. Fai Law M, et al: Clinical features and treatment outcomes of Hodgkin's lymphoma in Hong Kong Chinese. *Arch Med Sci* 2014;10,3:498-504.
22. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2009; 361:2390-1.

