
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**



**ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN NIÑOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA
DURANTE 2012 AL 2016.**

PARA OBTENER EL TITULO EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DR. JOEL GRANADOS ALVAREZ

TUTOR DE TESIS: DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

**DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER**

*Residente de tercer año de Pediatría Médica del HG CMN La Raza.

CD.MX.

Agosto 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Kever

Investigador Titular A

Asesor metodológico

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Dirección: Av Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

Dr. Joel Granados Alvarez

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

Matrícula: 97157654

Servicio: Pediatría Medica

Adscripción: Hospital General. Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México

Teléfono: 55 43 819123

Correo: jga_ying89@hotmail.com

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

DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES

**DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION DEL HG
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "UMAE. "LA RAZA ".**

DRA SILVIA MOYSEN RAMIREZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA DEL HG
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "UMAE. "LA RAZA ".**

DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

**MEDICO ONCOLOGO PEDIATRA ENCARGADA EL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA DEL
HG "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "UMAE. "LA RAZA ".
Y TUTOR DE TESIS**

DRA SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX

**ONCOLOGO PEDIATRA ENCARGADA DE LA DIVISION DE PEDIATRIA DEL HG
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "UMAE. "LA RAZA ".
E INVESTIGADOR ASOCIADO**

DR. JOEL GRANADOS ALVAREZ

**MEDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRIA DEL HG
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA "UMAE. "LA RAZA ".**

DR MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACION EN EPIDEMIOLOGIA CLINICA SIGLO XXI.

ÍNDICE

RESUMEN	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACIÓN	25
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	25
HIPÓTESIS GENERAL	26
OBJETIVO GENERAL	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
MATERIAL Y MÉTODOS	26
DEFINICIÓN DE VARIABLES	27
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
RECURSOS	30
RESULTADOS	31
DISCUSION	40
CONCLUSIONES	40
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	51

RESUMEN

TÍTULO: ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DEL 2012 AL 2016.

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Granados-Alvarez Joel, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan un grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la proliferación clonal maligna de precursores linfohematopoyéticos que normalmente forman el sistema inmune.

En niños, más del 90% de los LNH son linfomas de alto grado. ¹

El éxito de la curación del Linfoma no Hodgkin en niños, radica en la modalidad de tratamiento de quimioterapia de acuerdo a la estirpe histológica y al grupo de riesgo, el conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron y los grados de respuesta obtenidos, ayudará a identificar mejor aún las rutas terapéuticas a seguir en cada paciente, a reducir refractariedad, evitando recaídas y reducir costos de atención.

Objetivo:

Conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron en niños con Linfoma no Hodgkin que fueron atendidos en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN La Raza del 2012 al 2016.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

El estudio se realizó en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México, donde se analizaron los expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que recibieron tratamiento de quimioterapia de primera línea, durante el primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016 en el servicio de Oncología Pediátrica.

Se usó una hoja de recolección de datos donde se incluyeron las variables edad, sexo, cuadro clínico, variante histológica, grupo de riesgo, tipo de quimioterapia, esquemas recibidos, número de ciclos, si recibió además radioterapia, indicando topografía y dosis, así mismo el tipo de respuesta al tratamiento si fue completa, parcial, mínima o no tuvo respuesta y presentó progresión de la enfermedad. También se incluyó si existe comorbilidad asociada. Con este instrumento de trabajo se abarca un análisis completo que permitió conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea utilizados, su evolución y respuesta a la misma.

Los resultados se describieron utilizando SPSS; tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

Se utilizó como material una hoja de recolección de datos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

Resultados:

Fueron 29 pacientes, 18(62.1%) Hombres y 11(37.9%) mujeres. Gráfica 1, predominantemente fueron escolares 12(41.4%), adolescentes 10(34.5%), preescolares 5(17.2%), lactantes 2(6.9%). Gráfica 2. De acuerdo al tipo histológico fueron; Linfoblásticos 12(41.4%), de células grandes 7(24.1%), Burkitt 5(17.2%), de células NK 3(10.3%), Linfomas cutáneos 2(6.9%) Gráfica 3. De acuerdo al linaje celular fueron; de células T 18(62.1%), de células B 11(37.9%) Gráfica 4. De acuerdo a la clasificación de Murphy fueron: Estadio IV 13(48.4%), Estadio III 10(34.5%), Estadio II 5(17.2%), Estadio I (3.4%). Gráfica 5. De acuerdo al grupo de riesgo fueron: Alto riesgo 24(82.8%), riesgo Intermedio 4(13.8%), Bajo riesgo 1(3.4%). Gráfica 6. De acuerdo al protocolo de tratamiento recibido fue: Con protocolo Total XV 7(24.1%) pacientes con protocolo BFM 90 para linfoblásticos 5(17.2%), con protocolo BFM 95, 5(17.2%), con protocolo BFM 90 para anaplásicos 3(10.3%) pacientes, Con protocolo CHOP más rituximab 2(6.9%), con protocolo CHOP más L-asparaginasa, protocolo De VIC 1(3.4%), protocolo VACD 1(3.4%), protocolo ICE 1(3.4%), protocolo LMB 96 1(3.4%) paciente. Gráfica 7.

En cuanto al esquema de quimioterapia otorgado el grado de RESPUESTA al tratamiento para los pacientes fue: Respuesta completa 27 pacientes y respuesta mínima solo dos pacientes uno con linfoma linfoblástico estadio IV de

células T, tratado con BFM 90 que progreso y falleció y otro primario del paladar de células NK tratado con VACD que también progreso y falleció.

De los 29 pacientes con diagnóstico de LNH entre 2012 al 2016 en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza 4 fallecieron por progresión de la enfermedad, 25 pacientes se encuentran en vigilancia con una supervivencia global a 5.5 años (IC 95%:4.9 -6.2 años) fue del 86.2% o bien una mortalidad del 13.8%. Figura 1. No hubo diferencia estadística significativa de la sobrevida por histología, por linaje celular, por grupo de riesgo, ni por estadificación de Murphy.

Conclusiones

Los esquemas de quimioterapia de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin del 2012 al 2016 fueron total XV, BFM 90 para linfoblasticos y para anaplásicos, BFM 95, CHOP más rituximab, CHOP más L-asparaginasa, DeVIC, VACD, ICE y LMB 96, de los 29 pacientes, 25 pacientes se lograron remitir y pasar a vigilancia, teniendo en ellos una respuesta completa a la quimioterapia y una respuesta mínima en los 4 pacientes que progresaron y fallecieron. La sobrevida global a 5.5 años fue del 86.2% para estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

Los linfomas no Hodgkin se clasifican como de grado bajo, intermedio o alto en función de su agresividad clínica. Los tumores de grado bajo e intermedio predominan en los adultos, mientras que más del 90 por ciento de los niños con linfoma no Hodgkin tienen tumores de alto grado. Se piensa que esta diferencia refleja los cambios de maduración en la composición celular y la función del sistema inmunológico.

Entre 1975 y 2010, la mortalidad por cáncer infantil disminuyó en más del 50% ¹. Para el LNH, la tasa de supervivencia a 5 años aumentó durante el mismo período, de 45% a 87% en niños menores de 15 años y de 48% a 82% en adolescentes de 15 a 19 años ¹. Los sobrevivientes de cáncer infantil y adolescente requieren una estrecha vigilancia porque los efectos secundarios de la terapia contra el cáncer pueden persistir o desarrollarse durante meses o años después del tratamiento.

Sobre la base del inmunofenotipo, la biología molecular y la respuesta clínica al tratamiento, la gran mayoría de los casos de LNH que ocurren en la infancia y la adolescencia se clasifican en tres categorías:

- Linfoma de células pequeñas no hendidas, o linfoma de Burkitt o tipo Burkitt
- Linfomas no Hodgkin de células grandes (Linfoma B de células grandes/Linfoma anaplásico de células grandes)
- Linfoma Linfoblastico

Otros tipos raros de LNH pediátrica incluyen los siguientes:

- Linfoma folicular de tipo pediátrico .
- Linfoma de la zona marginal (incluido el linfoma del tejido linfoide asociado a la mucosa [MALT]).
- Linfoma primario del sistema nervioso central (SNC) .
- Linfoma de células T periféricas .

- Linfoma de células T cutáneo

Incidencia

El linfoma (linfoma de Hodgkin y LNH) es la tercera neoplasia maligna más común en la infancia, y el LNH representa aproximadamente el 7% de los cánceres en niños menores de 20 años en países de ingresos altos. ²⁻³

Los siguientes factores afectan la incidencia de LNH en niños y adolescentes: ²

- **Ubicación geográfica:** En los Estados Unidos, cada año se diagnostican aproximadamente 800 casos nuevos de LNH. La incidencia es de aproximadamente diez casos por 1 millón de personas por año. En el África subsahariana, la incidencia de leucemia / linfoma de Burkitt inducida por el virus de Epstein-Barr (VEB) es diez veces mayor que la incidencia en los Estados Unidos, lo que resulta en una incidencia mucho más alta de LNH. ⁴
- **Raza:** La incidencia de LNH es mayor en los blancos que en los afroamericanos, y el linfoma de Burkitt es más común en los blancos no hispanos (3,2 casos / millón de personas por año) que en los blancos hispanos (2,0 casos / millón de personas por año). ⁵
- **Edad:** Aunque no hay un pico de edad agudo, el LNH infantil se presenta con mayor frecuencia en la segunda década de la vida y ocurre con poca frecuencia en niños menores de 3 años. ⁵ El LNH en bebés es muy raro (1% en Berlín-Frankfurt-Münster [Ensayos [BFM] de 1986 a 2002]). ⁶
La incidencia de LNH está aumentando en general debido a un ligero aumento en la incidencia para las personas de 15 a 19 años; sin embargo, la incidencia de LNH en niños menores de 15 años se ha mantenido constante durante las últimas décadas. ²
- **Sexo:** El LNH infantil es más común en hombres que en mujeres, con la excepción del linfoma mediastínico de células B primario, en el cual la incidencia es casi la misma en hombres y mujeres. ^{2,7} Una revisión de Vigilancia, Epidemiología y Los datos de los Resultados finales (SEER) revelaron que se diagnosticaron 2.5 casos por cada millón de personas año de linfoma de Burkitt / leucemia en los Estados Unidos entre 1992 y 2008, con más casos en hombres que en mujeres (3.9: 1.1). ² La incidencia del linfoma difuso de células B grandes aumenta con la edad tanto en hombres como en mujeres. La incidencia de linfoma linfoblástico permanece relativamente constante a lo largo de las edades tanto en hombres como en mujeres. ²

La incidencia y la distribución por edades de los tipos histológicos de LNH según el sexo se describen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Incidencia y distribución por edad de los tipos específicos de LNH ^a

	Incidencia de LNH por millón de personas-años							
	Masculino				Femenino			
	<5	5-9	10-14	15-19	<5	5-9	10-14	15-19
Edad (años)	<5	5-9	10-14	15-19	<5	5-9	10-14	15-19
Burkitt	3.2	6	6.1	2.8	0.8	1.1	0.8	1.2
Linfoblástico	1.6	2.2	2.8	2.2	0.9	1.0	0.7	0.9
DLBCL	0.5	1.2	2.5	6.1	0.6	0.7	1.4	4.9
Otros (en su mayoría ALCL)	2.3	3.3	4.3	7.8 ^b	1.5	1.6	2.8	3.4 ^b

ALCL = linfoma anaplásico de células grandes;

DLBCL = linfoma difuso de células B grandes; LNH = linfoma no Hodgkin.

^a Adaptado de Percy et al. ²

El LNH en lactantes es raro (1% en los ensayos de BFM de 1986 a 2002). ⁶ En esta revisión retrospectiva, el resultado para los lactantes fue inferior en comparación con el de los pacientes mayores con LNH. ⁶

Factores de riesgo

Se han publicado relativamente pocos datos sobre la epidemiología de la LNH infantil. Sin embargo, los factores de riesgo conocidos incluyen los siguientes:

- **VEB (Virus de Epstein-Barr):** El VEB se asocia con la mayoría de los casos de LNH que se observan en la población inmunodeficiente. ² Casi todo el linfoma / leucemia de Burkitt está asociado con el VEB en África endémica; sin embargo, aproximadamente el 15% de los casos en Europa y los Estados Unidos tendrán un VEB detectable en el tejido tumoral. ⁸
- **Inmunodeficiencia:** La inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida (VIH o inmunodeficiencia postrasplante), aumenta el riesgo de NHL. ²⁻³ Los registros de trasplantes y cáncer en EE. UU. Muestran que la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (PTLD) representa aproximadamente el 3% de todos los diagnósticos de LNH pediátricos; y que el 65% de los PTLN son histología difusa de linfoma de células B grandes y el 9% es histología de Burkitt. ⁹
- **Síndromes de reparación de ADN:** La incidencia de LNH aumenta en pacientes con síndromes de reparación de ADN, que incluyen ataxia-telangiectasia, síndrome de rotura de Nijmegen y deficiencia de reparación de desajustes constitucionales. ¹⁰
- **Neoplasia previa:** El LNH que se presenta como una neoplasia posterior es rara en pediatría. Una revisión retrospectiva del Registro Alemán de Cáncer Infantil identificó a 2,968 niños recién diagnosticados con cáncer, 11 de los cuales (0,3%) fueron diagnosticados posteriormente con LNH como una neoplasia posterior antes de los 19 años. ¹¹ En esta pequeña cohorte, los resultados fueron similares a las de los pacientes con LNH de novo que fueron tratados con terapia estándar. ¹¹

Biología del tumor

A diferencia de los adultos con LNH que se presentan con más frecuencia con enfermedad nodal, los niños suelen tener una enfermedad extranodal que involucra el mediastino, el abdomen y / o la cabeza y el cuello, así como la médula ósea o el SNC. ³ Por ejemplo, en países desarrollados, Burkitt el linfoma / leucemia ocurre en el abdomen en aproximadamente el 60% de los casos, con un 15% a 20% de los casos en la cabeza y el cuello. ¹²⁻¹³ Esta alta incidencia de enfermedad extranodal confirma el uso del sistema de estadificación de Murphy para niños. NHL, en lugar del sistema de estadificación Ann Arbor.

- **Linfoma de células B maduras:** En comparación con los tratamientos para adultos, los regímenes agresivos de Burkitt en pediatría se han utilizado para tratar tanto el linfoma de Burkitt / leucemia como las histologías de células B grandes, que no arrojan diferencias en el

resultado en función de la histología. ¹⁴⁻¹⁸ La excepción es el linfoma mediastínico primario de células B, que ha tenido un resultado inferior con estos regímenes. ¹⁴⁻¹⁹

Para los pacientes pediátricos con linfoma de Burkitt / leucemia, las anomalías citogenéticas secundarias, además de la reorganización de *MYC*, se asocian con un resultado inferior ^{19,20} y las anomalías citogenéticas que implican una ganancia de 7q o la eliminación de 13q parecen tener un resultado inferior en la FAB / Protocolo de quimioterapia LMB-96. ^{20,21} Para los pacientes pediátricos con linfoma difuso de células B grandes y reordenamiento cromosómico en *MYC* (8q24), el resultado pareció ser peor. ²⁰

- **Linfoma linfoblástico de células T:** En pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico de células T, el grupo BFM informó que la pérdida de heterocigosidad (LOH) en el cromosoma 6q se observó en el 12% de los pacientes (25 de 217) y se asoció con un pronóstico desfavorable (probabilidad de EFS [pEFS], 27% vs. 86%, $p < .0001$). ²²⁻²⁴ Se observaron mutaciones *NOTCH1* en el 60% de los pacientes (70 de 116) y se asociaron con un pronóstico favorable (pEFS, 84% vs 66%; $P = .021$). Raramente se observaron mutaciones *NOTCH1* en pacientes con LOH a las 6q. ²³
- **Linfoma anaplásico de células grandes:** En adultos, la enfermedad ALK negativa tiene un resultado inferior; sin embargo, en niños, no se ha demostrado la diferencia en el resultado entre la enfermedad ALK positiva y ALK negativa. ²⁵⁻²⁷ En una serie de 375 niños y adolescentes con linfoma anaplásico de células grandes anaplásico positivo *ALK*, la presencia de un el 32% de los pacientes observó un componente de células pequeñas o linfocitocíticas y se asoció significativamente con un alto riesgo de fracaso en el análisis multivariado, controlando las características clínicas. ²⁷

Evaluación diagnóstica

Las siguientes pruebas y procedimientos se utilizan para diagnosticar la LNH infantil:

- Historia y examen físico.
- Examen patológico de células tumorales.
 - Inmunofenotipificación por inmunohistoquímica y / o citometría de flujo.
 - Citogenética y / o hibridación *in situ* fluorescente (FISH).
- Biopsia y aspiración de médula ósea.
- Punción lumbar.
- Imágenes de todo el cuerpo (Ej. tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones e imágenes de resonancia magnética).
- Medición de electrolitos séricos, lactato deshidrogenasa (LDH), ácido úrico, nitrógeno ureico en sangre (BUN) y creatinina.
- Pruebas de función hepática.

Pronóstico y factores pronósticos para el LNH infantil

En los países de ingresos altos y con los tratamientos actuales, más del 80% de los niños y adolescentes con LNH sobrevivirán al menos 5 años, aunque el resultado depende de varios factores, incluidos el estadio clínico y la histología. ¹⁴

Los factores pronósticos para la LNH infantil incluyen los siguientes:

- **Respuesta a la terapia .**
- **Etapas en el momento del diagnóstico / presencia de enfermedad diseminada mínima (TDM) .**

- **Sitios de enfermedad en el momento del diagnóstico .**
- **Biología del tumor .**
- **Edad .**
- **Respuesta inmune al tumor .**

Respuesta a la terapia

La respuesta al tratamiento en el linfoma pediátrico es uno de los marcadores pronósticos más importantes. Independientemente de la histología, el LNH pediátrico que es resistente al tratamiento de primera línea tiene un pronóstico muy desfavorable. ¹⁵⁻¹⁷

- **Linfoma de Burkitt / leucemia:** uno de los factores predictivos más importantes es la respuesta al tratamiento inicial; Los que responden mal (es decir, <20% de resolución de la enfermedad) tienen una supervivencia sin complicaciones (SSC) del 30%. ^{18,19}
- **Linfoma linfoblástico:** no se encontró que la presencia de una masa mediastínica residual en el día 33 o al final de la inducción esté asociada con una disminución de la supervivencia en los estudios BFM 90-95, pero todos los pacientes con menos del 70% de reducción al final de la terapia de inducción se intensificó. ²⁰
- **Linfoma de Burkitt / leucemia:** un estudio sugiere un resultado inferior en pacientes con linfoma de Burkitt / leucemia que tuvieron una ERM detectable después de la quimioterapia de inducción. ²² Sin embargo, otros estudios encontraron que la ERM detectable al final de la inducción no era pronóstico, posiblemente debido a bajo número de recaídas en pacientes con enfermedad detectada en sangre o médula ósea en el momento del diagnóstico. ²³⁻²⁴
- **Linfoma linfoblástico de células T:** en un estudio pequeño, uno de cada diez pacientes tenía una ERM medible al final de la inducción, y este fue el único paciente que recayó. ²⁵
- **Linfoma anaplásico de células grandes:** un análisis retrospectivo de un estudio colaborativo europeo mostró que, después de la inducción, los pacientes con ERM negativa tenían un riesgo de recaída de aproximadamente el 20% y una tasa de supervivencia general (SG) de aproximadamente el 90%. Por el contrario, los pacientes con ERM positiva tuvieron un riesgo de recaída del 81% y una tasa de SG del 65% ($p < 0,001$). La presencia de ERM se asocia significativamente con subtipos histológicos poco comunes que contienen componentes de células pequeñas y / o linfocitos. ²⁶

Etapa en el momento del diagnóstico/enfermedad desminada mínima (MDD)

En general, los pacientes con enfermedad en estadio bajo (es decir, tumor extraabdominal / extratorácico único o tumor intraabdominal totalmente reseado) tienen un pronóstico excelente (una tasa de supervivencia de 5 años de aproximadamente el 90%), independientemente de la histología. ^{18-20,30} Aparte de este hallazgo, el resultado por etapa clínica, si se administra la terapia correcta, no difiere significativamente.

Se ha demostrado que un sustituto de la carga tumoral (es decir, niveles elevados de LDH) es pronóstico en muchos estudios. ^{18,30} MDD se define generalmente como la afectación submicroscópica de la médula ósea que está presente en el momento del diagnóstico. El MDD generalmente se detecta mediante métodos sensibles, como la citometría de flujo o la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR).

Se considera que los pacientes con médula ósea morfológicamente afectada con más de 5% de células de linfoma tienen enfermedad en estadio IV.

- **Linfoma de Burkitt / leucemia:** el papel de la MDD aún no se ha definido. Un estudio sugiere que el MDD predice el resultado, ^{33,34} mientras que otro estudio no lo hace. ²³
- **Linfoma linfoblástico de células T:** un estudio del Children's Oncology Group (COG) demostró una supervivencia a 2 años del 91% para pacientes que tenían un nivel de MDD por citometría de flujo inferior al 1%, en comparación con el 68% si el nivel de MDD superaba el 1%. y 52% si el MDD fue de 5% o más. ³⁵ Esto ha sido confirmado por otros. ³⁶
- **Linfoma anaplásico de células grandes:** en un análisis retrospectivo de un subconjunto de niños con linfoma anaplásico de células grandes, la MDD detectado por RT-PCR para el transcrito del gen *NPM-ALK* se pudo encontrar en el 57% de los pacientes en el momento del diagnóstico y en correlación con el estadio clínico. ³⁷ La presencia de MDD se asoció con una incidencia acumulada de recaída del 46%, en comparación con una incidencia acumulada de recaída del 15% en pacientes sin afectación de la médula ósea. ³⁷ Pacientes con MDD que obtuvieron un estado de enfermedad mínima residual negativo antes de su segundo ciclo de tratamiento tenía una supervivencia intermedia (69%) en comparación con los pacientes con MDD negativos (82%) y los pacientes con estado de MDD y enfermedad mínima residual positivo (19%). ³⁷
La presencia de MDD se asocia significativamente con subtipos histológicos poco comunes que contienen componentes de células pequeñas y / o linfocitos. ³⁷

Sitios de enfermedad al momento del diagnóstico

En el LNH pediátrico, algunos sitios de enfermedad parecen tener un valor pronóstico, que incluye lo siguiente:

- **Médula ósea y SNC:** La participación de la médula ósea y del SNC en el momento del diagnóstico generalmente requiere una terapia más intensiva. ^{19,20} Aunque estos tratamientos intensivos producen mejores resultados, los pacientes que presentan enfermedad del SNC continúan teniendo los peores resultados. ¹⁹⁻²¹ Los pacientes con linfoma / leucemia de células B maduras con enfermedad del SNC en el momento de la presentación tienen una supervivencia a 3 años de alrededor del 70%, mientras que los pacientes con afectación de la médula ósea solo tienen una supervivencia a 3 años del 90%. ¹⁹ La combinación de afectación del SNC y la enfermedad de la médula ósea parece ser la que más afecta al resultado. ¹⁹
- **Mediastino:** La afectación mediastínica en niños y adolescentes con LNH no Linfoblástico da como resultado un resultado inferior. ^{14, 18, 28, 32} En niños y adultos jóvenes con linfoma mediastínico primario de células, las series informaron una supervivencia a 3 años de 50% ^{28, 31, 32} Sin embargo, los estudios que utilizan el protocolo de dosis ajustada (DA) –EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina y doxorubicina) con rituximab informaron una supervivencia mayor al 80%.
- **Viscera:** Para el linfoma anaplásico de células grandes, un estudio retrospectivo realizado por el Intergupo Europeo para el LNH Infantil (EICNHL) encontró un grupo de pacientes de alto riesgo definido por la participación de mediastino, piel o vísceras. ³⁸ En un análisis de estudio posterior de EICNHL al utilizar factores de riesgo biológicos, no se encontró que las características clínicas de riesgo fueran significativas. ³⁸⁻⁴⁰ En el estudio [CCG-5941 \(NCT00002590\)](#) para pacientes con linfoma anaplásico de células grandes, estos factores de riesgo clínicos no pudieron confirmarse; solo la afectación de la médula ósea predijo una supervivencia inferior a la progresión inferior (SLP). ³⁹

- **Hueso:** Aunque anteriormente se pensaba que era un sitio de mal pronóstico, los pacientes con LNH que se originan en el hueso tienen un pronóstico excelente, independientemente de la histología. ⁴⁰⁻⁴³
- **Testículo:** La afectación testicular no afecta el pronóstico. ^{20, 43}
- **Cabeza y cuello:** Para el LNH de células B maduras, la supervivencia general es comparable a la observada en pacientes con tumores primarios en otros sitios. Los tumores primarios de cabeza y cuello se asocian con tasas más altas de enfermedad diseminada y del SNC y tasas más bajas de niveles de LDH que fueron más del doble que el límite superior de lo normal. El LNH infantil del sitio de la cabeza y el cuello no se asoció con una supervivencia general inferior. ⁴⁰
- **Piel:** La implicación pronóstica de la participación de la piel se limita al linfoma anaplásico de células grandes y depende de si la enfermedad está localizada en la piel. *ALK*: el linfoma anaplásico de células grandes anaplásico limitado a la piel parece tener un pronóstico excelente. Sin embargo, los estudios de EICNHL y el COG demostraron que la participación de la piel en el linfoma anaplásico de células grandes no parece tener un valor pronóstico positivo. ⁴¹⁻⁴³

Clasificación histopatológica y molecular del LNH infantil

En los niños, el linfoma no Hodgkin (LNH) es distinto de las formas más comunes de linfoma observadas en adultos. Si bien los linfomas en adultos suelen ser de grado bajo o intermedio, casi todos los LNH que se producen en niños son de grado alto. ⁴⁴⁻⁴⁶ La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica el LNH según las siguientes características: ⁴⁶

- Fenotipo (es decir, linaje de células B, linaje T o linaje de células naturales [NK]).
- Diferenciación celular (es decir, precursor vs. maduro).

Sobre la base de la clasificación de la OMS, la gran mayoría de los casos de LNH en la infancia y la adolescencia se clasifican en las siguientes tres categorías:

- Linfoma de células pequeñas no hendidas, o linfoma de Burkitt o tipo Burkitt
- Linfomas no Hodgkin de células grandes (Linfoma B de células grandes/Linfoma anaplásico de células grandes)
- Linfoma Linfoblástico

Clasificación de la OMS para LNH

La clasificación de la OMS es la clasificación LNH más utilizada y se muestra en la **Tabla 2**, con inmunofenotipo y hallazgos clínicos y moleculares comunes en la NHL pediátrica. ^{44, 46}

Tabla 2. Principales categorías histopatológicas del linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes ^a

CLASIFICACIÓN DE LA OMS	IMUNOFENOTIPO	PRESENTACIÓN CLÍNICA	ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	GENES AFECTADOS
Linfoma de Burkitt o tipo	Célula B madura	Intraabdominal (esporádico), cabeza y cuello	t (8; 14) (q24; q32), t (2; 8) (p11; q24), t (8; 22) (q24; q11)	<i>MYC</i> , <i>IGH</i> , <i>IGK</i> , <i>IGL</i>

Burkitt		(sin mandíbula, esporádico), mandíbula (endémica), médula ósea, SNC		
Linfoma difuso de células B grandes	Célula B madura	Nodal, abdominal, óseo, SNC primario (cuando se asocia con inmunodeficiencia), mediastínico	No se identificó ninguna anomalía citogenética consistente	
Linfoma mediastínico primario de células B	Células B maduras, a menudo CD30 +	Mediastinal, pero también puede tener otra enfermedad ganglionar o extranodal (es decir, abdominal, a menudo renal)	Ganancias de 9p y 2p	<i>JAK2</i> , <i>C-rel</i> , <i>SOCS1</i>
Linfoma linfoblástico, leucemia de células T precursoras o linfoma de células B precursoras	Célula pre-T Célula pre-B	Mediastinal, médula ósea Piel, hueso, cabeza y cuello.	<i>MTS1</i> / <i>p16ink4a</i> ;deleción <i>T AL1</i> t (1; 14) (p34; q11), t (11; 14) (p13; q11); LOH a 6q	<i>TAL1</i> , <i>TCRAO</i> , <i>RHOMB1</i> , <i>HOX11</i> , <i>NOTCH1</i>
Linfoma anaplásico de células grandes, sistémico.	CD30 + (Ki-1 +) Célula T / célula nula	Síntomas variables, pero sistémicos, a menudo prominentes.	t (2; 5) (p23; q35);translocaciones de variante menos comunes que implican <i>ALK</i>	<i>ALK</i> , <i>NPM</i>
Linfoma anaplásico de células grandes,	CD30 + (Ki-generalmente) célula T	Piel solamente; lesiones simples o múltiples	Le falta t (2; 5)	

cutáneo				
---------	--	--	--	--

SNC = sistema nervioso central; LOH = pérdida de heterocigosidad; OMS = Organización Mundial de la Salud;

+ = positivo.

^a Adaptado de Percy et al. ⁴⁴

Otros tipos de linfoma, como los linfomas no anaplásicos de células T periféricas de células grandes (incluidos los linfomas T / NK), los linfomas cutáneos y los linfomas de células B indolentes (Ej., El linfoma folicular y el linfoma de la zona marginal) se observan con mayor frecuencia en adultos y ocurren raramente en niños. La clasificación más reciente de la OMS ha designado al linfoma folicular de tipo pediátrico y al linfoma de zona marginal nodal pediátrica como entidades distintas de las contrapartes observadas en adultos. ⁴⁶

ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación Ann Arbor se usa para todos los linfomas en adultos y para el linfoma de Hodgkin en pediatría. Sin embargo, el sistema de estadificación de Ann Arbor tiene menos valor pronóstico en el linfoma no Hodgkin (LNH) pediátrico, principalmente debido a la alta incidencia de enfermedad extranodal. Por lo tanto, el esquema de estadificación más utilizado para la LNH infantil es el del St. Jude Children's Research Hospital (Murphy Staging). ⁴⁷ Un nuevo sistema de estadificación define la participación de la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC) utilizando técnicas modernas para documentar la presencia de células malignas. Sin embargo, las definiciones básicas de médula ósea y enfermedad del SNC son esencialmente las mismas. La utilidad clínica de este sistema de estadificación está bajo investigación. ⁴⁸

La imagen radiográfica es esencial en la estadificación de los pacientes con LNH. La ecografía puede ser el método preferido para la evaluación de una masa abdominal, pero la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) se han utilizado para la estadificación. Las gammagrafías óseas con radionúclidos pueden considerarse para pacientes en los que se sospecha una afectación ósea.

El papel de la imagen funcional en la LNH pediátrica es controvertido. Las exploraciones de galio han sido reemplazadas por la tomografía por emisión de positrones (PET) con flúor F 18, que ahora se realiza de forma rutinaria en muchos centros. ⁴⁹

LNH infantil en etapa I

En la LNH infantil en etapa I, está involucrado un solo tumor o área nodal, excluyendo el abdomen y el mediastino.

LNH infantil en estadio II

En el LNH infantil en estadio II, la extensión de la enfermedad se limita a un solo tumor con afectación de los ganglios regionales, dos o más tumores o áreas nodales afectadas en un lado del diafragma, o un tumor primario del tracto gastrointestinal (completamente resecado) con o sin afectación de los ganglios regionales.

LNH infantil en estadio III

En el LNH infantil en estadio III, se presentan tumores o áreas ganglionares afectadas en ambos lados del diafragma. El LNH en estadio III también incluye cualquier enfermedad intratorácica primaria (mediastínica, pleural o tímica), enfermedad intraabdominal primaria extensa o cualquier tumor paraespinal o epidural.

LNH infantil en etapa IV

En el LNH infantil en estadio IV, los tumores afectan la médula ósea y / o el SNC, independientemente de otros sitios de participación.

La afectación de la médula ósea se ha definido como 5% o más células malignas en una médula ósea normal, con recuentos de sangre periférica y frotis normales. Por lo general, se considera que los pacientes con linfoma linfoblástico que tienen más de 25% de células malignas en la médula ósea tienen leucemia y pueden recibir el tratamiento adecuado en los ensayos clínicos de leucemia.

La enfermedad del SNC en el linfoma linfoblástico se define por criterios similares a los utilizados para la leucemia linfocítica aguda (es decir, recuento de glóbulos blancos de al menos 5 / μ L y células malignas en el líquido cefalorraquídeo [LCR]). Para otros tipos de LNH, la definición de enfermedad del SNC es cualquier célula maligna presente en el LCR, independientemente del recuento de células.

El grupo Berlín-Frankfurt-Münster analizó la prevalencia de la implicación del SNC en el LNH en más de 2,500 pacientes. En general, la afectación del SNC se diagnosticó en el 6% de los pacientes. La participación en el SNC (porcentaje de pacientes) según el subtipo NHL fue la siguiente: ⁵⁰

- Linfoma de Burkitt / leucemia: 8.8%
- Linfoma linfoblástico de células B precursoras: 5,4%
- Linfoma linfoblástico de células T: 3.7%
- Linfoma anaplásico de células grandes: 3.3%
- Linfoma difuso de células B grandes: 2.6%
- Linfoma mediastínico de células B grandes primarias: 0%

TRATAMIENTO

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se han realizado empleando combinaciones de agentes conocidos y / o nuevos para mejorar la terapia disponible y aceptada. Los ensayos clínicos en pediatría están diseñados para comparar una terapia potencialmente mejor con la terapia que actualmente se acepta como estándar. Esta comparación puede realizarse en un estudio aleatorio de dos grupos de tratamiento o mediante la evaluación de un nuevo tratamiento único y la comparación de los resultados con los obtenidos previamente con la terapia estándar.

En general, se considera que la NHL en los niños se disemina ampliamente en el momento del diagnóstico, incluso cuando el tumor está aparentemente localizado; como resultado, se recomienda la quimioterapia de combinación para la mayoría de los pacientes. ⁵¹ Las excepciones a esta estrategia de tratamiento incluyen las siguientes:

- Linfoma periférico de células T que se limita a la piel, incluido el linfoma anaplásico de células grandes .

- Linfomas indolentes de células B maduras.
- Linfoma folicular de tipo pediátrico .
- Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (cuando la inmunosupresión puede disminuirse con seguridad).

En contraste con el tratamiento de adultos con LNH, el uso de radioterapia está limitado en niños con LNH. Los resultados del estudio incluyen lo siguiente:

- Los primeros estudios demostraron que el uso rutinario de la radiación no tenía beneficios para los pacientes con LNH en estadio bajo (I o II). ⁵²
- Se ha demostrado que la radiación profiláctica del sistema nervioso central (SNC) se puede omitir en pacientes con LNH pediátrico. ⁵³⁻⁵⁶
- En los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes y LNH de células B que se presentan con enfermedad del SNC, también se puede eliminar la radiación. ^{55, 56}

La radioterapia puede tener un papel en el tratamiento de pacientes que no han tenido una respuesta completa a la quimioterapia. Los datos que apoyan la limitación del uso de la radioterapia en el tratamiento del LNH pediátrico provienen del Estudio sobre sobrevivientes de cáncer infantil. ⁵⁷ Este análisis demostró que la radiación era un factor de riesgo importante para las neoplasias y la muerte subsiguientes en los sobrevivientes a largo plazo.

El tratamiento del LNH en la infancia y la adolescencia se ha basado históricamente en el subtipo histológico de la enfermedad. Un estudio realizado por Children's Cancer Group demostró que el resultado para el linfoma linfoblástico fue superior con una terapia similar a la leucemia linfoblástica aguda más larga, mientras que el LNH no linfoblástico (linfoma de Burkitt / leucemia) tuvo un resultado superior con una terapia breve, intensiva y pulsada; el resultado del linfoma de células grandes fue similar con cualquiera de los dos métodos. ⁵⁸

Los resultados para el LNH recurrente en niños y adolescentes siguen siendo muy pobres, con la excepción del linfoma anaplásico de células grandes. ⁵⁹⁻⁶³ Todos los pacientes con LNH refractario primario o recidivante deben considerarse para los ensayos clínicos.

La **tabla 3** describe las opciones de tratamiento para la LNH infantil recidivada y recién diagnosticada.

Grupo de tratamiento		Opciones de tratamiento	
LNH de células B maduras:			
Burkitt y linfoma de tipo Burkitt / leucemia	Recién diagnosticado	Cirugía (solo para estadios I y II)	
	Recurrente	Quimioterapia con o sin rituximab	
Linfoma difuso de células B grandes	Recién diagnosticado	SCT alogénico o autólogo	
	Recurrente	Cirugía (solo para estadios I y II)	
		Quimioterapia con o sin rituximab	
		Quimioterapia con o sin rituximab	
		SCT alogénico o autólogo	

	Linfoma mediastínico primario de células B	Quimioterapia y rituximab.
Linfoma linfoblástico	Recién diagnosticado	Quimioterapia Radioterapia craneal solo para enfermedad manifiesta del SNC
	Recurrente	Regímenes de quimioterapia que contienen nelarabina o nelarabina Quimioterapia SCT alogénico
Linfoma anaplásico de células grandes	Recién diagnosticado	Cirugía seguida de quimioterapia (para estadio I) Quimioterapia
	Recurrente	Quimioterapia, brentuximab y / o crizotinib SCT alogénico o autólogo
Enfermedad linfoproliferativa asociada a inmunodeficiencia:		
	Enfermedad linfoproliferativa asociada a inmunodeficiencia primaria.	Quimioterapia con o sin rituximab SCT alogénico
	LNH asociada a síndromes de defectos de reparación de ADN	Quimioterapia
	LNH asociado al VIH	Quimioterapia con o sin rituximab
	PTLD	Cirugía y reducción de la terapia inmunosupresora, si es posible. Rituximab solo Quimioterapia estándar o ligeramente modificada con o sin rituximab (para PTLD de células B) Quimioterapia de dosis baja con o sin rituximab (para PTLD de células B positivas para EBV)
NHL poco frecuente:		
	Linfoma folicular de tipo pediátrico	Solo cirugía Quimioterapia con o sin rituximab
	Linfoma de zona marginal	Solo cirugía Terapia de radiación Rituximab con o sin quimioterapia Antibióticos, para el linfoma MALT.
	Linfoma primario del SNC	Quimioterapia
	Linfoma periférico de células T	Quimioterapia Terapia de radiación SCT alogénico o autólogo
	Linfoma cutáneo de células T	No se han establecido tratamientos estándar.

SNC = sistema nervioso central; VEB = virus de Epstein-Barr; MALT = tejido linfoide asociado a la mucosa; PTLD = enfermedad linfoproliferativa postrasplante; SCT = trasplante de células madre.

El cáncer en niños y adolescentes es raro, aunque la incidencia general del cáncer infantil ha aumentado lentamente desde 1975. ⁶⁴ Los niños y adolescentes con cáncer deben ser remitidos a centros médicos que cuenten con un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de los cánceres que ocurren durante la infancia y la adolescencia. Este enfoque de equipo multidisciplinario incorpora las habilidades de los siguientes profesionales de la salud y otros para garantizar que los niños reciban el tratamiento, la atención de apoyo y la rehabilitación que lograrán una supervivencia y calidad de vida óptimas.

La Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) describe las pautas para los centros pediátricos de cáncer y su papel en el tratamiento de niños con cáncer. ⁶⁵ En estos centros pediátricos de cáncer, hay estudios clínicos disponibles para la mayoría de los tipos de cáncer que ocurren en niños y adolescentes. y la oportunidad de participar en estos ensayos se ofrece a la mayoría de los pacientes / familias. Los ensayos clínicos para niños y adolescentes con cáncer generalmente están diseñados para comparar la terapia que se acepta como la mejor terapia actualmente disponible (terapia estándar) con una terapia potencialmente mejor.

LNH de células B maduras agresivas

Burkitt y linfoma tipo Burkitt/leucemia

En los Estados Unidos, el linfoma / leucemia similar a Burkitt y Burkitt representa aproximadamente el 40% del linfoma no Hodgkin (LNH) infantil y muestra un comportamiento clínico constante y agresivo. ⁶⁶⁻⁶⁸ La incidencia general del linfoma / leucemia de Burkitt en Los Estados Unidos tienen 2.5 casos por 1 millón de personas por año y son más altos entre los niños que entre las niñas (3.9 vs. 1.1). ^{67, 69}

Las células malignas muestran un fenotipo de células B maduras y son negativas para la enzima terminal desoxinucleotidil transferasa. Estas células malignas generalmente expresan inmunoglobulina de superficie, la mayoría de las cuales tiene una inmunoglobulina M de superficie clonal con cadenas ligeras kappa o lambda. Generalmente hay una variedad de marcadores de células B adicionales (por ejemplo, CD19, CD20, CD22) y la mayoría de los linfomas / leucemias de Burkitt y similares a los de Burkitt expresan CALLA (CD10). ⁶⁶

El linfoma / leucemia de Burkitt expresa una translocación cromosómica característica, generalmente t (8; 14) y más raramente t (8; 22) o t (2; 8). Cada una de estas translocaciones yuxtapone el oncogén *MYC* y los elementos reguladores del locus de inmunoglobulina, dando como resultado la expresión inapropiada de *MYC*, un gen involucrado en la proliferación celular. ^{68, 70, 71} La presencia de una de las translocaciones variantes t (2; 8) o t (8; 22) no parece afectar la respuesta o el resultado. ⁷²

Si bien las translocaciones de *MYC* están presentes en todos los linfomas de Burkitt, las alteraciones genómicas que cooperan parecen ser necesarias para el desarrollo del linfoma. Las mutaciones recurrentes que se han identificado en el linfoma de Burkitt en casos pediátricos y en adultos se enumeran a continuación. La importancia clínica de estas mutaciones para el linfoma pediátrico de Burkitt aún no se ha dilucidado.

- En aproximadamente el 70% de los casos de linfoma de Burkitt se observan mutaciones activadoras en el factor de transcripción *TCF3* e inactivación de mutaciones en su regulador negativo *ID3*. ⁷³⁻⁷⁶

- Las mutaciones en *TP53* se observan en un tercio a la mitad de los casos. ^{73, 75}
- Las mutaciones en la ciclina D3 (*CCND3*) se observan con frecuencia en el linfoma de Burkitt esporádico (aproximadamente el 40% de los casos), pero son poco frecuentes en el linfoma de Burkitt endémico. ^{73, 75}
- Las mutaciones en el propio *MYC* se observan en aproximadamente la mitad de los casos de linfoma de Burkitt y parecen aumentar la estabilidad del *MYC*. ^{73,77}

La distinción entre Burkitt y el linfoma / leucemia de tipo Burkitt es controvertida. El linfoma / leucemia de Burkitt consiste en células uniformes, pequeñas y no hendidas, mientras que el diagnóstico de linfoma / leucemia de tipo Burkitt es altamente discutido entre los patólogos debido a las características que son compatibles con el linfoma difuso de células B grandes. ⁷⁸

La evidencia citogenética del reordenamiento de *MYC* es el estándar de oro para el diagnóstico del linfoma de Burkitt / leucemia. Para los casos en que el análisis citogenético no está disponible, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha recomendado que el diagnóstico similar a Burkitt se reserve para un linfoma similar al linfoma / leucemia de Burkitt o con más pleomorfismo, células grandes y una fracción de proliferación (es decir, MIB -1 o inmunotinción con Ki-67) de 99% o más. ⁶⁶ La tinción con *BCL2* por inmunohistoquímica es variable. La ausencia de una translocación que involucre al gen *BCL2* no excluye el diagnóstico de linfoma de Burkitt / leucemia y no tiene implicaciones clínicas. ⁷⁹

Los estudios han demostrado que la gran mayoría de los linfomas / leucemias de Burkitt similares o de *Burkitt* tienen una expresión genética característica similar a la del linfoma de Burkitt / leucemia. ^{80, 81} Además, tanto como el 30% de los casos de linfoma difuso pediátrico de células B grandes tendrá una firma genética similar al linfoma de Burkitt / leucemia. ^{80, 82}

Los sitios primarios de enfermedad más comunes son el abdomen y el tejido linfático del anillo de Waldeyer. ^{68, 69} Otros sitios de afectación incluyen los testículos, los huesos, la piel, la médula ósea y el sistema nervioso central (SNC). Mientras que la afectación pulmonar no tiende a ocurrir, se observa una diseminación pleural y peritoneal.

Opciones de tratamiento estándar para el linfoma/leucemia similar a Burkitt y Burkitt

El tratamiento del linfoma / leucemia similar a Burkitt y Burkitt es el mismo que el tratamiento para el linfoma difuso de células B grandes.

A diferencia del LNH de linaje B maduro que se observa en adultos, no hay diferencia en el resultado en función de la histología (linfoma / leucemia de Burkitt o de tipo Burkitt o linfoma difuso de células B grandes). El linfoma / leucemia pediátrico de Burkitt y tipo Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes son clínicamente muy agresivos y se tratan con regímenes muy intensivos. ⁸³⁻⁸⁷

Las estrategias de tratamiento actuales se basan en la estratificación del riesgo, como se describe en la **tabla 4**. La participación de la médula ósea puede generar confusión sobre si el paciente tiene linfoma o leucemia. Tradicionalmente, los pacientes con más del 25% de blastocitos de médula ósea se clasifican como que tienen leucemia de células B maduras, y los que tienen menos del 25% de blastos de médula ósea se clasifican como de linfoma. No está claro si estas definiciones arbitrarias son biológicamente distintas, pero no hay duda de que los pacientes con leucemia de Burkitt deben tratarse con protocolos diseñados para el linfoma de Burkitt. ^{83, 85}

Tabla 4. Esquemas de estadificación FAB/LMB y BFM para LNH de células B

	Estrato	Manifestación de la enfermedad
Estudio Internacional FAB / LMB ^{84,85,89}	A	Estadio I completamente reseca y estadio II abdominal.
	B	Múltiples sitios extraabdominales.
		Etapas I y II, III, IV no reseca (médula \geq 25% de blastos, sin enfermedad del SNC); Las masas epidurales (estadificación de Murphy en estadio III) se tratan como grupo B a menos que haya evidencia de invasión dural
C	LLA de células B maduras ($>$ 25% de blastos en la médula) y / o enfermedad del SNC	
Grupo BFM ⁹⁰	R1	Estadio I completamente reseca y estadio II abdominal.
	R2	Etapa I o II no reseca y etapa III con LDH $<$ 500 UI / L
	R3	Etapa III con LDH 500–999 IU / L
		Etapa IV, B-ALL ($>$ 25% blastos), sin enfermedad del SNC, y LDH $<$ 1,000 UI / L
	R4	Etapa III, IV, ALL de células B con LDH $>$ 1,000 IU / L Cualquier enfermedad del SNC

LLA = leucemia linfoblástica aguda; BFM = Berlín-Frankfurt-Münster; SNC = sistema nervioso central; FAB = francés-americano-británico; LDH = lactato deshidrogenasa; LMB = Linfomas Malignos B; LNH = linfoma no Hodgkin.

^a Sobre la base de los resultados del estudio FAB / LMB-96, se ha utilizado un nivel de LDH en suero más del doble del límite superior normal para definir un grupo de riesgo B en el estudio internacional NHL de células B. ⁸⁴

Evidencia (quimioterapia):

- **Estudios Berlín-Frankfurt-Münster (BFM)**
 - **Enfermedad localizada (grupos R1 y R2):** el grupo BFM ha tratado el grupo de riesgo R1 (enfermedad completamente reseca) con dos ciclos de quimioterapia multiagente (GER-GPOH-NHL-BFM-90 y GER-GPOH-NHL-BFM-95). ^{85,90} Para la enfermedad no reseca en estadio I o estadio II (R2), los pacientes recibieron una fase citorreductora seguida de cinco ciclos de quimioterapia. ^{85,90}
 - En el estudio NHL-BFM-90, se demostró que reducir la dosis de metotrexato no afectó los resultados para la enfermedad en estadio bajo. ⁹⁰
 - En el estudio NHL-BFM-95, se demostró que prolongar la duración de la infusión de metotrexato no mejoró el resultado en pacientes con enfermedad en estadio bajo. ⁸⁵
 - La supervivencia sin complicaciones (SSC) con la mejor terapia en NHL-BFM-95 fue más del 95% para los pacientes de los grupos R1 y R2. ⁸⁵

- **Enfermedad avanzada / diseminada (grupos R3 y R4):** en el estudio NHL-BFM-95, la reducción del tiempo de infusión de metotrexato de 24 horas a 4 horas para los pacientes de los grupos R3 y R4 produjo menos mucositis, pero un resultado inferior.
- **Estudios de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica, Linfomas Malignos B (LMB) y Británicos Americanos (FAB)**
 - **Enfermedad localizada (grupo A):** los pacientes con **enfermedad de** estadio I y abdominal II (grupo A) completamente resecaos que recibieron dos ciclos de quimioterapia multiagente, sin quimioterapia intratecal o rituximab tuvieron un resultado excelente (COG-C5961 [FAB / LMB-96]). ⁸⁹
 - El SSC a 3 años fue del 98% para la etapa I o la etapa II. ⁸⁶
 - **Enfermedad avanzada (grupo B):** para enfermedad en estadio I a IV no reseca (sin enfermedad del SNC o leucémica), el estudio FAB / LMB-96 mencionado anteriormente demostró que la reducción de la duración de la terapia a cuatro ciclos de quimioterapia después de una fase de citorreducción y la reducción las dosis acumuladas de ciclofosfamida y doxorubicina no afectaron el resultado. ⁸⁵
 - La SSC a 3 años fue del 90% para los pacientes en estadio III y del 86% para los pacientes en estadio IV (SNC negativo y no leucémico).
 - Los pacientes con un nivel de lactato deshidrogenasa (LDH) más del doble del límite superior de lo normal tuvieron una SSC del 86% en comparación con el 96% en aquellos con niveles más bajos de LDH.
 - **Enfermedad diseminada (grupo C):** para los pacientes con afectación leucémica o del SNC en el estudio FAB, la reducción de la dosis acumulada de terapia y el número de ciclos de mantenimiento dieron como resultado un resultado inferior. ⁸⁶
 - Los pacientes con enfermedad leucémica solamente, y sin enfermedad del SNC, tenían una SSC a 3 años del 90%, mientras que los pacientes con enfermedad del SNC en la presentación tenían una SSC a 3 años del 70%.
 - Los pacientes que tuvieron SNC positivo pero médula negativa tuvieron mejor resultado, con una SSC de 82%, mientras que aquellos con enfermedad combinada de médula ósea y SNC en el momento del diagnóstico tuvieron una SSC de solo el 61%.
 - Este estudio identificó la respuesta a la reducción de la profase como el factor pronóstico más significativo, con respuestas deficientes (es decir, <20% de resolución de la enfermedad) con una SSC del 30%.

Tanto los estudios BFM como los estudios FAB / LMB demostraron que la omisión de la irradiación craneoespinal, incluso en pacientes con enfermedad del SNC, no afecta el resultado (COG-C5961 [FAB / LMB-96] y NHL-BFM-90 [GER-GPOH-NHL -BFM-90]). ^{84-86, 90}

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón / humano que se dirige al antígeno CD20. El linfoma / leucemia de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes expresan niveles altos de CD20. ⁷⁰

Evidencia (rituximab):

- El rituximab se combinó de forma segura con la quimioterapia estándar con doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CHOP) y se demostró que mejora el resultado en un ensayo aleatorizado de adultos con linfoma difuso de células B grandes (CAN-NCIC-LY9).⁹¹
- En niños, un estudio de un solo agente en fase II de rituximab realizado por el grupo BFM mostró actividad en el linfoma de Burkitt / leucemia.⁹²
- Un estudio piloto del Children's Oncology Group (COG) (COG-ANHL01P1) agregó rituximab a la quimioterapia inicial con terapia con FAB / LMB-96 en pacientes con LNH en estadio B y estadio IV.^{93;87}
- Un ensayo aleatorizado internacional de fase III que evaluó el beneficio de agregar rituximab a la terapia estándar se cerró temprano.⁹⁴ Se observaron resultados superiores en el brazo de rituximab, con un 94% de SSA para este grupo de pacientes de alto riesgo (estadio III con LDH elevada y estadio IV).

Tabla 5. Opciones de tratamiento estándar para el linfoma / leucemia tipo Burkitt y Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes

Juicio	Estrato	Manifestaciones de la enfermedad	Tratamiento
POG-8314 / POG-8719 / POG 9219 ⁹⁵		Etapa I y II con resección general (enfermedad abdominal en etapa II con resección completa)	Tres ciclos de quimioterapia ambulatoria (sin radioterapia o terapia de mantenimiento)
<u>COG-C5961</u> (FAB / LMB-96) ^{85, 86, 89} <u>COG-ANHL1131</u> (Inter-B-NHL Ritux 2010) ⁹⁴	A	Estadio I completamente reseca y estadio II abdominal.	Dos ciclos de quimioterapia.
	B	Múltiples sitios extraabdominales.	Prefase + cuatro ciclos de quimioterapia (brazo de intensidad reducida)
		Etapas no reseca I y II, III (LDH normal)	
		Etapa III (LDH elevada), médula <25% blastos, sin enfermedad del SNC en estadio IV	Prefase + cuatro ciclos de quimioterapia (brazo de intensidad reducida) + seis dosis de rituximab
C	LLA de células B maduras (> 25% de blastos en la médula) y / o enfermedad del estadio IV del SNC	Prefase + seis ciclos de quimioterapia (brazo de intensidad completa) + seis dosis de rituximab	

GER-GPOH-NHL-BFM-95 ^{84, 90}	R1	Estadio I completamente resecado y estadio II abdominal.	Dos ciclos de quimioterapia.
	R2	Etapa no resecada I / II y etapa III con LDH <500 UI / L	Prefase + cuatro ciclos de quimioterapia (infusión de metotrexato de 4 horas)

LLA = leucemia linfoblástica aguda; BFM = Berlin-Frankfurt-Münster; SNC = sistema nervioso central; COG = Grupo de Oncología Infantil; FAB = francés-americano-británico; LDH = lactato deshidrogenasa; LMB = Linfomas Malignos B; LNH = linfoma no Hodgkin; POG = Grupo de Oncología Pediátrica.

Opciones de tratamiento para el linfoma / leucemia de Burkitt y tipo Burkitt recurrente

No existe una opción de tratamiento estándar para pacientes con enfermedad recurrente o progresiva. Para la LNH recurrente o refractaria de linaje B, la supervivencia generalmente es de 10 a 30%.^{86, 96} Una revisión de pacientes tratados con LMB-89, LMB-96 (NCT00002757) y LMB-2001 identificó 67 de los 1,322 pacientes que recayeron. Un análisis multivariado demostró que los siguientes factores se asociaron con una mejor supervivencia:⁹⁷

- Un sitio de la enfermedad en la recaída.
- Histología difusa del linfoma de células B grandes.
- Enfermedad inicial de buen riesgo (es decir, grupo A o grupo B con LDH normal).
- Duración de remisión completa de más de 6 meses.

Las opciones de tratamiento para el linfoma / leucemia de Burkitt y tipo Burkitt recurrente y el linfoma difuso de células B grandes incluyen las siguientes:

- *R-ICE* (ifosfamida, carboplatino y etopósido más rituximab).⁹⁸
- *CYVE* (dosis altas de citarabina y etopósido) para el grupo A recidivante y la enfermedad del grupo B.⁹⁶⁻⁹⁸
- Trasplante alogénico o autólogo de células madre (SCT).^{99,100}
- Anticuerpo biespecífico (anti-CD20, anti-CD3).¹⁰⁰

La quimiorresistencia hace difícil la remisión.

En los pacientes pediátricos con LNH, ¿Cuál es el mejor esquema de tratamiento acorde al tipo histológico y grupo de riesgo?

En un estudio realizado en el 2007 al 2012 en 77 niños pacientes con Linfoma no Hodgkin Linfoblástico (67 linaje T/ 10 linaje B), con una edad media de presentación de 9 años, fueron tratados con el protocolo Total XV; 22 pacientes fueron respondedores rápidos y 55 fueron respondedores lentos, a un seguimiento de 47 meses la SG fue de 86.45% y la SLE de 82.18%.⁹⁹

En el linfoma no Hodgkin Linfoblástico localizado (Estadio I y II en niños), el tratamiento puede ser con el protocolo total XV ya que tiene alto grado de remisión de la enfermedad. ¹⁰⁰

El grupo BFM demostró que los niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) al diagnóstico, así como la respuesta al tratamiento durante la primera semana son factores pronósticos que determinan la intensidad del tratamiento. Para enfermedades localizadas se encontró una sobrevida libre de enfermedad SLE de hasta 95% con protocolo FAB-LMB-96 o BFM 95. ³²

En el linfoma no Hodgkin tipo Burkitt se recomienda la estrategia del tratamiento esta estadiada en 4 grupos de riesgo: R1,R2,R3 y R4 del protocolo BFM 95, ya que ha demostrado las mejores tasas de SLE en pacientes de alto riesgo manteniendo perfiles aceptables de toxicidad. La composición de los cursos de quimioterapia se describe en la tabla 1. ¹⁰¹

Para LNH de células B maduras en centros que cuenten con niveles de metotrexate el protocolo FAB-LMB-96 o el BFM 95 puede ser utilizado. *Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR Consensus Document*
Nirav T, 2017. ¹⁰²

En un estudio multicéntrico realizado por el BFM, evaluó los resultados del protocolo NHL BFM95, que incluyó un total de 505 pacientes con diagnóstico de LNH de células B o LLA-B. La media del seguimiento fue de 3.3 años. La SLE fue de 89% +/- 1% para el total de los pacientes. Por grupo de riesgo asignado la sobrevida fue: R1-94% +/-4%, R2-94%+/-2, R3-85+/- 4% y R4 81%+/-3%. No hubo diferencias estadísticas significativas entre los pacientes con linfoma de Burkitt y linfoma de células grandes de estirpe B. ¹⁷

Se recomienda el protocolo BFM 95 en pacientes con LNH de células B maduras utilizando altas dosis de metotrexate, así como adecuar la dosis y el tiempo de infusión de acuerdo al riesgo. ¹⁷

En niños con Linfoma no Hodgkin Anaplásico de Células Grandes (ALCL) tratados con protocolo NHL-BFM 90 de 1990 a 1995, dividieron en 3 grupos de riesgo de acuerdo al estadio (K1=EI, EII donde otorgaron MTX 0.5gr/m² en 3 ciclos, K2=EI no reseca y EIII otorgaron la misma dosis pero 6 ciclos y K3=EIV otorgaron 6 ciclos con MTX 5gr/m² tuvieron una SLE global a 5 años para todos los pacientes del 76% y en particular por grupos de riesgo K1 100%, K2 73%+/-6%, K3 79%+/-11%. ³¹

En niños con linfoma no Hodgkin Anaplasico de células grandes el tratamiento de elección es el BFM 90 y la quimioterapia se intensifica de acuerdo al estadio de la enfermedad. ⁶²

Para ver la seguridad y eficacia de tratamiento SMILE (Dexametasona, metotrexate, ifosfamida, L-asparaginasa y etoposido) en pacientes pediátricos con LNH de células T/NK, se administró en 44 paciente recién diagnosticados y 44 en recaída, más radioterapia en los cuales 81% tuvieron respuesta (respuesta completa 66% y respuesta parcial 15%). La sobrevida global a 5 años fue del 50% y la sobrevida libre de enfermedad a 4 años fue del 64%. En el linfoma no Hodgkin de células T Natural Killer el tratamiento de utilidad es a base de protocolo SMILE más radioterapia. ¹⁰³

Criterios internacionales de respuesta de LNH en pediatría

RC	Desaparición de toda enfermedad Sin enfermedad residual o nuevas lesiones en TAC y RM Tumor residual reseca negativo para enfermedad por patología
-----------	--

RP	Disminución del 50% del SDP en TAC o RM; PET/CT con 18-FD puede ser positivo (4 o 5 puntos de Deauville con reducción de la lesión comparado al estudio basal), sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 50% de las células del linfoma.
RM	Disminución de SDP >25% pero < 50% en TAC o RM sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 25% a 50% de las células de linfoma.
SR	Para aquellos que no presentan criterios de RC, RP, RM o PE
PE	Pacientes con >25% de incremento del SDP en TAC o RM, PET-FDG con puntuación de 4 a 5 en escala de Deauville con incremento de la captación respecto al basal o evidencia de nueva enfermedad en MO y SNC.

Abreviaciones: RC respuesta completa, RP, respuesta parcial, RM respuesta mínima, SR sin respuesta, PE progresión de la enfermedad, SPD suma del producto de diámetros mayores perpendiculares. *Adaptado de tabla 1 John T, Sandlund, R. Paul Guilleman, Internacional Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, Vol 33, Num 18, 2015.*

JUSTIFICACIÓN

El éxito de la curación del Linfoma no Hodgkin en niños, radica en la modalidad de tratamiento de quimioterapia de acuerdo a la estirpe histológica y al grupo de riesgo, el conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron y los grados de respuesta obtenidos, ayudó a identificar mejor aún las rutas terapéuticas a seguir en cada paciente, a reducir refractariedad, evitando recaídas y reducir costos de atención.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el tratamiento del linfoma no hodgkin en el niño el esquema de quimioterapia que se utiliza es de acuerdo a la estirpe histológica y grupo de riesgo. Actualmente no se cuenta con un reporte de los esquemas de quimioterapia de primera línea que se han utilizado en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”, del 2012 al 2016.

Las recomendaciones de las guías establecen que el tratamiento inicial y las modificaciones subsecuentes deberán realizarse de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente, es decir de acuerdo al grado de respuesta, si tuvo una respuesta parcial, una respuesta completa, respuesta mínima, sin respuesta o progresión de la enfermedad, de acuerdo a los criterios internacionales de respuesta del LNH en pediatría. Por lo tanto, el tratamiento establecido en las guías pudiera ser el adecuado para nuestra población atendida, lo cual se analizó en esta investigación.

PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuáles fueron los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron en niños con linfoma no hodgkin del servicio de oncología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio

González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016?

HIPÓTESIS GENERAL

No se requiere, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea que se utilizaron en niños con linfoma no hodgkin que fueron atendidos en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza del 2012 al 2016.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer los esquemas de quimioterapia de primera línea que se administraron en niños con linfoma no hodgkin de acuerdo a cada estirpe histológica, estadio y grupo de riesgo.

Conocer cuales tuvieron una respuesta parcial, una respuesta completa, respuesta mínima, sin respuesta o progresión de la enfermedad, de acuerdo a los criterios internacionales de respuesta del LNH en pediatría.

Conocer el grado de respuesta del linfoma no hodgkin al tratamiento de acuerdo a cada esquema de quimioterapia de primera línea utilizado.

Saber si el paciente tuvo alguna comorbilidad asociada al esquema de quimioterapia que se utilizó.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del primero de mayo del 2012 al 31 de Julio del 2019.

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que recibieron tratamiento de primera línea de quimioterapia en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos, masculinos y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con diagnóstico Linfoma no Hodgkin, que fueron hospitalizados para recibir una primera línea de quimioterapia, en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico Linfoma no Hodgkin previamente tratados en otro hospital.

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico Linfoma no Hodgkin que solo requirieron un esquema de primera línea para su tratamiento.

Criterios de eliminación:

- Expedientes clínicos incompletos.

Cálculo de la muestra

En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor	Indicador
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo al aspecto genital del paciente	Cualitativa	Femenino, masculino	La registrada en el expediente clínico
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa	Años/meses	La registrada en el expediente clínico
Esquema de quimioterapia de primera línea utilizado	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo de primera línea establecido, que puede causar efectos adversos.	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo de primera línea establecido al ingreso a Oncología Pediátrica	Cualitativa	BFM 95 LMB 96 TOTAL XV BFM 90	La registrada en el expediente clínico
Variedad histológica de la Linfoma no Hodgkin	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de linfoma no hodgkin	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de linfoma no hodgkin al ingreso a Oncología Pediátrica	Cualitativa	BURKITT LINFOBLASTICO DE CELULAS GRANDES T DIFUSO B DIFUSO DE CELULAS NK	La registrada en el expediente clínico
Respuesta completa	Desaparición de toda enfermedad, sin enfermedad residual o nuevas lesiones en TAC y RM.	Desaparición de toda enfermedad, sin enfermedad residual o nuevas lesiones en TAC y RM.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desapareció	La registrada en el expediente clínico

	Tumor residual resecado negativo para enfermedad por patología.	Tumor residual resecado negativo para enfermedad por patología.		ron con el tratamiento de quimioterapia.	
Respuesta parcial	Disminución del 50% del SDP en TAC o RM; PET/CT con 18-FD puede ser positivo (4 o 5 puntos de Deauville con reducción de la lesión comparado al estudio basal), sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 50% de las células del linfoma.	Disminución del 50% del SDP en TAC o RM; PET/CT con 18-FD puede ser positivo (4 o 5 puntos de Deauville con reducción de la lesión comparado al estudio basal), sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 50% de las células del linfoma.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	La registrada en el expediente clínico
Respuesta mínima	Disminución de SDP >25% pero < 50% en TAC o RM sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 25% a 50% de las células de linfoma.	Disminución de SDP >25% pero < 50% en TAC o RM sin lesiones nuevas y/o progresión de la enfermedad. Puede existir evidencia de enfermedad en MO o SNC si estuvo presente al diagnóstico, pero con reducción del 25% a 50% de las células de linfoma.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	La registrada en el expediente clínico
Sin respuesta	Para aquellos que no presentan criterios de resolución de la enfermedad	Sin criterios de resolución de la enfermedad, la cual aún se encuentra manifiesta	Cuantitativa continua	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	La registrada en el expediente clínico
Progresión de la enfermedad	Pacientes con >25% de incremento del SDP en TAC o RM, PET-FDG con puntuación de 4 a 5 en escala de Deauville con incremento de la captación respecto al	Pacientes con >25% de incremento del SDP en TAC o RM, PET-FDG con puntuación de 4 a 5 en escala de Deauville con incremento de la captación respecto al nueva enfermedad en	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia	La registrada en el expediente clínico

	basal o evidencia de nueva enfermedad en MO y SNC.	MO y SNC.		a.	
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión	Presencia de alguna otra enfermedad no originada por enfermedad de base que coexisten e incrementan la susceptibilidad de daño.	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: fiebre y neutropenia, colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)	La registrada en el expediente clínico
Número de ciclos (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Cantidad referente a una serie de medicamentos citotóxicos periódicos de acuerdo a protocolos y evolución de la enfermedad	Cuantitativa	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	La registrada en el expediente clínico

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin confirmado histopatológicamente que fueron tratados en el período comprendido entre el 1° de Enero del 2012 y el 31 de Diciembre del 2016, se les hizo revisión del expediente clínico para extraer de ahí las características demográficas del paciente. Se revisaron los esquemas de quimioterapia utilizados de acuerdo a la estirpe histológica y al grupo de riesgo, así como el grado de respuesta de la enfermedad al tratamiento. Se extrajo la información para saber cuáles tuvieron una respuesta parcial, una respuesta completa, respuesta mínima, sin respuesta o progresión de la enfermedad, de acuerdo a los criterios internacionales de respuesta del LNH en pediatría. Todo esto se registró en una base de datos en excell y se otorgó un número de folio consecutivo en el registro para garantizar la confidencialidad de los datos del paciente, para brindar la seguridad de no identificar al sujeto y mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Así como si existió o no una comorbilidad asociada al esquema de quimioterapia utilizado. Los resultados se validaron mediante el sistema SPSS, mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentaron mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable y según los resultados obtenidos.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente protocolo se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como sin riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado. Como se trata de revisión de expedientes se garantiza la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves que los investigadores identificamos, para brindar la seguridad de no identificar al sujeto y mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este tipo de estudio implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS: No requeridos.

RECURSOS MATERIALES: Expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin que hayan sido tratados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el 1° de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

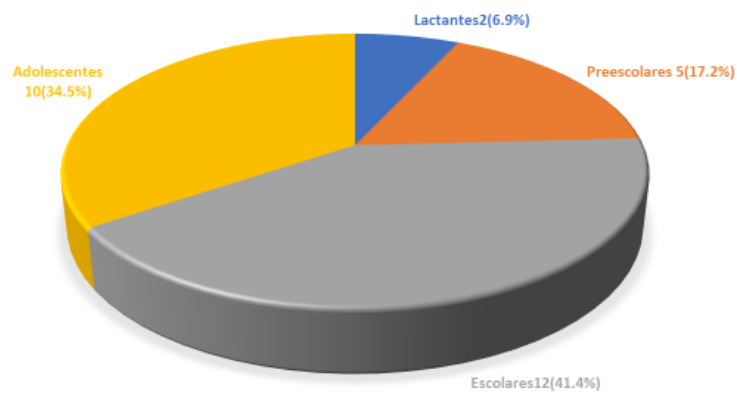
Hoja de recolección de datos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

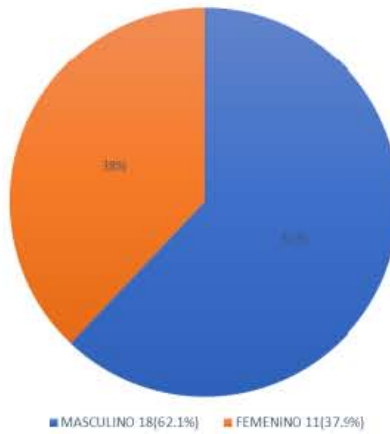
RESULTADOS

Fueron 29 pacientes, 18(62.1%) Hombres y 11(37.9%) mujeres. Gráfica 1, predominantemente fueron escolares 12(41.4%), adolescentes 10(34.5%), preescolares 5(17.2%), lactantes 2(6.9%). Gráfica 2. De acuerdo al tipo histológico fueron; Linfoblásticos 12(41.4%), de células grandes 7(24.1%), Burkitt 5(17.2%), de células NK 3(10.3%), Linfomas cutáneos 2(6.9%) Gráfica 3. De acuerdo al linaje celular fueron; de células T 18(62.1%), de células B 11(37.9%) Gráfica 4. De acuerdo a la clasificación de Murphy fueron: Estadio IV 13(48.4%), Estadio III 10(34.5%), Estadio II 5(17.2%), Estadio I (3.4%). Gráfica 5. De acuerdo al grupo de riesgo fueron: Alto riesgo 24(82.8%), riesgo Intermedio 4(13.8%), Bajo riesgo 1(3.4%). Gráfica 6. De acuerdo al protocolo de tratamiento recibido fue: Con protocolo Total XV 7(24.1%) pacientes con protocolo BFM 90 para linfoblasticos 5(17.2%), con protocolo BFM 95, 5(17.2%), con protocolo BFM 90 para anaplásicos 3(10.3%) pacientes, Con protocolo CHOP más rituximab 2(6.9%), con protocolo CHOP más L-asparginasa, protocolo De VIC 1(3.4%), protocolo VACD 1(3.4%), protocolo ICE 1(3.4%), protocolo LMB 96 1(3.4%) paciente. Gráfica 7. Las características de los pacientes se enlistan en la Tabla 1.

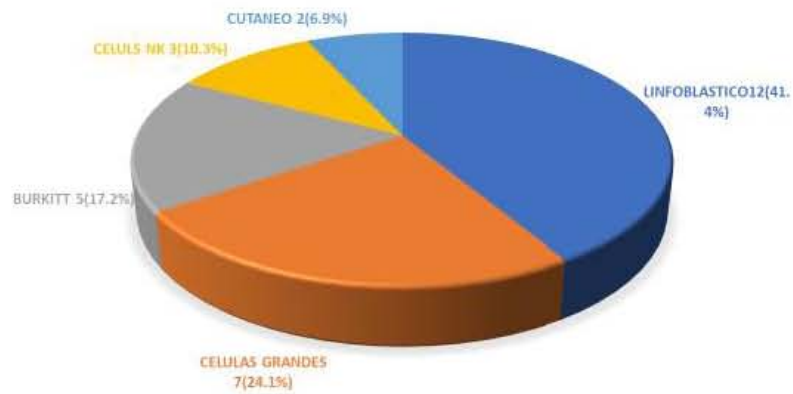
GRAFICA 1.-PACIENTES CON LNH QUE RECIBIERON QT DE 1ERA LINEA ENTRE 2012-2016 CMN LA RAZA



GRAFICA 2.-PACIENTES CON LNH QUE RECIBIERON QT DE PRIMERA LINEA EN EL CMN LA RAZA DEL 2012-2016

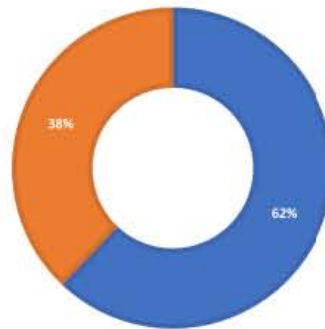


GRAFICA 3.-TIPO HISTOLOGICO DE LNH EN PACIENTES QUE RECIBIERON PRIMERA LINEA DE QT CMN LA RAZA 2012-2016

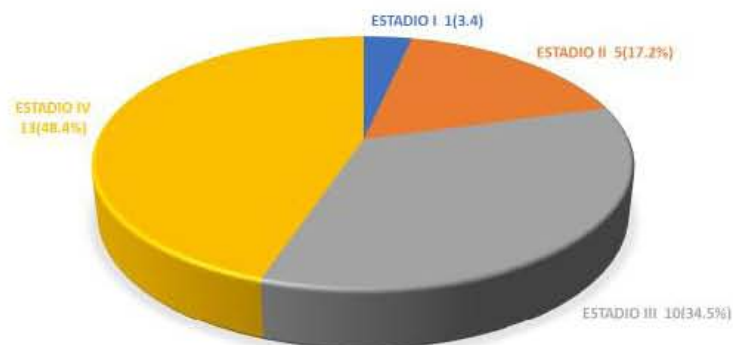


GRAFICA 4.-LINAJE CELULAR DE LOS PACIENTES CON LNH QUE RECIBIERON QT DE PRIMERA LINEA EN EL CMN LA RAZA DEL 2012-2016.

■ CELULAS T 18(62.1%) ■ CELULAS B 11(37.9%)

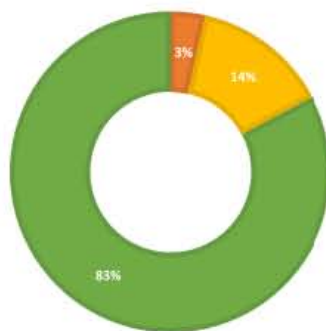


GRAFICA 5.-CLASIFICACION POR ESTADIO DE MURPHY DE LOS LNH QUE RECIBIERON QT DE PRIMERA LINEA DEL 2012 AL 2016 EN EL CMN LA RAZA

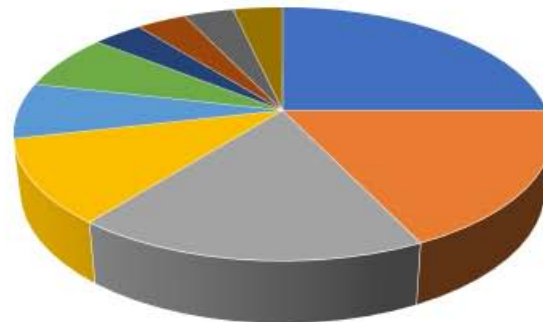


GRAFICA 6.-TIPOS DE RIESGO EN PACIENTES CON LNH QUE RECIBIERON QT DE PRIMERA LINEA EN EL CMN LA RAZA DEL 2012 AL 2016.

■ RIESGO BAJO 1(3.4%) ■ RIESGO INTERMEDIO 4(13.8%) ■ RIESGO ALTO 24(82.8%)



GRAFICA 7.-ESQUEMAS DE PRIMERA LINEA EN PACIENTES CON LN H DEL CMN La Raza DEL 2012 AL 2016.



■ TOTAL XV 7(24.1%)	■ BFM 90 PARA LINFOBLASTICOS 5(17.2%)
■ BFM 95 5(17.2%)	■ BFM 90 PARA ANAPLASICOS 3(10.3%)
■ CHOP MAS RITUXIMAB 3(10.3%)	■ CHOP MAS L-ASPARAGINASA 2(6.9%)
■ DeVIC 1(3.4%)	■ VACD 1(3.4%)
■ ICE 1(3.4%)	■ LMB 96 1(3.4%)

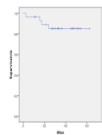
Tabla 1. Características generales de los 29 pacientes con linfoma no Hodgkin incluidos.

Característica	n (%)
Edad	
Lactantes	2 (6.9)
Preescolares	5 (17.2)
Escolares	12 (41.4)
Adolescentes	10 (34.5)
Sexo	
Masculino	18 (62.1)
Femenino	11 (37.9)
Tipo histológico	
Linfoblástico	12 (41.4)
Células grandes	7 (24.1)
Burkitt	5 (17.2)
Células NK	3 (10.3)
Cutáneo	2 (6.9)
Linaje celular	
Células T	18 (62.1)
Células B	11 (37.9)
Clasificación Murphy	
Estadio I	1 (3.4)
Estadio II	5 (17.2)
Estadio III	10 (34.5)
Estadio IV	13 (48.4)
Tipo de riesgo	
Riesgo bajo	1 (3.4)
Riesgo intermedio	4 (13.8)
Alto riesgo	24 (82.8)
Tratamiento	
Total XV	7(24.1)
BFM 90 para linfoblásticos	5 (17.2)
BFM 95	5 (17.2)
BFM 90 para anaplásicos	3 (10.3)
CHOP más Rituximab	2(6.9)
CHOP más L-asparaginasa	2 (6.9)
DeVIC	1 (3.4)
VACD	1 (3.4)
ICE	1 (3.4)
LMB96	1 (3.4)

En cuanto al esquema de quimioterapia otorgado el grado de RESPUESTA al tratamiento para los pacientes fue: Respuesta completa 27 pacientes y respuesta mínima solo dos pacientes uno con linfoma linfoblástico estadio IV de células T, tratado con BFM 90 que progreso y falleció y otro primario del paladar de células NK tratado con VACD que también progreso y falleció.

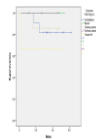
De los 29 pacientes con diagnóstico de LNH entre 2012 al 2016 en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza 4 fallecieron por progresión de la enfermedad, 25 pacientes se encuentran en vigilancia con una supervivencia global a 5.5 años (IC 95%:4.9 -6.2 años) fue del 86.2% o bien una mortalidad del 13.8%. Figura 1

Fig. 1. Supervivencia global pacientes con LNH (n=29)



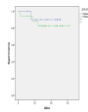
La supervivencia por histología: Promedio (IC95%); Linfoblástico:3.6 años (2.7-4.4), Burkitt: 3.8años (2.4-5.4), células grandes; 3.5 años (2.6-4.4); linfoma cutáneo: 3.6 años (1.5-5.6), células NK:2.8 años (0.03 -5.6) P= 0.83 no hubo diferencia estadística (log-rnk test) del tiempo de supervivencia entre los factores. Figura 2.

Fig. 2. Supervivencia de acuerdo al tipo histológico.



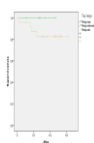
De acuerdo al linaje de estos 29 pacientes con LNH la supervivencia promedio fue (IC95%): Células T: 5.4 años (4.5-6.2), células B: 4.8 años (4.1-5.5) $P=0.62$. No hubo diferencia estadística con la prueba de long-rank en el tiempo de supervivencia de acuerdo al linaje celular. Figura 3.

Fig. 3. Supervivencia de acuerdo al linaje celular.



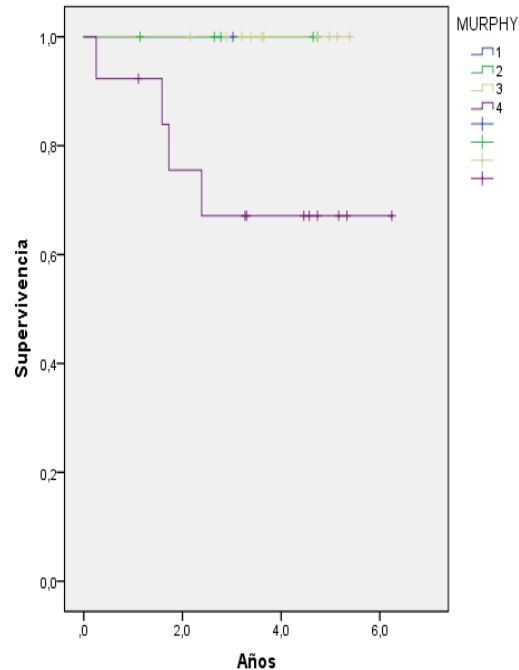
La supervivencia de acuerdo al grupo de riesgo para estos pacientes: Promedio (IC95%) fue; Para riesgo bajo: 2.6 años (2.6-2.6), riesgo intermedio: 2.9 años (1.5 – 4.4), riesgo alto: 4.7 años (3.0 – 4.3). $P=0.12$ No hubo diferencia estadística con la prueba de long-rank en el tiempo de supervivencia de acuerdo al grupo de riesgo. Figura 4.

Fig. 4. Supervivencia de acuerdo al tipo de riesgo.



De estos 29 pacientes se analizó su supervivencia de acuerdo a la estadificación de Murphy: Promedio (IC95%); Estadio I: 3.0 años (3.0-3.0), Estadio II: 3.9 años (1.8-4.5), Estadio III: 3.2 años (3.2-4.6), Estadio IV: 3.4 años (2.9-4.1). $P=0.64$. No hubo diferencia estadística con la prueba de log-rank del tiempo de supervivencia entre los diferentes estadios de la estadificación de Murphy. Figura 5.

Fig. 5. Supervivencia de acuerdo a clasificación de Murphy



DISCUSION

En general, todos los niños con linfoma no Hodgkin son tratados con quimioterapia, pero el tratamiento exacto difiere dependiendo del tipo y la etapa del linfoma. El tratamiento del linfoma no Hodgkin es intenso y podría causar graves efectos secundarios. Por lo tanto, es muy importante que se administre en un centro de cáncer para niños, especialmente cuando se inicia el tratamiento.

El LNH es predominantemente mas frecuente en la etapa escolar y en los adolescentes, esto también lo encontramos reflejado en nuestro estudio, predomina mas en el sexo masculino y en nuestra población estudiada así también fue, en cuanto al tipo histológico el linfoma linfoblástico es el mas frecuente en la edad pediátrica así como también en nuestra población estudiada, cabe resaltar que también es el de mal pronostico debido a la larga duración del tratamiento así como a las comorbilidades asociadas al mismo, pero además por ser la mayoría de células T, cabe resaltar que en los niños lo mas frecuente es encontrar linfomas no hodgkin de células precursoras B, o de células B maduras sin embargo en nuestra población estudiada la gran mayoría fueron de células T debido a que la gran mayoría fueron linfomas linfoblásticos, En la literatura se refiere que es más

común encontrar los pacientes al diagnóstico en un estadio III y IV y esto mismo fue encontrado en nuestra población estudiada, el riesgo alto de estos paciente fue mas predominante en la mayoría de los casos ya que se encontraban ya la mayoría con infiltración primariamente a medula ósea y secundariamente a sistema nervioso central. En cuanto al grado de respuesta a la quimioterapia que observamos en nuestros pacientes cabe resaltar que tuvimos un grado de respuesta muy alto debido a que los pacientes de linfoma les establecemos un diagnóstico de certeza con técnica de inmunohistoquímica, luego les realizamos estudios de extensión, estadificamos al paciente y lo colocamos en un grupo de riesgo, posteriormente otorgamos tratamiento en base al grupo de riesgo y al tipo histológico así como al linaje para así obtener mejores resultados.

CONCLUSIONES

Los esquemas de quimioterapia de primera línea en pacientes con linfoma no hodgkin del 2012 al 2016 fueron total XV, BFM 90 para linfoblasticos y para anaplásicos, BFM 95 , CHOP más rituximab, CHOP más L-asparaginasa, DeVIC, VACD, ICE y LMB 96, de los 29 pacientes, 25 pacientes se lograron remitir y pasar a vigilancia, teniendo en ellos una respuesta completa a la quimioterapia y una respuesta mínima en los 4 pacientes que progresaron y fallecieron. La sobrevida global a 5.5 años fue del 86.2% para estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al .: The decrease in cancer mortality in childhood and adolescence. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
- 2.-Percy CL, Smith MA, Linet M, et al .: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., Eds.: *Incidence of cancer and survival among children and adolescents: SEER program of the United States 1975-1995*.
- 3.-Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Also available online. Last access on August 17, 2018
- 4.-Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996.
- 5.-Aka P, Kawira E, Masalu N, et al .: Incidence and trends in Burkitt's lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. *Pediatr Blood Cancer* 59 (7): 1234-8, 2012.
- 6.-Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, et al .: Sporadic incidence of childhood Burkitt's lymphoma in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer* 53 (3): 366-70, 2009.
- 7.-Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, et al .: Clinical characteristics and treatment outcomes of infants with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 139 (3): 443-9, 2007.
- 8.-Swerdlow SH, Field E, Pileri SA, et al .: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127 (20): 2375-90, 2016.
- 9.-Gutiérrez MI, Bhatia K, Barriga F, et al.: Molecular epidemiology of Burkitt's lymphoma in South America: differences in the location of the rupture point and the association of the Epstein-Barr virus of tumors in other regions of the world . *Blood* 79 (12): 3261-6, 1992.
- 10.-Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, et al .: Contribution of recipients of solid organ transplants to the pediatric burden of non-hodgkin lymphoma in the United States. *Cancer* 123 (23): 4663-4671, 2017.
- 11.-Attarbaschi A, Carraro E, Abla O, et al .: Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and results in 213 children and adolescents. *Haematologica* 101 (12): 1581-1591, 2016.
- 12.-Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, et al .: Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br J Haematol* 143 (3): 387-94, 2008.
- 13.-Patte C, Auperin A, Michon J, et al .: The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy adapted to tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia . *Blood* 97 (11): 3370-9, 2001.

- 14.-Lervat C, Auperin A, Patte C, et al .: Head and neck presentations of B-NHL and B-AL in children / adolescents: experience of the LMB89 study. *Pediatr Blood Cancer* 61 (3): 473-8, 2014.
- 15.-Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al .: The impact of age and gender on the biology, clinical characteristics and outcome of treatment of non-Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131 (1): 39-49, 2005.
- 16.-Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al .: Results of the international randomized trial FAB / LMB96 for non-Hodgkin lymphoma of intermediate risk B cells in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for patients who respond early . *Blood* 109 (7): 2773-80, 2007.
- 17.-Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al .: The Impact of the Methotrexate Administration Program and the Dosage in the Treatment of Children and Adolescents with B-cell Neoplasms: A Report of the BFM Study Group NHL-BFM95 . *Blood* 105 (3): 948-58, 2005.
- 18.-Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al .: Advanced stage, increased lactate dehydrogenase and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B of non-Hodgkin stem cells: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 30 (4): 387-93, 2012.
- 19.-Gerrard M, Waxman IM, Sposto R, et al .: Outcome and pathological classification of children and adolescents with mediastinal B-cell lymphoma treated with mature B-NHL therapy with FAB / LMB96. *Blood* 121 (2): 278-85, 2013.
- 20.-Onciu M, Schlette E, Zhou Y, et al .: Secondary chromosomal abnormalities predict outcome in pediatric Burkitt's lymphoma and high-stage adults. *Cancer* 107 (5): 1084-92, 2006.
- 21.-HA, Cairo MS, Heerema NA, et al .: Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly lower outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin lymphoma: results of the international study FAB / LMB 96. *Leukemia* 23 (2): 323-31, 2009.
- 22.-Nelson M, Perkins SL, Dave BJ, et al .: A higher frequency of 13q deletions detected by in situ fluorescence hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt's lymphoma: results of the Children's CCc-5961 study of group. *Br J Haematol* 148 (4): 600-10, 2010.
- 23.-Salaverria I, Philipp C, Oschlies I, et al .: Translocations activating IRF4 identifies a subtype of B cell lymphoma derived from the germinal center that predominantly affects children and young adults. *Blood* 118 (1): 139-47, 2011.
- 24.-Bonn BR, Rohde M, Zimmermann M, et al.: Incidence and prognostic relevance of genetic variations in lymphoblastic T-cell lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 121 (16): 3153-60, 2013.
- 25.-Burkhardt B, Moericke A, Klapper W, et al .: Lymphatic lymphoblastic leukemia, pediatric precursor T and lymphoblastic lymphoma: differences in common regions with loss of heterozygosity on chromosome 6q and its prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 49 (3): 451-61, 2008.

- 26.-Stein H, Foss HD, Dürkop H, et al .: CD30 (+) anaplastic large cell lymphoma: a review of histopathological, genetic and clinical features. *Blood* 96 (12): 3681-95, 2000.
- 27.-Alexander S, Kraveka JM, Weitzman S, et al .: advanced anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: results of ANHL0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the Children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer* 61 (12): 2236-42, 2014.
- 28.-Lamant L, McCarthy K, d'Amore E, et al .: Prognostic impact of the morphological and phenotypic characteristics of anaplastic large cell anaplastic lymphoma ALK positive in childhood: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol* 29 (35): 4669-76, 2011.
- 29.-Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al .: The Impact of the Methotrexate Administration Program and the Dosage in the Treatment of Children and Adolescents with B-Cell Neoplasms: A Report of the BFM Study Group NHL-BFM95 . *Blood* 105 (3): 948-58, 2005.
- 30.-Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al.: Excellent survival after two cycles of COPAD chemotherapy in children and adolescents with localized non-Hodgkin lymphoma of resected B cells: results of the international study FAB / LMB 96. *Br J Haematol* 141 (6): 840-7, 2008.
- 31.-Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al .: Short-pulse non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is an effective treatment for anaplastic anaplastic large cell lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL- BFM 90 *Blood* 97 (12): 3699-706, 2001.
- 32.-Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al .: Improved treatment results in infant B cell neoplasms with an intensification of tailored therapy: a report from the Berlin-Frankfurt-Münster NHL-BFM 90 test group *Blood* 94 (10): 3294-306, 1999.
- 33.-Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al .: Advanced stage, increased lactate dehydrogenase and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B of non-Hodgkin stem cells: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 30 (4): 387-93, 2012.
- 34.-Mussolin L, Pillon M, d'Amore ES, et al.: Minimal disseminated disease in high-risk Burkitt lymphoma identifies patients with different prognosis. *J Clin Oncol* 29 (13): 1779-84, 2011.
- 35.-Pillon M, Mussolin L, Carraro E, et al .: Detection of prognostic factors in children and adolescents with diffuse large B-cell lymphoma of Burkitt and treated with the AIEOP protocol LNH-97. *Br J Haematol* 175 (3): 467-475, 2016.
- 36.-Coustan-Smith E, Sandlund JT, Perkins SL, et al .: Minimum disseminated disease in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma: a report from the childhood oncology group. *J Clin Oncol* 27 (21): 3533-9, 2009.
- 37.-Mussolin L, Buldini B, Lovisa F, et al .: Detection and role of minimal disseminated disease in children with lymphoblastic lymphoma: the AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer* 62 (11): 1906-13, 2015.

- 38.-Damm-Welk C, Busch K, Burkhardt B, et al .: Prognostic significance of circulating tumor cells in the bone marrow or peripheral blood detected by quantitative and qualitative PCR in anaplastic anaplastic large cell lymphoma positive for NPM-ALK. *Blood* 110 (2): 670-7, 2007.
- 39.-Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al .: Results of adults and children with primary B cell mediastinal lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol* 179 (5): 739-747, 2017.
- 40.-Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al .: Prognostic Factors in Anaplastic Anaplastic Large Cell Lymphoma: Results of a Large European Intergroup Study. *Blood* 111 (3): 1560-6, 2008.
- 41.-Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al .: Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify patients with ALK-positive ALCL with different prognosis. *Leukemia* 27 (2): 416-22, 2013.
- 42.-Lowe EJ, Sposto R, Perkins SL, et al .: Intensive chemotherapy for anaplastic systemic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of the 5941 study by Children's Cancer Group. *Pediatr Blood Cancer* (3): 335-9, 2009.
- 43.-Lones MA, Perkins SL, Sposto R, et al .: Non-Hodgkin lymphoma arising in the bones of children and adolescents is associated with an excellent result: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 20 (9): 2293-301, 2002.
- 44.-Zhao XF, Young KH, Frank D, et al .: Pediatric diffuse large B-cell lymphoma with primary bone lymphoma: morphological and immunohistochemical characteristics of 10 cases. *Am J Clin Pathol* 127 (1): 47-54, 2007.
- 45.-Percy CL, Smith MA, Linet M, et al .: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., Eds.: *Incidence of cancer and survival among children and adolescents: SEER program of the United States 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Also available online. Last access on August 17, 2018.
- 46.-Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996.
- 47.-Swerdlow SH, Field E, Pileri SA, et al .: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 127 (20): 2375-90, 2016.
- 48.-Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE, et al .: Non-infant Hodgkin lymphomas: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 338 cases in a single institution. *J Clin Oncol* 7 (2): 186-93, 1989.
- 49.-Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al.: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 33 (18): 2112-8, 2015
- 50.-Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al.: Use of positron emission tomography for evaluation of lymphoma response: consensus of the Imaging Subcommittee of the International Harmonization in Lymphoma Project. *J Clin Oncol* 25 (5): 571-8, 2007.

- 51.-Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, et al .: Prevalence, clinical pattern and outcome of CNS involvement in childhood and adolescents. Non-Hodgkin's lymphoma differs according to the non-Hodgkin's lymphoma subtype: a report by the Berlin-Frankfurt-Munster Group. *J Clin Oncol* 25 (25): 3915-22, 2007.
- 52.-Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996.
- 53.-Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al .: Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 337 (18): 1259-66, 1997.
- 54.-Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, et al .: Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with stage III or IV lymphoblastic lymphoma of the negative central nervous system. *J Clin Oncol* 24 (3): 491-9, 2006.
- 55.-Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, et al.: Effective treatment of childhood lymphoblastic lymphoma in advanced stage without prophylactic cranial irradiation: results of the St Jude NHL13 study. *Leukemia* 23 (6): 1127-30, 2009.
- 56.-Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al .: Short-pulse non-Hodgkin's lymphoma-like chemotherapy is an effective treatment for anaplastic large cell lymphoma: a report from the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL- BFM 90 *Blood* 97 (12): 3699-706, 2001.
- 57.-Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al .: Results of an international randomized study of non-Hodgkin lymphoma of the high-risk central nervous system and acute lymphoblastic leukemia B in children and adolescents. *Blood* 109 (7): 2736-43, 2007.
- 58.-Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, et al .: Mortality due to specific causes and second incidence of cancer after non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Study of Childhood Cancer Survivors. *Blood* 111 (8): 4014-21, 2008.
- 59.-Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al .: Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin lymphoma: a report from CCG-551 of the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 11 (6): 1024-32, 1993.
- 60.-Brugières L, Pacquement H, Le Deley MC, et al .: Single-drug Vinblastine as a rescue treatment for refractory or recurrent anaplastic large cell lymphoma: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 27 (30): 5056-61, 2009.
- 61.-Mori T, Takimoto T, Katano N, et al.: Anaplastic large cell recurrent infantile lymphoma: a retrospective analysis of the cases recorded in Japan. *Br J Haematol* 132 (5): 594-7, 2006.
- 62.-Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al .: Anaplastic large cell lymphoma with relapse or refractory in children and adolescents after first-line therapy of the Berlin-Frankfurt-Muenster type (BFM): a group study BFM. *J Clin Oncol* 29 (22): 3065-71, 2011.

- 63.-Mossé YP, Lim MS, Voss SD, et al .: Safety and activity of crizotinib for pediatric patients with solid refractory tumors or anaplastic large cell lymphoma: a study of the childhood oncology group of the phase 1 consortium. *Lancet Oncol* 14 (6): 472-80, 2013.
- 64.-Pro B, Advani R, Brice P, et al .: Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory anaplastic anaplastic large cell lymphoma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 30 (18): 2190-6, 2012.
- 65.-Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al .: The decrease in cancer mortality in childhood and adolescence. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
- 66.-Corrigan JJ, Feig SA; American Academy of Pediatrics: Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics* 113 (6): 1833-5, 2004.
- 67.-Leoncini L, Rafael M, Stein H: Burkitt's lymphoma. In: Swerdlow SH, Field E, Harris NL, et al., Eds.: WHO Classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Cancer Research, 2008, pp. 262-4.
- 68.-Percy CL, Smith MA, Linet M, et al .: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., Eds.: Incidence of cancer and survival among children and adolescents: SEER program of the United States 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Also available online. Last access on August 17, 2018.
- 69.-Sandlund JT, Downing JR, Crist WM: Non-Hodgkin lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 334 (19): 1238-48, 1996.
- 70.-Mbulaiteye SM, Biggar RJ, Bhatia K, et al .: Sporadic incidence of childhood Burkitt's lymphoma in the United States during 1992-2005. *Pediatr Blood Cancer* 53 (3): 366-70, 2009.
- 71.-Perkins SL, Lones MA, Davenport V, et al .: Non-Hodgkin's B-cell lymphoma in children and adolescents: expression of surface antigens and clinical implications for future targeted bioimmune therapy: report of a group of children's cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 1 (5): 314-7, 2003.
- 72.-Miles RR, Cairo MS, Satwani P, et al .: Immunophenotypic identification of possible therapeutic targets in non-Hodgkin's pediatric lymphomas: report of a children's oncology group. *Br J Haematol* 138 (4): 506-12, 2007.
- 73.-Gualco G, Weiss LM, Harrington WJ Jr, et al.: Diffuse large B-cell nodule lymphomas in children and adolescents: patterns of immunohistochemical expression and translocation of c-MYC in relation to clinical outcome. *Am J Surg Pathol* 33 (12): 1815-22, 2009.
- 74.-Schmitz R, Young RM, Ceribelli M, et al .: Pathogenesis of Burkitt's lymphoma and therapeutic targets of structural and functional genomics. *Nature* 490 (7418): 116-20, 2012.
- 75.-Richter J, Schlesner M, Hoffmann S, et al .: Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt's lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat Genet* 44 (12): 1316-20, 2012.

76.-Havelange V, Pepermans X, Ameye G, et al.: Genetic differences between pediatric and adult Burkitt's lymphomas. *Br J Haematol* 173 (1): 137-44, 2016.

77.-Rohde M, Bonn BR, Zimmermann M, et al. : Relevance of mutations of the ID3-TCF3-CCND3 pathway in aggressive pediatric B-cell lymphoma treated according to the non-Hodgkin lymphoma protocols Berlin-Frankfurt-Münster . *Haematologica* 102 (6): 1091-1098, 2017.

78.-Chakraborty AA, Scuoppo C, Dey S, et al. : A common functional consequence of mutations derived from tumors within c-MYC. *Oncogene* 34 (18): 2406-9, 2015.

79.-Kluin PM, Harris NL, Stein H: B-cell lymphoma, unclassifiable, with intermediate characteristics between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt's lymphoma. In: Swerdlow SH, Field E, Harris NL, et al., Eds.: WHO Classification of hematopoietic and lymphoid tissue tumors. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Cancer Research, 2008, pp. 265-6.

80.-Masqué-Soler N, Szczepanowski M, Kohler CW, et al. : Clinical and pathological characteristics of Burkitt's lymphoma showing the expression of BCL2: an analysis that includes the expression of genes in tissue embedded in paraffin and fixed with formalin. *Br J Haematol* 171 (4): 501-8, 2015.

81.-Klapper W, Szczepanowski M, Burkhardt B, et al. : Molecular profile of mature B-cell pediatric lymphoma treated in prospective population-based clinical trials. *Blood* 112 (4): 1374-81, 2008.

82.-Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. : Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 354 (23): 2431-42, 2006.

83.-Deffenbacher KE, Iqbal J, Sanger W, et al.: Molecular distinctions between non-Hodgkin's lymphomas of mature pediatric and adult B cells were identified through the genomic profile. *Blood* 119 (16): 3757-66, 2012.

84.-Patte C, Auperin A, Gerrard M, et al. : Results of the international randomized trial FAB / LMB96 for non-Hodgkin lymphoma of intermediate risk B cells in children and adolescents: it is possible to reduce the treatment for patients who respond early . *Blood* 109 (7): 2773-80, 2007.

85.-Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. : Results of an international randomized study of non-Hodgkin lymphoma of the high-risk central nervous system and acute lymphoblastic leukemia B in children and adolescents. *Blood* 109 (7): 2736-43, 2007.

86.-Goldman S, Smith L, Anderson JR, et al. : chemotherapy with rituximab and FAB / LMB 96 in children with stage III / IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Leukemia* 27 (5): 1174-7, 2013.

87.-Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. : Advanced stage, increased lactate dehydrogenase and primary site, but not adolescent age (≥ 15 years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B of non-Hodgkin stem cells: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol* 30 (4): 387-93, 2012.

88.-Gerrard M, Cairo MS, Weston C, et al.: Excellent survival after two cycles of COPAD chemotherapy in children and adolescents with localized non-Hodgkin lymphoma of resected B cells: results from the international study FAB / LMB 96. *Br J Haematol* 141 (6): 840-7, 2008.

89.-Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. : CHOP-type chemotherapy plus rituximab versus CHOP-type chemotherapy alone in young patients with diffuse large B-cell lymphoma with good prognosis: a randomized trial controlled by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 7 (5): 379-91, 2006.

90.-Meinhardt A, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. : Phase II study in the window of rituximab in newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma of mature pediatric B cells and Burkitt's leukemia. *J Clin Oncol* 28 (19): 3115-21, 2010.

91.-Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. : Pharmacokinetics of rituximab in children and adolescents with intermediate and advanced de novo mature B-cell lymphoma / leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol* 162 (5): 678-83, 2013.

92.-Minard-Colin V, Auperin A, Pillon M, et al. : Results of the Intergroup B-NHL Ritux 2010 randomized trial for children and adolescents with high-risk B-cell non-Hodgkin lymphoma (B-NHL) and adults Acute leukemia (B-AL): evaluation of the efficacy of rituximab (R) in addition to the standard chemotherapy (CT) regimen of LMB. [Abstract] *J Clin Oncol* 34 (Suppl 15): A-10507, 2016.

93.-Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. : Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 337 (18): 1259-66, 1997.

94.-Cairo MS, Spoto R, Perkins SL, et al. : Burkitt's lymphoma and Burkitt type in children and adolescents: a review of the experience of the Children's Cancer Group. *Br J Haematol* 120 (4): 660-70, 2003.

95.-Jourdain A, Auperin A, Minard-Colin V, et al.: Result and prognostic factors of relapse in children and adolescents with mature B-cell lymphoma and leukemia treated in three consecutive prospective protocols of "Melanin B lymphomas". A study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *Haematologica* 100 (6): 810-7, 2015.

96.-Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, et al. : study of rituximab and ifosfamide, carboplatin and etoposide chemotherapy in children with recurrent / refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (CD20 +) and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia : a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 52 (2): 177-81, 2009.

97.-Gross TG, Hale GA, He W, et al. : Transplantation of hematopoietic stem cells for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant* 16 (2): 223-30, 2010.

98.-Satwani P, Jin Z, Martin PL, et al. : Autologous sequential myeloablative stem cell transplantation and allogeneic allogeneic hematopoietic stem cell transplantation of reduced intensity, is safe and feasible in children, adolescents and young adults with Hodgkin and Hodgkin lymphoma refractory or recurrent low risk. . *Leukemia* 29 (2): 448-55, 2015.

99.-Rahman Sayed HA, 2016

100.-Ching Hon Pui, 2000

101.-Burhardt B, Oschlies I, Klapper W, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*.2011;25(1):153-60.

102.-Nirav Thacker, Sameer B, Girish Ch, et al. Management of Non-Hodgkin Lymphoma: ICMR consensus Document *Indian J Pediatr*.2017;388-392.

103.-Kwong Y, Seog W, Thye S, et al. SMILE for natural killer/T-Cell lymphoma. Analysis of safety and efficacy from. *Blood Journal*.2010;120(15):2973-2980

Anexo 1

**ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA EN NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN EN EL HOSPITAL
GAUDENCIO GONZALEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DEL 2012 AL 2016.**

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

FOLIO: _____

NOMBRE _____
 AFILIACION _____
 EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

TOPOGRAFIA: _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS:

VARIANTE HISTOLOGIA: _____
 ESTIRPE HISTOLOGICA _____ ESTADIO DE MURPHY _____ GRUPO de RIESGO _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO:**QUIMIOTERAPIA:**

QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA ESQUEMA _____ No.Ciclos _____
 QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____
 QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____
 FUE TRASPLANTADO: SI () NO ()

RADIOTERAPIA: SI () NO ()

- TOPOGRAFIA _____
- DOSIS _____

5.-RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

RESPUESTA COMPLETA: (SI) (NO)

RESPUESTA PARCIAL: (SI) (NO)

RESPUESTA MINIMA: (SI) (NO)

SIN RESPUESTA: (SI) (NO)

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD: (SI) (NO)

6.-COMORBILIDAD ASOCIADA. (SI) (NO) CUALES _____