

# HIIES



Hospital Infantil  
Estado de Sonora

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016”

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA  
DRA. ANA KAREN CONTRERAS AGUILERA

Hermosillo, Sonora Julio 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

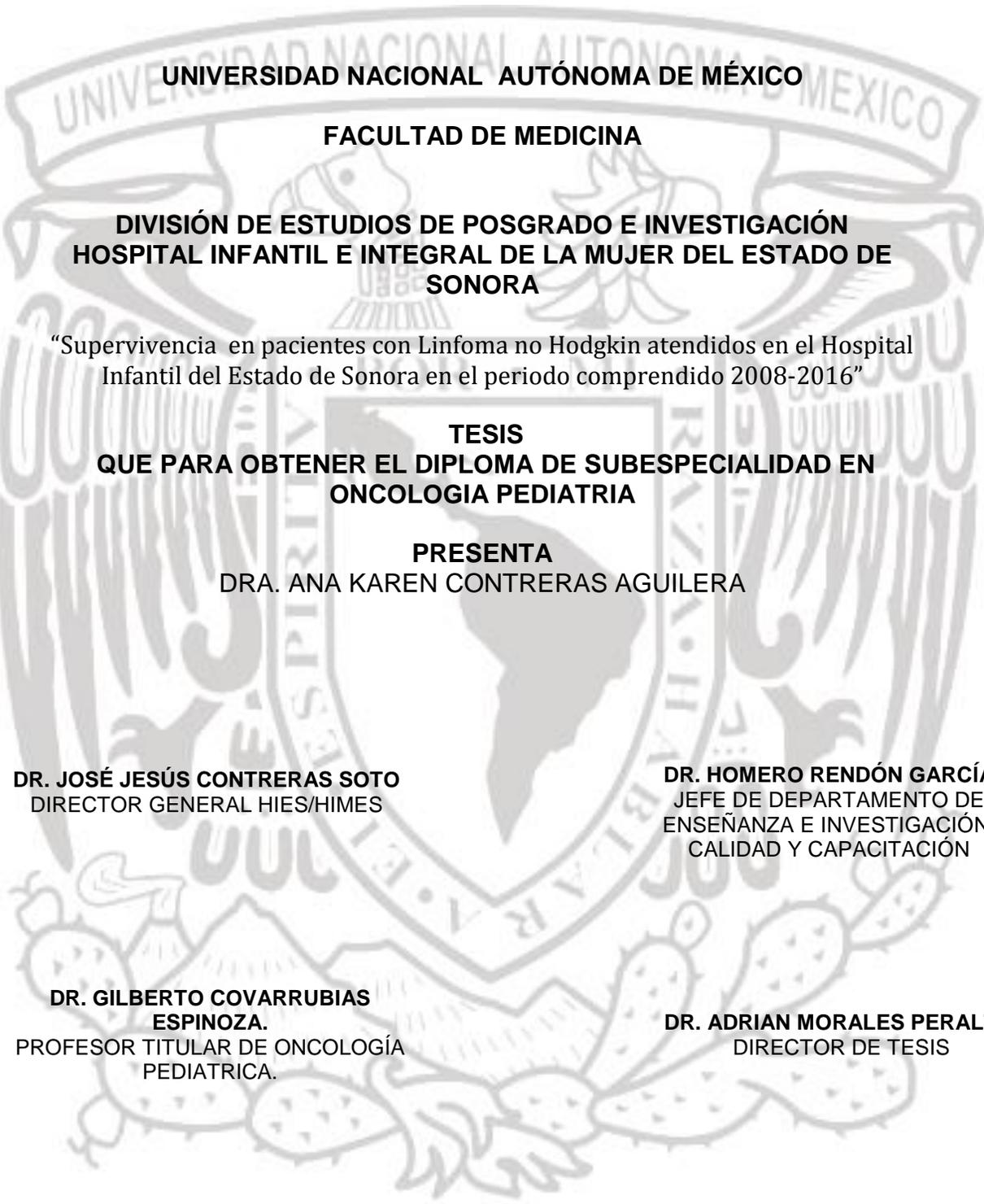


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE  
SONORA**

**“Supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin atendidos en el Hospital  
Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016”**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALIDAD EN  
ONCOLOGIA PEDIATRIA**

**PRESENTA  
DRA. ANA KAREN CONTRERAS AGUILERA**

**DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS SOTO**  
DIRECTOR GENERAL HIES/HIMES

**DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA**  
JEFE DE DEPARTAMENTO DE  
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN,  
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS  
ESPINOZA.**  
PROFESOR TITULAR DE ONCOLOGÍA  
PEDIATRICA.

**DR. ADRIAN MORALES PERALTA.**  
DIRECTOR DE TESIS

# ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>4</b>
<b>PLANTEAMIENTO.....</b>	<b>6</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>8</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>8</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>EPIDEMIOLOGÍA.....</b>	<b>10</b>
<b>ETIOLOGÍA.....</b>	<b>11</b>
<b>CLASIFICACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>LINFOMA LINFOBLÁSTICO.....</b>	<b>14</b>
<b>LINFOMA DE BURKITT.....</b>	<b>16</b>
<b>LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES.....</b>	<b>18</b>
<b>LINFOMA ANAPLASICO DE CÉLULAS GRANDES.....</b>	<b>19</b>
<b>ABORDAJE DIAGNOSTICO.....</b>	<b>20</b>
<b>MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....</b>	<b>21</b>
<b>ESTADIO Y FACTORES PRONÓSTICOS.....</b>	<b>23</b>
<b>TRATAMIENTOS Y RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
<b>LINFOMA LINFOBLÁSTICO.....</b>	<b>31</b>
<b>LINFOMA DE CÉLULAS B MADURAS.....</b>	<b>32</b>
<b>LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES.....</b>	<b>34</b>
<b>RECAIDA EN LINFOMA NO HOGDKIN.....</b>	<b>36</b>
<b>OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>38</b>
<b>OBJETIVO ESPECÍFICO .....</b>	<b>38</b>
<b>METODOLOGÍA.....</b>	<b>39</b>
<b>DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....</b>	<b>39</b>
<b>TIPO DE ESTUDIO .....</b>	<b>41</b>
<b>UNIVERSO DE ESTUDIO .....</b>	<b>41</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....</b>	<b>42</b>
<b>PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS.....</b>	<b>42</b>
<b>PROGRAMA A UTILIZAR.....</b>	<b>43</b>
<b>FINANCIAMIENTO .....</b>	<b>43</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>43</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>48</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>55</b>

Supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016.

## RESUMEN

Los linfomas no Hodgkin en edad pediátrica son un grupo de enfermedades originadas por la proliferación maligna de células precursoras de diferentes líneas del sistema inmune. Representan el 10% de las neoplasias en la infancia. En las últimas décadas los adelantos logrados en histología, inmunología y citogenética han conducido a importantes avances en el conocimiento de la enfermedad con lo cual se han obtenido mejores resultados terapéuticos, alcanzando supervivencias de hasta 95% en Estadio I y II, y en estadios avanzados III y IV de hasta 85%. **Objetivo.** Determinar la supervivencia global en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016. **Material y métodos.** Tipo de estudio serie de casos. Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que recibieron y finalizaron tratamiento en el servicio de Oncología pediátrica del Hospital infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido del 2008-2016, se realizó la revisión de expedientes clínicos. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS donde se utilizaron las curvas de Kaplan Maier para calcular la supervivencia global y la supervivencia libre de Enfermedad. **Resultados** se estudio de manera retrospectiva los expedientes clínicos de 20 pacientes en el periodo comprendido del 2008 al 2016. 31.3% del sexo femenino y 68.8% del sexo masculino. De los cuales 43.8% eran mayores de 10 años , 31.2% 6 – 10 años

y en menores de 5 años el 25%. Se reporta: linfoma linfoblástico 12.5%, linfoma de Burkitt 56.3%, Linfoma de células B grandes difusas 25%, linfoma folicular (6.3%). La supervivencia global total fue de 67.4%. La supervivencia libre de enfermedad fue de 64.8% a 55 meses. La recaída se presentó en el 31% de los pacientes de los cuales la mortalidad global fue del 80%. **Conclusiones.** A pesar del uso de protocolos con quimioterapia multiagente de acuerdo a la variedad histológica y estadio clínico no se han alcanzado las supervivencias globales y libres de enfermedad reportadas en países desarrollados.

**SUMMARY** The non-Hodgkin's lymphomas in pediatric age are a group of diseases caused by the malignant proliferation of precursor cells from different lines of the immune system. They represent 10% of neoplasms in childhood. In the last decades advances in histology, immunology and cytogenetics have led to important advances in the knowledge of the disease, with which better therapeutic results have been obtained, reaching survivals of up to 95% in Stages I and II, and in advanced stages. II and IV of up to 85%. **Objective.** To determine the overall survival in pediatric patients with a diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in the Children's Hospital of the State of Sonora in the period 2008-2016. **Material and methods.** Type of case series study. Pediatric patients with lymphoma of non-Hodgkin lymphoma who received and completed treatment in the Pediatric Oncology service of the Children's Hospital of the State of Sonora in the period from 2008-2016, reviewed the clinical files. Statistical analysis was carried out using the SPSS program where the Kaplan Maier curves

were used to calculate overall survival and disease-free survival. **Results** We retrospectively studied the clinical records of 20 patients in the period from 2008 to 2016. 31.3% of the female sex and 68.8% of the male sex. Of which 43.8% were older than 10 years, 31.2% were 6 - 10 years old and in children under 5 years old, 25%. It is reported: lymphoblastic lymphoma 12.5%, Burkitt lymphoma 56.3%, diffuse large B cell lymphoma 25%, follicular lymphoma (6.3%). Total overall survival was 67.4%. Disease-free survival was 64.8% at 55 months. Relapse occurred in 31% of the patients of whom the overall mortality was 80%. **Conclusions** Despite the use of multiagent chemotherapy protocols according to the histological variety and clinical stage, the global and disease-free survivals reported in developed countries have not been reached.

## **PLANTEAMIENTO**

La incidencia de cáncer en niños y adolescentes es aproximadamente 16,400 niños y adolescentes menores de 20 años. En EE.UU se diagnostican aproximadamente 12, 000 casos entre niños de 0-14 años. En México el cáncer en edad pediátrica se ha convertido en un creciente problema de salud. Esto se debe a que la incidencia es de 122 casos nuevos/millón de habitantes/año en menores de 15 años; además, el cáncer ocupa la primera causa de muerte por enfermedad en niños de 5 a 15 años de edad. Los linfomas son la segunda causa de cáncer pediátrico, con una incidencia a nacional del 12%; en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) la incidencia es del 14.4% de las neoplasias, también ocupando el segundo lugar.

Los avances en la histopatología, inmunología, citogenética y biología molecular han dado la pauta para el entendimiento de la fisiopatología de LNH, dando lugar a una clasificación mas completa de esta enfermedad que se traduce en mejoras en el tratamiento, pronóstico y posibilidades de curación. Hacia la década de los 70's menos del 20% de los niños con LNH sobrevivía.

En los países desarrollados, más del 80% de los niños con LNH se pueden curar con la terapia moderna multidroga, incluso con pacientes con enfermedad con estadios avanzados. (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

A partir del 2000 se realizaron cambios en el protocolo de tratamiento con dosis intensivas de quimioterapia y a partir del 2010 el manejo se basa en el protocolo nacional del seguro popular.

En el HIES se reporta una supervivencia global en los años de 1978-1986 de 0%, 1987- 1999 de 56% y hasta 1999 se registra una sobrevida libre de enfermedad de 56% con una vigilancia a 14 años (Luna, M. 2001; Rangel, A. 2013).

Se desconoce la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con diagnóstico de LNH manejados con los Protocolos Nacionales del Seguro Popular.

¿ Cual es la supervivencia en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016?

## **HIPOTESIS**

Supervivencia global en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin se espera que sea 71% en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

## **JUSTIFICACIÓN**

Los Linfomas se dividen en dos grandes grupos: El linfoma de Hodgkin (LH) y Linfoma no Hodgkin (LNH) siendo una de las neoplasias mas frecuentes en la edad pediátrica ocupando la segunda causa de cáncer en nuestro país, al igual que en el HIES, representa el 14.4% de las neoplasias. Existe un alta incidencia de pacientes pediátricos con LNH, nos interesa conocer la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes, obtenida con los diferentes esquemas de quimioterapia actualmente utilizados, para posteriormente comprar nuestros resultados con la literatura internacional ya que la supervivencia en general es del 65 al 90%, y la nacional 71%, siendo la piedra angular para el tratamiento de LNH la terapéutica convencional con multiagentes de acuerdo a la variedad histológica y etapa clínica, sin embargo estudios recientes han demostrado estar por debajo de lo reportado. Mendoza, F. (2016) reporto una supervivencia global en el HIM FG en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin de 62% a 60 meses.

## MARCO TEÓRICO

Los Linfomas No Hodgkin (LHN), son trastornos monoclonales del sistema inmune, causados por la transformación maligna de las células progenitoras linfoides en una etapa concreta de la diferenciación (Hudson et al, 2007). Es una colección diversa de diferentes linfomas que incluye todos los linfomas malignos que no están clasificados como linfoma de Hodgkin (Coupland, S. E, 2011).

Las significativas variaciones en las características clínicas y biológicas de los tumores linfoides en los pacientes jóvenes reflejan el hecho de que el sistema linfático es funcionalmente diverso, tiene una amplia distribución anatómica, interactúa con otros sistemas celulares y se somete a una continua remodelación durante la infancia y la adolescencia (De Toledo, J.S, 2012).

Clínicamente, se ha reconocido durante muchos años que LNH infantil es una enfermedad mucho más sistémica que LH. Presenta una diseminación hematológica mas parecido a la que se observa en una leucemia. LNH se clasifica de acuerdo al linaje linfoide involucrado. Los de linaje B (linfoma de Burkitt, linfoblástico y linfoma de células B grandes) representan alrededor del 50% de los casos; los de linaje T suponen la otra mitad (Linfomas linfoblástico y anaplásico de células grandes).

## **EPIDEMIOLOGÍA.**

En EE.UU y los países desarrollados, linfoma maligno (incluyendo LNH y LH) es el tercer grupo más común de los tumores malignos en niños después de las leucemias y los tumores cerebrales ( Mann, G, et al, 2006; Chiu, B. ,Et al, 2003; Gross, T. G., & Termuhlen, A. M, 2008).

Representan el 15% de todos los canceres infantiles en los niños menores de 20 años. LNH es mas común que LH en niños menores de 10 años. Aproximadamente 750-800 casos de LNH infantil se diagnostican en los EUA cada año (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016). Hay una marcada predominancia masculina en todas las edades pero especialmente en niños menores de 15 años, en los cuales las tres cuartas partes ocurren en varones. LNH es poco común en menores de 5 años, lo que representa el 3% de los canceres, pero la incidencia de LNH aumenta de manera constante durante toda la vida. De Toledo, J.S, 2012, Percy, C. et al, 1999)

Durante los últimos 20 años, la incidencia de LNH parece haber aumentado en los EE.UU. Mientras que la incidencia de LNH en niños menores de 15 años se mantuvo estable de 1975 a 1995, la de los adolescentes aumentó por razones desconocidas de 10,7 por millón (1975 - 1979) a 16,3 por millón (1990-1995) (Percy, C. et al, 1999).

La incidencia específica por edad de los LNH varía según el tipo histológico. El linfoma de Burkitt característicamente ocurre en niños entre las edades de 5-15 años, mientras que la incidencia de linfoma linfoblástico es constante en todos

los grupos de edad. El linfoma de células grandes, linfoma difuso de células grandes tipo B, se produce con mayor frecuencia en niños y adolescentes, lo que demuestra un incremento constante en la incidencia durante toda la infancia y particularmente el grupo de edad de 15 a 19 años (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

## **ETIOLOGÍA**

La etiología del LNH es en gran parte desconocida. Podría estar afectada por el ambiente ya que la enfermedad normalmente se origina en las estructuras del sistema inmune que entran en contacto con el ambiente, tales como los folículos de Peyer en el intestino y los nódulos linfáticos en las ramificaciones de la vía aérea. (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

El uso de pesticidas en el hogar se ha relacionado con el riesgo de LNH, aunque ningún agente específico ha sido identificado. La exposición a los fármacos y la radiación no se han demostrado ser importantes factores de riesgo para el LNH. (excepto para drogas inmunosupresoras). La terapia relacionada LNH secundaria en niños es poco frecuente y principalmente en linfoma linfoblástico (LBL) o linfoma de células B grande difuso. La fenitoína se ha asociado con pseudolinfoma, que por lo general retrocede cuando el fármaco se suspende. La inmunodeficiencia ya sea secundaria o adquirida, está claramente relacionada con el desarrollo de LNH, el aumento de incidencia de LNH es 100 veces más en comparación con los controles de la misma edad ( Kersey, J. H. et al 1988).

Las causas de las neoplasias linfoides en la infancia son en la mayoría de los casos desconocidas, y generalmente los niños con linfoma no Hodgkin no parecen tener factores predisponentes. Sin embargo, ciertos factores de riesgo y algunos síndromes constitucionales específicos han sido asociados con un aumento de la predisposición a padecer linfomas (Vessey, C. J et al, 1999).

Por ejemplo, se ha asociado un aumento del riesgo de LNH con inmunodeficiencias congénitas como el síndrome de Wiskott-Aldrich, el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X, la ataxia telangiectasia y otros síndromes de fragilidad. (Knowles, D. M, 1999)

Viral: EBV, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y posible vínculo con el virus linfotrófico T humano (Cader, F. Z, 2010).

El LB endémico se observa a lo largo del cinturón de la malaria. En las zonas de alto riesgo, representa aproximadamente la mitad de los diagnósticos de cáncer pediátrico, la incidencia es 50 veces más alta que la del LB esporádico.

La variante asociada a inmunodeficiencia es 1000 veces más frecuente en niños infectados por VIH, que por los que no están afectados. En todos los tipos los niños son frecuentemente más afectados que las niñas (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

## **CLASIFICACIÓN.**

Los grupos de linfoma que incluyen los Linfoma No Hodgkin están unidos por la característica común de no ser Linfoma de Hodgkin.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) presenta la clasificación para las neoplasias linfoides del grupo de estudio internacional de Linfoma e incorpora la histología, así como la inmunohistoquímica, el perfil de la expresión génica, la citogenética, las características moleculares y clínicas (Campo, E, et al, 2011).

La NHL pediátrica es en su mayoría (más del 95%) de alto grado e incluye los siguientes cuatro subtipos principales:

1. Linfoma linfoblástico B y T (LL).
2. BL.
3. Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL).
4. ALCL.

Muchos de estos linfomas de grado alto se diseminan de forma no contigua, evolucionan a una fase leucémica e involucran el SNC. Los linfomas de bajo grado más comunes que se observan en adultos, como las zonas folicular y marginal, son raros en los niños.

LL-B y T comprenden aproximadamente el 20% de NHL en la infancia; La célula T es el tipo más común. El linfoma de células B maduras incluye tanto BL (19% de los casos) como DLBCL y linfoma mediastínico de células B grandes primarias (PMBL). Juntos, los dos últimos comprenden aproximadamente el 22% de NHL en la infancia. En la clasificación actual de la OMS, el PMBL se

considera distinto de otros DLBCL en función de sus características clínicas, histológicas y moleculares únicas. Otros linfomas de células B maduras, como el linfoma pediátrico de la zona marginal, el linfoma folicular de tipo pediátrico (PFL) y el linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), así como los linfomas cutáneos raros, también se reconocen como entidades distintas que rara vez ocurren en infancia. Incluido en la clasificación más reciente de la OMS, se ha descrito un subtipo de linfoma folicular, denominado PFL, que se presenta principalmente como enfermedad en estadio I o II. Dentro de la categoría de linfoma de células T maduras, ALCL representa aproximadamente el 10% del NHL en la infancia ( Cader, F. Z et al 2010; Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

## **LINFOMA LINFOBLÁSTICO**

Precursor de linfoma o Linfoma Linfoblástico se cree que se origina a partir de células T del timo o células B precursoras de medula ósea (Pizzo, P. & Poplack, D.G, 2016; Cortelazzo, S et al, 2011).

La distinción entre LBL que implica medula ósea y LLA es bastante arbitraria, designado como leucemia si al menos el 25% de linfoblastos están presentes en la medula ósea en el diagnóstico (independientemente de otras masas linfomatosas en el cuerpo). Morfológicamente, las células cancerosas son indistinguibles y los perfiles inmunofenotípicos se superponen considerablemente (Pinkerton, R, 2005). Sin embargo hay unas diferencias

notables, lo que sugiere que puede haber algunas diferencias biológicas subyacentes entre LLA y LBL.

El subtipo precursor T linfoblástico constituye el 75% de los casos de LBL, siendo el resto precursor de células B. En contraste, el subtipo precursor B es mucho más común que el subtipo precursor T en LLA (Burkhardt, B, et al, 2005)

Constituye aprox. 20% de los LNH infantiles. Existe una relación 2:1 predominio masculino en LBL en general.(más pronunciada en el subtipo T linfoblástico), pero la incidencia se mantiene constante en todo el grupo de edad pediátrico para niños y niñas. La morfología en LBL es similar a todos, con linfoblastos de tamaño pequeño o mediano con escaso citoplasma, núcleos redondos o enrevesados, cromatina fina y nucléolos indistintos. TdT se expresa normalmente, y la inmunoglobulina de superficie es generalmente ausente. LBL T mostrará positividad citoplasmática CD3 y CD7 por lo general positiva. LBL T puede demostrar inmunofenotipo más maduro que LLA T. LBL B muestra marcadores de linaje B tales como CD19, CD79a y CD22 (Pinkerton, R, 2005).

LBL se presenta típicamente con un agrandamiento rápido de cuello y adenopatías mediastínicas. Otros sitios posibles de participación incluyen médula ósea, SNC (4 A 5%, órganos abdominales, otros ganglios linfáticos, hueso, piel y ocasionalmente testículos (Ducassou, S et al, 2011). Mientras que las masas mediastínicas son más comunes en LBL T que en LBL B, hueso y afectación de piel se observan con mayor frecuencia en LBL B .

Masas mediastínicas pueden causar compresión significativa de las vías respiratorias y vascular; en ocasiones, el tratamiento previo con esteroides o

mas comúnmente con radiación local puede ser necesaria para estabilizar al paciente y completar estudios diagnósticos.

### **LINFOMA DE BURKITT.**

Se clasifica como endémico y esporádico (el tipo encontrado en áreas sin malaria) y relacionado con inmunodeficiencias (Campo, E. Et al, 2011)

LB surge de la transformación de las células B del centro germinal que conduce a una proliferación incontrolada. Translocaciones características incluyen el protooncogen cmyc y elementos reguladores de inmunoglobulina V o los eventos de recombinación somática en la patogénesis de LB.( Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016)

Recientemente el riesgo de LB se ha correlacionado el alto título de anticuerpos contra VEB y Plasmodium falciparum y la Malaria ( Bellan, C.et al, 2005).

El LB se caracteriza por células homogéneas, de tamaño intermedio, con núcleos redondos a ovals que contiene múltiples nucléolos prominentes, con una cantidad modesta de citoplasma basófilo, que aparece vacuolado, debido a las gotas de lípidos. Estos tumores tienen muy alta actividad mitótica y las secciones de tejido a menudo muestran una apariencia de “cielo estrellado” que resulta de macrófagos reactivos dispersos entre células linfoides malignas que se envuelve en restos apoptóticos de células tumorales que se dividen rápidamente. La características inmunofenotípicas de LB demuestran células B maduras que expresa CD19 de superficie celular. CD 20, CD 22, CD 10 y la inmunoglobulina de superficie monoclonal. Por lo general la inmunoglobulina es

de cadena pesada de IgM con restricción de cadena ligera. La expresión de CD20, Ig de superficie y CD 10 sugiere que LB tiene un origen del centro germinal. Un hallazgo característico de LB es la falta de expresión de niveles significativos de la proteína antiapoptótica BCL2.( Campo, E. Et al, 2011)

LB es uno de los tumores humanos que proliferan mas rápidamente, con un tiempo de duplicación de aproximadamente de 12 a 24 hrs, marcadores de proliferación, tales como Ki67 o MIB1, generalmente mostrara un tinción en el 99% de las células tumorales.

La clasificación de la OMS requiere la demostración del desplazamiento que implica locus del cromosoma 8q24del oncogén cmyc para hacer un diagnóstico definitivo de LB. Aproximadamente el 80% de LB contiene una t(8:14)(q24:q32), reordenamiento en el alelo del factor de transcripción del gen cmyc, en el cromosoma 8, es translocado en la Ig de cadena pesada del gen, en el locus del cromosoma 14. Los casos restantes tienen una t (2:8)(p12:q24) 15% de los casos o en (8;22)(24q:11q) 5% de los caso que implica cmyc, o bien Ig de cadena ligera kappa o lambda del gen en el loci del cromosoma 2 o 22 respectivamente. (Hartmann, E. M et al, 2008)

El sitio mas común de la enfermedad en los casos de LB esporádico es el abdomen, a menudo son niños entre 5-10 años de edad, que presentan dolor o distención abdominal, nauseas y vomito, hemorragia gastrointestinal, o en raras ocasiones perforación intestinal. Aproximadamente del 25-30% de los niños se presenta con una masa en el cuadrante inferior derecho, causado por una invaginación ileocecal.

La región de la cabeza y cuello es el segundo sitio más común de la enfermedad de LB esporádico, los niños afectados pueden tener la enfermedad en sitios como la faringe o nasofaringe, así como senos paranasales o amígdalas. La participación de la mandíbula se observa en menos del 10% de los pacientes de los casos de la enfermedad esporádica. Otros sitios inusuales de la enfermedad incluyen testículos, mamas, tiroides, piel, espacio epidural, hueso y páncreas; sin embargo las primarias de mediastino son más raras vistas que en otro LNH . Casi el 20% presenta masas linfomatosas pero con fiebre, palidez y/o hemorragia secundaria a pancitopenia por sustitución amplia de medula por células tumorales. Estos niños también pueden tener linfadenopatía periférica y hepato esplenomegalia ( Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

### **LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES.**

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es un grupo heterogéneo de neoplasias de células B transformadas, que representan el 15 al 20% de LNH pediátrica, con incidencia aumentada con la edad y una ligera preponderancia masculina.

DLBCL es una enfermedad heterogénea con fenotipos de células variables. Las células malignas borran de forma difusa la arquitectura de los ganglios linfáticos y pueden mostrar una variedad de morfológicas y apariencias citológicas. Hay numerosos subtipos morfológicos de DLBCL (centroblástico, inmunoblástico,

anaplásico, células T y / histiocyterich), pero todas son consideradas como de agresividad clínica similar, y la OMS no recomienda hacer una distinción clínica.

La caracterización inmunofenotípica de DLBCL demuestra un fenotipo de células B madura con la expresión de la inmunoglobulina de superficie celular y los marcadores de linaje de células B específicas tales como CD19, CD20, CD22, CD79a, y PAX5. La mayoría DLBCL expresará cadenas monoclonales ligeras de inmunoglobulina de la superficie celular. La expresión de CD30 se puede observar en algunos casos de DLBCL (Campo, E. Et al, 2011).

El DLBCL pediátrico tiende a tener una alta tasa mitótica, como se determina por Ki67 o MIB1, aunque esto es generalmente más baja que la observada en BL, es decir, <90%. En contraste con adultos DLBCL, casos pediátricos tienen una mayor expresión de la proteína cMYC e inferiores niveles de frecuencia y la expresión de BCL2. (Miles, R. R et al, 2008)

Los niños y adolescentes con DLBCL presentan en una forma similar a los pacientes con BL, con una masa sintomático de crecimiento rápido.

### **LINFOMA ANAPLASICO DE CÉLULAS GRANDES.**

Linfoma anaplásico de células grandes (LACG) fue descrita por primera vez en 1985 como una variante clinicopatológica de linfoma de células grandes con predilección por pacientes jóvenes. (Campo, E. Et al, 2011). LACG es raro, pero representa aproximadamente el 8% a 13% de los LNH infantiles y más o menos 30% a 40% de los linfomas de células grandes pediátricos. Los ALCLs son típicamente CD30 + y están asociados con reordenamientos cromosómicos que

implican el brazo largo del cromosoma 5 en la posición q35. En la mayoría de los casos, esta translocación incluye material de cromosoma 2p23 [t (2; 5) (p23; q35)]. El inmunofenotipo típico es LACG CD30 +, CD15 -, y CD45 +. Mas del 60% de los casos de LACG expresan dos o más antígenos de células T.(CD3, CD43, o CD45RO) y se detecta la proteína de ALK en mas del 60% de los casos(mas de 90% en casos pediátricos). Tinción nuclear y citoplasmatica de ALK son características de la t (2,5) (Foss, H. D et al 1996)

### **ABORDAJE DIAGNOSTICO.**

A diferencia de LNH adulto, que comúnmente se presenta de bajo grado o intermedio como indolente, la mayoría de los LNH en niños se presenta como enfermedad diseminada agresiva (Lanzkowsky, P. Et al 2016).

Los niños con LNH deben de beneficiarse de la derivación inmediata a un centro oncológico especializado para la evaluación, puesta en escena y la terapia. Emergencias clínicas potenciales en pacientes con LNH antes de emitir un diagnóstico son complicaciones de tumores de crecimiento rápido: obstrucción de vena cava inferior/superior, obstrucción aguda, compresión de medula espinal, taponamiento pericárdico, intususcepción/obstrucción intestinal y complicaciones del sistema nervioso central (SNC). La células del LNH con frecuencia tienen un alto índice mitótico, con un potencial para que los tumores crezcan rápidamente y mueran rápidamente, lo cual puede resultar en el síndrome de lisis tumoral e hiperuricemia.( Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016)

Los estudios iniciales incluyen típicamente estudios de laboratorio de sangre periférica para evaluar los recuentos sanguíneos, electrolitos y función renal, DHL. Si clínicamente es factible, la biopsia excisional es óptima para asegurar la calidad y cantidad de tejido para el análisis por histología, citometría de flujo, citogenética y estudios moleculares. Una vez establecido el diagnóstico, la estadificación radiológica del tórax, el abdomen, la pelvis con una TAC (Bakhshi, S. et al, 2012). También se necesita aspiración y la biopsia de médula ósea bilateral y citología de líquido cefalorraquídeo para la estadificación.

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El LNH infantil se manifiesta de maneras muy diversas.

Las manifestaciones clínicas principales dependen de la ubicación del tumor y la extensión de la enfermedad. Prácticamente cualquier tejido linfoide puede ser afectado, incluyendo los ganglios linfáticos periféricos, las amígdalas, el timo, el bazo y los acúmulos linfoides intestinales (placas de Peyer). Además, los LNH pediátricos habitualmente se extiende a la médula ósea, sistema nervioso central, huesos y piel (Hudson, M. et al, 2007; Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016).

En general, la localización del tumor primario se asocia con un subtipo histológico en particular. En los pacientes con LNH Burkitt, la presentación como una masa abdominal es lo más común; en los linfoblásticos o en los difusos de células grandes B, la localización más común son los ganglios linfáticos periféricos y de mediastino; en el ALCL, lo es la localización en piel, huesos y

partes blandas. Cuando la enfermedad está diseminada, a menudo es imposible determinar el sitio primario del tumor. Formas de presentación menos comunes de linfoma no Hodgkin incluyen lesiones subcutáneas, aumento de tamaño de tiroides y parótidas, proptosis ocular y compresión de la médula espinal. Aunque rara, la compresión de la médula espinal se considera una emergencia médica y debe tratarse con urgencia para evitar déficit neurológicos permanentes.

El aumento de tamaño indoloro de los ganglios linfáticos cervicales es la presentación clínica más común. En un estudio retrospectivo realizado en St. Jude Children Research Hospital, un tercio de los niños con linfoma no Hodgkin tenían ganglios linfáticos palpable en la región de la cabeza y cuello.

Otro tercio presentaba afectación mediastínicas primaria, que se asocia comunmente con presencia de adenopatias supraclaviculares y axilares. La presentación clinica de los pacientes con una gran masa mediastínicas anterior y el síndrome de vena cava se puede ver. (Mann, G. et al, 2006; Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016)

La forma de presentación de LNH pediátricos abdominales es la aparición de la masa palpable. Los tumores en el tracto gastrointestinal suelen afectar el íleo distal, ciego y ganglios mesentericos.

Los pacientes con masa abdominal grande pueden tener dolor intermitente en la región periumbilical o la fosa iliaca derecha. Náuseas, vomito y pérdida de peso también son manifestaciones comunes. En ocasiones, los signos de abdomen agudo debido a una invaginación intestinal son la manifestación dominante.

## **ESTADIO Y FACTORES PRONÓSTICOS.**

El mayor factor pronóstico en los LNH es el estadio clínico.

El tratamiento actual de los linfomas pediátricos se basa en protocolos colaborativos liderados en Estados Unidos por el Children Oncology Group (COG) y en Europa por el grupo alemán BFM y el francés. Todos los grupos han aceptado la clasificación que la Dra. Murphy desarrolló en los años 80 cuando diseñaba un protocolo de tratamiento estratificado para los LNH pediátricos en el Saint Jude Children's Research Hospital, en Memphis, Tennessee (Murphy, S. B. 1980)

El objetivo de los estudios de estadificación debe ser evaluar rápidamente el grado de la enfermedad para determinar el pronóstico y asignar la terapia apropiada. Desarrollo de un sistema de estadificación con la utilidad pronostica para los niños con LNH ha sido un desafío de la biología única y diferentes patrones de propagación y la respuesta a la terapia de los cuatro subtipos principales de LNH en niños y adolescentes.

El sistema de clasificación de St Jude tiene en cuenta el sitio primario, así como la extensión de la enfermedad se considera en la asignación del estadio clínico.

Sobre la base de estadificación de St Jude casi el 40 % de los niños con LNH presentes con estadio I y II, y el resto con estadio avanzado de la enfermedad III y IV. La distinción entre linfoma y leucemia es arbitrario y se basa simplemente en el porcentaje de un aspirado de medula ósea que esta infiltrada por células malignas. Si la medula ósea esta infiltrada mas del 25% de blastos o células

malignas, el paciente se considera que tiene Leucemia aguda en lugar de LNH, los niños con compromiso de la medula entre 5-25% se considera que tienen una etapa IV de Linfoma No Hodgkin, mientras que en aquellos con menos de 5% de blastos en medula ósea se considera que no tiene tumor involucrado. A diferencia de muchos criterios de leucemia, cualquier célula de tumor identificable en el líquido cefalorraquídeo constituye enfermedad del SNC.

<b>ESTADIFICACIÓN DE MURPHY O ST. JUDE</b>	
<b>ESTADIO I</b>	Tumor único extra ganglionar o área ganglionar única (nodal excluyendo mediastino y abdomen)
<b>ESTADIO II</b>	Tumor único extra ganglionar con afectación a ganglios regionales. Dos o mas áreas ganglionares del mismo lado del diafragma. Dos tumores extra ganglionares con afectación a ganglios regionales del mismo lado del diafragma. Tumor primario en aparato GI por lo general en área ileocecal con o sin afectación a ganglios mesentericos
<b>ESTADIO III</b>	2 Tumores extra ganglionares en ambos lados del hemidiafragma 2 o mas áreas ganglionares en ambos lados del hemidiafragma. Tumor primario intratoracico, mediastino, pleura, timo Enf. Intraabdominal extensa Espacio tumor para espinal o espinal
<b>ESTADIO IV</b>	Cualquiera de los anteriores con infiltración a SNC y/o MO

Los grupos: La sociedad Francesa de Oncología Pediátrica y Berlin Frankfurt Munster (BFM) han adoptado el sistema de clasificación de St Jude para asignación de tratamiento para niños con Linfomas B.

La estratificación de riesgo francesa identifica los mejores pacientes de riesgo como Grupo A con enfermedad localizada completamente resecado y a los peores pacientes de riesgo en grupo B con enfermedad al SNC y/o afectación de la medula ósea, el resto de los pacientes se encuentra en un grupo muy heterogéneo B, que consiste en todos los pacientes con todas las fases clínicas I-IV.

La estratificación del riesgo BFM subdivide pacientes en cuatro grupos basados en la etapa clínica, así como LDH al momento del diagnóstico, un marcador sustituto de la carga total de morbilidad.

Para los pacientes con LBL, los estudios han demostrado que todos los pacientes, independientemente de la etapa, tienen mejores resultados cuando son tratados de una manera similar a la de Leucemia Linfoblástica Aguda (Reiter, A et al, 2000) . Para Linfoma anaplásico de células grandes el inter grupo europeo de LNH infantil ha estratificado en pacientes de bajo riesgo en comparación con alto riesgo basado en factores clínicos.

Los pacientes con uno de los siguientes factores se considera de Alto riesgo:  
 Visceral(pulmón, hígado o bazo), la piel, o la participación del mediastino. Sin embargo, COG solo se pudo confirmar la implicación de la medula ósea como factor de mal pronóstico clínico.

Las estrategias terapéuticas para el LNH se basan en el escenario y la quimioterapia dirigida a la histología y la supervivencia a 5 años para los niños y adolescentes es ahora más del 80%.

---

**ESQUEMA DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO LNH.**

**LNH cel B (FAB/LMB)**

<b>ESTRATO</b>	<b>MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD</b>
A	Estadio I completamente reseado y Estadio II abdominal
B	Sitios extra abdominales múltiples Estadio I no reseado y II, III, IV Medula Ósea <25% de blastos, no enfermedad al SNC
C	LLA B madura (>25% de blastos en medula ósea) y /o enf. SNC

**LNH CELULAS B (BFM)**

<b>ESTRATO</b>	<b>MANIFESTACIONES DE LA ENFERMEDAD</b>
RI	Estadio I completamente reseado y estadio II abdominal.
R2	Estadio I/II no reseado y estadio III con LDH <500
R3	Estadio III con LDH 500-999 Estadio IV, LLA B (>25% blastos) No enf SNC y LDH <1000
R4	Estadio III, IV LLA B y LDH >1000, alguna enf SCN

---

Entre los factores pronósticos la edad( niños mayores de 10 años generalmente con peores resultados), los sitios de la enfermedad(etapa alta con peores resultados que la baja, la participación del mediastino también con resultados inferiores), la carga tumoral(LDH elevado con resultados inferiores), y la respuesta al tratamiento inicial.

## **TRATAMIENTOS Y RESULTADOS.**

Los avances en el tratamiento de niños y adolescentes con LNH son paralelos a los de la leucemia linfoblástica aguda.

Los investigadores de la mayoría de los ensayos actuales publican estimaciones sobre supervivencia cercanas al 90% en los países más desarrollados (Reiter, A, 2007; Woessmann, W et al, 2005; Patte, C et al 2007; Grenzebach, J et al, 2001)

Antes de 1975, el pronóstico de los niños con LNH era pésimo. La mayoría de los que sobrevivieron tenían extirpación quirúrgica de la enfermedad en estadios tempranos con o sin radioterapia. La adición de agentes citotóxicos individuales solo mejoro ligeramente los resultados con la excepción de los niños africanos con el linfoma de Burkitt. En los estudios originales de África la quimioterapia como agente único fue dado por que la radiación no era fácilmente disponible.

Sorprendentemente el tratamiento con una dosis o mas de ciclofosfamida dio como resultado algunas curas. Incluso hoy en día alrededor del 50% de LB africano se puede curar con un curso de 28 días de dosis baja de Ciclofosfamida y prednisona y 4quimioterapias intratecales, cuesta menos de 50 dólares (Burkitt, D., 1967; Hesseling, P. et al, 2009).

La similitud morfológica entre LNH y LLA y la progresión invariable de LBL fase leucémica llevo a los investigadores a St Jude a principios de 1970 a tratar LNH con regímenes de quimioterapia que se sabe que son efectivos para LLA. Este nuevo enfoque ha demostrado ser exitoso, especialmente para niños con estadios tempranos LNH. Sin embargo, los niños con LNH que implica el mediastino tuvieron remisiones transitorias solamente.

Todos los regímenes mas intensivos tales como el protocolo de memorial Sloan Kettering LSA2L2 (APO) desarrollado en el instituto de cáncer Dana Farber demostraron ser mas exitoso en los niños con estadios avanzados de LNH. Durante este periodo de tiempo, Ziegler informo el control de la enfermedad a largo plazo, tanto en pacientes americanos y LB africano utilizando el régimen de 4 drogas: Ciclofosfamida, metotrexate, Vincristina y prednisona. Djerassi y Kim demostraron remisiones en niños con LNH después de infusiones de metotrexate a dosis moderada con rescate de acido folinico.

Mejoraron las tasas de supervivencia libre de enfermedad 5 años de 85 a 95% para los niños con estadio temprano de LNH y de 70 a 90% para estadios avanzados de la enfermedad. La terapia dirigida para SNC fue reconocida como un componente importante de éxito de estos regímenes especialmente para los niños con linfoma de Burkitt y linfoblastico. Sin embargo, la adición de RT a la quimioterapia para ambos principios y estadios avanzados de la enfermedad LNH no ha demostrado mejorar la supervivencia (Cairo, M. S, et al, 2007; Link, M. P. et al 1997). Dado que los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que el factor mas importante para la muerte tardía después del

tratamiento del LNH infantil es la RT. Actualmente se recomienda solo para pacientes seleccionados, es decir, el tratamiento de la enfermedad del SNC en pacientes con LBL y potencialmente emergencias mortales al momento del diagnóstico, tales como la compresión de vías respiratorias por una masa mediastinal.

El papel de la cirugía en el tratamiento de los niños con LNH se limita principalmente a las biopsias al diagnóstico, la colocación de dispositivos de acceso venoso central y el tratamiento de las complicaciones de la terapia. Sin embargo los niños que presentan enfermedad localizada, por ejemplo, la intususcepción ileocecal secundaria a LB, se recomienda la resección completa del segmento del tumor o la reducción del volumen de procedimientos en niños con LNH.

Otro avance importante es la disminución de la muerte prematura debido al síndrome de lisis tumoral. Atención especial a la función renal y a los niveles en suero de ácido úrico, potasio, calcio y fósforo es crítica en estos niños. Estos pacientes, particularmente aquellos con LBL, LB están en alto riesgo de SLT y nefropatía por ácido úrico. Las medidas deben de ser instituidas de forma urgente para reducir la probabilidad de nefropatía por ácido úrico, incluyendo hidratación vigorosa endovenosa, la alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio cuando se administra alopurinol, y un control cuidadoso de los electrolitos séricos.

Además, una profase de citorreducción ha sido añadidos a muchos regímenes, lo que también ayuda a conseguir el control del tumor sin aumentar el riesgo de

deterioro clínico durante el inicio de la terapia, aunque esto no elimina la necesidad de hidratación y profilaxis de nefropatía por ácido úrico.

Por otra parte, la relevancia de los factores pronósticos clínicos y biológicos ha sido prácticamente eliminada por el uso de estrategias adaptadas al riesgo específicas para el estadio de la enfermedad y el inmunofenotipo, en combinación con el uso de una amplia gama de terapias efectivas, que son en gran parte responsables de la mejora en las expectativas de supervivencia.

El tratamiento adecuado se ha convertido en el factor aislado más determinante en el éxito sobre el LNH. Las características clínicas y biológicas que guían las estrategias terapéuticas incluyen la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, las áreas de afectación, el inmunofenotipo, la morfología e inmunohistoquímica de las células tumorales y la respuesta temprana al tratamiento.

La mayoría de grupos han desarrollado diferentes estrategias para el tratamiento de los pacientes de acuerdo a los subgrupos biológicos que abarcan alrededor del 90% de los casos. Dentro de los estudios que tienen mejores resultados está el del Pediatric Oncology Group (POG), este grupo establece varias recomendaciones para el manejo de pacientes con LNH localizados en etapas I y II y que han sido adaptadas por varios grupos de estudio para este tumor en el mundo, teniendo como conclusiones: que la radioterapia puede omitirse de forma segura, la utilización de quimioterapia de moderada intensidad con 4 drogas es suficiente para el control de la enfermedad, la duración del

tratamiento con QT no debe ser mayor a 6 meses, la QT al SNC esta indicada exclusivamente para pacientes con primarios en la región de la cabeza y cuello.

## **LINFOMA LINFOBLÁSTICO**

La base de tratamiento para niños con LBL en estadios avanzados sigue siendo protocolos de quimioterapia diseñados para niños con alto riesgo ya sea LLA o LLA de células T, componentes terapéuticos comunes a todos los regímenes incluyen el menos la inducción con 4 drogas con la terapia intratecal, la intensificación/consolidación, profilaxis a SNC y el mantenimiento. El uso de protocolos intensivos para los niños con LLA ha demostrado ser eficaz en estadios con enfermedad avanzada con SLE a 5 años del 90%. Los resultados de un estudio de referencia del Children's Cancer Group, publicado hace más de 20 años, que demostró que el régimen LSA2L2, un tratamiento que seguía las pautas de tratamiento usadas en la LLA, fue significativamente más eficaz que la quimioterapia en pulsos (COMP) en el tratamiento del linfoma no Hodgkin linfoblástico. (Anderson, J. R. et al, 1983).

Así, la mayoría de los grupos utilizan protocolos basados en el del BFM que ha sido muy eficaz en LLA. El protocolo BFM-90 para el LNH incorpora componentes que son eficaces en las LLA T. Estos regímenes incluyen una fase de inducción con esteroides, vincristina, L-asparginasa y antraciclinas seguido de Ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina. El estudio original del BFM incluyó una fase de consolidación con metotrexate a altas dosis (5g/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas) y 6-mercaptopurina (Reiter, A et al, 2000)

Los estudios de la POG demostraron el beneficio de asparginasa intensiva durante la fase de la consolidación de la quimioterapia.

La irradiación craneal puede ser necesario para los niños que se presenten con enfermedad del SNC , que se produce en menos del 5% de los niños con LBL, pero parece estar asociado con un pronostico inferior.

El protocolo NHL-BFM-90 logró una supervivencia libre de eventos (SLE) a 5 años del 92% en más de 100 pacientes con linfoma linfoblástico, un logro verdaderamente notable. (Reiter, A et al, 2000)

Aunque no es común, la recaída del LBL es difícil de tratar, con una supervivencia global menor al 30%. La mayoría de las recaídas suceden durante 2 años del diagnostico inicial. Si se obtiene una segunda respuesta con la quimioterapia, el trasplante alogénico de medula ósea debe ser considerado. El trasplante autólogo no tiene éxito para esta enfermedad.

### **LINFOMA DE CÉLULAS B MADURAS.**

El exitoso protocolo (LMB89) desarrollado por investigadores franceses y los ensayos BFM desarrollados por los grupos de Alemania y Austria para el tratamiento con LNH de células B maduras (Burkitt, tipo Burkitt y linfomas de células B grandes) se han convertido en el punto de referencia para otros protocolos. Para tales subtipos, el tratamiento intensivo, con altas dosis de corta duración total (5-8 meses) y una reducción del intervalo entre los ciclos de tratamiento son el sello distintivo de todas las estrategias efectivas de terapias de combinación. El tratamiento dirigido al SNC es obligatorio, y los pacientes con

evidencia de afectación del SNC o los de estadios de alto riesgo deben recibir tratamiento intensivo ( Patte, C et al, 2001; Salzburg, J et al, 2007).

Enfermedad Localizada.

Sobre la base de la clasificación utilizada por el grupo francés LMB, la FAB (consorcio francés, americano y británico) definió como pacientes de menor riesgo los pacientes con estadio I completamente resecado y también aquellos con tumores abdominales estadio II que fueron sometidos a resección completa del mismo.

Los resultados del grupo FAB. para el tratamiento de la enfermedad del grupo A mostró que se puede alcanzar un índice de supervivencia del 99% con el uso de sólo dos ciclos de quimioterapia COPAD (ciclofosfamida, prednisona, doxorubicina y vincristina) y sin quimioterapia intratecal. Estos resultados se obtuvieron en una gran cohorte en un estudio multicéntrico, con la participación de muchas instituciones de países desarrollados. (Gerrard, M, 2008)

El grupo BFM obtuvo resultados similares en su protocolo 95, en un grupo más pequeño de pacientes 2 y usando un protocolo ligeramente más intenso con metotrexato a dosis intermedias y quimioterapia intratecal profiláctica. Los resultados en países menos desarrollados son también alentadores con tasas de supervivencia de más del 90%, pero la mayoría de los resultados en estos países fue de instituciones individuales con pocos pacientes incluidos (Chantada, G. Et al, 2003).

Es esencial que los pacientes sean meticulosamente estadificados con el fin de darles un régimen con reducción de dosis. Es importante poner esto de relieve,

especialmente en los países menos desarrollados, donde el estadiaje puede no ser certero en todas las instituciones y los pacientes con enfermedad más avanzada pueden ser pasados por alto.

### Enfermedad avanzada

Estos pacientes necesitan quimioterapia intensiva para lograr una alta tasa de curación. Los resultados de los estudios en las series del FAB y BFM fueron excelentes con el uso de quimioterapia de alta intensidad. (Woessmann, W et al, 2005; Patte, C et al, 2007; Cairo, M. S. et al 2007).

Con estas pautas de tratamiento intensivo a medida, se espera que pueden curarse más del 85% de los pacientes. Sólo la invasión del SNC y la pobre respuesta a la quimioterapia siguen siendo un factor de riesgo significativo (Salzburg, J et el, 2007; Cairo, M. S. et al 2007). En los últimos años, los niños con linfoma de células B primario de mediastino han sido identificados como un subtipo independiente con un peor pronóstico. Por lo tanto, se analizan por separado en la mayoría de las series actual.

### **LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULAS GRANDES**

Los resultados, aunque inferiores a los observados en pacientes pediátricos con linfomas de células B o linfoblásticos, han demostrado que pueden lograrse tasas de supervivencia del 60% al 80%, aproximadamente, con las estrategias de tratamiento que proponen.

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica usó un protocolo basados en el tratamiento de LNH de células B que establece dos ciclos de COPDAM (metotrexato, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona), seguidos de 5 a 7 meses de quimioterapia de mantenimiento. Se alcanzaron remisiones completas en el 95% de los pacientes, 21 de 82 pacientes experimentaron algún efecto adverso (Brugieres, L. et al, 1998).

Mediante el uso de una estrategia desarrollada para el LNH de células B, los investigadores del BFM también observaron una mejora en los resultados. Utilizaban 6 cursos de quimioterapia intensa para estadios avanzados en etapas III y IV que concluye moderada a altas dosis de metotrexate, dexametasona, ifosfamida, ciclofosfamida, etoposido, citarabina, doxorubicina y terapias intratecal. La SLE a 5 años de 55 pacientes con enfermedad en estadio III fue del 76%; la de 6 pacientes con LNH en estadio IV, del 50%. (Reiter, A et al, 1994)

En el estudio BFM, el tratamiento duró sólo cinco meses, en los demás, 10-24 meses. (Seidemann, K. et al, 2001).

REAL	ESTADIO	REGIMEN	SLE(%)	SG(%)
<b>Células grandes B</b>	I, II localizado	o CHOP, COPAD, COPADM	90-95	95
<b>Células grandes anaplásico</b>	I, II localizado	o CHOP, BFM 90	90	95
<b>Células grandes B</b>	III, IV avanzado	ó APO, LMB 89, SFOP	70-80	80

<b>Células grandes anaplásico</b>	III, IV avanzado	ó	APO, BFM 90	NHL,	70	73
-----------------------------------	------------------	---	-------------	------	----	----

### **RECAIDA EN LINFOMA NO HOGDKIN.**

La probabilidad de supervivencia de los pacientes después de la recaída de los protocolos de primera línea es pobre, aunque puede haber diferencias según los subtipos de LHN. Sin embargo, los ensayos clínicos controlados prospectivos sobre el LNH infantil recaídos son poco frecuentes. Uno de los regímenes de rescate con mas frecuencia utilizados puede ser ICE (ifosfamida, carboplatino, etoposido).

Con algunas otras combinaciones como dexametasona, cisplatino, altas dosis de citarabina y L-asparginasa (DECAL) la remisión completa se logro en el 40% de los pacientes, mientras que la supervivencia global a 2 años fue del 33%, los resultados no variaron para los subtipos de LNH , sin embargo con todos los protocolos de recaída, se lograron tasas de supervivencia de menos de 30% de los niños con recaída de Linfoma Linfoblastico. Del mismo modo se informaron de las tasas de supervivencia de solo 10 y 15% de los niños con recaída o Linfoma de Burkitt refractario, con quimioterapia intensiva seguida de trasplante autologo o alogenico de células madre hematopoyéticas (Woessmann, W. Et al 2006).

Publicación	País	Periodo	Años	Clasificación	Estad	No. Pac	SG
LINABERY and Ross, 2008	EUA	1975 - 1979	5	-	-	-	46.9%
		1985 - 1989					68.6%
		1995 - 1999:					81.0%
		Hispanos					79.6%
PULTE et al., 2008	EUA	1990 - 1994	5	-	-	126	76.6%
		1995 - 1999				136	82.6%
		2000 - 2004				191	87.7%
BINESH et al., 2014	Irán	2004 - 2012	3	-	-	44	48%
			5				30%
KARIM-KOS et al., 2016	Austria	1994 - 1998	5	-	-	27	85.2%
		1999 - 2003				37	89.2%
		2004 - 2008				40	90.0%
KARALEXI et al., 2016	SEE	1990 - 2014	48 meses	-	-	-	65%
		2005 - 2014					69%
		2010 - 2014					69%
	SEER, EUA	1990 - 2012					87%
		2003 - 2012					90%
2008 - 2012	92%						
GOUBIN et al., 2006	Francia	1990 - 2000	5	Burkitt	-	519	92%
				Others B		210	87%
				Lymphoblastic T		194	79%
				Anaplastic		124	86%
				Other or NOS		81	76%
DOKMANOVIC et al., 2012	Belgrado, Serbia	1997 - 2010	5	LBL, B-NHL, ALCL	I	8	93%
					II	7	
					III	33	
					IV	9	
LEE et al., 2013	Corea	1996 - 2011	5	LC-B Maduras	-	68	92.1±3.5%
				LC-T/NK		42	79.5±6.5%
				LBL		36	76.9±7.2%
SHERIEF et al., 2015	Egipto	2004 - 2012	5	BL, LBL, LCL, ALCL.	I / II	16	100%
					III / IV	126	87.3%
					BL	98	90.8%
					LBL	26	80.7%
FUJITA et al., 2011	Japón	1998 - 2002	75 meses	B-NHL	I	7	89.5%
					II	23	
					III	16	
					IV	7	
GERRARD et al., 2013	Estudio internacional cooperativo: Francia, Bélgica, Holanda, Estados Unidos, Canadá, Australia, Reino Unido.	1996 - 2001	5	MLBL	III	42	73%
				DLCL No-MLBL		69	
TSURUSAWA et al., 2014	Japón	2004 - 2011	47 meses	B-NHL	I	321	100%
					II		100%
					III		92.0±2.9%
					IV		84.6±5.8%
BONN et al., 2013	Alemania	1995 - 2012	66 meses	T-LBL	I	1	-
					II	10	
					III	295	
					IV	90	
*GAO et al., 2014	Shanghai, China	2001 - 2010	40 meses	T-LBL (92), pB-LBL (16)	I	2	-
				II	5		
				III	55		
				IV	46		
PILLON et al., 2015	Italia	1997 - 2007	7	T-LBL, pB-LBL	I - II	11	82±4%
					III	71	
					IV	32	
					I / II	3	
BERGERON et al., 2015	Francia	1997 - 2003	87 meses	T-LBL	III	47	89%
					IV	22	
					I / II	3	
ATTARBASCHI et al., 2011	European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma: Austria, RU, Bélgica, Italia, Suiza, Francia, Japón, Polonia, Holanda, Alemania.	1999 - 2006	6	ALCL	I	36	97%
					II	78	94%
					III / IV	349	91%
*HAN, et al., 2014	Seoul, Corea	1998 - 2013	5	ALCL	I	2	88%
					II	6	
					III	15	
					IV	5	
					III	4	
IV	1						

## **OBJETIVO GENERAL**

- Estimar la supervivencia global en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016.

## **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Describir las características clínicas en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016.
- Calcular la supervivencia libre de enfermedad por grupo de riesgo en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016.

## METODOLOGÍA.

### DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Sexo	Definición de genero	Femenino  Masculino	Cualitativa dicotomica
Edad	Tiempo trascurrido entre la fecha y el diagnóstico	Años	Cuantitativa continua
Variedad histologica	Características histopatologicas del tejido neoplasico. Tipo de linfoma reportado en el registro de patologia.	- Linfoblástico (precursores linfoides) - Células B maduras - Células T maduras	Cuantitativa nominal politomica
Sitio primario	Localización inicial de la enfermedad.	- 1. Cabeza y cuello 2. tórax 3. Abdomen 4. Otros.	Cualitativa nominal
Manifestaciones clinicas	Signos y sintomas presentes al momento del diagnóstico	- 1. Adenomegalia. - 2. Masa mediastinal. - 3. Masa abdominal	Cualitativa nominal.
Estadio	Clasificación de la extensión y gravedad de la enfermedad. Clasificación de LNH de acuerdo a St. Jude).	I  II  III  IV	Cualitativa ordinal
Deshidrogenasa lactica (DHL)	Cuantificación de niveles sericos de DHL enzima encargada de convertir el ácido	DHL elevada 2 veces mas su limite superior normal	Cualitativa nominal dicotomica.

	lactico producido por el musculo		
Supervivencia libre de enfermedad	Periodo transcurrido en meses desde el diagnostico, hasta la fecha de recaida, con un seguimiento a 5 años	Meses.	Cuantitativa discreta
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnosticos hasta la ultima cita o muerte. Con un seguimiento a 5 años	meses	Cuantitativa discreta.
Recaída	Reaparición de los sintomas de la enfermedad tras un tratamiento medico o quirurgico.	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica.
Remisión	Evaluación a traves de la realización de estudios de imagen ( tomografía axial computada simple y contrastada.)	1. Respuesta completa: Sin presencia de tumor. 2. Respuesta incompleta: presencia del tumor despues de iniciar. tratamiento.	Cualitativa ordinal
Condición actual	Condicion dentro de la enfermedad en la que se encuentra en la ultima visita registrada	1. vivo 2. muerto	Cualitativa ordinal
Quimioterapia	Farmacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplasicas que tiene como finalidad el	1. PNSP 2. Protocolo institucional 3. FAB BFM 86	Cualitativa Politomica

	impedir la reproducción de células cancerosas		
Causa de muerte.	Evento que condiciona la pérdida de signos vitales en un individuo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. progresion de la enfermedad.</li> <li>2. Evento no asociado a enfeermedad de base.</li> </ol>	Cualitativa ordinal.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Series de casos.

## **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología pediátrica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el periodo comprendido 2008-2016.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin del 2008-2016, corroborado por reporte histopatológico en el servicio de Oncología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Pacientes sin tratamiento previo al ingreso al Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Expedientes incompletos.
- Pacientes que hayan abandonado el tratamiento o sido referidos a otra unidad.

## **PROCEDIMIENTO PARA RECOLECCION DE INFORMACION METODOS Y MODELOS DE ANALISIS**

Se realizó por medio de las pruebas de tendencia central para reconocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable, tratándose de variables numéricas continuas se calculó la media y desviación estándar; mientras que las variables categóricas se obtuvieron proporciones.

Se realizó una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son histología de los linfomas No Hodgkin, sitio de frecuencia, complicaciones.

Para la supervivencia se realizó análisis mediante curvas de Kaplan y Meier para supervivencia global, con el programa SPSS versión 22.

## **PROCEDIMIENTOS PARA GARANTIZAR ASPECTOS ÉTICOS EN LAS INVESTIGACIONES CON SUJETOS HUMANOS.**

El trabajo se apega a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación de seres humanos del 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. (I.- Investigación sin riesgo).

Y a los acuerdos internacionales de acuerdo a la declaración de Helsinki.

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron manejados con discreción y confidencialidad, atendiendo por los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y solo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente.

## **PROGRAMA A UTILIZAR**

Mediante una base de datos se analizó con el programa SPSS versión 22.

## **FINANCIAMIENTO**

El presente trabajo no contó con financiamiento externo al Hospital Infantil Del Estado de Sonora, dado que es un estudio descriptivo observacional no genera gastos adicionales al hospital.

Los investigadores declaran que no hay conflicto de intereses.

## **RESULTADOS**

Se estudio de manera retrospectiva los expedientes clínicos de 20 pacientes en el periodo comprendido de enero del 2008 a diciembre de 2016. Se eliminaron 4 pacientes: dos por no completar tratamiento médico por muerte durante la

inducción, uno por abandono a tratamiento y otro por continuar tratamiento médico en otro estado.

De los 16 expedientes analizados, 5 del sexo femenino (31.3%) y 11 del sexo masculino (68.8%).

La edad de mayor incidencia de Linfoma no Hodgkin fue en los mayores de 10 años 43.8%, posteriormente en niños 6 – 10 años 31.2% y en menores de 5 años solo el 25%.

De acuerdo al estadio clínico al momento del diagnóstico el 18.8% se presentó en estadio I, estadio II 31.3% y estadio III/IV 50.1% (solo un paciente en estadio IV)

Los sitios primarios fueron: abdominal (31.3%), cervical (18.8%), mediastino (12.5%), cabeza (6.3%) piel (6.3%) y otros (25%) ganglios inguinales, canal medular.

A todos los pacientes se les realizó examen histopatológico para confirmar diagnóstico donde se reporta: linfoma linfoblástico 2 (12.5%), linfoma de Burkitt 9 (56.3%), linfoma de células B grandes difusas 4 (25%), no se presentó ningún caso de células anaplasicas y linfoma folicular (6.3%).

No se observó relación en el incremento de deshidrogenasa láctica (DHL) con mayor cantidad tumoral, ya que el 62.5% de los pacientes presentó < 500 UI/L, 25% valores de 500 a 999 UI/L y el 12.5% > 1000 UI/L solo en 2 pacientes.

De los 9 pacientes con LNH variedad histológica Burkitt el sitio de presentación más frecuente fue abdomen, cuello y mediastino; en el abdomen la localización reportada más frecuentemente fue la válvula ileocecal;

De la variedad histológica de células B grandes difusas la localización más frecuente fue cervical, seguido de mediastino. Del linfoma linfoblastico uno fue de localización linfática y otro en piel.

Los protocolos utilizados en los pacientes de acuerdo a la variedad histológica y estadio clínico al momento del diagnóstico fueron: Protocolo Nacional del seguro popular utilizado en 56% de los pacientes, Protocolo institucional HIES en el 37.5% y BFM en el 6.3% de los pacientes.

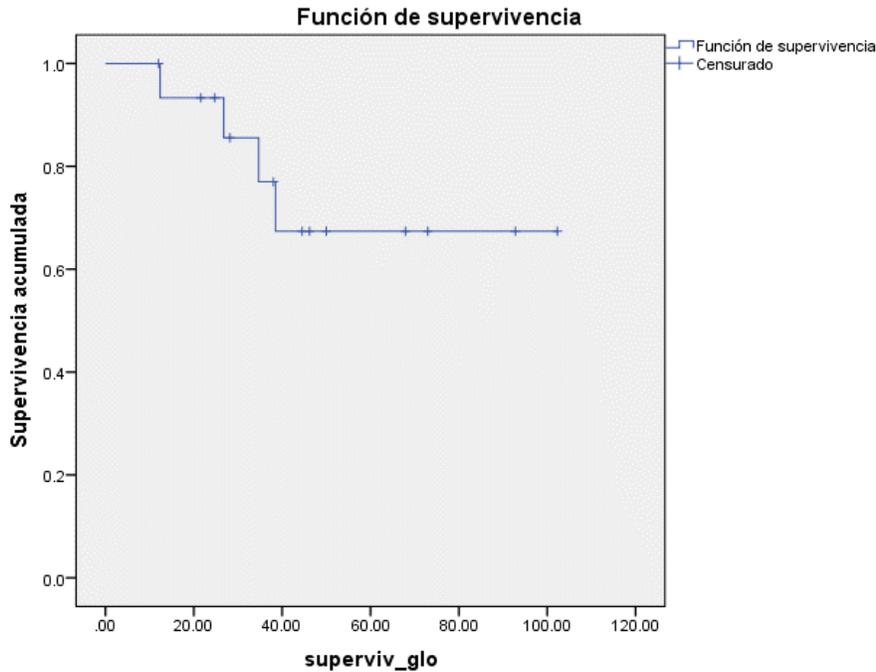
Características clínicas de linfomas no Hodgkin en pacientes pediátricos del HIES, 2008-2016

Variable	n	%
<i>Sexo</i>		
Niñas	5	31.3
Niños	11	68.8
<i>Edad</i>		
<-5	4	25.0
6-10	5	31.2
11->	7	43.8
<i>Tipo histológico</i>		
Linfoblástico	2	12.5
Burkitt	9	56.3
Cel. B grandes difusas	4	25.0
Folicular	1	6.3
<i>Estadio clínico</i>		
I	3	18.8
II	5	31.3
III-IV*	8	50.1
<i>Sitio primario</i>		
Cabeza	1	6.3
Cervical	3	18.8
Mediastino	2	12.5
Abdominal	5	31.3
Piel	1	6.3
Otros	4	25.0
<i>Riesgo</i>		
Células B bajo riesgo	7	43.8
Células B riesgo intermedio	2	12.5
Células B Alto riesgo	6	37.5
Otro	1	6.3
<i>DHL (UI/I)</i>		
<500	10	62.5
500-999	4	25.0
1000->	2	12.5
<i>Protocolo de tratamiento</i>		
Seguro Popular	9	56.3
HIES-Institucional	6	37.5
BFM	1	6.3

\*Un paciente clasificado como estadio clínico IV

La

supervivencia global total de los pacientes con LNH (n= 16) que iniciaron y finalizaron tratamiento en el servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora fue de 67.4% a 60 meses. (ver gráfica 1)



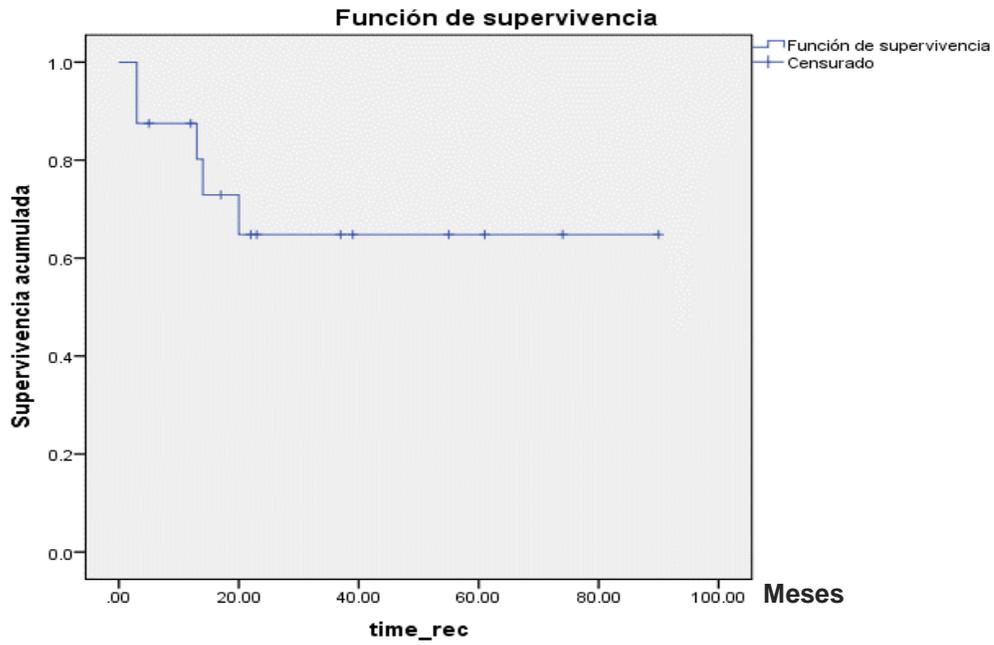
Gráfica 1. Supervivencia global en pacientes con Linfoma no Hodgkin

La supervivencia libre de enfermedad para todos los pacientes con LNH (n=16) fue de 64.8% a 60 meses. (ver gráfica 2)

De los 16 pacientes con diagnóstico de LNH, 5 pacientes presentaron recaída, 3 fallecieron por actividad tumoral y uno por infección. El sitio de recaída mas frecuente fue sitio primario presentándose en 2 pacientes, medula y sistema nervioso central un paciente y sistema nervioso central otro paciente. Se utilizaron los esquemas de quimioterapia en los pacientes con recaída ICE

(ifosfamida, carboplatino, etoposido), Protocolo nacional de seguro popular E IV+ Rituximab, protocolo nacional LLA Alto riesgo.

La mortalidad global de los pacientes con recaída fue del 80%.



Grafica 2. Supervivencia libre de enfermedad de pacientes con Linfoma no Hodgkin.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio se describen las características clínicas y supervivencia de 16 pacientes con diagnóstico de LNH en el periodo comprendido del 2008 al 2016 que cumplieron con los criterios de inclusión y que iniciaron y finalizaron el tratamiento dentro del HIES.

Hubo un predominio en el sexo masculino (68.8%), que es similar a lo reportado en la literatura, la razón de este predominio es desconocida; sin embargo puede reflejar una diferencia en el estado inmunológico.

A diferencia de lo ya descrito en la literatura donde el grupo etario más afectado son los escolares con tendencia hacia una disminución del riesgo al aumentar la edad, sin embargo en los últimos años ha habido un aumento en los adolescentes por razones desconocidas reportándose hasta 16.3 casos por millón (Percy, C. et al, 1999), en nuestro hospital el pico de mayor incidencia se reporta en los niños mayores de 10 años (43.8%), posteriormente en los escolares (6-10 años) 31.2%, y aunque rara vez se diagnóstica en niños menores de 5 años representando tan solo el 3% de los casos (De Toledo, J.S, 2012). En nuestra serie de casos se reporta el 25% en niños menores de 5 años, podría estar relacionado a la exposición e infección temprana principalmente asociada al virus de Epstein Bar, lo anterior con base en observaciones que se han hecho previamente en la literatura donde se han encontrado que las poblaciones con menor nivel socioeconómico suelen tener esta exposición en edades mas tempranas. (Cader, F. Z, 2010).

En esta serie de casos predominó el subtipo histológico tipo Burkitt 56.2%, posteriormente el de Células B grandes difusas 25% muy similar a lo reportado a la literatura donde los Linfomas de células B maduras corresponden del 15 al 20 % de los cuales el 40% corresponde a los Linfomas de Burkitt (Pizzo, P. A. & Poplack, D.G, 2016); seguido de linfoblástico 12.5% y Linfoma folicular 6.3%. No se reportó ningún caso anaplásico de células grandes.

Las manifestaciones clínicas principales dependen de la ubicación del tumor y la extensión de la enfermedad. Prácticamente cualquier tejido linfoide puede ser afectado, en este estudio los sitios primarios de presentación fueron: abdominal (31.3%), cervical (18.8%), mediastino (12.5%), cabeza (6.3%), piel (6.3%) y otros (25%) ganglios inguinales, canal medular.

A diferencia de los adultos, en los niños la mayoría de los linfomas son de alto grado. En esta serie de casos, al momento del diagnóstico encontramos LNH en estadios avanzados (III y IV) al 50.1% de los pacientes, estadio I 18.8% y estadio II 31.3%, esta alta prevalencia en estadios avanzados es similar a la informada por otros estudios, en donde se reportan hasta el 60% de los casos en este estadio clínico. Probablemente esta prevalencia en estadios avanzados se relacione al retraso en el diagnóstico, ya que la mayoría de los tumores abdominales que es uno de los sitios más frecuentes de localización no son fácilmente detectables en estadios tempranos, sino hasta que tienen un volumen suficiente para ser palpables o causen sintomatología.

En el HIES se emplean protocolos de tratamiento basados en estudios internacionales que ofrecen los mejores resultados, de acuerdo a lo recabado básicamente esta establecido en 3 protocolos principales: Protocolo institucional HIES 37.7%, protocolo nacional del seguro popular 56% y BFM 6.3%.

El porcentaje de supervivencia de los pacientes después de la recaída utilizando los protocolo de primera línea es pobre, en nuestra serie de casos es de 20%, ligeramente por debajo de lo reportado en estudios internacionales.

La supervivencia global que se reporto en nuestros pacientes con LNH fue de 67.4% a 60 meses y una supervivencia libre de enfermedad de 64.8%, sobrevida que es inferior comparada con los países desarrollados como en Europa, Canadá, Japón y EUA donde publican estimaciones de supervivencia cercanas al 90% (Reiter, A, 2007; Woessmann, W et al, 2005; Patte, C et al 2007; Grenzebach, J et al, 2001). En México se estima una supervivencia global de 71%, sin embargo en las publicaciones mas actuales aún estamos por debajo de lo reportado en la literatura internacional.

Pérez, A (2018) reporta una supervivencia global en niños atendidos en el Centro Medico Nacional Siglo XXI en un estudio del 2010-2013 de 60.4%. Mendoza, F. (2016). Reporta una supervivencia global en niños atendidos en el Hospital Infantil Federico Gómez 64%. A pesar de las estrategias de tratamiento de acuerdo al estadio clínico y al grupo de riesgo al momento del diagnóstico, a

las características clínicas y biológicas y a la respuesta temprana al tratamiento aún no se alcanzan las supervivencias obtenidas en países desarrollados.

En países en vías de desarrollo, como lo es México, la falta de disponibilidad de recursos como el soporte de hemoderivados, el estado socioeconómico, las complicaciones asociadas a la toxicidad de la quimioterapia como son las infecciones y en ocasiones la falta de apego al tratamiento es un obstáculo para el uso de protocolos intensivos y que se lleven a cabo en los tiempos estipulados ya descritos para obtener la respuesta deseada al tratamiento.

## **CONCLUSIONES.**

Los resultados obtenidos en esta serie de casos se determinaron que las características clínicas son muy similares a las reportadas en estudios nacionales e internacionales, con respecto a la edad de presentación que ocurre más frecuentemente la segunda década de la vida y un ligero incremento en la adolescencia en los últimos años, con predominio del sexo masculino. El subtipo histológico que predominó fue linfoma de Burkitt presentándose hasta el 56% de los pacientes. Con la aparición de mejores agentes quimioterapéuticos, la supervivencia de los pacientes con Linfoma no Hodgkin ha mejorado de forma substancial, con lo que se observa remisiones más prolongadas y mejor calidad de vida, en los últimos años apeándonos a protocolos nacionales del seguro popular que están basados en protocolos internacionales obteniendo mejores respuestas que en años previos.

En nuestra serie de casos se determinó una supervivencia global del 67.4% a 60 meses, y supervivencia libre de enfermedad de 64.8% , la cual se encuentra ligeramente por debajo de lo reportado por el CENSIA en el 2018 a nivel nacional de 71%, sin embargo ha habido una mejoría comparado con lo reportado en nuestro hospital en la última serie de casos en el periodo comprendido entre 1987-1999 que fue de 56%.

Se ha reportado buena respuesta inicial al tratamiento en los linfomas en la fase de inducción, sin embargo durante la fase de mantenimiento o primer año se han reportado las recaídas, con una mortalidad en nuestra serie de casos del 80%

siendo la progresión tumoral la primera causa de muerte seguida de infecciones, también se encontró que solo un 20% ha respondido a terapias de segunda línea.

El factor limitante más importante en el tratamiento es la toxicidad aguda mediada por la quimioterapia intensiva, siendo la mielosupresión la causa más frecuente, el impedimento principal para continuar el tratamiento como se marca en los protocolos, siendo la neutropenia el factor que pone más en riesgo la vida del paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

Luna, M. (2001). Linfoma No Hodgkin: resultados de tratamiento en dos periodos de tiempo en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Autónoma De México.

Rangel A, Villano J, López E, Covarrubias G, Rendón H.(2013). Linfomas en Pediatría. Abordaje Clínico. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son; 30(1): 42-47

Hudson, M. M., Schwartz, C., & Constine, L. S. (2007). Treatment of pediatric Hodgkin lymphoma. In *Pediatric Lymphomas* (pp. 35-66). Springer, Berlin, Heidelberg.

Mendoza, F. (2016). Estudio descriptivo de la histología, características clínicas, complicaciones y supervivencia de los pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el periodo Enero 2009-junio 2014. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Autónoma De México.

Pizzo, P. A. & Poplack, D.G (2016). Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7th ed, PA Pizzo, DG Poplack (eds) Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1190.

Coupland, S. E. (2011). The challenge of the microenvironment in B-cell lymphomas. *Histopathology*, 58(1), 69-80.

De Toledo Codina, J. S., & Álvarez, C. S. (2012). Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. *Pediatría Integral*.XVI (6): 463-474

Mann, G., Attarbaschi, A., Steiner, M., Simonitsch, I., Strobl, H., Urban, C., ... & On behalf of the Austrian Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Group. (2006). Early and reliable diagnosis of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence: contribution of cytomorphology and flow cytometric immunophenotyping. *Pediatric hematology and oncology*, 23(3), 167-176.

Chiu, B. C. H., & Weisenburger, D. D. (2003). An update of the epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical lymphoma*, 4(3), 161-168.

Gross, T. G., & Termuhlen, A. M. (2008). Pediatric non-Hodgkin lymphoma. *Current hematologic malignancy reports*, 3(3), 167-173.

Percy, C. L., Smith, M. A., Linet, M., Gloeckler Ries, L. A., & Friedman, D. L. (1999). Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995. 1999, NIH Pub. No. 99-4649: 35-49. *Bethesda, MD*.

Kersey, J. H., Shapiro, R. S., & Filipovich, A. H. (1988). Relationship of immunodeficiency to lymphoid malignancy. *The Pediatric infectious disease journal*, 7(5 Suppl), S10-2.

Vessey, C. J., Norbury, C. J., & Hickson, I. D. (1999). Genetic disorders associated with cancer predisposition and genomic instability. In *Progress in nucleic acid research and molecular biology* (Vol. 63, pp. 189-221). Academic Press.

Knowles, D. M. (1999). Immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 12(2), 200-217.

Lanzkowsky, P., Lipton J & Fish, J. (2016). Non-Hodgkin Lymphoma. Manual of pediatric hematology and oncology, 6<sup>th</sup> ed. Ed Elsevier : 444-454.

Cader, F. Z., Kearns, P., Young, L., Murray, P., & Vockerodt, M. (2010). The contribution of the Epstein-Barr virus to the pathogenesis of childhood lymphomas. *Cancer treatment reviews*, 36(4), 348-353.

Campo, E., Swerdlow, S. H., Harris, N. L., Pileri, S., Stein, H., & Jaffe, E. S. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*, 117(19), 5019-5032.

Bakhshi, S., Radhakrishnan, V., Sharma, P., Kumar, R., Thulkar, S., Vishnubhatla, S., ... & Malhotra, A. (2012). Pediatric nonlymphoblastic non-Hodgkin lymphoma: baseline, interim, and posttreatment PET/CT versus contrast-enhanced CT for evaluation—a prospective study. *Radiology*, 262(3), 956-968.

Murphy, S. B. (1980). Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.*, 7, 332-339.

Burkhardt, B., Woessmann, W., Zimmermann, M., Kontny, U., Vormoor, J., Doerffel, W., ... & Janssen, D. (2006). Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system–negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 24(3), 491-499.

Reiter, A., Schrappe, M., Ludwig, W. D., Tiemann, M., Parwaresch, R., Zimmermann, M., ... & Riehm, H. (2000). Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood*, 95(2), 416-421.

Cortelazzo, S., Ponzoni, M., Ferreri, A. J., & Hoelzer, D. (2011). Lymphoblastic lymphoma. *Critical reviews in oncology/hematology*, 79(3), 330-343.

Pinkerton, R. (2005). Continuing challenges in childhood non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of haematology*, 130(4), 480-488.

Burkhardt, B., Zimmermann, M., Oschlies, I., Niggli, F., Mann, G., Parwaresch, R., ... & BFM Group. (2005). The impact of age and gender on biology, clinical features and

treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *British journal of haematology*, 131(1), 39-49.

Ducassou, S., Ferlay, C., Bergeron, C., Girard, S., Laureys, G., Pacquement, H., ... & Bertrand, Y. (2011). Clinical presentation, evolution, and prognosis of precursor B-cell lymphoblastic lymphoma in trials LMT96, EORTC 58881, and EORTC 58951. *British journal of haematology*, 152(4), 441-451.

Bellan, C., Lazzi, S., Hummel, M., Palumbo, N., De Santi, M., Amato, T., ... & Raphael, M. (2005). Immunoglobulin gene analysis reveals 2 distinct cells of origin for EBV-positive and EBV-negative Burkitt lymphomas. *Blood*, 106(3), 1031-1036.

Hartmann, E. M., Ott, G., & Rosenwald, A. (2008). Molecular biology and genetics of lymphomas. *Hematology/oncology clinics of North America*, 22(5), 807-823.

Miles, R. R., Raphael, M., McCarthy, K., Wotherspoon, A., Lones, M. A., Terrier-Lacombe, M. J., ... & Davenport, V. (2008). Pediatric diffuse large B-cell lymphoma demonstrates a high proliferation index, frequent c-Myc protein expression, and a high incidence of germinal center subtype: Report of the French-American-British (FAB) international study group. *Pediatric blood & cancer*, 51(3), 369-374.

Foss, H. D., Anagnostopoulos, I., Araujo, I., Assaf, C., Demel, G., Kummer, J. A., ... & Stein, H. (1996). Anaplastic large-cell lymphomas of T-cell and null-cell phenotype express cytotoxic molecules. *Blood*, 88(10), 4005-4011.

Reiter, A. (2007). Diagnosis and treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *ASH Education Program Book*, 2007(1), 285-296.

Woessmann, W., Seidemann, K., Mann, G., Zimmermann, M., Burkhardt, B., Oschlies, I., ... & Juergens, H. (2005). The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*, 105(3), 948-958.

Patte, C., Auperin, A., Gerrard, M., Michon, J., Pinkerton, R., Sposto, R., ... & Cairo, M. S. (2007). Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*, 109(7), 2773-2780.

Grenzebach, J., Schrappe, M., Ludwig, W. D., Parwaresch, R., Zimmermann, M., Gadner, H., ... & Reiter, A. (2001). Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy. *Annals of hematology*, 80(3), B73-B76.

Burkitt, D. (1967). Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for African lymphoma. *Cancer*, 20(5), 756-759.

Hesseling, P., Molyneux, E., Kamiza, S., Israels, T., & Broadhead, R. (2009). Endemic Burkitt lymphoma: a 28-day treatment schedule with cyclophosphamide and intrathecal methotrexate. *Annals of tropical paediatrics*, 29(1), 29-34.

Cairo, M. S., Gerrard, M., Sposto, R., Auperin, A., Pinkerton, C. R., Michon, J., ... & Patte, C. (2007). Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*, 109(7), 2736-2743.

Link, M. P., Shuster, J. J., Donaldson, S. S., Berard, C. W., & Murphy, S. B. (1997). Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 337(18), 1259-1266.

Anderson, J. R., Wilson, J. F., Jenkin, R. D. T., Meadows, A. T., Kersey, J., Chilcote, R. R., & Hammond, D. (1983). Childhood non-Hodgkin's lymphoma: The results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2-L2). *New England Journal of Medicine*, 308(10), 559-565.

Patte, C., Auperin, A., Michon, J., Behrendt, H., Leverger, G., Frappaz, D., ... & Terrier-Lacombe, M. J. (2001). The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*, 97(11), 3370-3379.

Salzburg, J., Burkhardt, B., Zimmermann, M., Wachowski, O., Woessmann, W., Oschlies, I., ... & Mann, G. (2007). Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: a Berlin-Frankfurt-Munster Group Report. *Journal of clinical oncology*, 25(25), 3915-3922.

Gerrard, M., Cairo, M. S., Weston, C., Auperin, A., Pinkerton, R., Lambilliotte, A., ... & Patte, C. (2008). Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *British journal of haematology*, 141(6), 840-847.

Klumb, C. E., Schramm, M. T., de Resende, L. M. M., Carriço, M. K., Coelho, A. M., de Meis, E., ... & de Almeida Dobbin, J. (2004). Treatment of children with B-cell non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 26(7), 462-468.

Chantada, G., Casak, S., Alderete, D., Zubizarreta, P., Gallo, G., & Sackmann Muriel, F. (2003). Treatment of B-cell malignancies in children with a modified BFM-NHL 90 protocol in argentina. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Societe Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 41(5), 488-490.

Kutluk, T., Varan, A., Akyüz, C., & Büyükpamukçu, M. (2002). Clinical characteristics and treatment results of LMB/LMT regimen in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer investigation*, 20(5-6), 626-633.

Cairo, M. S., Gerrard, M., Sposto, R., Auperin, A., Pinkerton, C. R., Michon, J., ... & Patte, C. (2007). Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*, 109(7), 2736-2743.

Brugieres, L., Le Deley, M. C., Pacquement, H., Meguerian-Bedoyan, Z., Terrier-Lacombe, M. J., Robert, A., ... & Delsol, G. (1998). CD30+ anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood*, 92(10), 3591-3598.

Reiter, A., Schrappe, M., Tiemann, M., Parwaresch, R., Zimmermann, M., Yakisan, E., ... & Gadner, H. (1994). Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large-cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster group studies. *Journal of Clinical Oncology*, 12(5), 899-908.

Seidemann, K., Tiemann, M., Schrappe, M., Yakisan, E., Simonitsch, I., Janka-Schaub, G., ... & Parwaresch, R. (2001). Short-pulse B–non-Hodgkin lymphoma–type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood*, 97(12), 3699-3706.

Perez, A (2018). Supervivencia en niños derechohabientes del IMSS con linfoma no Hodgkin incluidos en el registró de niños con cáncer (RNC) de Centro Medico Nacional SXXI: 2010-2013. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Autónoma de México.

Mendoza, F. (2016). Estudio descriptivo de la histología, características clinicas, complicaciones y supervivencia de los pacientes pediátricos en el Hospital Infantil de México Federico Gomez con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en el periodo Enero 2009-junio 2014. Tesis de Especialidad. Universidad Nacional Autónoma De México.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Ana Karen Contreras Aguilera
Teléfono	3314337261
Universidad	Universidad Autónoma De México.
Facultad	Medicina.
Número de Cuenta	515210444
2. Datos del director de tesis	Dr. Adrián Morales Peralta.
3. Datos de la Tesis	
Título	Supervivencia en pacientes con Linfoma no Hodgkin atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el periodo comprendido 2008-2016”
Número de Páginas	59 páginas
Palabras clave.	Linfoma no Hodgkin, Supervivencia global, periodo libre de enfermedad.