



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
“DR. SILVESTRE FRENK FREUND”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Protocolo de tesis que se presenta para obtener el título de Pediatría Médica

Epidemiología de linfoma no Hodgkin incluyendo linfomas de Burkitt en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro de Niños con Cáncer (RNC) de Centro Médico Nacional SXXI: 1996-2013

Tesista:

Dra. Karen Buendía Juárez
Matrícula: 98316248
Médico Residente Pediatría Médica
Correo: krnbj_59@hotmail.com
Tel: 5539865762

Investigador responsable:

Dr. Mario Enrique Rendón Macías
Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Correo: drmariorendon@gmail.com
Tel: (52)5554129208

Colaboradores:

Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez
Jefe Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Dra. Martha Valdés Sánchez
Médico Pediatra oncólogo Matrícula: 8953384
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Dra. María de Lourdes Gutiérrez Rivera
Médico Pediatra oncólogo Matrícula 98150529
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

2017



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.

INDICE

RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
HIPÓTESIS	12
OBJETIVOS	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
JUSTIFICACIÓN	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
LUGAR DE REALIZACIÓN	15
TIPO DE ESTUDIO	15
PERIODO DE ESTUDIO.....	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	15
VARIABLES	16
VARIABLE INDEPENDIENTE	16
VARIABLE DEPENDIENTE.....	16
TABLA DE VARIABLES	17
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	20
ASPECTOS ÉTICOS	21
RECURSOS Y FINANCIAMIENTO	22
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	23
RESULTADOS	24
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS LINFOMAS NO HODGKIN	29
ESTADIOS CLÍNICOS AL DIAGNÓSTICO	34
DISTRIBUCIÓN DE TASAS DE INCIDENCIA SEGÚN SUBTIPOS Y ZONAS SOCIOECONÓMICAS	37
DISCUSIÓN	39
REFERENCIAS	43
ANEXOS	46
I. CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE NEOPLASIAS MIELOIDES Y LEUCEMIAS AGUDAS, CUARTA EDICIÓN 2014	46
II. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DEL CÁNCER EN NIÑOS (CICI), TERCERA EDICIÓN: CLASIFICACIÓN EXTENDIDA	49

III.ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD EN EL MANEJO DE DATOS DEL REGISTRO DE DATOS DE NIÑOS CON CÁNCER DEL IMSS	52
IV.CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS: EPIDEMIOLOGÍA DE LINFOMAS NO HODGKIN	53
V.DISTRIBUCIÓN DE LOS LINFOMAS HO HODGKIN DE ACUERDO A CLASIFICACIÓN DE LA OMS Y CICI POR LUGAR DE RESIDENCIA Y GRUPO DE EDAD	54

Resumen

Antecedentes: Los linfomas constituyen la tercera neoplasia más común en niños menores de 14 años, después de las leucemias y los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC). Se les clasifica en dos grandes grupos histológicos: los Linfomas de Hodgkin (HL) y los no Hodgkin (HNL). Los linfomas de células B maduras representan el subtipo más común de LNH a nivel mundial, 80% de ellos o más son clasificados como Linfoma de Burkitt. En países no africanos, los tipos de LNH que se presentan comúnmente en niños son: Linfoma de Burkitt (LB), linfoma linfoblástico (LL), linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) y linfoma anaplásico de células grandes (LACG).

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas de los linfomas no Hodgkin en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro de Niños con Cáncer (RNC) de Centro Médico Nacional siglo XXI durante el periodo de 1996-2013.

Método: Estudio observacional y descriptivo prolectivo de los años 1996 a 2013 de los niños identificados en el RNC del Hospital de Pediatría del CMN SXXI del IMSS.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron 281 pacientes, que fueron agrupados en dos zonas de acuerdo a semejanzas socioeconómicas. A la zona centro (Ciudad de México y Estado de México) correspondieron 228 pacientes (81.1%) y a la zona sur (Morelos, Guerrero y Chiapas) 53 (18.9%). Para la zona centro el porcentaje más alto de casos correspondieron a linfomas linfoblásticos de células precursoras, seguidos de linfomas de células B maduras (incluyendo Linfomas de Burkitt), y en tercer lugar los linfomas de células T y NK maduras. En la zona sur los linfomas de células B maduros fueron más frecuentes. El análisis según sexos mostró un predominio de hombres sobre mujeres con una razón 2.2:1. Los principales sitios primarios de presentación fueron ganglios de cabeza, cuello y tórax para linfomas linfoblásticos; la cabeza-cuello y en segundo lugar abdomen para los linfomas de células B maduras; para el linfoma de Burkitt los ganglios abdominales; y regiones múltiples para linfomas de células maduras T y NK. De los 281 pacientes sólo en el 72.9% (205) se dispuso de su estadificación, y en el 80% de los estadificados, éste fue en fases avanzadas (III y IV). En el grupo de 0-14 años, la incidencia de linfomas no Hodgkin (incluyendo Burkitt) reportada en la zona sur fue de 9.1 por millón/niños-año, mayor a la reportada en la zona sur de 6.8 por millón/niños-año. Esta diferencia se perdió al excluir los linfomas de Burkitt (5.45 en zona centro contra 5.3 en zona sur por millón/niños-año).

Conclusiones: las características clínicas reportadas en los linfomas de nuestra población son similares a lo reportado en la literatura, en cuanto a las incidencias encontradas, aunque hay diferencias entre las zonas geográficas analizadas: Un predominio de casos de linfoma de Burkitt en la zona sur, probablemente asociado a las diferencias socioeconómicas.

Antecedentes

Definición

Un linfoma es un tumor sólido maligno del sistema linforetico, originado de los principales puntos de regulación durante el desarrollo de los linfocitos¹. Cuando procede de tejidos linfáticos distintos de los ganglios linfáticos es referido como linfomas extranodal². A nivel mundial, los linfomas constituyen la tercera neoplasia más común en niños menores de 14 años, aproximadamente el 10 a 15 % de todos los cánceres, después de las leucemias y los tumores de Sistema Nervioso Central (SNC). Son neoplasias infrecuentes en menores de 3 años¹⁻³.

En el grupo de 0 a 20 años, en población norteamericana, su frecuencia se ha estimado en un 7%, con una incidencia estimada de 10 casos por millón/año⁴.

De acuerdo a estadísticas en México en 2007 los linfomas se presentan con una frecuencia (11.1%) más baja que la reportada en Estados Unidos (15%). Hasta 2010, se reportó una tasa de incidencia general de linfomas en niños mexicanos de 11.8 por millón niños/año, menor al reportado en países desarrollados, en población hispana de Estados Unidos, y mucho más bajo que el reportado en Argentina y Brasil, siendo similar al reportado para países africanos como Costa Marfil, pero mucho más alto que el reportado para la India y Tailandia, con un predominio de Linfomas no Hodgkin sobre los Hodgkin (1.3:1). De acuerdo a los subtipos de linfomas, basado en la clasificación CICI-3, se identificaron incidencias similares a las encontradas en Francia y España para linfomas de células precursoras, linfomas de células B maduras y linfomas de células T maduras y células NK, con diferencias entre los Linfomas no especificados (NOS)⁵. La incidencia que hemos encontrado en estudios previos, respecto al linfoma de Burkitt, han sido similares a las reportadas en el sur de África y Alemania, en un grado menor a las reportadas para Argentina y Estados Unidos, siendo más bajas que las incidencias de países europeos como Francia y España⁶.

A los linfomas se les clasifica en dos grandes grupos histológicos: los Linfomas de Hodgkin (HL) y los no Hodgkin (HNL).

Linfomas No Hodgkin: Clasificación

Los linfomas no Hodgkin (LNH) son un grupo de neoplasias con características combinadas de las leucemias agudas y los tumores sólidos, esto es, proceden de células muy abundantes en la sangre, pero desarrolladas en estructuras compactas como son los ganglios linfáticos.

Los subtipos de neoplasias linfoides son definidas con base en el esquema de clasificación de la OMS publicada en 2001, actualizada en 2008 y con una reciente revisión validada por estudios clínicos y patológicos en 2014. Esta clasificación, es considerada al momento como “*estándar de oro*”. La revisión

de la cuarta edición en 2014, siguió la filosofía de lo reportado en la tercera y cuarta edición, e incorporó características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas, citogenéticas y de genética molecular para definir las entidades de importancia clínica, esta revisión se vio influenciada por varios factores como el descubrimiento de características moleculares recientemente identificadas que ha dado nuevas perspectivas con respecto a marcadores diagnósticos y pronósticos que proporcionan nuevos conocimientos para la comprensión de la biología de estos trastornos, y una mejor caracterización y estandarización de las características morfológicas que ayudan en la diferenciación de los grupos de enfermedades (Anexo I)⁷.

De acuerdo al linaje celular los linfomas son agrupados en: células B, T o células “natural killers” NK; y con respecto a su estadio de desarrollo en precursoras o células maduras⁸. Cerca de 90% de los LNH en niños pueden ser clasificados en tres categorías de acuerdo a la clasificación de la CICI: 1) Neoplasias de células B maduras, 2) Neoplasias de precursores linfoides, y 3) Neoplasias de células T maduras y células NK. Otros tipos son vistos raramente en niños y representan aproximadamente el 10%. Se ha incorporado a la tercera edición de la *Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas* (ICD-O)².

Dado que el origen celular de los cánceres en niños es muy diverso, lo mejor es utilizar una clasificación basada en la histología más que en la topografía de los tumores. Para tal efecto, se utiliza la *Clasificación Internacional de Cáncer Infantil* (CICI), la cual agrupa estos tumores como: Linfomas de Hodgkin, Linfomas No Hodgkin (exceptuando Burkitt), Linfoma de Burkitt, Neoplasias linforeticulares misceláneas y linfomas inespecíficos⁹. En la Tercera edición de ésta clasificación, el Linfoma de Burkitt, previamente codificado bajo la categoría de Linfoma No Hodgkin ha sido distinguido como una entidad separada, por tener propiedades morfológicas distintas y una naturaleza altamente agresiva (Anexo II)

1,9.

Clasificación de los linfomas no Hodgkin

CICI (clasificación internacional de cánceres infantiles)		OMS	
II b. Linfoma no Hodgkin (excepto Linfoma de Burkitt) IIb1 LNH	II b 1 Neoplasias de precursores linfoides	Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B	<i>Células Precursoras:</i> Linfoma/leucemia linfoblástico B
		Leucemia/Linfoma linfoblástico de células T	<i>Células Precursoras:</i> -Linfoma/Leucemia linfoblástico de células T
	II b 2 Neoplasias de células B maduras	Linfoma de células B grandes difuso (DLBCL) con linfoma primario mediastinal de células B grandes	<i>Células Maduras:</i> -Linfoma de Burkitt -Linfoma B difuso de células grandes no especificado
		Linfoma de células B, no clasificable, con características intermedias entre linfoma difuso de células B grandes y el linfoma de Burkitt	-Leucemia linfocítica crónica B linfoma de linfocitos pequeños -Leucemia prolinfocítica B -Linfoma B esplénico de la zona marginal (+/- linfocitos vellosos) -Leucemia de células peludas -Linfoma linfoplasmocítico -Linfoma de células del manto -Linfoma folicular

			<ul style="list-style-type: none"> -Linfoma B de la zona marginal, de tejido linfoide asociado a mucosas -Linfoma ganglionar de la zona marginal -Linfoma mediastínico (tímico) de células B grandes -Linfoma B de células grandes intravascular
	II b 3 Células T maduras y células NK	Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL)	<p><i>Células Maduras:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> -Linfoma anaplásico de células grandes -Linfoma extranodal T o NK -Linfoma cutáneo de las células T (Síndrome de Sézary y micosis fungoide) -Linfoma angioinmunoblástico de células T
II c. Linfoma de Burkitt			
II d Neoplasia linforreticular miscelánea			Inmunodeficiencias-Trastornos linfoproliferativos asociados.
II e Linfomas inespecíficos			

Características epidemiológicas y clínicas de los Linfomas No Hodgkin

La incidencia de estos tumores varía a nivel internacional, siendo raros en Japón y muy frecuente en el continente africano². Se han encontrado tasas elevadas de linfomas no Hodgkin en África Subsahariana, las cuales no son reportadas en afroamericanos estadounidenses, probablemente asociado al papel que juegan factores ambientales regionales como la infección crónica en la infancia por virus de Epstein Barr y *Plasmodium Falciparum*. Los linfomas de células B maduras representan el subtipo más común de LNH a nivel mundial, 80% de ellos o más son clasificados como Linfoma de Burkitt¹⁰. En países no africanos, los tipos de LNH que se presentan comúnmente en niños son: Linfoma de Burkitt (LB), linfoma linfoblástico (LL), linfoma de células B grandes difuso (LCBGD) y linfoma anaplásico de células grandes (LACG)¹¹. En un reciente estudio realizado en EU, donde se excluyó al linfoma de Burkitt, se encontró que las leucemias/linfomas linfoblásticos precursores de células B, son la neoplasia linfoide más común diagnosticada entre niños menores de 14 años¹².

La histología de estos tumores en edad pediátrica es poco variada, son de alto grado, crecimientos rápidos y clínicamente agresivos, siendo más probable que deriven de células precursoras inmaduras B y/o T^{13, 14}. Las características clínicas dependen del subtipo histológico, localización o estadio de la enfermedad, con frecuencia su forma de presentación es extranodal, y se encuentra diseminada al momento de su presentación, afectando médula ósea y SNC². La presentación extranodal involucra abdomen (35-45%), mediastino (25-30%), o cabeza y cuello (25-30%); se ha llegado a encontrar una relación estrecha entre el sitio primario de la enfermedad y la presentación de los subtipos histológicos de linfoma linfoblástico, éstos tienen una presentación en mediastino o cabeza y cuello, pero raramente se encuentran a nivel abdominal, como el Linfoma de Burrkitt¹³.

Linfoma de Burkitt (LB)

Es el subtipo más común de LNH y representa aproximadamente 40% de los linfomas en este grupo de edad en literatura norteamericana³. Tres variantes de Linfoma de Burkitt son distinguidas por sus

características clínicas o epidemiológicas: endémico, esporádico y variantes asociadas a inmunodeficiencia¹⁵. La variante endémica, el cual es confinado al África ecuatorial, tiene una incidencia por arriba de 30-60 casos 1 000 000 /año, y tiene una alta asociación (95%) con infección por virus de Epstein Barr (VEB) y *Plasmodium spp*¹⁶. El linfoma de Burkitt endémico es localizado principalmente en la región mandibular, con diseminación a sistema nervioso central. En un 70-80% de los casos, el diagnóstico se realiza en estadios avanzados de la enfermedad (III-IV). El pico de incidencia ocurre entre los 4-7 años, predominantemente en hombres^{17, 18}. El linfoma de Burkitt esporádico, es común en Europa y América del Norte, y sólo 20% de los casos muestra asociación con virus de Epstein Barr, esta variante afecta frecuentemente la región abdominal¹⁶. La incidencia estimada es de 3 casos por 1 000 000 niños / año, con un pico de incidencia a los 11 años de edad, y es de 3 a 4 veces más frecuente en hombres. En las últimas décadas la frecuencia de linfoma de Burkitt asociado a inmunodeficiencia ha incrementado, debido al número de pacientes VIH positivos, pacientes pos trasplantados, o aquellos sometidos a alguna terapia inmunosupresora. La presentación de esta variante es frecuente en nódulos linfáticos periféricos y médula ósea, de los cuales 40-50% de estos pacientes son positivos a virus de Epstein Barr¹⁹.

Linfoma Linfoblástico (LL)

Representa entre el 20 a 30% de los LNH en la niñez, siendo el segundo subtipo más frecuente después del linfoma de Burkitt. 90% de los LL pediátricos son de células precursoras de linfocitos T. Morfológicamente es indistinguible de una leucemia linfoblástica aguda. Por convenio, cuando existe un involucramiento de más del 25% de blastos en la médula ósea, es referida como leucemia linfoblástica. Otros tipos de linfomas pediátricos se presentan menos común con una fase leucémica².

¹³.

Una masa en el mediastino anterior es su forma de presentación más frecuente (70-75%). Por su crecimiento rápido, puede causar compresión de la tráquea, bronquios y/o vena cava superior, condiciones de emergencia oncológica. Otros sitios comunes, son nódulos cervicales y subclavios, y extranodales como hígado, bazo, pulmón, médula ósea, testículos, piel y tejidos blandos. El derrame pleural y pericárdico son también formas comunes de presentación. A diferencia de otras formas de LNH pediátrico, la afectación al SNC es común y la profilaxis a SNC debe ser administrada a todos los pacientes¹⁴.

Linfoma de células B grandes difuso (LCBGD)

Este grupo de linfomas acontece entre 10 al 20% de los LNH en niños. Es el tipo más común en niños con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. En la mitad de los casos, el tumor suele ser de bajo grado de agresión. Los dos subtipos más observados en los niños son: el linfoma de células B grandes

en su variedad primario mediastinal (LCBGPM) y la forma diseminada (LCBGD), la última con mayor frecuencia. El LCBGPM es más común en adolescentes y se asocia con un mejor pronóstico que la diseminada^{2,21}.

La forma de LCBGD es predominantemente extranodal con presencia de involucro de adenopatías periféricas, mesentéricas y retroperitoneales; también es común la afección de: pulmón, hígado, bazo, riñón, glándulas salivales, anillo de Waldeyer, tiroides, glándula adrenal y testículos. El LCBGPM se asemeja por su localización al linfoma de Hodgkin (masa mediastinal, con o sin derrame pleural y pericárdico), mientras que la forma diseminada en donde suele afectarse el tracto gastrointestinal, se parece al linfoma de Burkitt. La presencia de adenopatías periféricas y la alta incidencia en pacientes con inmunodeficiencia suele distinguir al LCBGD. En ambos subtipos, la afección a médula ósea se ha encontrado entre 11 a 27% de los casos. La infiltración al SNC en este tipo de linfomas es rara^{2,20}.

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG)

Es un linfoma predominantemente de células T maduras. Explica entre 10-15% de todos los LNH pediátricos. Éste subtipo de linfoma es muy agresivo y al diagnóstico es común su presencia tanto a sitios nodales como extranodales. La mayoría de los niños se presentan en un estadio avanzado de la enfermedad y los síntomas B (fiebre, sudoraciones nocturnas y pérdida de peso) son comunes (75%), particularmente la fiebre^{20,22}. Los sitios extranodales más afectados son pulmón, hígado, hueso, tejidos blandos y piel. Es rara la presentación al SNC. Como en otros linfomas también es común encontrar derrame pleural o pericárdico al momento del diagnóstico. Las masas en mediastino son encontradas en menos del 50% de los casos, pero cuando se asocia a enfermedad visceral y en piel el pronóstico es malo para la supervivencia. Cuando se evalúa la infiltración a médula ósea por inmunohistoquímica (marcadores de células T CD30 y ALK), la positividad se ha reportado en un 30%; pero se estima ser mayor si se emplean estudios moleculares²³.

Tres variantes morfológicas de ALCL son definidas en la clasificación de la OMS: variante común con células anaplásicas grandes típicas, la variante linfocítica y la variante de células pequeñas. Las últimas dos variantes son las que conllevan peor pronóstico².

Diferencias respecto a características socioeconómicas

Estudios epidemiológicos a nivel internacional sobre la incidencia de linfoma en niños muestran variaciones geográficas, las cuales han sido atribuidas al nivel de desarrollo socioeconómico de la población estudiada, factores ambientales y de estilo de vida²⁴.

El factor de riesgo mejor establecido para el desarrollo de Linfoma No Hodgkin es la inmunosupresión, como lo es el VIH. Otros factores que incrementan el riesgo incluyen receptores de órganos

trasplantados, o pacientes que han recibido quimioterapia a dosis altas con trasplante de células madre. La infección juega un papel en el desarrollo de algunos linfomas, sea por una inhibición de la función inmune o por inducción de una respuesta inflamatoria crónica. El virus de Epstein Barr, por ejemplo, se ha asociado con el desarrollo del Linfoma de Burkitt²⁵.

En países en vías de desarrollo se ha encontrado una frecuencia más alta de casos clasificados incorrectamente (7.5%) comparado con países desarrollados (2.2%). En los primeros la diferencia se ha atribuido a: falta de capacidad quirúrgica para obtener biopsias y ausencia de tecnología auxiliar para mejorar la clasificación, incluido el procesamiento de tejidos, tinciones, e inmunohistoquímica. Además, es común la escasez de personal capacitado y con experiencia (patólogos)²⁴.

Más de 80% de los cánceres pediátricos en el mundo ocurren en niños habitantes en países de bajos y medianos ingresos, pero, se estima que el 90% de los diagnosticados con LNH viven en países en vías de desarrollo, lo que impacta en la supervivencia general en rangos menores de 70% a 5 años. No obstante, en países desarrollados, donde se cuenta con mayor número de recursos, y los regímenes de quimioterapia se han intensificado, la tasa de supervivencia ha mejorado. Entre 1975 y 2010, las tasas de supervivencia a 5 años para LNH pediátrico en EU incrementó de 45 a 87% en niños menores de 15 años y de 48% a 82% para adolescentes de 15 a 19 años¹¹.

Planteamiento del problema

Los linfomas representan la tercera causa de neoplasias en menores de 15 años y es el segundo lugar en frecuencia de tumores sólidos, después de tumores de SNC. Estudios previos en nuestra institución y en particular en nuestra unidad de investigación han analizado las características epidemiológicas de los linfomas en niños en forma general, y en particular para el grupo de linfomas no Hodgkin tipo Burkitt. Al momento un análisis más detallado de la epidemiología, presentación clínica y supervivencia para el grupo de linfomas no Hodgkin, no se cuenta en la literatura para la población mexicana. Este grupo de tumores, suelen ser más agresivos y de alto grado de involucramiento al momento del diagnóstico, y aunque la supervivencia en países desarrollados actualmente está por arriba del 80%, en países en desarrollo no se ha alcanzado esta meta. Por otro lado, algunos aspectos etiológicos asociados a las condiciones socioeconómicas han sido encontrados para otras variedades de linfomas tanto en la literatura mundial como en estudios realizados por nuestro grupo. Estos hallazgos hacen pensar sobre posibles diferencias en las características epidemiológicas del resto de los linfomas no Hodgkin, situación que en la actualidad se desconoce.

1. ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los linfomas no Hodgkin incluyendo linfomas de Burkitt según los diferentes grupos de diagnóstico de CICI en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro Nacional de Niños con Cáncer (RNNC) de Centro Médico Nacional siglo XXI durante el periodo de 1996-2013, en relación con las características de tiempo, lugar (regiones socioeconómicas) y persona?

Hipótesis:

La incidencia de Linfoma no Hodgkin según los diferentes grupos de diagnóstico de CICI en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro de Niños con Cáncer (RNC) de Centro Médico Nacional siglo XXI durante el periodo de 1996-2013, en relación con las características de tiempo, lugar (regiones socioeconómicas) y persona se ha mantenido constante con el paso del tiempo, siendo el linfoma de Burkitt el principal subtipo registrado en población mexicana.

Objetivo General

Conocer la epidemiología descriptiva de los linfomas no Hodgkin en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro de Niños con Cáncer de Centro Médico Nacional SXXI durante el periodo 1996-2013

Objetivos Específicos

1. Determinar las características epidemiológicas de los linfomas no Hodgkin según los diferentes grupos de diagnóstico basado en CICI en niños derechohabientes del IMSS incluidos en el Registro de Niños con Cáncer (RNC) de Centro Médico Nacional siglo XXI durante el periodo de 1996-2013, en relación con las características de tiempo (tendencia anual), lugar (regiones socioeconómicas; zona centro y zona sur) y persona.

Justificación

Los linfomas no Hodgkin representan un grupo de tumores agresivos y de alto grado de involucramiento al diagnóstico, y aunque la supervivencia en países desarrollados actualmente está por arriba del 80%, en países en desarrollo no se ha alcanzado esta meta. Al momento no se cuenta con un análisis detallado de la epidemiología, presentación clínica y supervivencia en la literatura para la población mexicana. Tomando en cuenta las variaciones geográficas atribuidas al nivel de desarrollo socioeconómico de nuestro país, es necesario redirigir esfuerzos tanto económicos como personales.

Material y métodos**Lugar de realización**

UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tipo de estudio

Observacional, transversal, prolectivo y descriptivo

Período de estudio

Se estudiaron los casos registrados durante el periodo de 1996-2013 en el Registro de Niños con Cáncer (RNC).

Criterios de inclusión en la evaluación de la epidemiología

- a) Casos de niños con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en sus diferentes variedades histológicas y según CICI
- b) Menores de 15 años derechohabientes del IMSS
- c) Casos registrados durante el periodo de estudio y residentes en la Ciudad de México, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas.

Tamaño de la muestra

Fue constituida por todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Se registraron un total de 281 casos.

Variables de estudio

Variables dependiente: Incidencia de linfomas no Hodgkin durante el periodo de estudio.

Variables independientes: Sexo, edad, lugar de residencia, grupo y subgrupo de linfomas no Hodgkin (de acuerdo a la clasificación de CICI), año de diagnóstico.

Tabla de variables

Variable Dependiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Incidencia de Linfoma no Hodgkin	Número de casos nuevos durante un periodo determinado en una población especificada.	Numerador: Número de casos nuevos con linfoma no Hodgkin menores de 15 años de edad, atendidos en los hospitales que tiene el IMSS en el DF para la atención médica de sus derechohabientes Denominador: Población menor de 15 años Adscrita a Médico Familiar derechohabiente del IMSS y residente de los estados seleccionados para el estudio (DF, Estado de México, Morelos, Guerrero, y Chiapas) durante el periodo de estudio	Cuantitativa continua	Tasas por millón/ niños <15 años al año.

Variable Independiente	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Rol socialmente constituido de comportamiento, actividades y atributos que una sociedad dada considera apropiados para los hombres y las mujeres. Masculino y femenino	Género del paciente: Masculino, Femenino	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Edad	Término que se utiliza para hacer mención al tiempo que ha vivido un ser vivo	Tiempo que ha vivido un individuo expresado en años al momento del diagnóstico	Cualitativa Ordinal	< 4 años, 5 – 9 años, 10 – 14 años
Subtipos de Linfomas no Hodgkin	Tipo de neoplasias de los tejidos linfoides.	Se agruparán de acuerdo a la clasificación de CICI	Cualitativa Nominal	Neoplasias de precursores linfoides, neoplasias de células B maduras, neoplasias de células T maduras y células NK
Lugar de residencia	Concepto estadístico utilizado para referir el lugar donde alguien habita.	Entidad federativa	Cualitativa Nominal	Ciudad de México, Estado de México, Morelos, Chiapas, y Guerrero,
Estadio de enfermedad	Etapas o periodo determinado de un proceso como evolución de una	Grado de diseminación del tumor, utilizando el sistema de clasificación de Ann Arbor	Cualitativa ordinal	Estadio I, II, III y IV

enfermedad o el desarrollo o crecimiento de un organismo, así como grado de extensión de algunas enfermedades.			
--	--	--	--

Descripción del estudio.

Previo a la realización del estudio, se firmó un acuerdo de confidencialidad con el coordinador del Registro de Niños con Cáncer del IMSS (RNC) del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI para el uso de datos (Anexo III). El RNC cuenta con aprobación de la Comisión Nacional Científica del IMSS con el proyecto: “Registro poblacional de niños con cáncer en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social atendidos en hospitales del Distrito Federal” con número de registro 2003/718/070.

Búsqueda activa de casos: Se realizó una revisión del Expediente clínico de los pacientes (físico y electrónico) en las unidades médicas de estudio, con identificación del paciente en las fuentes de datos locales (Jefaturas de servicios oncológicos), identificación del paciente en las fuentes de datos institucionales nacionales, o reporte directo del familiar localizado en la vía de comunicación indicada en el RNC (teléfono propio, recados o laboral).

Se diseñó una cédula para recolectar las variables de estudio (Anexo IV). Para codificar los diferentes casos de cáncer se utilizó el código topográfico y morfológico; para los casos recolectados de 1996 a 1999 se utilizó la segunda edición de la “International Classification of Diseases for Oncology” (ICD-O-2) y para los casos recolectados a partir del año 2000, la tercera edición (ICD-0-3) (Anexo III). El estadio al diagnóstico de los niños se estadificó siguiendo los criterios de Children Oncology.

Se utilizó el Programa Child-Check desarrollado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), para evaluar la consistencia interna de los registros individuales de cáncer y para efectuar la conversión de la nomenclatura de la ICD-0-2 y a la Clasificación Internacional para Cáncer Infantil (CICI). Este programa realiza cruzamientos entre diferentes variables para buscar inconsistencia entre los datos recolectados. Los cruzamientos que realizó son sexo-topografía, sexo-histología, edad y tipo de tumor, combinación topográfica-morfológica poco probable, errores entre la fecha de nacimiento y el diagnóstico y casos duplicados. El resultado final fue una lista de combinaciones poco probables o improbables, las cuáles fue necesario revisar y verificar o corregir volviendo a revisar el expediente de los pacientes. Los casos de la ICD-0-3 que no fueron incluidos por el Child-Check se evaluaron manualmente.

Análisis estadístico

Para conocer la frecuencia y estimar la incidencia general y específica de los diferentes tipos de linfomas se utilizó la CICI.

Se obtuvo la frecuencia absoluta y relativa y la incidencia de linfomas no Hodgkin en forma general y específica según grupo y subgrupos, así como la incidencia por edad y sexo para los años de estudio. La edad se estratificó en menores de 4 años, de 5 a 9 y de 10 a 14 años; todas las tasas se registraron por 1, 000,000 niños/año. El análisis se realizó en forma global y para los estados seleccionados. Para ello se utilizó el programa SPSS versión 18.

Aspectos éticos.

La investigación se apegó a la Ley General de Salud en Materia de investigación ya que se garantizó la dignidad y bienestar de los sujetos de investigación. Según el Reglamento General de Salud en Materia de Investigación y según el artículo 17 el estudio proyectado se considera como una investigación sin riesgo para los pacientes.

A continuación se escribe el artículo mencionado.

Artículo 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías;

I.- Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Recursos y financiamiento

Aunque se cuenta con infraestructura informática y recursos básicos, solicitaremos apoyo del Fondo de Investigación en Salud, para disponer de apoyo para materiales y trabajo de campo en la complementación de la información. Así como, apoyo para la publicación y difusión de los resultados. Desde el punto de vista de la experiencia, el grupo ha publicado artículos al respecto y en esta ocasión se tendrá la participación de médicos oncólogos para validar los criterios de supervivencia.

En el proyecto se incorpora un alumno de residencia para su especialización y se propondrá un alumno de pregrado.

Se cuenta con los datos demográficos de los pacientes en el Registro de Cáncer de Niños (RNC). Se cuenta con equipo de cómputo y paquetes estadísticos para realizar los análisis.

Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Enero 2017	Febrero y Marzo	Abril- Octubre	Noviembre- Diciembre	Enero-Julio 2018
Redacción de proyecto	X				
Realizar marco teórico	X				
Aprobación por los comités de investigación y ética		X			
Recolección de datos			X		
Análisis estadístico				X	
Redacción de los resultados					X
Divulgación y publicación					X

Resultados

Durante el periodo de estudio, se registraron 281 pacientes de los cuales 120 (42.7%) correspondieron a la Ciudad de México, 108 (38.4%) al Estado de México, Morelos se registró con 20 (7.1%), Guerrero 19 (6.7%) y Chiapas 14 (5%). De esta forma, agrupados en la zona centro (Ciudad de México y Estado de México) corresponden a 228 (81.1%) y la zona sur (Morelos, Guerrero y Chiapas) con 53 pacientes (18.9%).

Por el número de pacientes estudiados, y las semejanzas socioeconómicas de los estados, el análisis de los datos epidemiológicos se realizó por zonas geográficas.

En la tabla 1, se presentan la distribución de los tipos de linfomas según la clasificación de la OMS y por las zonas socioeconómicas antes mencionadas. Los datos muestran que para la zona centro el porcentaje más alto de casos correspondieron a linfomas linfoblásticos de células precursoras, seguidos de linfomas de células B maduras (incluyendo Linfomas de Burkitt), en tercer lugar fueron los linfomas de células T y NK maduras. Este orden fue diferente en la zona sur para los dos primeros grupos, en donde los linfomas de células B maduros fueron más frecuentes. En ambas zonas, alrededor del 20% de los casos no pudieron ser agrupados en algunos de los tipos antes mencionados. Al interior de los grupos, la distribución de los tipos de linfomas no pudo ser bien esclarecida dado la alta frecuencia de linfomas no clasificados. Aun así observamos que las proporciones en las dos zonas con respecto a los linfomas linfoblásticos B y T fueron muy semejantes. Lo mismo sucedió para linfomas de células B con excepción de los Burkitt, tumores más frecuentes en la zona sur. Para los linfomas de células T y NK, la zona sur sólo tuvo dos pacientes. Las diferencias antes observadas, se mantuvieron al analizarse los grupos según la CICI (Tabla 2).

En el análisis según sexos (Tabla 3 y 4) tanto para la clasificación por la OMS como por CICI, mostró un predominio de hombres sobre mujeres con una razón 2.2: 1. Esta razón fue más alta para los linfomas de células T y NK maduras (4.6:1) y en particular para los linfomas linfoblásticos de células precursoras T (6.3:1). El único grupo en donde esta razón se perdió o invirtió fue para linfomas linfoblástico de células precursoras B (1:1) y para los de células B grandes difusos (0.8:1), respectivamente.

Tabla 1. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a clasificación de la OMS por zonas socioeconómicas

Clasificación OMS	Lugar de residencia				Total	
	Zona Centro		Zona Sur		N	%
	N	%	N	%		
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	82	35.9	14	26.4	96	34.2
B	16	19.5	2	14.2	18	18.8
T	19	23.1	3	21.4	22	22.9
NOS	47	57.3	9	64.2	56	58.3
Linfoma de células B maduras	75	32.9	25	44.6	100	35.6
L Burkitt	46	61.3	21	84	67	67
L de células B grande difuso	22	29.3	2	8	24	24
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	1	1.3	0	-	1	1
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	6	7.7	2	8	8	8
Linfoma de células T/NK maduras	26	11.4	2	3.7	28	10
L células grandes anaplásico, ALK positivo	11	42.3	2	100	13	46.4
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	3	11.5	0	-	3	10.7
Micosis fungoide	1	3.8	0	-	1	3.6
L células T maduras, NOS	5	19.2	0	-	5	17.9
L células T cutáneo	4	15.3	0	-	4	14.3
L células T parecido a paniculitis subcutánea	2	7.6	0	-	2	7.1
Linfoma no Hodgkin, NOS	45	19.7	12	22.6	57	20.3
Total	228	100%	53	100%	281	100%

Chi cuadrada de Pearson 14.141, gl 13, p = 0.364. L: linfoma

Tabla 2. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a CICI por zonas socioeconómicas

CICI	Lugar de residencia				Total	
	Zona Centro		Zona Sur		N	%
	N	%	N	%		
IIb1 precursores	82	36	14	26.4	96	34.2
IIb2 Maduros B+	29	12.7	4	7.5	33	11.7
IIb3 Maduros T/NK	26	11.4	2	3.8	28	10
IIb NOS	45	19.7	12	22.6	57	20.3
IIc Linfoma Burkitt	46	20.2	21	39.6	67	23.8
Total	228	100%	53	100%	281	100%

Chi cuadrada de Pearson 11.640, gl 4, p = 0.02. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños

Tabla 3. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin por sexo según clasificación de la OMS

Clasificación OMS	Sexo				Razón M/F
	Masculino		Femenino		
	N	%	N	%	
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	66	34	30	34.4	2.2
B	9	13.6	9	30	1
T	19	28.7	3	10	6.3
NOS	38	57.5	18	60	2.1
Linfoma de células B maduras	60	30.9	40	45.9	1.5
L Burkitt	43	71.6	24	60	1.8
L de células B grande difuso	11	18.3	13	32.5	0.8
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	1	1.6	0	-	0
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	5	8.3	3	7.5	1.6
Linfoma de células T/NK maduras	23	11.8	5	5.7	4.6
L células grandes anaplásico, ALK positivo	12	52.1	1	20	12
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	2	8.6	1	20	2
Micosis fungoide	1	4.3	0	-	-
L células T maduras, NOS	4	17.3	1	20	4
L células T cutáneo	3	13	1	20	3
L células T parecido a paniculitis subcutánea	1	4.3	1	20	1
Linfoma no Hodgkin, NOS	45	23.2	12	13.8	3.7
Total	194	100%	87	100%	2.2

Chi cuadrada de Pearson 20.627, gl 13, p= 0.081. L: linfoma

Tabla 4. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin por sexo según CICI

CICI	Sexo				Razón M/F
	Masculino		Femenino		
	N	%	N	%	
IIb1 precursores	66	34	30	34.5	2.2
IIb2 Maduros B+	17	8.8	16	18.4	1
IIb3 Maduros T/NK	23	11.9	5	5.7	4.6
IIb NOS	45	23.2	12	13.8	3.8
IIc Linfoma de Burkitt	43	22.2	24	27.6	1.8
Total	194	100	87	100%	2.22

Chi cuadrada de Pearson 10.352, gl 4, p = 0.035. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños

Características clínicas de los niños con linfoma no Hodgkin.

En las tablas 5 a 10 se resumen las características de presentación clínica según los tipos de linfoma no Hodgkin. Los linfomas linfoblásticos de células precursoras, independientemente del tipo celular, presentaron un origen nodular en casi tres cuartas partes de los casos. Por el contrario, en los linfomas de células B maduras y las maduras T/NK, el origen extranodular fue más común (casi en la mitad de los casos), las excepciones fueron: el linfoma de células B grande difuso, el linfoma de Burkitt y el linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo (Tablas 5 y 6). Con respecto a los sitios primarios involucrados, los linfomas linfoblásticos se desarrollaron principalmente en ganglios de cabeza, cuello y tórax o múltiples regiones en cerca del 90% de los casos. Para los linfomas de células B maduras los sitios ganglionares más frecuentes fueron cabeza o cuello, con abdomen y menor proporción múltiples regiones. Los linfomas de células maduras T y NK lo más frecuente fueron múltiples regiones; y para los linfomas de Burkitt los ganglios abdominales. Otros linfomas específicos se localizaron según como se describe en su clasificación (por ejemplo linfomas cutáneos en piel) (Tablas 7 y 8).

Tabla 5. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a localización del tumor según clasificación de la OMS

Clasificación OMS	Localización del tumor						No especificado		Total
	Total		Nodular		Extranodular		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	77	80.2	61	79.2	16	19.5	19	19.8	96
B	17	94.4	11	64.7	6	35.3	1	5.6	18
T	21	95.5	18	85.7	3	14.3	1	4.5	22
NOS	39	69.6	32	82	7	18	17	30.4	56
Linfoma de células B maduras	80	80	38	47.5	42	52.5	20	20	100
L Burkitt	52	77.6	22	42.3	30	57.7	15	22.4	67
L de células B grande difuso	19	79.2	14	73.7	5	26.3	5	20.8	24
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	1	100	0	-	1	100	0	-	1
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	8	100	2	25	6	75	0	-	8
Linfoma de células T/NK maduras	21	75	10	47.6	11	52.4	7	25	28
L células grandes anaplásico, ALK positivo	9	69.2	6	66.7	3	33.3	4	30.8	13
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	3	100	1	33.3	2	66.7	0	-	3
Micosis fungoide	1	100	0	-	1	100	0	-	1
L células T maduras, NOS	4	80	2	50	2	50	1	20	5
L células T cutáneo	2	50	0	-	2	100	2	50	4
L células T parecido a paniculitis subcutánea	2	100	1	50	1	50	0	-	2
Linfoma no Hodgkin, NOS	21	36.8	8	38	13	62	36	63.2	57
Total									281

Chi cuadrada de Pearson 93.335, gl 26, p = < 0.001. L: linfoma

Tabla 6. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a localización del tumor según CICI

CICI	Localización del tumor						No especificado		Total
	Total		Nodular		Extranodular		N	%	
	N	%	N	%	N	%			
IIb1 precursores	77	80.2	61	79.2	16	19.5	19	19.8	96
IIb2 Maduros B+	28	84.8	16	57.1	12	42.9	5	15.2	33
IIb3 Maduros T/NK	21	75	10	47.6	11	52.4	7	25	28
IIb NOS	21	36.8	8	38	13	62	36	63.2	57
IIc Linfoma de Burkitt	52	77.6	22	42.3	30	57.7	15	18.3	67
Total									281

Chi cuadrada de Pearson 65.342, gl 8, p = < 0.001. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños

Tabla 7. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a sitio primario del tumor según la clasificación de la OMS

Clasificación OMS	Sitio primario del tumor												No especificado		Total		
	Total		Cabeza y cuello		Tórax		Abdomen		Pelvis		Extremidades		Regiones múltiples				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		N	
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	76	79.2	25	32.9	21	27.6	2	2.6	1	1.3	7	9.2	20	26.3	20	20.8	96
B	16	88.9	6	37.5	5	31.3	0	-	0	-	3	18.8	2	12.5	2	11.1	18
T	21	95.5	4	19	4	19	0	-	1	4.8	0	-	12	5.71	1	4.5	22
NOS	39	69.6	15	38.5	12	30.8	2	5.1	0	-	4	10.3	6	15.4	17	30.4	56
Linfoma de células B maduras	80	80	23	28.8	4	5	40	50	3	3.8	1	1.3	9	11.3	20	20	100
L Burkitt	52	77.6	8	15.4	3	5.8	34	65.4	3	5.8	0	-	4	7.7	15	22.4	67
L de células B grande difuso	19	79.2	12	63.2	0	-	2	10.5	0	-	0	-	5	26.3	5	20.8	24
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	1	100	0	-	0	-	1	100	0	-	0	-	0	-	0	-	1
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	8	100	3	37.5	1	12.5	3	37.5	0	-	1	12.5	0	-	0	-	8
Linfoma de células T/NK maduras	21	75	4	19	2	9.5	3	14.3	0	-	2	9.5	10	47.6	7	25	28
L células grandes anaplásico, ALK positivo	9	69.2	1	11.1	2	22.2	1	11.1	0	-	1	11.1	4	44.4	4	30.8	13
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	2	66.7	1	50	0	-	0	-	0	-	1	50	1	50	0	-	3
Micosis fungoide	1	100	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	100	0	-	1
L células T maduras, NOS	4	80	1	25	0	-	2	50	0	-	0	-	1	25	1	20	5
L células T cutáneo	2	50	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	2	100	2	50	4
L células T parecido a paniculitis subcutánea	1	50	1	100	0	-	0	-	0	-	0	-	1	100	0	-	2
Linfoma no Hodgkin, NOS	21	36.8	8	38	4	19	6	28.6	0	-	1	4.8	2	9.5	36	63.2	57
Total																281	

Chi cuadrada de Pearson 220.035, gl 78, p=< 0.001. L: Linfoma

Tabla 8. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a sitio primario del tumor según CICI

CICI	Sitio primario del tumor												No especificado		Total		
	Total		Cabeza y cuello		Tórax		Abdomen		Pélvico		Extremidades		Regiones múltiples			N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
IIb1 precursores	76	79.2	25	32.9	21	27.6	2	2.6	1	1.3	7	9.2	20	26.3	20	20.8	96
IIb2 Maduros B+	28	84.8	15	89.3	1	3.6	6	21.4	0	-	1	3.6	5	17.9	5	15.2	33
IIb3 Maduros T/NK	21	75	4	19	2	9.5	3	14.3	0	-	2	9.5	10	47.6	7	25	28
IIb NOS	21	36.8	8	38	4	19	6	28.6	0	-	1	4.8	2	9.5	36	63.2	57
IIc Linfoma de Burkitt	52	77.6	8	15.4	3	5.8	34	65.4	3	5.8	0	-	4	7.7	15	22.4	67
Total																	281

Chi Cuadrada de Pearson 146.723, $g[24, p < 0.001]$. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños

Estadios clínicos al diagnóstico

En las tablas 9 y 10 se resumen los estadios encontrados al diagnóstico en los pacientes. De los 281 pacientes, sólo en el 72.9% (205) se dispuso de su estadificación. En el 80% de los estadificados, éste fue en fases avanzadas (III y IV). En particular, ningún paciente con linfoma linfoblástico de células precursoras llegó en estadio I y en los pocos pacientes clasificados como de estirpe B, en el 70.6% llegaron en estadios IV; esto fue contrario para los linfomas de células T y NK, donde el estadio IV solo fue encontrado en el 23.8% de los casos. EL paciente con linfoma de zona marginal extranodal de tejidos linfoides, y otro con linfoma de células T parecido a paniculitis llegaron en estadio I.

Tabla 9. Distribución de niños con linfomas no Hodgkin de acuerdo a su estadio clínico al diagnóstico según la clasificación de la OMS

Clasificación OMS	Estadio clínico al diagnóstico																			
	Total			I			II			III			IV			No estadificado				
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	75	78.1	5	6.7	5	6.7	23	30.7	42	56	21	21.9	96							
B	17	94.4	0	-	1	5.8	4	23.5	12	70.6	1	5.6	18							
T	19	86.4	0	-	2	10.5	8	42.1	9	47.4	3	13.6	22							
NOS	39	69.6	5	12.8	2	5.1	11	28.2	21	53.8	17	30.5	56							
Linfoma de células B maduras	82	82	7	8.5	11	13.4	31	37.8	33	40.2	18	18	100							
L Burkitt	57	85	3	5.3	7	12.3	21	36.8	26	45.6	10	15	67							
L de células B grande difuso	19	79.2	3	15.8	3	15.8	8	42.1	5	26.3	5	20.8	24							
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	1	100	1	100	0	-	0	-	0	-	0	-	1							
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	5	62.5	0	-	1	20	2	40	2	40	3	37.5	8							
Linfoma de células T/NK maduras	21	75	5	23.8	4	19	9	42.9	3	14.3	7	25	28							
L células grandes anaplásico, ALK positivo	11	84.6	1	9	2	18.2	5	45.5	3	27.3	2	15.4	13							
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	2	66.7	0	-	0	-	2	100	0	-	1	33.3	3							
Micosis fungoide	1	100	0	-	0	-	1	100	0	-	0	-	1							
L células T maduras, NOS	3	60	2	66.7	0	-	1	33.3	0	-	2	40	5							
L células T cutáneo	3	75	1	33.3	2	66.7	0	-	0	-	1	25	4							
L células T parecido a paniculitis subcutánea	1	50	1	100	0	-	0	-	0	-	1	50	2							
Linfoma no Hodgkin, NOS	27	47.4	1	3.7	2	7.4	7	25.9	17	62.9	30	52.6	57							
Total																				281

Chi Cuadrada de Pearson: 106.974, $p < 0.001$. L: linfoma

Tabla 10. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a su estadio clínico al diagnóstico según la clasificación de la OMS

CICI	Estadio clínico al diagnóstico												No estadificado		Total
	Total		I		II		III		IV		No estadificado		N	%	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%			
IIb1 precursores	75	78.1	5	6.7	5	6.7	23	30.6	42	56	21	21.9	96		
IIb2 Maduros B+	25	75.8	4	16	4	16	10	40	7	28	8	24.2	33		
IIb3 Maduros T/NK	21	75	5	23.8	4	19	9	42.9	3	14.3	7	25	28		
IIIb NOS	27	47.4	1	3.7	2	7.4	7	25.9	17	62.9	30	52.6	57		
IIIc Linfoma de Burkitt	57	85	3	5.3	7	12.3	21	36.8	26	45.6	10	15	67		
Total	205	72.9%	18	8.8%	22	10.7%	70	34.2%	95	46.3%	76	27.1%	281		

Chi cuadrada de Pearson 48.825, gl 16, p = < 0.001. CICI: Clasificación internacional del Cáncer en Niños

Distribución de tasas de incidencia según subtipos y zonas socioeconómicas.

En la tabla 11 se presentan las tasas de incidencia ajustadas según grupo de edad y tipo de linfoma. Un primer hallazgo fue que al comparar las incidencias de linfomas no Hodgkin (incluyendo Burkitt) en el grupo total (0-14 años) entre las zonas encontramos que en la zona sur fue mayor (9.1 contra 6.8 por millón/niños/año). Esta diferencia se perdió al excluir los linfomas de Burkitt (5.45 en zona centro contra 5.3 en zona sur por millón/niños/año). Esta similitud en las tasas se mantuvo al analizarse las mismas según los tipos de LNH analizados por grupos de edad. Para los linfomas de células precursoras en ambas zonas la incidencia más alta se encontró en el grupo de edad de 5 a 9 años (3.2 zona centro contra 3.39 zona sur por millón/niños/año). En este tipo de linfomas no hubo casos en los menores de un año y se observó una menor tasa de incidencia en los niños de 10 a 14 años en relación a los de 5 años. Para los linfomas maduros de células B también encontramos ausencia de casos en menores de un año en ambas zonas, y tasas por debajo de uno en los grupos de menores de 4 y 5 a 9 años. Para los linfomas maduros T y NK sólo se encontraron algunos casos en menores de un año en la zona centro. Igualmente una tasa menor a uno en el grupo de menos de 4 y 5 a 9 años y sólo en la zona centro. Para los de 10 a 14, la tasa fue igual por zonas y discretamente arriba de 1 (1.12 zona sur, contra 1.07 zona sur millón/niños/año).

Los linfomas no Hodgkin no clasificados sólo se vieron en pacientes arriba de un año y cuyas tasas no fueron diferentes según los diferentes grupos de edad con relación a las dos zonas analizadas.

La principal diferencia en las incidencias por zonas fue debido a linfomas de Burkitt, en general la tasa fue 2.7 veces más alta en la zona sur con respecto a zona centro (3.76 contra 1.39 casos por millón/niños/año). En particular las tasas fueron más altas para el grupo de menores de 4 años (6.1 veces más) seguida del de 5 a 9 años (1.8 veces más). En la zona sur no tuvimos casos de linfomas de Burkitt en los menores de un año, y para los niños de 10 a 14 años las tasas fueron semejantes entre sí.

Tabla 11. Tasa (por millón niños/año) ajustadas de incidencias según grupo de edad y tipo de Linfoma No Hodgkin de acuerdo a CICI.

Tipo de LNH (CICI)	Grupo de edad							
	Menores de 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años		0 a 14 años	
	Tasa	IC 95	Tasa	IC 95	Tasa	IC 95	Tasa	IC 95
IIb1 Precursores								
<i>Zona Centro</i>	2.66	2.14-3.19	3.20	2.71-3.68	2.15	1.72-2.59	2.48	2.22-2.74
<i>Zona Sur</i>	1.94	0.89-3.03	3.39	2.24-4.53	2.15	1.10-3.20	2.32	1.72-2.92
IIb2 Maduros B+								
<i>Zona Centro</i>	0.46	0.01-1.18	0.89	0.68-1.10	1.41	1.08-1.80	0.84	0.69-0.99
<i>Zona Sur</i>	-	-	0.97	0.72-1.21	1.07	0.70-2.56	0.62	0.02-1.22
IIb3 Maduros T/NK								
<i>Zona Centro</i>	0.58	0.01-1.15	0.71	0.34-1.08	1.12	0.88-1.32	0.78	0.60-0.96
<i>Zona Sur</i>	-	-	-	-	1.07	0.70-1.45	0.31	0.01-1.46
IIb NOS								
<i>Zona Centro</i>	1.27	0.96-1.58	1.60	1.24-1.96	1.50	1.15-1.84	1.35	1.18-1.52
<i>Zona Sur</i>	2.58	1.35-3.82	1.45	0.69-2.21	2.69	1.55-3.82	2.05	1.47-2.63
IIc Linfoma de Burkitt								
<i>Zona Centro</i>	1.16	0.91-1.40	1.87	1.47-2.26	1.31	1.02-1.60	1.39	1.21-1.57
<i>Zona Sur</i>	7.11	5.65-8.57	3.39	2.24-4.53	1.61	0.73-2.50	3.76	3.05-4.47
LNH Global								
<i>Zona Centro</i>	6.14	5.5-6.7	8.26	7.7-8.8	7.49	6.9-8.1	6.8	5.1-8.6
<i>Zona Sur</i>	11.63	10.1-13.1	9.20	7.9-10.5	8.60	7.2-9.9	9.1	7.2-10.9
LNH Global (excepto Burkitt)								
<i>Zona Centro</i>	4.98	3.74-6.22	6.39	5.4-7.38	6.18	4.99-7.37	5.45	3.8-7.0
<i>Zona Sur</i>	4.52	3.41-5.63	5.81	4.19-7.44	6.98	4.22-9.75	5.30	4.2-6.4

LNH: Linfoma no Hodgkin. IC 95: Intervalo de confianza al 95

Discusión

Al encontrar a los linfomas como la tercera neoplasia más común en niños, es necesario el conocimiento de su epidemiología para implementar políticas de salud que mejoren la supervivencia en países en desarrollo como el nuestro, ya que se estima la sobrevivencia se encuentra entre 10 a 20% menor que para los países desarrollados, debido entre varios factores como: limitado acceso al tratamiento, abandono y recurrencia de la enfermedad. Como reportamos en un estudio previo, la tasa de incidencia general de linfomas en niños incluida en nuestro Registro Nacional de Niños con Cáncer (RNNC) de 1996 a 2010, era considerablemente más baja (11.8 por millón de niños/año) que la reportada para países desarrollados y aún para la población hispana de Estados Unidos. Similar a otros países, se encontró en aquella ocasión un predominio de LNH incluyendo Burkitt sobre el linfoma de Hodgkin (1.3:1)⁵. La incidencia de linfomas no Hodgkin en menores de 15 años, se ha mantenido estable en países desarrollados, sin embargo para los países en desarrollo no ha sido bien reportada.

Los diferentes subtipos de linfomas conocidos en la población pediátrica difieren en frecuencia, aunque hay pocos estudios que los han analizado. A nivel mundial y en algunos países latinoamericanos como Brasil^{5, 26, 27}, el linfoma de Burkitt y en segundo lugar, los linfomas linfoblásticos de células precursoras T y B respectivamente son los reportados con mayor frecuencia, mientras que los linfomas con distribución menos típica en esta población incluyen el linfoma mediastinal de células grandes y de células del manto. En nuestro estudio previo que incluyó pacientes del RNNC hasta 2010, se realizó el análisis de LNH por subtipos de acuerdo a CICI, encontramos que la incidencia fue similar a la reportada en países como Francia y España para linfomas de células precursoras, y linfomas de células maduras T y B, y una incidencia menor fue encontrada para el linfoma de Burkitt que la reportada para Estados Unidos, Argentina, Francia y España, concluyendo además que para el periodo analizado se encontró una disminución significativa de todos los linfomas, principalmente de LNH, contrario a otras regiones como Estados Unidos⁵.

Los datos anteriores se correlacionan con algunos hallazgos que encontramos en este trabajo, en el cual se amplió el periodo de estudio hasta 2013. De forma global, se encontró que los linfomas de células B maduras ocuparon el primer lugar, y dentro de ellos, el más importante en número fue el linfoma de Burkitt, en segundo lugar se reportaron los linfomas de células precursoras, con un predominio de inmunofenotipo T, en tercer lugar los linfomas no Hodgkin NOS, y en cuarto lugar los linfomas de células T/NK maduras.

El análisis de acuerdo a zonas geográficas difirió en cuanto a la distribución de los diversos subtipos, ya que para la zona centro, el principal subtipo reportado fueron los linfomas de células precursoras, manteniendo al inmunofenotipo T como el observado principalmente, en segundo lugar los linfomas de células B maduras, los linfomas NOS, y por último los linfomas de células T y NK. Para la zona sur, los

hallazgos fueron similares a los reportados ya en la literatura. Es importante destacar, que el linfoma de Burkitt fue el principal subtipo de los linfomas de células B en ambas zonas, con un pico de mayor incidencia en el grupo de menos de 4 años en la zona sur y de 5 a 9 años para la zona centro, esto relacionado con los aspectos socioeconómicos que llevan probablemente a una infección más temprana en la zona sur de VEB. Los únicos subtipos de linfomas donde se reportaron casos en población menor de un año fueron para Burkitt y el linfoma de células T/NK maduras, lo que probablemente explique la disminución en la incidencia de linfomas no Hodgkin, contrario a lo que ha sucedido en otros países.

Existe un notable predominio por el sexo masculino en los LNH, principalmente en el grupo de niños de más de 4 años, con una relación de 3:1 en población norteamericana y de 2.4:1 en población europea^{28, 30}, excepto para el linfoma de células B grande mediastinal, donde se ha reportado esta relación se encuentra invertida, a favor del sexo femenino². Nuestros hallazgos fueron similares, con un predominio del sexo masculino, reportándose 2.2 veces más frecuente en hombres de manera global y con una relación invertida 1.2 veces más frecuente en mujeres en el subtipo de células B grande.

Las características clínicas de los linfomas suelen ser muy diversas y su presentación depende del subtipo histológico, localización y estadio de la enfermedad. Contrario a los linfomas de adultos, la mayoría de los linfomas en niños son difusos y la localización nodular es rara. Los niños tienen frecuentemente presentación extranodular que involucra abdomen en un 35-45% de los casos, mediastino 25-30% y cabeza o cuello en un 25-30%. Para los casos de linfoma linfoblástico de células T usualmente se presentan como una masa mediastinal en el 50-70% de los casos, y linfadenopatía que involucra cuello, regiones supraclaviculares y axilares, mientras que el linfoma linfoblástico de células B ocasionalmente se puede localizar en mediastino¹³. Los hallazgos encontrados fueron una localización nodular en la mayoría de los casos de linfomas linfoblásticos, con involucro primordialmente de cabeza y cuello, como sitio primario de la enfermedad.

Los linfomas de células B maduras incluyendo Burkitt se encontraron como una presentación extranodular. El principal sitio primario del linfoma de Burkitt encontrado en este estudio fue abdomen, similar a lo reportado en países no africanos, donde la masa abdominal se encuentra en un 80% de los casos y en menor proporción en mandíbula (linfoma de Burkitt endémico)^{6,13}. El linfoma de células precursoras T/NK igualmente se encontró de forma extranodular en mayor porcentaje, con mayor número de casos encontrados en regiones múltiples, seguido de abdomen para el linfoma de células grandes anaplásico, es importante considerar que este tipo de linfoma involucra nódulos linfáticos aislados, particularmente en la región inguinal, y a nivel torácico, el pulmón es el órgano mayor afectado. En cuanto a los linfomas NOS, la mayoría fueron reportados como extranodulares con mayor

involucro de cabeza y cuello como sitio de afección primaria, y el resto de los linfomas se describieron según su presentación clásica.

El pronóstico de los LNH depende entre otros factores del estadio de la enfermedad, a diferencia de los adultos, se presentan al momento del diagnóstico en estadios avanzados, puesto que estas neoplasias de crecimiento rápido, el tiempo de duplicación de las células de un linfoma de Burkitt endémico puede ser de tan solo 12 horas, 90% de los LNH son de alto grado, y paradójicamente la mayor agresividad les confiere una mayor sensibilidad a la quimioterapia, lo que se traduce en un mejor pronóstico en la infancia respecto a los adultos^{2, 31}. El 80% de los estadificados, se encontraron en fases avanzadas (III y IV), por lo que nuestros resultados fueron similares a lo previamente reportado.

Las neoplasias malignas hematológicas exhiben patrones sociodemográficos característicos, y tales diferencias son importantes a tener en cuenta al hacer comparaciones dentro y entre poblaciones. De acuerdo a *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) de los Estados Unidos en 1999, la contribución de los linfomas no Hodgkin a la incidencia general de cáncer es de 3% en niños menores de 5 años y de 8 a 9 % para niños de 10 a 14 años de edad. La incidencia incrementa durante los primeros 3 años de vida, antes de alcanzar una meseta de aproximadamente 10 por millón de niños/año alrededor de los 4 años, manteniendo un patrón similar tanto para hombres como para mujeres, en niños mayores de 4 años la incidencia es reportada más alta para hombres que para mujeres. Mientras la incidencia de LNH se mantiene estable durante la primera década, se registra un nuevo incremento después de los 10 años²⁸. Una nueva revisión de las estadísticas hasta 2014, reportó se mantenían estables²⁹.

De acuerdo a estadísticas europeas y reportes del *Haematological Malignancy Research Network* (HRMN) hasta 2012, reportan una tasa de incidencia anual global de 1.2 por 100,000 niños/año en niños menores de 14 años, con una tendencia al incremento paulatino durante la primera década de vida y variaciones importantes respecto al sexo, en niños el incremento es paulatino durante las primeras dos década de vida con una tasa máxima reportada en el grupo de 10 a 14 años de 2.8 por 100,00 niños/año, a diferencia de la incidencia reportada en niñas donde hay un descenso en el grupo de 5 a 9 años, para posteriormente incrementar de manera menos constante que la reportada para niños, con tasa máxima en el grupo de 10 a 14 años de 1.66 por 100,000 niñas/año, un poco menos del 50% que el reportado en niños³⁰.

Las tasas de incidencias ajustada a edad, encontradas en nuestro RNNC hasta 2013, reportan una diferencia en la tasa global en niños menores de 14 años al comparar dos zonas geográficas socioeconómicamente distintas, con una menor incidencia en la zona centro en comparación a la zona

sur, esta diferencia es debido a la gran incidencia de linfomas de Burkitt reportadas en ésta última. Excluyendo al linfoma de Burkitt, se encuentra una similitud en las tasas según los tipos de LNH analizados por grupos de edad. Comparando los registros encontrados en población americana y europea, encontramos una diferencia en cuanto al pico de mayor incidencia, ya que en ambas zonas se reportan durante la primera década de vida, con una tasa máxima reportada en el grupo de 5 a 9 años de 8.26 por millón niños/año en la zona centro, y en el grupo de menos de 4 años con una tasa de 11.63 por millón niños/año en la zona sur, para posteriormente disminuir de manera paulatina, ante estos hallazgos podemos considerar que la máxima incidencia reportada en nuestra población en niños menores de 10 años para ambas zonas difiere de lo reportado en otras partes del mundo, donde el pico de mayor incidencia ocurre después de los 10 años. Esta diferencia podemos atribuirla a factores socioeconómicos, demográficos y ambientales, como una infección más temprana por VEB, como previamente habíamos reportado, así como el hecho de que disminuya la incidencia posterior sea asociado con el mayor número de leucemias reportado en edades más tardías.

Referencias

1. Karalexi M, Georgakis M, Dessypris N, Ryzhov A, Zborovskaya A, et al. Mortality and survival patterns of childhood lymphomas: geographic and age-specific patterns in Southern-Eastern European and SEER/US registration data. *Hematol Oncol.* 2016; 1-11
2. Dokmanovic L, Rodic P, Krstovski N, Lazic J, Janic D, et al Non-Hodgkin Lymphomas in Childhood: How to Move On? *Srp Arh Celok Lek.* 2014; 142 (7-8): 498-504
3. Chung E, Pavio M. Pediatric Extranodal Lymphoma. *Radiol Clin N Am* 2016; 54: 727-746
4. Georgakis M, Karalexi M, Agius D, Antunes L, Bastos J, et al. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and the Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. *Cancer Causes Control* 2016.
5. Rendón M, Valencia E, Fajardo A, Rivera E. Childhood lymphoma incidence patterns by ICCC-3 subtype in Mexico City metropolitan area population insured by Instituto Mexicano del Seguro Social, 1996–2010. *Cancer Causes Control* 2015; 26:849–857
6. Rendón M, Valencia E, Fajardo A. Clinical and epidemiological characteristics of pediatric Burkitt lymphomas in patients from two socioeconomic regions in Mexico. *Journal of Topical Pediatrics* 2016; 1: 1-16.
7. Arber D, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood Journal* 2016; 127 (20): 2391-2405.
8. Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research. *ASH Education Program Book* 2009; 523–531.
9. Kramárova E, Stiller C. The International Classification of Childhood Cancer. *Int J Cancer* 1996; 68: 759-765
10. Linet M, Brown L, Mbulaiteye S, Check D, Ostroumova E, et al. International long-term trends and recent patterns in the incidence of leukemias and lymphomas among children and adolescents ages 0-19 years. *Int. J. Cancer* 2016; 138: 1862-1874.
11. Gross T, Biondi A. Paediatric non-Hodgkin Lymphoma in low and middle income countries. *British Journal of Haematology*, 2016; 173: 651-654.
12. Teras L, DeSantis C, Cerhan J, Morton L, Jemal A, et al. 2016 US Lymphoid Malignancy Statistics by World HEALTH Organization Subtypes. *Ca Cancer J Clin* 2016; 66: 443-459.

13. Estlin e. Gilbertson R. Wynn R. Pediatric Hematology and Oncology. Scientific Principles and Clinical Practice. Wiley-Black Well, 2010; 1^a ed: 109-113
14. Abramson SJ, Price AP. Imaging of pediatric lymphomas. *Radiol Clin North Am* 2008; 46(2): 313–338.
15. Magrath I. Epidemiology: clues to the pathogenesis of Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2012; 156 (6): 744-756
16. Stefan DC, Lutchman R. Burkitt lymphoma: epidemiological features and survival in a South African centre. *Infect Agent Cancer* 2014;9:19
17. Pannone G, Zamparese R, Pace M, et al. The role of EBV in the pathogenesis of Burkitt’s Lymphoma: an Italian hospital based survey. *Infect Agent Cancer* 2014;9 (1):34
18. Sandlund T, Fonseca T, Leiming T, et al. Predominance and characteristics for Burkitt lymphoma among children with Non-Hodgkin lymphoma in northeastern Brazil. *Leukemia*. 1997;11 (5): 743-746
19. Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, et al. Burkitt’s lymphoma. *Lancet* 2012; 379 (9822); 1234-1244.
20. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th edition. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2009.
21. Furth C, Denecke T, Steffen I, et al. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(8):501–512.
22. Nagle SJ, Chong EA, Chekol S, et al. The role of FDG-PET imaging as a prognostic marker of outcome in primary mediastinal B-cell lymphoma. *Cancer Med* 2015; 4(1):7–15.
23. Lowe EJ, Gross TG. Anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(6):509–519.
24. Perry A, Diebold J, Nathwani B, MacLennan K, Müller-Hermelink H, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the international Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project. *Haematol* 2016; 101
25. Shankland K, Armitage J, Hancock B. Non-Hodgkin Lymphoma. *Lancet* 2012; 380: 848–57
26. Lopes MC, Sampaio KC, Carneiro A, et al. Outcome of children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *RevAssoc Med Bras* 2016; 62(1):59-64
27. Amiwero C, Okuku G, Adeboye N, et al. 5 year old girl with malignant lymphoblastic lymphoma: Challenges of managing haematological malignancies in a developing country. *African Health Sciences* 2011; 11(2): 290 - 295

28. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
29. Siegel D, King J, Tai E, et al. Cancer Incidence Rates and Trends Among Children and Adolescents in the United States, 2001–2009. *Pediatrics*. 2014 October; 134(4): 945–955
30. Haematological malignancies & cancer registration in England (2004-2008), Quality appraisal comparing data from the National Cancer Data Repository (NCDR) with the population-based Haematological Malignancy Research Network (HMRN). Final Report June 2012
31. Lassaleta A, Madero L. Linfomas. *An Pediatr Contin* 2004;2(3):146-152

Anexo I

Clasificación de la OMS de neoplasias mieloides y leucemias agudas, cuarta edición 2014

Neoplasias mieloproliferativas (NMP):

- Leucemia mieloide crónica (LMC) BCR-ABL1+
- Leucemia neutrofílica crónica (LNC)
- Policitemia vera (PV)
- Mielofibrosis primaria (MFP):
 - MFP estadio temprano/ prefibrótico
 - MFP fase fibrótica abierta
- Trombocitemia esencial (TE)
- Leucemia eosinofílica crónica, no especificada (NOS)
- NMP, no clasificables

Mastocitosis

Neoplasias mieloides/linfoides con eosinofilia y reordenamientos de *PDGFRA*, *PDGFRB*, o *FGFR1*, o con *PCM1-JAK2*

- Neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de *PDGFRA*
- Neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de *PDGFRB*
- Neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de *FGFR1*
- Entidad provisional: Neoplasias mieloides/linfoides con reordenamiento de PCM1-JAK2*

Neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas (MDS/MPN)

- Leucemia mielomonocítica crónica (LMMC)
- Leucemia mieloide crónica atípica (LMCA), *BCR*, *ABL1*
- Leucemia mielomonocítica juvenil (LMMJ)
- MDS/MPN con anillos sideroblásticos y trombocitosis (MDS/MPN-RS-T)
- MDS/MPN, no clasificable

Síndromes mielodisplásicos (MDS)

- MDS con displasia de linaje único
- MDS con anillo sideroblásticos (MDS-RS)
 - MDS-RS y displasia de linaje único
 - MDS-RS y displasia de múltiples líneas
- MDS con displasia de múltiples líneas
- MDS con exceso de blastos
- MDS con delección aislada de 5q
- MDS, no clasificable

Entidad provisional: citopenia refractaria de la niñez

Neoplasias mieloides con predisposición en la línea germinal

Leucemia mieloide aguda (LMA) y neoplasias relacionadas

- LMA con anomalías genéticas recurrentes
 - LMA con *t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1*
 - LMA con *inv(16)(p13.1q22)* o *t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11*
 - LMA con *PLM-RARA*
 - LMA con *t(9;11)(p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A*
 - LMA con *t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214*
 - LMA con *inv(3)(q21.3q26.2)* o *t(3;3)(q21.3;q26.2);GATA2, MECOM*
 - LMA (megacarioblástica) con *t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1*
- Entidad provisional: LMA con BCR-ABL1*
- LMA con mutación *NPM1*
- LMA con mutaciones bialélicas de *CEBPA*
- Entidad provisional: LMA con RUNX1 mutado*

LMA con cambios relacionados a mielodisplasia

Neoplasias mieloides relacionadas a terapia

LMA, NOS

- LMA con mínima diferenciación
- LMA sin maduración
- LMA con maduración

Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monocítica/monoblástica aguda
Leucemia eritroide pura
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas a Síndrome de Down

Mielopoyesis transitoria anormal (MTA)
Leucemia mieloide asociada con Síndrome de Down

Neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas

Leucemias agudas de linaje ambiguo

Leucemia aguda indiferenciada
Leucemia aguda de fenotipo mixto (LAFM) con $t(9;22)(q34.1;q11.2)$; *BCR-ABL1*
LAFM con $t(v;11q23.3)$; *KMT2A* reorganizado
LAFM, B/mieloide, NOS
LAFM, T/mieloide, NOS

Leucemia/linfoma linfoblástica B

Leucemia/linfoma linfoblástica B, NOS
Leucemia/linfoma linfoblástica B con anomalías genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástica B con $t(9;22)(q34.1;q11.2)$; *BCR-ABL1*
Leucemia/linfoma linfoblástica B con $t(v;11q23.3)$; *KMT2A* reorganizado
Leucemia/linfoma linfoblástica B con $t(12;21)(p13.2;q22.1)$; *ETV6-RUNX1*
Leucemia/linfoma linfoblástica B con hiperploidía
Leucemia/linfoma linfoblástica B con hipoploidía
Leucemia/linfoma linfoblástica B con $t(5;14)(q31.1;q32.3)$ *IL3-IGH*
Leucemia/linfoma linfoblástica B con $t(1;19)(q23;p13.3)$; *TCF3-PBX1*
Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástica B, parecido a BCR-ABL1
Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástica B con AMP21

Leucemia/linfoma linfoblástica T

Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástica de células T precursoras temprana
Entidad provisional: Leucemia/linfoma linfoblástica de células Natural Killer (NK)

Anexo II

Clasificación Internacional del Cáncer en Niños (CICI), Tercera Edición: clasificación extendida

Clasificación CICI	ICD-O-3	
	Código	Morfología
IIb1 Precursores de células linfoides:	9727	Linfoma linfoblástico de células precursoras, NOS (M-9835) Linfoma maligno, linfoblástico NOS (M-9835) Linfoma maligno, complejo celular Linfoblastoma Neoplasia de células blásticas plasmocíticas dendríticas Linfoma de células blásticas NK
	9728	Linfoma linfoblástico de precursores células B (M-9836)
	9729	Linfoma linfoblástico de precursores células T (M-9837)
IIb2 Linfoma de células B maduras (excepto linfoma de Burkitt):	9670	Linfoma maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS (M-9823) Linfoma maligno linfocítico de células pequeñas, NOS Linfoma maligno, linfocítico de células bien diferenciadas, difuso Linfoma maligno, linfocítico, NOS Linfoma maligno linfocítico difuso, NOS Linfoma maligno, de células pequeñas, NOS Linfoma maligno, linfocítico celular difuso Linfoma maligno, de células pequeñas difuso
	9671	Linfoma maligno, linfoplasmocítico (M-9671) Linfoma maligno, linfoplasmocitoide Inmunocitoma Linfoma maligno, plasmocitoide Linfoma plasmocítico
	9673	Linfoma de células del manto (incluye todas las variantes: blástico, pleomórfico, células pequeñas) Linfoma de zona del manto Linfoma maligno, linfocítico, diferenciación intermedia, difuso Linfoma maligno, centrocítico Linfoma linfomatoso poliposis
	9675	Linfoma maligno, mixto de células grandes y pequeñas, difuso (M-9690) Linfoma maligno, mixto linfocítico-histiocítico, difuso Linfoma maligno, tipo celular mixto, difuso Linfoma maligno, centroblastocentrico, NOS Linfoma maligno, centroblastocentrico, difuso
	9678	Linfoma de derrame primario
	9679	Linfoma mediastinal de células B grande (tímico) (C38.3) Linfoma tímico de células B grandes (C37.9)
IIb2 Linfoma de células B maduras (excepto linfoma de Burkitt):	9680	Linfoma maligno, de células B grande, difuso, NOS Linfoma difuso de células B grande, NOS Linfoma maligno de células grande, NOS Linfoma maligno, de células B grande, NOS Linfoma maligno, histiocítico, NOS Linfoma maligno, histiocítico, difuso Linfoma maligno, células grandes escindido y no escindido Linfoma maligno, células grandes, difuso, NOS Linfoma maligno, escindido células grandes, NOS Linfoma maligno, células grandes, escindido, difuso Linfoma maligno, células grandes, escindido, NOS Linfoma maligno, células grandes, no escindido, difuso Linfoma maligno, células grandes, no escindido, NOS Linfoma maligno, no escindido, difuso, NOS Linfoma maligno, no escindido, NOS Linfoma maligno, células B grandes, difuso, centroblastico, NOS

		<p>Linfoma maligno, centroblastico, NOS Linfoma maligno, centroblastico, difuso Linfoma anaplásico de células B grandes Linfoma difuso de células B grandes asociado a inflamación crónica Linfoma de células B, no clasificado, con características intermedias entre linfoma de células B grandes difuso y linfoma de Burkitt Linfoma de células B grandes difuso positivo a VEB de los ancianos Linfoma de células B grandes difuso primario del SNC Linfoma de células B grande difuso cutáneo primario, en pierna (C44.7)</p>
IIb2 Linfoma de células B maduras (excepto linfoma de Burkitt):	9684	<p>Linfoma maligno, células B grandes, difuso, inmunoblástico, NOS Linfoma maligno, inmunoblástico, NOS Sarcoma inmunoblástico Linfoma maligno, de células grandes, inmunoblástico</p>
	9689	<p>Linfoma de células B de la zona marginal esplénica (C42.2) Linfoma de zona marginal esplénica, NOS (C42.2) Linfoma esplénico con linfocitos vellosos (C42.2)</p>
	9690	<p>Linfoma folicular, NOS (M-9675) Linfoma maligno, folicular, NOS Linfoma maligno, del centro del folículo, folicular Linfoma maligno, del centro del folículo, NOS Linfoma maligno, centroblastocentrico, folicular Linfoma maligno, nodular NOS Linfoma maligno, linfocítico, nodular, NOS</p>
	9691	<p>Linfoma folicular grado 2 Linfoma maligno, mixto linfocítico-histiocítico, nodular Linfoma maligno, mixto de células escindidas y células grandes, folicular Linfoma maligno, tipo celular mixto, folicular Linfoma maligno, tipo celular mixto, nodular</p>
	9695	<p>Linfoma folicular grado 1 Linfoma maligno, de células pequeñas escindido folicular Linfoma folicular, de células pequeñas escindido Linfoma maligno, linfocítico, pobremente diferenciado, nodular</p>
	9698	<p>Linfoma folicular grado 3 Linfoma maligno, células grandes, folicular NOS Linfoma maligno, células grandes, no escindido, folicular Linfoma maligno, histiocítico nodular Linfoma maligno, de células escindidas, folicular, NOS Linfoma maligno, de células grandes escindidas, folicular Linfoma maligno, centroblastico, folicular Linfoma maligno, linfocítico, de células bien diferenciadas, nodular Linfoma folicular, grado 3A Linfoma folicular, grado 3B</p>
	9699	<p>Linfoma de células B de zona marginal, NOS Linfoma de zona marginal, NOS Linfoma de tejidos linfoides asociado a mucosas Linfoma MALT Linfoma de tejidos linfoides asociado a tejido bronquial Linfoma BALT Linfoma tisular linfoide asociado a piel Linfoma SALT Linfoma de células B monocitoide Linfoma de zona marginal nodal Linfoma de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociado a mucosas</p>
	9731	<p>Plasmocitoma, NOS Tumor de células plasmáticas Mieloma solitario</p>

IIb2 Linfoma de células B maduras (excepto linfoma de Burkitt):		Plasmocitoma solitario Plasmocitoma de hueso (C40, C41)
	9732	Mieloma múltiple (C42.1) Mielomatosis (C42.1) Mieloma de células plasmáticas (C42.1) Mieloma, NOS (C42.1)
	9733	Leucemia de células plasmáticas (C42.1) Leucemia plasmocítica (C42.1)
	9734	Plasmocitoma, extramedular (no ocurre en hueso) Plasmocitoma extraóseo
	9761	Macroglobulinemia de Waldenstrom (C42.0) (M-9671)
	9762	Enfermedad de cadenas pesadas, NOS Enfermedad de cadenas pesadas alfa Enfermedad de cadenas pesadas mu Enfermedad de cadenas pesadas gamma Enfermedad de Franklin
	9764	Enfermedad intestinal inmunoproliferativa pequeña (C17._) Linfoma mediterráneo
	9765	Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada MGUS Gammapatía monoclonal, NOS
	9766	Lesión inmunoproliferativa angiocentrico Granulomatosis linfomatoide
	9769	Enfermedad de depósito de inmunoglobulinas Enfermedad sistémica de cadenas ligeras Amiloidosis primaria
	9970	Desorden linfoproliferativo, NOS Enfermedad linfoproliferativa, NOS
IIb3 Linfoma de células T maduras y células NK	9700	Micosis fungoide (C44._) Reticulositosis paguetoide
	9701	Síndrome de Sezary Enfermedad de Sezary
	9702	Linfoma de células T maduras, NOS Linfoma de células T periférico, NOS Linfoma de células T, NOS Linfoma de células T periférico, pleomórfico de células pequeñas Linfoma de células T periférico, pleomórfico de células medianas y grandes Linfoma de células T periférico, de células grandes Linfoma de zona T Linfoma linfoepitelioide Linfoma de Lennert Linfoma de células grandes anaplásico, negativo ALK
	9705	Linfoma de células T angioinmunoblástico Linfoma de células T periférico, AILD (Linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia) Linfoma angioinmunoblástico
	9708	Linfoma de células T, parecido a Panniculitis subcutánea
	9709	Linfoma de células T cutáneo, NOS (C44._) Linfoma cutáneo, NOS (C44._) Linfoma de células T citotóxico epidermotrópico agresivo cutáneo primario positivo a CD8 Linfoma de células T primario cutáneo positivo a CD4
	9714	Linfoma de células grandes anaplásico, linfoma de células T y células Null Linfoma de células grandes (Ki-1+) Linfoma de células grandes anaplásico, NOS Linfoma de células grandes anaplásico, CD30+ Linfoma de células grandes anaplásico, ALK positivo

	9716	Linfoma de células T hepatoesplénico Linfoma de células $\gamma\delta$ hepatoesplénico (gamma-delta)
	9717	Linfoma de células T intestinal Linfoma de células T intestinal tipo enteropatía Linfoma de células T asociado a enteropatía
	9718	Desorden linfoproliferativo de células T CD30+ primario cutáneo (C44._) Papulosis linfomatoide (C44._) Linfoma de células grandes anaplásico primario cutáneo (C44._) Linfoma de células T grande CD30+ cutáneo primario (C44._)
	9719	Linfoma de células T/NK, nasal y tipo nasal Linfoma de células T angiocéntrico Reticulosis maligno, NOS Reticulosis maligno de línea media Linfoma de células T/NK Reticulosis polimórfica Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal
	9767	Linfadenopatía angioinmunoblástica
	9768	Enfermedad linfoproliferativa gamma-T
II Linfoma no Hodgkin NOS	9591	Linfoma maligno, no Hodgkin, NOS Linfoma no Hodgkin, NOS Linfoma maligno, difuso, NOS Linfoma maligno, celular no escindido, NOS Linfoma de células B, NOS Linfosarcoma, NOS Linfosarcoma difuso Linfoma maligno, células pequeñas, no escindido, difuso Linfoma maligno, tipo celular no diferenciado, NOS Linfoma maligno, células indiferenciadas, no Burkitt Linfoma maligno, linfocítico, diferenciación intermedio, nodular Sarcoma de células reticulares, NOS Sarcoma de células reticulares, difuso Reticulosarcoma, NOS Reticulosarcoma, difuso Linfoma maligno, de células escindidas pequeñas, difuso Linfoma maligno, linfocítico, pobremente diferenciado, difuso Linfoma maligno, de células pequeñas escindido, NOS Linfoma maligno, de células escindidas, NOS Leucemia/linfoma de células B esplénico, no clasificable Linfoma de células B pequeñas esplénico difuso de pulpa roja Variante de leucemia de células Hairy
	9760	Enfermedad inmunoproliferativa, NOS

Anexo III



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Acuerdo de confidencialidad en el manejo de datos del Registro de Niños con Cáncer del IMSS

El Registro de Niños con Cáncer del IMSS maneja información que puede permitir la identificación directa o indirecta de individuos (paciente, médico u otro relacionado). Esta información es considerada confidencial, y debe ser manejada y protegida de acuerdo a lo establecido por la Ley General de Salud y la Ley de Protección de datos personales. Por lo anterior, como colaborador en el equipo de trabajo del Registro, hago el compromiso de manejo confidencial de los datos a los que tenga acceso o me sean compartidos, lo cual incluye:

- No divulgar información sobre individuos específicos.
- Cuidar y proteger el almacenamiento de datos, que prevengan el acceso accidental o intencional a terceros.
- No hacer uso de los datos con fines lucrativos.
- Hacer uso de los datos con fines académicos previo informe al Coordinador del Registro de Niños con Cáncer, y una vez obtenido el permiso de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS.

Fecha: 13 de febrero del 2017

Acepto los términos



Dr. Karen Buendía Juárez

Del Registro de Niños con Cáncer



Dr. Arturo Fajardo Gutiérrez



Anexo IV

Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI,

Cédula de recolección de datos

Epidemiología de Linfomas No Hodgkin



NSS:

Nombre (Iniciales):

Edad (años y meses):

Sexo: Masculino () Femenino ()

Lugar de residencia (estado de la república)

Sitio de linfoma: _____

Nodular: _____

Extranodular: _____

No determinado: _____

Estadio al diagnóstico : _____

Tiempo entre inicio de síntomas y el diagnóstico: _____

Diagnóstico histopatológico (según CICI):

Código CICI _____

Dx histopatológico: _____

Dx OMS _____

Fecha en que se estableció el diagnóstico:

Fecha de inicio y término de quimioterapia:

Fecha de ingreso: _____

Fecha de última revision: _____

Condición clínica a la última revision:

Vigilancia si datos de actividad tumoral _____

Progresión de la enfermedad _____

Recaída de la enfermedad _____

Muerte del paciente _____

Si la última revision tiene mas de 6 meses se buscará contacto con el paciente via telefónica.

Condición al contacto del paciente:

Se pudo contactar al paciente (familiar) en este año.

Vigilancia si datos de actividad tumoral _____

Si () Fecha: _____

Progresión de la enfermedad _____

No ()

Recaída de la enfermedad _____

Muerte del paciente _____

Si el paciente falleció

Fecha de defunción: _____

Diagnóstico de defunción: _____

Anexo V

Tabla 1. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a clasificación de la OMS por lugar de residencia

Clasificación OMS	Lugar de residencia										Total	
	Ciudad de México		Estado de México		Chiapas		Guerrero		Morelos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	43	35.8	39	36.1	3	21.4	8	42.1	3	15	96	34.1
B	5	11.6	11	10.2	0	-	1	12.5	1	33.3	18	18.8
T	11	25.5	8	7.4	0	-	1	12.5	2	66.7	22	22.9
NOS	27	62.7	20	18.5	3	100	6	75	0	-	56	58.3
Linfoma de células B maduras	44	36.6	31	28.7	7	50	10	52.6	8	40	100	35.5
L Burkitt	28	63.6	18	58.1	5	71.4	9	90	7	87.5	67	67
L de células B grande difuso	12	27.2	10	32.2	1	14.2	0	-	1	12.5	24	24
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	0	-	1	3.2	0	-	0	-	0	-	1	1
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	4	9	2	6.4	1	14.2	10	5.3	0	-	8	8
Linfoma de células T/NK maduras	11	9.01	15	13.8	0	0	0	0	2	10	28	10
L células grandes anaplásico, ALK positivo	4	36.3	7	46.6	0	-	0	-	2	100	13	46.4
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	0	-	3	20	0	-	0	-	0	-	3	10.7
Micosis fungoide	1	9	0	-	0	-	0	-	0	-	1	3.6
L células T maduras, NOS	3	27.2	2	13.3	0	-	0	-	0	-	5	17.9
L células T cutáneo	2	18.1	2	13.3	0	-	0	-	0	-	4	14.3
L células T parecido a paniculitis subcutánea	1	9	1	6.6	0	-	0	-	0	-	2	7.1
Linfoma no Hodgkin, NOS	22	18.3	23	21.3	4	28.6	1	5.3	7	35	57	20.3
Total	120	100%	108	100%	14	100%	19	100%	20	100%	281	100%

Chi cuadrada de Pearson 44.579, gl 52, p = 0.758. L= linfoma

Tabla 2. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin de acuerdo a CICI por lugar de residencia

CICI	Lugar de residencia										Total	
	Ciudad de México		Estado de México		Chiapas		Guerrero		Morelos			
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
IIb1 precursores	43	35.8	39	36.1	3	21.4	8	42.1	3	15	96	34.2
IIb2 Maduros B+	16	13.3	13	12	2	14.3	1	5.3	1	5	33	11.7
IIb3 Maduros T/NK	11	9.2	15	13.9	0	-	0	-	2	10	28	10
IIb NOS	22	18.3	23	21.3	4	28.6	1	5.3	7	35	57	20.3
IIc Linfoma Burkitt	28	23.3	18	16.7	5	35.7	9	47.4	7	35	67	23.8
Total	120	100%	108	100%	14	100%	19	100%	20	100%	281	100%

Chi cuadrada de Pearson 23.844, gl 16, p = 0.093. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños

Tabla 3. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin por grupo de edad según clasificación de OMS

Clasificación OMS	Grupo de edad					
	Menores de 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años	
	N	%	N	%	N	%
Linfoma Linfoblástico de células precursoras	26	35.6	43	38.3	27	28.1
B	3	11.5	11	25.5	4	14.8
T	5	19.2	9	20.9	8	29.6
NOS	18	69.2	23	53.4	15	55.5
Linfoma de células B maduras	26	35.6	40	35.7	34	35.4
L Burkitt	22	84.6	28	70	17	50
L de células B grande difuso	2	7.7	10	25	12	35.2
L de zona marginal extranodal de tejidos linfoides asociados a mucosas	0	-	0	-	1	2.9
L maligno linfocítico de células B pequeñas, NOS	2	7.	2	5	4	11.7
Linfoma de células T/NK maduras	6	8.2	8	7.1	14	14.5
L células grandes anaplásico, ALK positivo	2	33.3	3	37.5	8	57.1
L extranodal de células T/NK nasal y tipo nasal	2	33.3	1	12.5	0	-
Micosis fungoide	0	-	0	-	1	7.1
L células T maduras, NOS	2	33.3	2	25	1	7.1
L células T cutáneo	0	-	2	25	2	14.2
L células T parecido a paniculitis subcutánea	0	-	0	-	2	14.2
Linfoma no Hodgkin, NOS	15	20.5	21	18.8	21	21.9
Total	73	100%	112	100%	96	100%

Chi Cuadrada de Pearson: 58.737, gl 39, p =0.022. L: linfoma

Tabla 4. Distribución de niños con linfoma no Hodgkin por grupo de edad según CICI

CICI	Grupo de edad					
	Menor de 4 años		5 a 9 años		10 a 14 años	
	N	%	N	%	N	%
IIb1 precursores	26	35.6	43	38.4	27	28.1
IIb2 Maduros B+	4	5.5	12	10.7	17	17.7
IIb3 Maduros T/NK	6	8.2	8	7.1	14	14.6
IIb NOS	15	20.5	21	18.8	21	21.9
IIc Linfoma Burkitt	22	30.1	28	25.0	17	17.7
Total	73	100%	112	100%	96	100%

Chi Cuadrada de Pearson: 18.508, gl 12, p =0.101. CICI: Clasificación Internacional del Cáncer en Niños