

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 SEGUNDA LÍNEA NIÑOS CON LINFOMA NO
HODGKIN EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA
DEL 2012 AL 2016.**

PARA OBTENER EL TITULO EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA

DRA. ADELA ALEJANDRA GARNICA GALEANA

TUTOR DE TESIS: DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

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

México, Ciudad de México, Agosto del 2018.

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



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 Keever

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

Dra. Adela Alejandra Garnica Galeana

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

Matrícula: 97361950

Servicio: Pediatría Médica

Adscripción: Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

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

Teléfono: 2221185540

Correo: alefishtcg15@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

DRA ADELA ALEJANDRA GARNICA GALEANA

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

RESÚMEN	5
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	29
HIPÓTESIS GENERAL	29
OBJETIVO GENERAL	29
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
MATERIAL Y MÉTODOS	30
DEFINICIÓN DE VARIABLES	31
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	35
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
RECURSOS	36
RESULTADOS	37
DISCUSION	46
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	52

RESUMEN

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

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Garnica-Galeana Adela, 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 segunda 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 segunda 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 segunda línea, del 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 incluyen 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 segunda 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 un total de 17 pacientes a los que fue necesario que recibieran quimioterapia de segunda línea, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza entre el 2012 al 2016. De los cuales 6(35.3%) fueron preescolares, 4(23.55%) fueron escolares y 7 (41.2%) fueron adolescentes. Gráfica 1 .En cuanto al sexo 9 (52.9%) fueron de sexo masculino y 8(47.15) fueron del sexo femenino. Gráfica 2.

De acuerdo al tipo histológico: 14(82.4%) fueron linfoblásticos, 1(5.9%) fueron tipo Burkitt, 1(5.9%) fue de células NK y 1(5.9%) fue linfoma de células T cutáneo. Gráfica 3.

Con respecto al linaje celular la gran mayoría 14(82.4%) pacientes fueron de células T y 3(17.6%) fueron de células B. Gráfica 4. De acuerdo a la Estadificación de Murphy 10(58.8%) pacientes estaban en Estadio IV, 6(35.3%) estaban en Estadio III y 2 (5.9%) pacientes estaban en Estadio II. Grafica 5.

En cuanto al grupo de riesgo 16 (94.1%) fueron de grupo de alto riesgo y solo 1(5.9%) paciente fue de riesgo intermedio. Gráfica 6.

Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1. De los 17 pacientes 7 (41.2%) recibieron como tratamiento de primera línea BFM 90 para linfoblásticos, teniendo una respuesta completa 6 pacientes y solo 1 respuesta parcial. Los pacientes que recibieron Total XV; 7 (41.2%), tuvieron 6 de ellos una respuesta parcial y uno de ellos respuesta mínima. Los pacientes recibieron CHOP con rituximab 2(11.8%) como primera línea los dos tuvieron respuesta parcial y solo un paciente 1(5.9%) recibió BFM 95 como esquema de primera Línea, también tuvo respuesta parcial. Tabla 2.

En cuanto al tratamiento de segunda línea los pacientes con LNH recibieron: Una re inducción con el Total XV fueron 10(58.8%), de los cuales 9 tuvieron respuesta completa y solo 1 tuvo respuesta parcial. De los pacientes que recibieron DECAL 5(29.4%) 2 tuvieron respuesta completa, 2 progresión de la enfermedad y uno respuesta mínima y de los que recibieron esquema de ICE más Rituximab 2(11.8%), los cuales tuvieron respuesta completa. Tabla 3.

CONCLUSION

Los esquemas de quimioterapia de segunda línea usados en el servicio de oncología pediátrica para los niños con LNH durante el 2012 al 2016 fueron Re inducción Total XV, para los pacientes con LNH linfoblástico o de células T con respuesta parcial, DECAL para aquellos pacientes que tenían una respuesta mínima o progresión de un Linfoma linfoblástico o de células T. Y el esquema de ICE con rituximab para los pacientes con LNH brukitt o de linaje B que no respondieron a las primeros esquemas de quimioterapia con BFM 95 o CHOP. Con una respuesta muy favorable: 3 fallecieron, 14 se encuentran en vigilancia; 82.4% de supervivencia global, o bien, 17.6% de mortalidad.

MARCO TEÓRICO

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)

Harold Dargeon jefe del servicio de pediatría del hospital memorial de Nueva York en 1960 publica el primer libro de oncología, en el cual reconoció la separación de los pacientes con linfosarcoma que posteriormente podrían desarrollar leucemias.(2)

Harold reportó de 1928 a 1953 una sobrevida 17.4% a 5 años en los pacientes con linfosarcoma, con una muy pobre respuesta a los tratamientos.(2)

Jones y Klingberg en 1963 resumió su experiencia con 43 casos de linfosarcoma en el hospital infantil de San Luis entre 1945 a 1960 con una sobrevida a 5 años del 9%.(2)

Jenkin y Sonley en 1969 reportaron 121 casos de linfoma no Hodgkin atendidos en el hospital para niños enfermos de Toronto de 1930 a 1965, el resultado final 14 de 121 pacientes se curaron, y 12 de esos 14 pacientes tenía una completa extirpación quirúrgica de un tumor gastrointestinal primario seguido de irradiación abdominal destacando la curabilidad de este subgrupo de lesiones abdominales, los resultado favorable fueron marcados en contraste con otros casos de linfoma no Hodgkin tratados con irradiación en los cuales las respuestas se limitaban a tres o cuatro semanas a causa de que la enfermedad aparecen en otros sitios.(2)

Glatstein, Donaldson, Kaplan intentan aplicar directamente su enfoque de manera exitosa en la enfermedad de Hodgkin pediátrica para el tratamiento de en niños con linfoma no Hodgkin en 1974, concluyendo que la cirugía más la radioterapia son esenciales en el tratamiento del linfoma no Hodgkin.(2)

Donald Pinkel en el Hospital St. Jude en 1971 recomienda que la radioterapia local debe combinarse con la quimioterapia con múltiples agentes, en función de su experiencia con aparente curación en seis de los ocho niños con linfosarcoma localizado.(2)

En 1980 Murphy y Hustus realizaron un estudio aleatorizado en niños con linfoma no Hodgkin de 1975 a 1978 con tratamiento con múltiples drogas durante la inducción no se encontró beneficio con la radiación.(2)

El Grupo de Oncología Pediátrica (POG), llevó a cabo durante más de una década estudios en los cuales realizó la aleatorización de la radioterapia, en niños con enfermedad localizada (estadio I-II) con un régimen de quimioterapia de intensidad reducida y corta duración , los resultados concluyentes demostraron que la radioterapia con seguridad podría ser omitida.

Ziegler reportó la combinación de altas dosis de ciclofosfamida con una dosis moderada de metotrexate además de incorporar la quimioterapia intratecales con metotrexate como tratamiento profiláctico para el sistema nervioso central.(2)

Los grupos en Alemania (BFM) y Francia (STOP) desarrollaron los primeros ensayos para los niños con linfoma no Hodgkin, los resultados de los estudios BFM de 1975 a 1981 para

el linfoma no Hodgkin en el que se confirmó la importancia pronóstica de la etapa, la histología, inmunofenotipo (Müller-Wehrich 1982) y llevado al diseño de los ensayos estratificados en los cuales se separan "B" de tipo "no-B" de la enfermedad.(2)

Se introdujo un nuevo régimen para el linfoma no Hodgkin BFM-81 para pacientes con linfomas de células B (pequeño no hendidas y difuso de células grandes), la duración del tratamiento fue adaptada al riesgo y al estadio.(2)

Los estudios BFM- 83 y 86 para el linfoma no Hodgkin reportaron una supervivencia del 80% para todos los subtipos del linfoma no Hodgkin(Reiter 1995).(2)

La Organización Mundial de la Salud define a la mayoría de los linfomas no Hodgkin pediátricos que derivan de células B (linfoma no Hodgkin células B) y representa los linfomas primarios de alto grado.(1,2)

En EUA y en el resto de los países representa la tercera neoplasia en los niños después de las leucemias y los tumores del sistema nervioso central, representa aproximadamente el 15% de casos de cáncer en pacientes menores de 20 años.

El linfoma no Hodgkin es más común en los niños menores de 10 años, aproximadamente de 750 a 800 casos al año son diagnosticados en EUA, en relación con el sexo hombre: mujer ; 3:1.(1,2)

La población mexicana en el 2010, con un total de 108.4 millones de mexicanos, de los cuales 37.8% corresponde a menores de 20 años. En México los linfomas representan el segundo lugar de neoplasias en pacientes menores de 20 años correspondiente al 17.1%, de los cuales el linfoma no Hodgkin representa el 26.9%, el grupo etario con mayor afectación es el de 10 a 14 años con el 60.4% de los casos.

Del 2004 al 2006 se registraron 12031 casos de cáncer en pacientes menores de 20 años de edad, de los cuales se registraron el 33% de los casos en el IMSS.

El linfoma no Hodgkin en el 2009 representa la tercera causa de muerte en pacientes menores de 20 años con cáncer.(3)

Existen cuatro subtipos de linfoma no Hodgkin infantil; linfomas de Burkitt, el linfoma de células B grandes difuso, linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma linfoblástico. (2)

La distribución del linfoma no Hodgkin son: linfoma de Burkitt corresponde 43%, linfoma difusos de células B grandes 20% , linfoblástico de células B 7%, linfoma anaplásico 5%.(4)

➤ **Se describen los diferentes tipos de linfoma no Hodgkin**

El linfoma de Burkitt:

En el año 1958 Dennis Burkitt descubrió un tumor de crecimiento rápido en la mandíbula de niños de Uganda.(1)

El linfoma de Burkitt tiene una presentación endémica en África ecuatorial, hasta la mitad de los casos de cáncer en los niños y hasta 50 veces mayor que el esporádico, las

inmunodeficiencias se encuentran asociadas y dentro de ella la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, con un predominio por el sexo masculino.

La alta incidencia de forma "endémica" se presenta típicamente como un tumor en la mandíbula o abdominal en niños en zonas de África ecuatorial y Nueva Guinea, donde la malaria es holoendémica y casi 100% son positivos para el virus Epstein Barr.(1,2,4)

El linfoma de Burkitt surge de la transformación del centro de proliferación de las células B que tienen una proliferación descontrolada, las células del linfoma de Burkitt expresan altos niveles de BCL6 y pueden mostrar signos de hipermutación somática (2).

El virus Epstein Barr (EBV) es un virus de ADN bicatenario con un genoma de 172 kb, que pertenece a la familia herpes virus, durante la infección aguda el virus de Epstein Barr infecta y se replica en la orofaringe, la infección por el virus de Epstein Barr en los linfocitos B se piensa que ocurre en los órganos linfoides de la orofaringe.(5)

La infección primaria por el virus de Epstein Barr provoca una fuerte respuesta inmune con la cual se resuelve la infección primaria, mediado por las células T CD4 y CD8, el paso final es el establecimiento de una infección de virus de Epstein Barr, en las células B de memoria.(6)

La relación que existe entre el virus de Epstein Barr y el linfoma de Burkitt, el virus de Epstein Barr codifica las proteínas: EBNA-1, EBNA-2, EBNA3A, EBNA 3B, EBNA 3C y las proteínas LMP 2A y LMP 2B; las cuales promueven la proliferación de las células B.

El virus de Epstein Barr se encuentra en el 10 a 20% de casos de linfoma de Burkitt en EUA y Europa.(6)

En los países subdesarrollados, el contacto inicial con el virus de Epstein Barr por lo general ocurre en la primera década de la vida y da como resultado una infección asintomática, mientras que en las zonas desarrolladas, la infección primaria se presenta en la adolescencia o la edad adulta; es acompañada de la mononucleosis infecciosa en el 50% de los casos.(6)

Los linfomas de Burkitt se componen de mantos de células linfoides monomórficas y presentan un núcleo redondo, con un patrón de cromatina abierta y un citoplasma escaso e intensamente basófilo con vacuolas de lípidos, la apariencia de cielo estrellado se debe al patrón derivado de macrófagos que han fagocitado a las células tumorales.(5)

El inmunofenotipo del linfoma de Burkitt corresponde a la población de células B maduras expresando CD19, CD20, CD22, CD10, e inmunoglobulina de superficie IgM.

La expresión de la proteína antiapoptótica BCL2, que también se expresa en el linfoma difuso de células B grandes.

La proteína cMyc es positiva en el linfoma de Burkitt pero también se presenta en el linfoma difuso de células B grandes especialmente en los niños.(6,7)

El linfoma de Burkitt presenta un tiempo de duplicación en promedio de 12 a 24 horas, los marcadores de proliferación tales como el Ki67 se observan en el 99% de las células tumorales del linfoma de Burkitt .

El 80% de los linfomas de Burkitt contienen la translocación (8:14)(q24q32) que corresponde al cMyc, además de las alteraciones cromosómicas se incluye la delección 13q, duplicación 1q y la delección del 6q.(6)

La presentación clínica varía en relación del tipo esporádico al endémico; en el caso del tipo endémico la edad de presentación se encuentra entre 4 a 7 años, predominio por el sexo masculino, más frecuente en África ecuatorial, el principal sitio de presentación es la mandíbula, en el caso de presentación abdominal puede afectar mesenterio, íleo y ciego, la infiltración a sistema nervioso se puede presentar en 1 de 3 pacientes.(6)

En el linfoma de Burkitt esporádico la edad de presentación se encuentra entre los 5 a 10 años con un predominio por el sexo masculino, con la presencia de dolor abdominal, distensión, náuseas, vómito, sangrado de tubo digestivo, hasta el 25% de los pacientes pueden presentar una masa abdominal en el cuadrante inferior derecho, la afección a médula ósea se presenta en el 20% de los casos, además de la presencia de linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.(6)

El linfoma difuso de células B grandes:

El linfoma difuso de células B grandes representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides, a nivel clínico patológico con características homogéneas. La clasificación del sistema de linaje de los linfocitos eran asumidos por el sistema de clasificación de Kiel (Gerard-Marchant et al, 1974; Stansfeld et al, 1988).(8)

Actualmente el linfoma difuso de células B grandes corresponde principalmente a la categoría de los linfomas de células del folículo grande de centro no escindidos y el sarcoma inmunoblástico de células B en la clasificación de Lukes y Collins. (8)

Representa del 15 al 20% de los casos de linfomas no Hodgkin en pediatría con las variedades (centroblástica, inmunoblástica, anaplásica), se caracterizan por células grandes, núcleos pequeños, el citoplasma es de tamaño variable de mayor tamaño que en el caso del linfoma de Burkitt, con componentes de fibrosis, con importante apariencia nodular.(8)

El linfoma difuso de células B grandes corresponde a las neoplasias de células B maduras de los órganos linfoides periféricos, es una neoplasia infiltrativa difusa, compuesta de blastos del linaje B.

El linfoma difuso de células B grandes presenta las variantes: centroblástica, inmunoblástica, rico en histiocitos y células T, plasmablástico, anaplásica.(8)

La variante centroblástica se compone de blastos de mediano a gran tamaño con citoplasma basófilo, cromatina fina y brillante, nucléolos múltiples que se encuentran en la membrana nuclear.(8)

La variante inmunoblástica las células presentan un citoplasma basófilo grande y bien definido, con un nucléolo localizado centralmente, debe haber por lo menos 90% de inmunoblastos inmunoblásticos en la variante inmunoblástica del linfoma difuso de células B grandes.(8)

La variante rica en histiocitos y células T del linfoma difuso de células B grandes, se caracteriza por la presencia de histiocitos y células T no neoplásicas, los blastos de células

B corresponden únicamente al 10% de la población, los blastos se disponen como células individuales dentro de un fondo reactivo abundante.(8)

Linfoma difuso de células B grandes variante anaplásico se caracteriza por la presencia de células grandes, pleomórficas, con grandes núcleos pleomórficos, son positivas para CD30 y con un patrón de crecimiento sinusoidal, con inmunofenotipo de células B, ALK negativo y sin relación con el linfoma anaplásico.(8)

El linfoma plasmablástico fue descrito inicialmente como un linfoma asociada con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Delecluse et al, 1997), pero ocurre también en pacientes con otras causas de las inmunodeficiencias ya sean adquiridas o congénitas.

Tabla 1.- Morfología e Inmunohistoquímica de los Linfomas

Clasificación	Referencia	Linaje –T	Linaje-B
Lukes y Collins	Lukes y Collins 1974	Sarcoma inmunoblástico de célula T	Sarcoma inmunoblástico de células B
Kiel	Gerard-Marchat 1974	Inmunoblástico	Centroblástico Inmunoblástico
Kiel	Stansfeld	Inmunoblástica Anaplásico de células grandes Pleomórfico	Centroblástico Inmunoblástico Células grandes anaplásico
Linfoma América Europea (REAL)	Harris 1994	Células grandes anaplásico Periférico de células T	Linfoma de células B grandes difuso Primario de mediastino Linfoma de células B grandes con esclerosis
Organización Mundial de la Salud (OMS)	Jafee 2001	Células grandes anaplásico	Linfoma difuso de células B grandes variantes: <ul style="list-style-type: none"> • Centroblástica • Inmunoblástica • Rico en células T/ histiocitos • Anaplásica

El linfoma difuso de células B con morfología plasmablástico, se caracteriza por la presencia de células grandes con núcleo redondo y excéntrico, es poco frecuente en pacientes pediátricos y por lo general ocurre en el contexto de la infección por VIH o postrasplante.(8)

Características histopatológicas, inmunohistoquímicas para el diagnóstico diferencial del linfoma difuso de células B grandes.(8)

Diagnósticos Diferenciales con el Linfoma Difuso de Células B Grandes (8)

El linfoma difuso de células B grandes inmunofenotípicamente se caracteriza por la presencia de marcadores de células B maduras CD19, CD22, CD79a, PAX 5, además de expresar cadenas ligeras de inmunoglobulinas, en algunos casos pueden expresarse CD30. Dentro de las características del linfoma difuso de células B grandes tienen altos rangos de actividad mitótica que se determina por el Ki67 o sino el MIBI-I, que son más frecuentes en el linfoma de Burkitt, pero con alta expresión de BCL6, CD10.(8)

Diagnóstico	Morfología	Inmunohistoquímica
Linfoma de Burkitt/ atípico Burkitt	Blastos de pequeño a mediano tamaño, patrón de cielo estrellado	BCL2 negativo, Ki 67 > 95% CD 10 positivo
Linfoma de células B grandes primario de mediastino	Esclerosis y localizado en mediastino	CD 30 positivos
Linfoma linfoblástico	Blastos pequeños con cromatina regular	TdT positivos
Linfoma follicular	Crecimiento follicular	Células dendríticas foliculares CD21

Tabla 2.- Variantes del Linfoma Difuso de Células B Grandes

Las características clínicas son la presencia de la enfermedad localizada, lesiones focales en hígado, bazo, pulmón y una masa mediastinal, la afectación de las pleurales y la presencia de ascitis son con menor frecuencia observadas, la enfermedad a nivel de médula ósea y sistema nervioso central es poco frecuente.

Por otra parte, los casos raros con linfoma difuso de células B grandes con afectación del sistema nervioso central presentan masas intraparenquimatosas en lugar de la afección meníngea.(8)

El linfoma difuso de células B grandes la variedad morfológica centroblástica es la más frecuente y la variante inmunoblástica es mucho menos frecuente en los niños.

La expresión de la proteína BCL 2 puede ser detectado en al menos el 37% de los casos con linfoma difuso de células B grandes pediátrico, una proporción que no parece diferir de los adultos.

En el caso del linfoma difuso de células B grandes difuso en los niños son más frecuentemente positivos para CD10 y BCL6.(9)

Linfoma Linfoblástico:

La clasificación actual de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de los tejidos linfoides hace la diferencia entre la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LBL) en base a la infiltración de la médula ósea. (10)

El término linfoma linfoblástico se limita a una lesión con mínima o nula afectación de sangre periférica y el compromiso de la médula ósea, en el caso de la afectación importante a nivel de sangre periférica y médula ósea el término apropiado es leucemia linfoblástica.

El método para determinar la diferencia entre ambos tipos de enfermedades es limitando el porcentaje de blastos para establecer el diagnóstico, la cifra del 25% de blastos en médula ósea se definen como leucemia linfoblástica aguda.

Existen diferencias biológicas entre el linfoma linfoblástico y la leucemia linfoblástica, ambos derivan a partir de células B precursoras (PB-ALL, PB-LBL) o linfocitos T precursores (LLA-T, T LBL).(10)

Los genes TLX1, TLX3 y HOX están implicados en el desarrollo hematopoyético y la expresión alterada puede promover la malignidad, la transformación mediante una mayor proliferación o alteración de la diferenciación.

Deleciones en las regiones 9p, 6q, 11q, 9p21 (CDKN2A), 13q14 y las ganancias de 6q23 del cromosoma (myc-locus).

Las anomalías citogenéticas y moleculares en el linfoma linfoblástico de células B, se encuentran la hiperploidia, translocaciones (12; 21), (1; 19), (9; 22), los precursores de células B-suelen mostrar inmunoglobulinas monoclonales (10)

Manifestaciones clínicas:

La mayoría de los pacientes con linfoma linfoblástico presentan típicamente un tumor mediastinal, otras manifestaciones son linfadenopatía, con mayor frecuencia cervical y supraclavicular voluminosa, así como los derrames pleurales o pericárdicos. La presencia de una masa mediastinal predominantemente anterior puede causar síntomas respiratorios; tos, estridor, disnea, edema, la presión venosa yugular elevada, aproximadamente del 15-20% de los pacientes presentan infiltración de la médula ósea, menos del 5% muestra afección al sistema nervioso central.(10)

El diagnóstico histológico del tumor después de la biopsia se basa en los criterios de la OMS, el análisis citomorfológico se lleva a cabo de acuerdo con el franco-americano-británica (FAB), típicamente muestran FAB-L1 o con menor frecuencia FAB-L2.(10)

En el caso del linfoma linfoblástico los marcadores citoplasma o de membrana son: CD3 y TdT positiva y se subclasifican como en pro-T, pre-T, T intermedia, y fenotipo de células T maduras, con los marcadores: pro T positivas para CD7, pre-T para CD2 y / o CD5 y / o CD8, fenotipo intermedio positivo para CD1a y los marcadores para células T positivos CD3 y Cd1 a negativo.

Los marcadores más específicos para indicar la naturaleza del precursor de linfoblastos T-son CD99, CD34 y CD1a.

Los linfomas linfoblásticos de precursor linaje de células B expresan al menos dos de los tres marcadores: CD19, CD79a, y CD22, también son positivos para: TdT, PAX5, HLA-DR, CD 19 y CD22.(10,11,12)

Esquema Resumen de los Criterios de Diagnóstico según la EGIL (Grupo Europeo para el Inmunofenotipo de las Leucemias) o los Criterios de la Organización Mundial de la Salud.(10)

	El Análisis Inmunológico por Citometría de Flujo de acuerdo con EGIL-criterios	Clasificación Histopatológica según los Criterios de la OMS
Linfoma linfoblástico todos los precursores de células B	CD19 CD79a, CD22,TdT,HLA-DR	CD79a citoplasmática , CD19, CD22 citoplasmática, Inmunoglobulina de superficie y CD10, expresión variable CD34
Pro B	No hay antígenos de diferenciación	CD19,CD79a citoplasmática CD22 citoplasmática, TdT
Pre B	IgM citoplasmática, Ig superficie negativa	Cadena citoplasmática positive

Tabla 3.- Esquema Resumen de los Criterios de Diagnóstico según la EGIL (Grupo Europeo para el Inmunofenotipo de las Leucemias) o los Criterios de la Organización Mundial de la Salud.(10)

Linfoma Anaplásico de Células Grandes:

El linfoma anaplásico de células grandes fue el primero descrito por Stein en 1982, descrito como un linfoma de células T periférico.

Es un linfoma de células T que consiste por lo general en células neoplásicas con abundante citoplasma pleomórfico, núcleo en herradura con translocaciones que implica el gen ALK, y la expresión de la proteína ALK, así como del CD30.

Suelen existir linfomas anaplásico de células grandes ALK negativos del subtipo T o de células B con características anaplásicas y con la expresión de CD30.(1,2)

Los linfomas anaplásicos de células grandes corresponde del 10-15% de los linfomas no Hodgkin en los niños.

No hay factores de riesgo particulares que hayan sido claramente identificados para el linfoma anaplásico de células grandes.(2)

Aproximadamente el 70-80% de los linfomas anaplásico de células grandes expresan la proteína de fusión NPM-ALK derivado de la translocación (2;5) (p23; q35), estas proteínas de fusión oncogénicas y la cinasa ALK también se ha identificado en diversos tumores sólidos, como el cáncer de células pequeñas del pulmón y el neuroblastoma.

Las vías fundamentales que intervienen en la transformación, por la desregulación del ALK se define mejor por translocaciones, la activación de las proteínas de fusión de ALK conduce a la transformación celular a través de las vías de señalización complejas.(2,13)

Entre las posibles combinaciones de proteínas fosforiladas por el ALK, se ha postulado la activación de STAT3, AKT/PI3K, y las vías RAS / ERK, que controlan la proliferación celular, la supervivencia, y ciclo celular.(2,12).

Las células con morfología en sello con la presencia de núcleo excéntrico en herradura y citoplasma pálido.

Inmunofenotípicamente las células del linfoma anaplásico son CD 30+ y CD 45+, además de la expresión de marcadores de células T; CD3, CD43, CD45) y la proteína ALK.(2,13).

En los niños con linfoma anaplásico 1 de 3 casos presentan una enfermedad localizada, aunque la afección a médula ósea y sistema nervioso central es muy poco frecuente, dentro de las manifestaciones sistémicas como la fiebre y la pérdida de peso se presentan en estadios avanzados, los principales sitios de afección son: mediastino, tracto gastrointestinal y hueso.(2,13)

➤ **Existen otros tipos de Linfomas no Hodgkin menos frecuentes:**

Linfoma similar al Burkitt :

Este tipo de padecimiento es difícil de caracterizar con precisión, ya que se encuentra en la interfase entre el linfoma de Burkitt y el linfoma difuso de células B grandes.

Probable incluye tanto el linfoma de Burkitt como el linfoma difuso de células B grandes atípicos.

En el linfoma similar al Burkitt puede o no contener translocaciones myc-inmunoglobulina, es más frecuente en pacientes jóvenes.(2)

En algunos casos el linfoma similar al Burkitt pueden contener la translocación (14;18) típica del linfoma folicular (también se encuentran en algunos casos en el linfomas difusos de células B con origen de células del centro germinal).(13)

La transformación de linfoma folicular clínicamente evidente para el linfoma de Burkitt o al linfoma similar al Burkitt se ha descrito aunque exclusivamente en los adultos.

La posibilidad de que algún linfoma similar al Burkitt es el resultado de la transformación de un tumor con indolente subclínica no puede ser excluido.

La Organización Mundial de la Salud ha clasificado al linfoma similar al Burkitt sobre la base de una manera similar al alto índice proliferativo del linfoma de Burkitt; las células son positivas antígeno de superficie celular Ki-67.(2,14)

Linfoma de células B asociado al VIH:

Todos los linfomas de células B maduras de los niños puede desarrollarse en pacientes con infección por el VIH, y la distribución entre las tres categorías principales parece favorecer al linfoma de Burkitt/ linfoma similar al Burkitt sobre el linfoma difuso de células B, en una relación 2 o 3:1.(2)

Por el contrario, el linfoma difuso de células B es más común en adultos (tanto en infectados por el VIH y en los pacientes no infectados).

En raras ocasiones, los linfomas del tipo MALT-asociado se producen en los niños infectados por el VIH (que son extremadamente infrecuentes en pacientes no inmunodeprimidos)

Los casos de linfoma aislado (primario) del sistema nervioso central (CNS) es más común en pacientes infectados por el VIH, pero la mayoría de los informes en los niños son de casos individuales. (2)

Los niños con la presencia de afección a nivel de sistema nervioso central se encuentra más frecuentemente asociado a infecciones por el virus de Epstein Barr.(2)

El Linfoma Folicular:

Es muy poco frecuente representa menos del 3% de los casos de linfomas no Hodgkin en los niños, con un predominio en el sexo masculino, con un rango de los 3 años y en adolescentes, en comparación con los adultos es frecuente la sobreexpresión BCL2 y en los niños no es frecuente, en comparación con la presencia del reordenamiento del BCL6 y el isocromosoma 17, además de la mutación en el cromosoma 1 que corresponde al TNFSFR14.(2)

Las células del linfoma folicular derivan de los centros foliculares y con marcadores de células B maduras (CD20, CD45RA, CD79a, CD22, PAX -5).(2)

Las características del linfoma folicular es una enfermedad en la mayoría de los casos con afección localizada a sitios nodales de predominio cervical, pero también puede tener afección extranodal a nivel de riñón, tracto gastrointestinal y parótidas.(2)

El Linfoma de Células B Grandes Primario de Mediastino:

Es un tumor con características clínica, inmunológica, e histológico que en su combinación, son bastante único, se puede presentar en todos los grupos de edad, pero predomina en los adultos jóvenes. (14)

Ocurre en el 1 a 2% de todos los linfomas no Hodgkin en los niños, este tipo de tumor surge en el mediastino de las células B del timo, se caracteriza por la presencia de células grandes en proliferación con esclerosis compartimental de las células neoplásicas.(15)

Dentro de las marcadores de superficie de las células; CD19, CD20, CD22,CD79a, PAX5 y el CD30 se puede expresar comúnmente, el gen c –Rel se encuentra en el cromosoma 9, que es característico.(16)

Estadificación Murphy (1, 2,17)

Estadio	Descripción
I	Tumor único (extra ganglionar) o área anatómica única (ganglionar), excluyendo mediastino o abdomen
II	Tumor único (extraganglionar) con afectación ganglionar regional en el mismo lado del diafragma: a) Dos o más áreas ganglionares b) Dos tumores extra ganglionares con o sin afectación ganglionar regional. Tumor gastrointestinal primario, usualmente en el área ileocecal, con o sin afectación de ganglios mesentéricos exclusivamente y completamente resecado.
III	En ambos lados del diafragma: a) Dos tumores únicos (extra nodales) b) Dos o más áreas ganglionares Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura y timo) Todos los tumores intraabdominales extensos irresecables Todos los tumores para espinales o epidurales
IV	Cualquiera de los anteriores con afección inicial del sistema nervioso central, medula ósea (< 25%)

Tabla 4.- Estadificación Murphy. Descripción de cada uno de los estadios (1, 2,17).

**Sistema de Estadificación de Francés-Americano- Británico (FAB) y el Alemán-
Austriaco y Suizo para pacientes con Linfoma de Células B (1,2,17)**

BFM		FAB	
Grupo de riesgo	Estadificación	Grupo de riesgo	Estadificación
R1	Completamente resecado	A	Completamente resecado estadio I y estadio abdominal II
R2	Estadio I y II no resecado Estadio III con DHL<500U/l	B	Múltiples sitios extrabdominales No resecables estadios I,II,III y IV(< 25% blastos, sin afección de sistema nervioso central)
R3	Estadio III con DHL ≥ 500 a < 1000U/l Estadio IV <1000U/l y SNC (-)		
R4	Estadio III o IV con DHL > 1000U/l y SNC (+)	C	Presencia > 25% blastos en médula ósea y sistema nervioso central positivo.

Tabla 4.- Sistema de Estadificación de Francés-Americano- Británico (FAB) y el Alemán- Austriaco y Suizo para pacientes con Linfoma de Células B (1,2,17)

Evaluación del resultado:

- 1) Supervivencia Libre de Evento: tiempo entre el diagnóstico y la falla a tratamiento por cualquier causa (recaída, muerte o abandono durante tratamiento).
- 2) Supervivencia Global: tiempo entre el diagnóstico y la muerte por cualquier causa.
- 3) Sobrevida Libre de Progresión: tiempo entre el diagnóstico y la progresión o muerte por LNH
- 4) Sobrevida Libre de Enfermedad: tiempo entre la fecha en que se documenta remisión completa y la fecha en que se documenta progresión.

➤ **Dentro de los estudios que se han realizado a nivel internacional:**

Linfoma no Hodgkin de niños y adolescentes: resultados del tratamiento estratificado para los subtipos biológicos y estadios. Un informe por el Grupo Berlín-Frankfurt Münster (BFM)

En el primer ensayo para el linfoma no Hodgkin fue el BFM -75, en los niños con linfoma no Hodgkin fueron tratados de acuerdo con un régimen de quimioterapia que había sido probado con éxito en la leucemia linfoblástica infantil, los pacientes con linfomas de células B con estadios III y IV presentaron una peor evolución, caracterizada por el fracaso del tratamiento temprano, mientras que los pacientes con LNH de células T (principalmente linfoblástica linfoma) tuvo una tasa de supervivencia libre de eventos del 70%.(18)

En el ensayo BFM -81, un nuevo régimen de tratamiento se introdujo para los pacientes con linfoma de células B, el tratamiento consistió en dos diferencias: 5 días de quimioterapia cursos basados en el fraccionamiento de la ciclofosfamida y metotrexate que se saben que son eficaces en el linfoma de Burkitt, se dieron 8 cursos para los estadios avanzados.(18)

En el ensayo BFM -83, la duración del tratamiento para los pacientes con linfomas de células B fue acortado a seis cursos para la enfermedad en estadio avanzado.(18)

En el ensayo BFM -86, la dosis de metotrexate se incrementó de 0.5 g /m² a 5 g /m² para los pacientes en estadio IV linfomas no Hodgkin de células B y leucemia aguda de células B, debido a que la evolución en estos pacientes en los ensayo BFM 81 y 83 se deterioraron se adiciona ifosfamida alternándose con ciclofosfamida. En el tratamiento del linfoma no Hodgkin de células B se introdujo el metotrexate con una dosis 5gr/m² y la dosis de irradiación craneal se redujo 12Gy.(18)

Pacientes y método: se realizó de octubre de 1986 a marzo de 1990, con un total de 319 paciente que no habían recibido ningún tratamiento, menores de 18 años con los diagnósticos de linfoma no Hodgkin o leucemia linfoblástica aguda células B, se registraron de 59 clínicas pediátricas en Alemania y Austria, se define como leucemia linfoblástica de células B la presencia de más del 25% blastos en la médula ósea, con citomorfología L3 con los criterios de clasificación de la British French-American (FAB), 17 pacientes se excluyeron de la evaluación 302 pacientes fueron evaluables para la respuesta. (18)

La terapia para el régimen B se estratificó según el estadio dentro de 3 brazos de diferente intensidad, todos los pacientes recibieron una prefase citorreductora con prednisona y ciclofosfamida seguido de dos alternativas de cursos de quimioterapia. Los pacientes del brazo B-RG (estadio II-NR; no resecado y estadio III) recibieron seis cursos, A, B, A, B, A y B. Los pacientes con estadio IV y leucemia linfoblástica B los pacientes recibieron intensificación de la terapia con los cursos de AA y BB.

Resultados de los 302 pacientes: el 50% de los pacientes tenían linfomas correspondientes para el linfoma difuso de células pequeñas no hendidas de la WF(linfoma de Burkitt , n=111, LLA-B n=41), el linfoma difuso de células B grandes corresponde 18% de los casos (centroblástico n=14, inmunoblástico células B n=6, inmunoblástico células T n=1, linfoma de células B grandes primario de mediastino con esclerosis n=9, linfoma anaplásico n=18,PTCL n=4), la relación entre hombre / mujer 2.8:1, la media de edad fue 8.8 años (rango 0.6 años

a 17.8 años), el estadio III fue el más frecuente independiente de los tipos histológicos, el estadio IV fue el más raro entre pacientes con linfomas de células grandes.(18)

En la terapia del grupo B 42 pacientes fueron tratados con el brazo B-SRG (estadio- I, 29; estadio II –R,13) 117 pacientes en el brazo B-RG (estadio II-R, 1; estadio II NR, 32; estadio III, 84) y 66 pacientes recibieron el brazo para el estadio IV / leucemia linfoblástica B (estadio III, 3; estadio IV, 22; leucemia linfoblástica-B, 41).(18)

La media de seguimiento fue de 5 años (rango de 3.5 a 7 años), la probabilidad para sobrevida libre de la enfermedad EFS (pESF) a 7 años fue 80% \pm 2% para todos los grupos, para los pacientes con linfoma de células B fue 81% \pm 3%, en los pacientes con linfoma de células B la probabilidad de sobrevida libre de la enfermedad a 7 años fue 98% \pm 2%, 79% \pm 4% y 75% \pm 5% para los pacientes con los brazos ; B-SRG,B-RG y para el linfoma EIV y la leucemia linfoblástica células B.(18)

El impacto de la administración del metotrexate en el horario y la dosis en el tratamiento de los niños y adolescentes con neoplasias de células B: un informe del Grupo BFM NHL-BFM95

El estudio de linfoma-Berlín-Frankfurt-Münster 95 (NHL-BFM 95) el objetivo era reducir la toxicidad relacionada con el tratamiento sin poner en peligro el resultado del tratamiento, las altas dosis de metotrexate se mezcla con el ácido tetrahidrofólico un componente clave de la mayoría de los tratamientos, la dosis de metotrexate de 500mg a 8000mg/msc con la duración de la infusión de 1 hasta 24 horas, lo que resulta en diferentes perfiles farmacocinéticos.

Por lo tanto, con el fin de optimizar la terapia de metotrexate en el tratamiento de niños y adolescentes con neoplasias de células B, se investigó 2 preguntas en el estudio NHL-BFM 95.

La primera pregunta que se realizó en dicho estudio es si la incidencia de mucositis severa intestinales orales puede disminuirse acortando la duración de la infusión intravenosa de alta dosis de MTX desde 24 horas a 4 horas sin afectar la probabilidad de supervivencia libre de la enfermedad.

En segundo lugar, los pacientes con linfoma no Hodgkin irresecables con la presencia de masa tumoral (DHL \leq 500 U/l), representa aproximadamente el 45% de los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, la dosis de MTX se puede reducir a 1g/m² sin disminuir la probabilidad de EFS de 95% o mayor que los pacientes obtenidos en nuestro estudio anterior NHL-BFM 90, con cursos de terapia incluyendo metotrexate a 5gr/ msc en 24 horas (19)

Pacientes, materiales y métodos:

Los niños y adolescentes de hasta 18 años de edad con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin de células B o leucemia linfoblástica de células B fueron elegibles para el ensayo NHL-BFM95.

Se realizó de abril 1996 hasta marzo 2001, 566 pacientes fueron registrados a partir de 84 clínicas en Austria, Alemania, Suiza y se excluyeron a 61 pacientes.

Debido a los siguientes criterios, se excluyeron 61, por lo cual 505 pacientes fueron elegibles para el estudio.(19)

Horarios de infusión del metotrexate:

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir metotrexate con una infusión intravenosa continua de 24 horas o de 4 horas, las dosis de metotrexate fue de 1gr/msc en el curso A y B (grupos de riesgo R1 +R2) y de 5 g/msc en los cursos de AA y BB (grupos de riesgo R3 + R4), la quimioterapia intratecal se administró 24 horas después del comienzo de la infusión del metotrexate, los niveles séricos se realizaron a la hora 24, 42 y 48 desde el inicio de la infusión del metotrexate, los rescates con leucovorin a 15mg/msc se administraron a la hora 42, 48 y 54, pero en los cursos AA y BB la primera dosis de leucovorin fue a 30mg/msc.(19)

Resultados:

De los 505 pacientes; 119 fueron mujeres y 386 fueron hombre, la edad media fue 9.3 años (rango 1.4 a 19.7 años), la distribución de los pacientes acorde al grupo de riesgo y el estadio R1:48, R2:233, R3: 82 y R4:142 pacientes respectivamente, 40 pacientes con afección a sistema nervioso central, 11 niños tenían afección testicular.

Sobrevida libre de la enfermedad con una mediana de seguimiento de 3,3 años (rango, 0.4-6.3 años), la probabilidad de la supervivencia libre de la enfermedad pEFS a 3 años fue del 89% $\pm 1\%$ para todos los grupos.

La pESF a 3 años fue del 94% $\pm 4\%$, 94% $\pm 2\%$, 85% $\pm 4\%$, y 81% $\pm 3\%$ para los pacientes en grupos de riesgo R1, R2, R3, y R4 respectivamente.(19)

Drug	Dose	Day				
		1	2	3	4	5
Prephase V						
Dexamethasone orally/IV	mg/m ² ¶	5	5	10	10	10
Cyclophosphamide IV 1 h	200 mg/m ²	x	x			
Methotrexate* IT	12 mg	x				
Cytarabine* IT	30 mg	x				
Prednisolone* IT	10 mg	x				
Course A						
Dexamethasone orally/IV	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
Vincristine IV	1.5 mg/m ²	x				
Ifosfamide IV 1 h	800 mg/m ²	x	x	x	x	x
Cytarabine IV 1 h	150 mg/m ²				x - x**	x - x**
Etoposide IV 1 h	100 mg/m ²				x	x
Methotrexate IV†	1 g/m ²	x				
Methotrexate* IT	12 mg	x				
Cytarabine* IT	30 mg	x				
Prednisolone* IT	10 mg	x				
Course B						
Dexamethasone orally/IV	10 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
Vincristine IV	1.5 mg/m ²	x				
Cyclophosphamide IV 1 h	200 mg/m ²	x	x	x	x	x
Doxorubicin IV 1 h	25 mg/m ²				x	x
Methotrexate IV†	1 g/m ²	x				
Methotrexate* IT	12 mg	x				
Cytarabine* IT	30 mg	x				
Prednisolone* IT	10 mg	x				
Courses AA‡§ and BB‡§						
Methotrexate IV†	5 g/m ²	x				
Methotrexate* IT	6 mg	x				x
Cytarabine* IT	15 mg	x				x
Prednisolone* IT	5 mg	x				x
Course CC‡						
Dexamethasone orally/IV	20 mg/m ² ¶	x	x	x	x	x
Vindesine IV	3 mg/m ² ††	x				
Cytarabine IV 3 h	3 g/m ²	x - x**	x - x**			
Etoposide IV 2 h	100 mg/m ²			x - x**	x - x**	x**
Methotrexate* IT	12 mg					x
Cytarabine* IT	30 mg					x
Prednisolone* IT	10 mg					x

Tabla 5.- Terapia de Cursos

De los 505 pacientes, 364 fueron asignados al azar para recibir la infusión de metotrexate ya sea en 4 horas (n=180) o en 24 horas (n=184).

Análisis del tratamiento:

En el primer año la pESF para los paciente que recibieron el metotrexate de manera aleatorizada en infusión de 4 horas VS 24 horas en el grupo total: 88% \pm 2% (n=180) versus 95% \pm 2%(n=184), (P=.015). (19)

Toxicidad:

En todos los grupos de riesgo, la incidencia del grado máximo de mucositis, fue significativamente menor en los pacientes aleatorizados que recibieron metotrexate en 4horas en comparación con los pacientes aleatorizados que recibieron la infusión en 24 horas, los principales grados de mucositis III/ IV.(19)

Discusión las diferencias fueron significativas en relación a la infusión de metotrexate observar en los diferentes grupos de riesgo. En cuanto la pEFS, la infusión de 4 horas de alta dosis de metotrexate no era inferior a la infusión de 24 horas para los pacientes en los grupos de riesgo R1 y R2, y en los grupos de riesgo R3+R4, sin embargo fue significativamente peor para los paciente que recibieron metotrexate en infusión de 4 horas.(19)

Alto rango de sobrevida en niños con linfoma no Hodgkin sin afección del sistema nervioso central: resultados del BFM95 estudio en Kuwait

Material y métodos: de octubre 1995 hasta septiembre de 2000, 21 niños con el diagnóstico de linfoma de Burkitt y linfoma linfoblástico fueron tratados en KCCC, pero sólo 7 pacientes fueron incluidos en dicho estudio.(20)

Siete niños de hasta 14 años de edad con diagnóstico reciente de linfoma no Hodgkin recibieron el protocolo BFM 95, se dividieron en 2 grupos; A-no B linfoma no Hodgkin (n=4 linfoma linfoblástico célula T) y el linfoma no Hodgkin B(n=3 linfoma de Burkitt).

Esquema de tratamiento para el linfoma no Hodgkin de células B en base al grupo de riesgo se designó el tratamiento.(20)

Los resultados en este estudio se escogieron a 3 niños con una media de edad 4 años 8 meses, los diagnósticos que presentaron: 2 pacientes del tipos de Burkitt y tipo B-1 de células, de los cuales 2 presentaron un estadio II y uno estadio III, los 3 pacientes fueron asignados como un grupo de riesgo (R3) con un periodo de seguimiento de 1 año 7 meses a 2 años 8 meses, los 3 pacientes presentaron remisión completa.

En el estudio BFM 95, en comparación con NHL-BFM 90, el grupo de riesgo R2 se dividió a su vez en grupos R2 y R3 de acuerdo con el nivel de LDH, todos los pacientes en este estudio estaban en el grupo de riesgo R2 y con remisión completa al sitio primario con una mediana de seguimiento 2 años 1 mes, por lo que el protocolo BFM 95 es altamente efectivo y seguro.(20)

Linfoma No Hodgkin en Niños y Adolescentes en Austria, resultados de la terapia entre 1986 al 2000

De octubre 1986 a octubre del 2000 un total de 183 niños de hasta 19 años de edad con los diagnósticos de linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica de células B fueron inscritos en 3 ensayos multicéntricos para niños con linfoma no Hodgkin: BFM-86 (n=39), BFM-90 (n=67), BFM-95 (n=77).(21)

Métodos incluyeron estudio histopatológicos, inmunofenotipo y análisis cito genéticos.

En el NHL-BFM-86 dosis intermedia metotrexate 0,5 g /m² fue reemplazado por dosis de metotrexate a 5gr/m² para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B estadio IV, leucemia linfoblástica de células B y para los pacientes con linfoma linfoblástico.(21)

El diseño del estudio de ensayo NHL-BFM 95 fue el siguiente: los pacientes se dividieron en 3 grupos de terapia de acuerdo con el subtipo histológico de linfoma: linfoma linfoblástico, linfoma no Hodgkin de células B/ leucemia linfoblástica células B y linfoma anaplásico. (21)

Resultados:

Los pacientes incluidos en los estudios BFM-86; 37/39 pacientes, BFM-90; 63/67 pacientes, BFM-95; 75/77 pacientes.

El reporte de pEFS a 5 años fue 84%±6% con una media de seguimiento de 8 años (rango 0.1 a 11.4 años), para todos los pacientes incluidos en el protocolo BFM-86, para los pacientes con el diagnóstico de linfoma linfoblástico o linfoma anaplásico de células grandes y del 72%±10% para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B/ leucemia linfoblástica B.

Se reportó pEFS a 5 años de 86%±4% en el protocolo BFM-90, para los pacientes con linfoma linfoblástico fue 93%±7%, para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B/B LLA fue 90%±5% y para los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes fue 50%±18%.

En el caso del protocolo BFM-95 la pEFS a 3 años fue 86%±4%, para los pacientes con linfoma linfoblástico fue 89%±7%, para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B/LLA B fue 94%±3% y para los pacientes con linfoma anaplásico fue 42% ±17%.(21)

Tratamiento del linfoma de Burkitt en Turquía

Un total de 48 pacientes menores de 18 años de edad con linfoma de Burkitt recién diagnosticados fueron tratados con el protocolo BFM-95 entre septiembre 1995 a diciembre de 2007.(22)

Estadificación e intensificación de la quimioterapia: los pacientes en los grupos de riesgo R2,R3,R4 acorde al protocolo BFM-95 recibieron una prefase con cito reducción que incluía esteroide y ciclofosfamida antes de los cursos (A o AA) del tratamiento de inducción, la administración del metotrexate fue en infusión de 24 horas, la dosis de metotrexate fue de 1gr/msc en el curso A y B (grupos de riesgo R1 y R2), en los cursos AA y BB 5gr/m² (grupos de riesgo R3y R4), la respuesta fue evaluada después del segundo curso de terapia.(22)

La completa remisión fue definida como la ausencia de la enfermedad clínicamente, por estudios de imagen, valoración de médula ósea y líquido cefalorraquídeo.

Resultados de los 48 niños en el estudio; 37 varones (77%), la edad media al diagnóstico fue de 8.33 ±3.82años, sitios tumorales primarias fueron el abdomen en 34 pacientes (70.8%), cabeza y cuello en 11 (22.9%), y 1 paciente (2%) con afección de ganglios periféricos, hueso y testículo, con afección a médula ósea en 12 pacientes (25%) y sistema nervioso central 5 pacientes (10.4%)

De acuerdo al sistema de St. Jude: 1 paciente fue clasificado como estadio I; 6 como fase II; 23 como estadio III y 18, como en la etapa IV. (22)

Con la siguiente distribución: 4 pacientes (8.3%) en el grupo de riesgo R1, 7 pacientes (14.5%) grupo riesgo R2, 13 pacientes (27%) grupo riesgo R3, y 24 pacientes (50%) en el grupo de riesgo 4.

De los 48 pacientes se presentó la siguiente respuesta: con remisión completa en 36 pacientes (75%), y una respuesta parcial en 3 pacientes (6.2%), 5 pacientes presentaron afección a nivel del sistema nervioso central de los cuales 4 fallecieron.

El reporte de sobrevida; la media de seguimiento fue de 51 meses (rango de 15 a 158 meses), la sobrevida global de la enfermedad a 5 años (OS) 78.1±4% y una sobrevida libre de la enfermedad 76.6±6%. En relación a los grupos de riesgo la sobrevida libre de enfermedad EFS a 5 años: R1 100%, R2 83.3±15%, R3 76.9±11% y R4 70.8±9%. (22)

Linfoma de Células B Grandes Primario de Mediastino de Células en Niños y Adolescentes: estudio del Berlín Frankfurt Muster Group

Se realizó el estudio de abril de 1986 hasta agosto 1999, se eligieron a 1650 pacientes de 90 centros en los países de Austria, Alemania, Suiza, incluidos en 3 ensayos: LNH 1986 a 1999, 1,650 pacientes elegibles fueron registrados a partir de 90 centros con los protocolos BFM-86, 90 y 95. (23)

La población de estudio se subdividió según el subtipo del linfoma no Hodgkin en tres grupos con diferentes estrategias de terapia: los pacientes con linfoma linfoblástico o linfoma periférico de células T, los pacientes con linfoma no Hodgkin células B o leucemia linfoblástica y los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes.

En este estudio presentó el resultado en 30 pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino.

Diagnóstico de los pacientes con linfoma de células grandes primario de mediastino se basó en los criterios histopatológicos e inmunohistoquímica correspondiente a la clasificación de Kiel y a la OMS para los linfomas no Hodgkin.

Los pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino fueron tratados con las terapias de los protocolos LNH-BFM.

Ocho pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino recibieron el protocolo BFM-95 de los cuales; 1 paciente fue estadificado R2, 4 pacientes en el R3 y 4 pacientes en el R4. (23)

Resultados de los 1650 pacientes con reciente diagnóstico de linfoma no Hodgkin, 30 pacientes tenían linfoma de células B grandes primario de mediastino correspondiente al 1.8% de los linfomas no Hodgkin en pediatría.

Las características clínicas de los pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino con una edad en promedio de 14.3 años, de los cuales fueron 15 hombres y 15 mujeres.

Únicamente 20 pacientes presentaron masa mediastinal, 7 pacientes presentaron afección a pulmón, ningún pacientes presento afección a sistema nervios central y médula ósea.

La manifestación clínica más frecuente es la presencia de derrame pleural y pericárdico.(23)

Los resultados después de una media de observación a 5 años para el grupo en conjunto (rango, 1.1 a 11.8 años), pEFS a los 5 años para 30 pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino de los tres ensayos (NHL-BFM 86, 90, y 95) fue 0,70 (SE, 0,08). En comparación con el complementario del estudio de cohorte de 1620 pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, fue pEFS fue significativamente peor en pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino fue pEFS0.84 (SE 0.01).

De los 30 pacientes con linfoma de células B grandes primario de mediastino 3 pacientes no respondieron y fallecieron. (23)

Resultados de Terapias para Linfoma o Hodgkin

Estadios Bajos		
Clasificación OMS	Régimen	EFS %
Burkitt	CHOP FAB/LMB: Grupo A,B BFM90/95	90-95%
Linfoblástico (precursor células B)	BFM 90/95	85-90%
Linfoma difuso de células B grandes	CHOP FAB/LMB: Grupo A y B BFM 90/95 R1,R2	90-95%
Linfoma anaplásico de células grandes	CHOP BFM 90	90%

Tabla 6.- Resultados de Terapias para Linfoma o Hodgkin de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Resultados de terapias para linfoma no Hodgkin

Estadios altos		
Clasificación OMS	Regimen	EFS %
Burkitt	FAB/LMB: Grupo B y C	70-90%
Linfoblástico (precursor células T)	BFM 90/95: R3, R4	80-90%
Linfoma difuso de células B grandes	FAB/LMB: Grupo B y C BFM90/95:R3,R4	85-90%
Linfoma de células B grandes primario de mediastino	FAB/LMB BFM 90/95	66%
Linfoma anaplásico de células grandes	BFM90	70-75%

Tabla 7.- Resultados de terapias para linfoma no Hodgkin de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

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 resecado 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.

Tabla 8.- Criterios Internacionales de Respuesta de LNH en Pediatría

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 Guillerman, Internacional Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria, Vol 33, Num 18, 2015.

Tratamientos de Segunda Línea en Linfoma No Hodgkin

En un estudio del 2004 al 2011 que incluyó 33 pacientes pediátricos con LNH de células B en recaída o refractarios se evaluó el tratamiento con rituximab. En 28 pacientes se utilizó rituximab en combinación con quimioterapia siendo el ICE el esquema más utilizado; 23 pacientes recibieron trasplante de progenitores hematopoyéticos. El 70% de los pacientes lograron remisión parcial o completa. La supervivencia global a 5 años fue del 48.5% contra 16.2% en el estudio previo. Los factores estadísticamente significativos para buen pronóstico en pacientes con LNH de células B en recaída o refractarios fueron el sitio de recaída localizado y no tener recaída a SNC, así como buena respuesta a la terapia de salvamento con rituximab. Estos resultados sugieren que con el uso de rituximab existe mejor tasa de

respuesta para LNH de células B pediátrico en recaída o refractario, lo que dio resultado la mejora en la tasa de sobrevida.²⁷

Se recomienda el uso de rituximab en conjunto con la quimioterapia de rescate en pacientes que no han sido tratados previamente con este medicamento antes de la consolidación con trasplante de progenitores hematopoyéticos. ²⁷

En un estudio de cohorte de 74 niños con ALCL en recaída después de recibir quimioterapia de primera línea BFM 90, ALCL99, BFM 95, BFM 86 entre 1990 y 2003, se rescataron con re inducción a base de 2 a 3 cursos de quimioterapia del protocolo BFM 95 (AA-BB-CC) más 12 Gy de radioterapia corporal total con etopósido y ciclofosfamida como acondicionamiento previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos; Obteniendo una SLE a 5 años de 59% +/- 8% y sobrevida global del 77%+/- 7%. Se recomienda el protocolo BFM 90 más TMO como terapia de rescate en niños con ALCL en recaída. ²⁸

En niños y adolescentes con linfoma no hodgkin recurrente el tratamiento con Dexametasona, Etopósido, Cisplatino, Citarabina y L-Asparaginasa (DECAL), más el trasplante de progenitores hematopoyéticos es otra alternativa de tratamiento en LNH recurrente.²⁹

Después de dos ciclos de terapia de inducción con DECAL, 33(40.2%) de 82 pacientes tuvieron respuesta completa y 15 (18.3%) de 82 pacientes tuvieron respuesta parcial. Y al final del tratamiento la respuesta fue del 58.5% (48 de 82 pacientes). Y en conclusión el uso de DECAL en LNH recurrente la sobrevida libre de enfermedad fue del 24% +/-5% a 5 años y del 33% +/-6% a dos 2 años y del 30% +/- 6% a 5 años. ²⁹

Se recomienda el Trasplante de progenitores hematopoyéticos como opción terapéutica para pacientes con LNH en recaída o refractarios cuando presentan remisión completa o parcial a quimioterapia de salvamento. La respuesta a quimioterapia de rescate se debe considerar el factor predictivo más importante para la sobrevida en pacientes con LNH de células B refractario o en recaída. ³⁰

Esquemas de Quimioterapia de Segunda Línea para LNH utilizados en el Servicio de Oncología Pediátrica del CMN La Raza

Linfoma Burkitt o B difuso	ICE más Rituximab
Linfoma Linfoblástico	DECAL TOTAL XV
Linfoma de Células grandes con o sin anaplasia	DECAL

Tabla 9.- Esquemas de Quimioterapia de Segunda Línea para LNH utilizados en el Servicio de Oncología Pediátrica del CMN La Raza

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 segunda 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.

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 contaba con un reporte de los esquemas de quimioterapia de segunda 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 segunda 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 requirió, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer los esquemas de quimioterapia de segunda 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 segunda 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 segunda línea utilizado.

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

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrolló 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 segunda 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 segunda 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 sólo 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 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 Segunda 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	ICE ICE CON RITUXI MAB DECAL DECAL MAS TMO ESHA P	La registrada en el expediente clínico
Variedad Histológica de 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	BURKI TT LINFO BLÁST ICO DE CÉLUL AS GRAN DES T DIFUS O	La registrada en el expediente clínico

				B DIFUS O DE CÉLUL AS NK	
Respuesta completa	Desaparición de toda enfermedad, sin enfermedad residual o nuevas lesiones en TAC y RM. Tumor residual resecado negativo para enfermedad por patología.	Desaparición de toda enfermedad, sin enfermedad residual o nuevas lesiones en TAC y RM. Tumor residual resecado negativo para enfermedad por patología.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	La registrada en el expediente clínico
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	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

	50% de las células del linfoma.				
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	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	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad que desaparecieron con el tratamiento	La registrada en el expediente clínico

	la captación respecto al basal o evidencia de nueva enfermedad en MO y SNC.	respecto al basal o evidencia de nueva enfermedad en MO y SNC.		ento de quimioterapia.	
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
-------------------------------------	---	--	--------------	---	--

Tabla 10.- Definición de Variables

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, con un esquema de quimioterapia de segunda línea, se les hizo revisión del expediente clínico para extracción de 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 que no se identificará al sujeto y que se mantendrá 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 presentan mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable y según los resultados que se obtuvieron.

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 que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este tipo de estudio implicó 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 fueron tratados con un esquema de quimioterapia de segunda línea 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

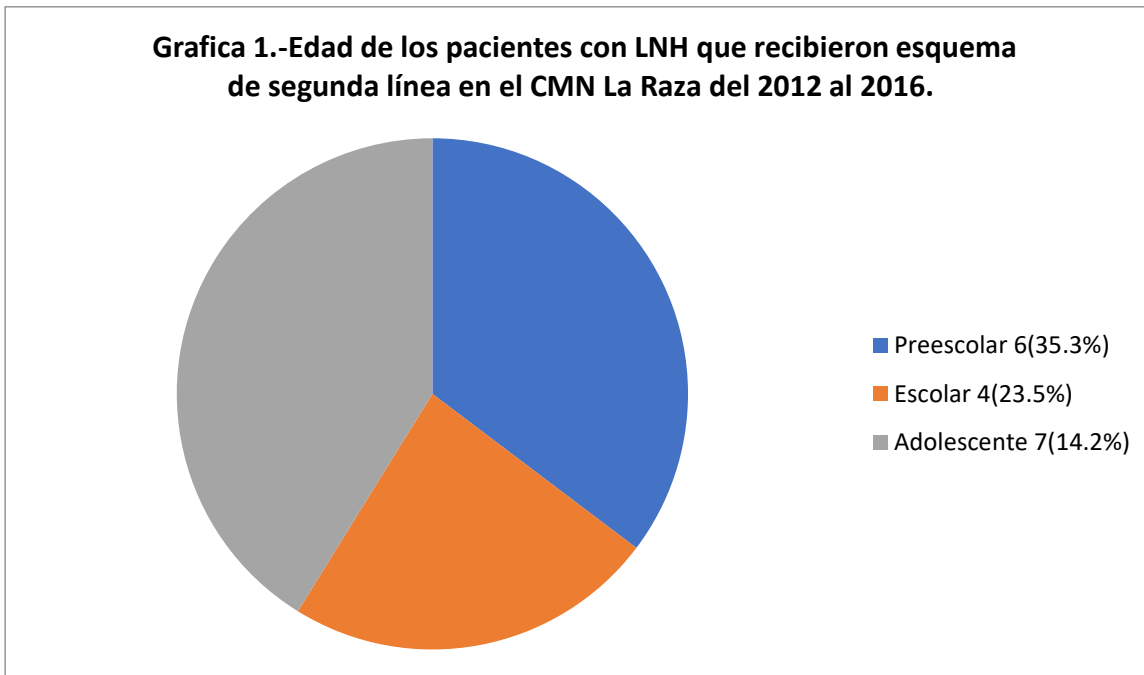
Fueron un total de 17 pacientes a los que fue necesario que recibieran quimioterapia de segunda línea, con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza entre el 2012 al 2016. De los cuales 6(35.3%) fueron preescolares, 4(23.55%) fueron escolares y 7 (41.2%) fueron adolescentes. Gráfica 1 .En cuanto al sexo 9 (52.9%) fueron de sexo masculino y 8(47.15) fueron del sexo femenino. Gráfica 2.

De acuerdo al tipo histológico: 14(82.4%) fueron linfoblásticos, 1(5.9%) fueron tipo Burkitt, 1(5.9%) fue de células NK y 1(5.9%) fue linfoma de células T cutáneo. Gráfica 3.

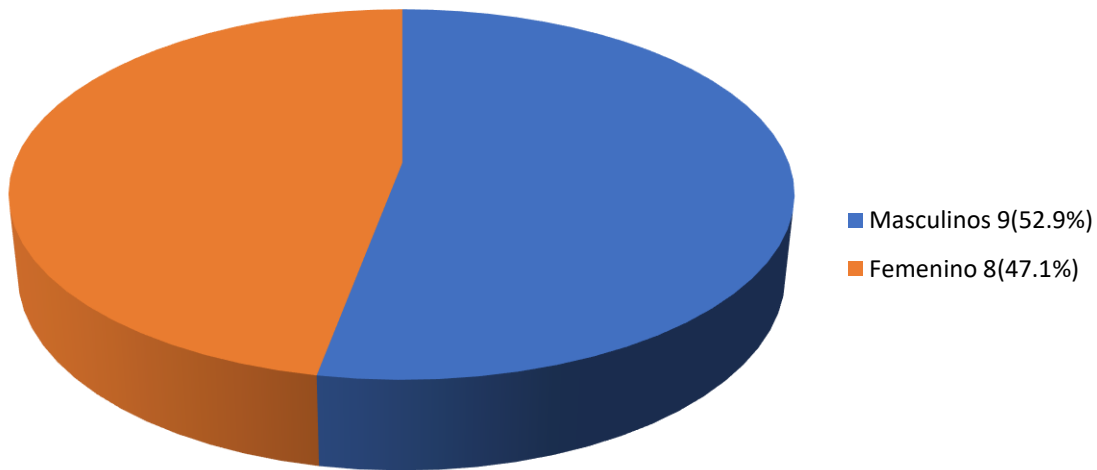
Con respecto al linaje celular la gran mayoría 14(82.4%) pacientes fueron de células T y 3(17.6%) fueron de células B. Gráfica 4. De acuerdo a la Estadificación de Murphy 10(58.8%) pacientes estaban en Estadio IV, 6(35.3%) estaban en Estadio III y 2 (5.9%) pacientes estaban en Estadio II. Grafica 5.

En cuanto al grupo de riesgo 16 (94.1%) fueron de grupo de alto riesgo y solo 1(5.9%) paciente fue de riesgo intermedio. Gráfica 6.

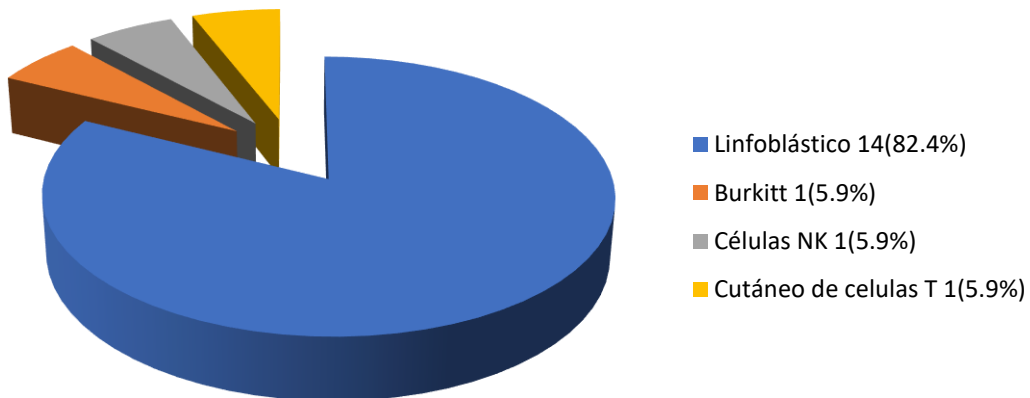
Las características de los pacientes se muestran en la tabla 1.



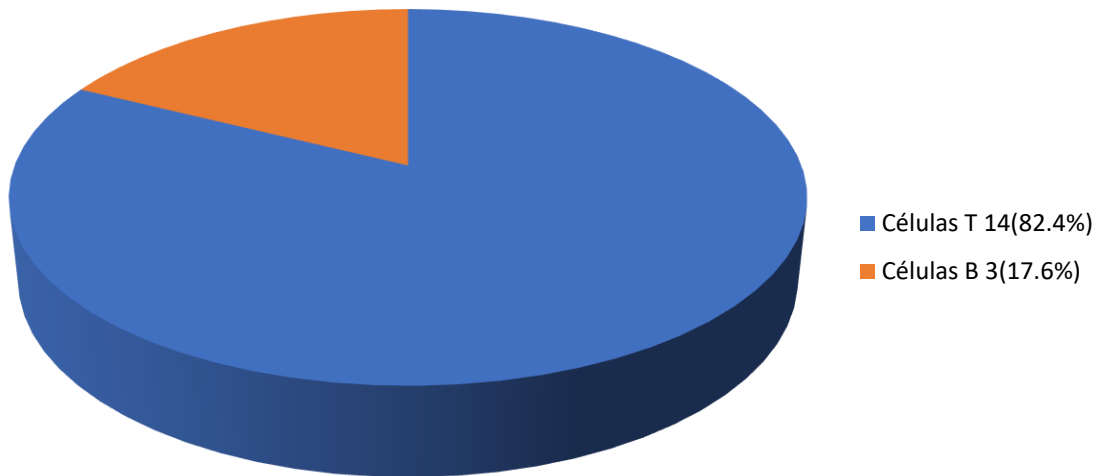
Grafica 2.-Edad de los pacientes que recibieron quimioterapia de segunda línea con diagnóstico de LNH en el CMN La Raza del 2012 al 2016.



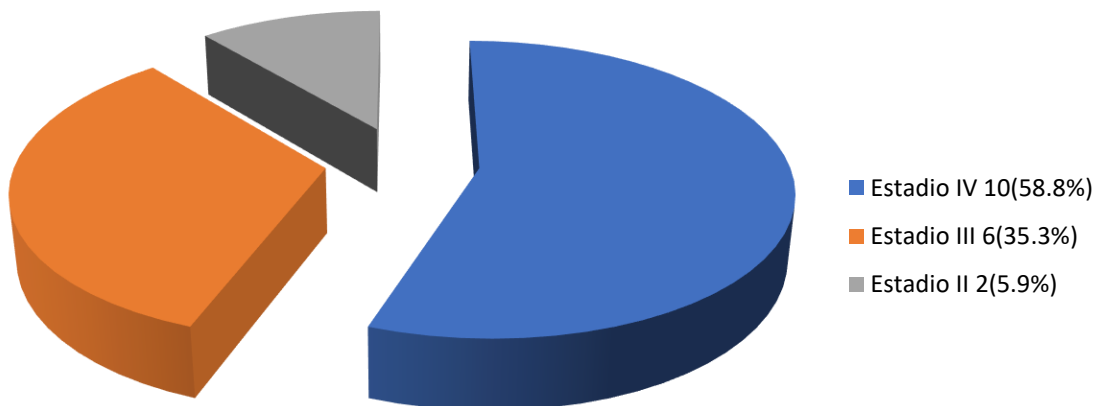
Grafica 3.-Tipo Histológico de los pacientes con diagnóstico de LNH que recibieron quimioterapia de segunda línea del 2012 al 2016.



Grafica 4.-Linaje Celular de los pacientes con LNH del CMN La Raza que recibieron 2da línea de quimioterapia del 2012 al 2016



Grafica 5.-Estadio de Murphy en los pacientes con LNH del CMN La Raza que recibieron quimioterapia de 2da línea del 2012 al 2016.



Grafica 6.-Grupos de riesgo de pacientes con LNH del CMN la Raza del 2012 al 2016 que recibieron quimioterapia de segunda línea

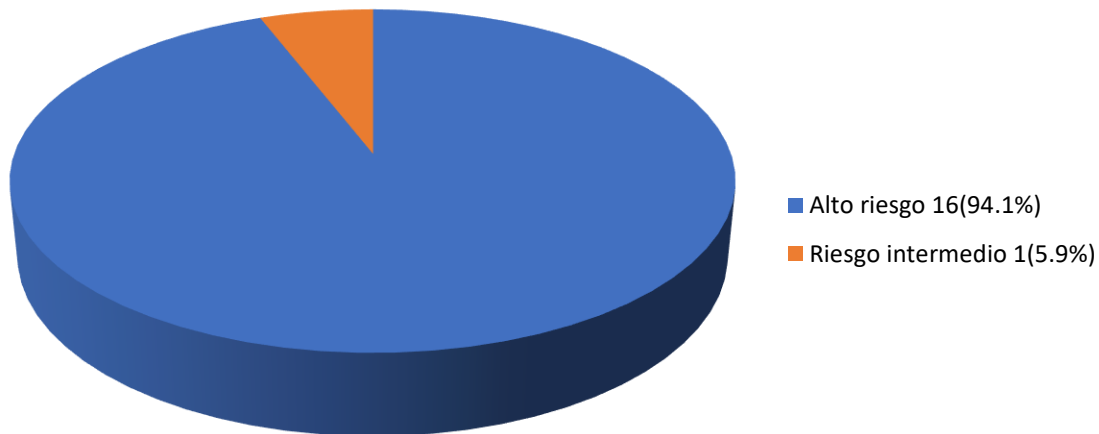


Tabla 1. Características generales de los 17 pacientes con linfoma no Hodgkin incluidos.

Característica	n (%)
Edad	
Preescolares	6 (35.3)
Escolares	4 (23.5)
Adolescentes	7 (41.2)
Sexo	
Masculino	9 (52.9)
Femenino	8 (47.1)
Tipo histológico	
Linfoblástico	14 (82.4)
Burkitt	1 (5.9)
Células NK	1 (5.9)
Cutáneo	1 (5.9)
Linaje celular	
Células T	14 (82.4)

Células B	3 (17.6)
Clasificación Murphy	
Estadio II	2 (5.9)
Estadio III	6 (35.3)
Estadio IV	10 (58.8)
Tipo de riesgo	
Riesgo intermedio	1 (5.9)
Alto riesgo	16 (94.1)
Tratamiento 1ª. línea	
BFM 90 para Linfoblásticos	7 (41.2)
Total XV	7 (41.2)
CHOP más Rituximab	2 (11.8)
BFM 95	1 (5.9)
Tratamiento 2ª. línea	
Re inducción Total XV	10 (58.8)
DECAL	5 (29.4)
ICE más Rituximab	2 (11.8)

De los 17 pacientes 7 (41.2%) recibieron como tratamiento de primera línea BFM 90 para linfoblastos, teniendo una respuesta completa 6 pacientes y solo 1 respuesta parcial. Los pacientes que recibieron Total XV; 7 (41.2%), tuvieron 6 de ellos una respuesta parcial y uno de ellos respuesta mínima. Los pacientes recibieron CHOP con rituximab 2(11.8%) como primera línea los dos tuvieron respuesta parcial y solo un paciente 1(5.9%) recibió BFM 95 como esquema de primera Línea, también tuvo respuesta parcial. Tabla 2.

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia de primera Línea recibido y grado de respuesta en los pacientes con LNH que recibieron 2da línea de quimioterapia diagnosticados en el CMN La Raza del 2012 al 2016

Tipo de Quimioterapia	Número de pacientes a los que se les otorgo ese protocolo	Grado de respuesta oncológica
BFM 90 para Linfoblásticos	7 (41.2)	6 completa 1 parcial
Total XV	7 (41.2)	6 parcial 1 mínima
CHOP más Rituximab	2 (11.8)	2 parcial
BFM 95	1 (5.9)	1 parcial

En cuanto al tratamiento de segunda línea los pacientes con LNH recibieron: Una re inducción con el Total XV fueron 10(58.8%), de los cuales 9 tuvieron respuesta completa y solo 1 tuvo respuesta parcial. De los pacientes que recibieron DECAL 5(29.4%) 2 tuvieron respuesta completa, 2 progresión de la enfermedad y uno respuesta mínima y de los que recibieron esquema de ICE más Rituximab 2(11.8%), los cuales tuvieron respuesta completa. Tabla 3

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia de SEGUNDA Línea recibido y grado de respuesta en los pacientes con LNH diagnosticados en el CMN La Raza del 2012 al 2016

Tipo de Quimioterapia	Número de pacientes a los que se les otorgo ese protocolo	Grado de respuesta oncológica
Re inducción Total XV	10 (58.8)	9 completa 1 parcial
DECAL	5 (29.4)	2 completa 2 progresión 1 minima
ICE más Rituximab	2 (11.8)	2 completa

Pronóstico

3 fallecieron

14 se encuentran en vigilancia

82.4% de supervivencia global, o bien, 17.6% de mortalidad

El Promedio de supervivencia global a 4.6 años fue (IC95%: 3.9 – 5.3). Figura 1

Fig. 1. Supervivencia global pacientes con LNH (n=17)

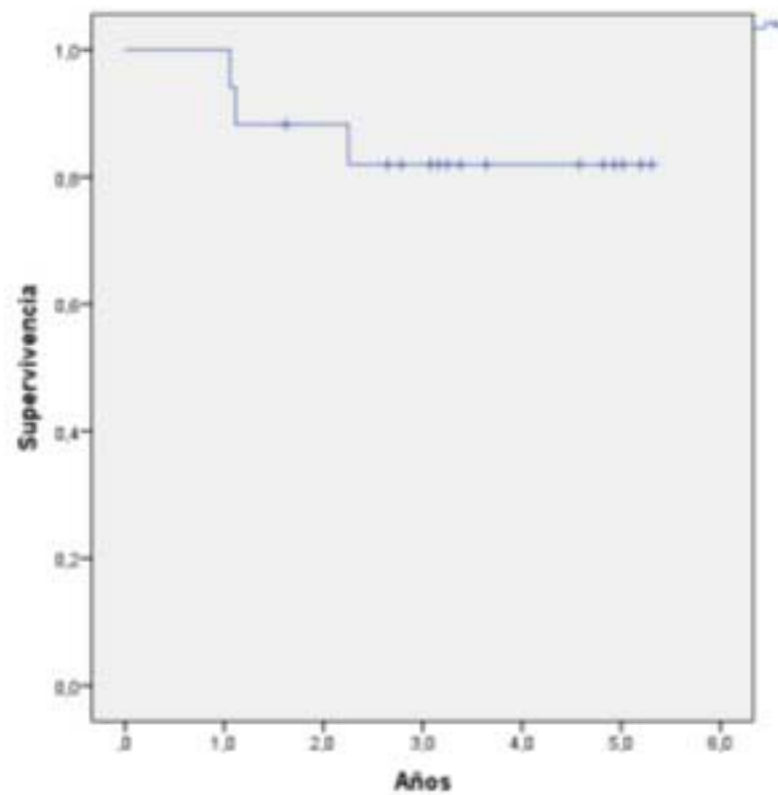
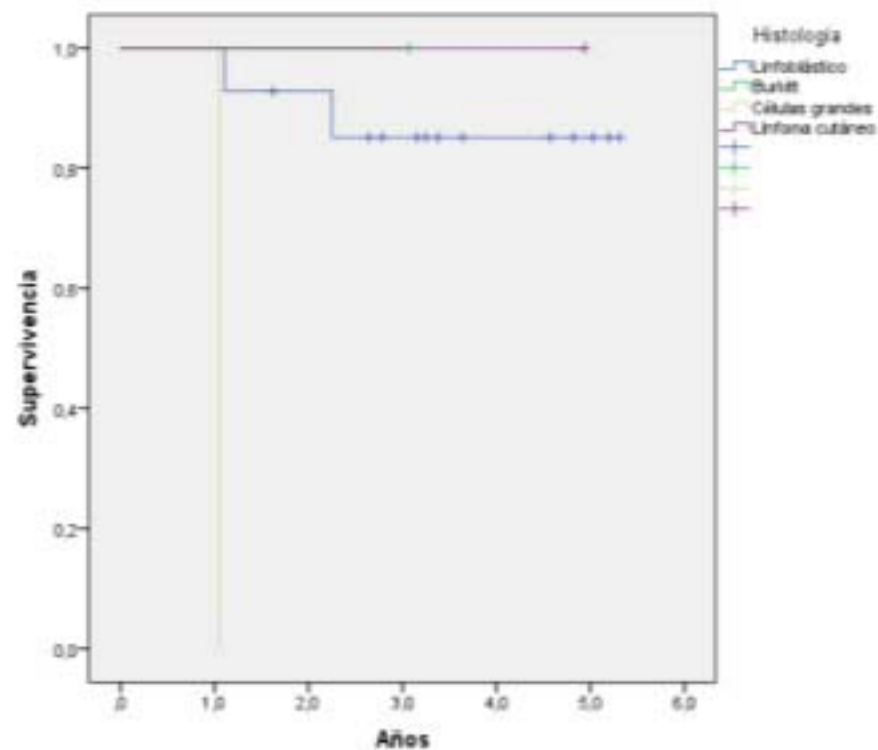


Fig. 2. Supervivencia de acuerdo al tipo histológico.



Análisis de supervivencia por Log-rank test, de tiempo de supervivencia entre los factores

Supervivencia por histología: Promedio (IC95%) Figura 2

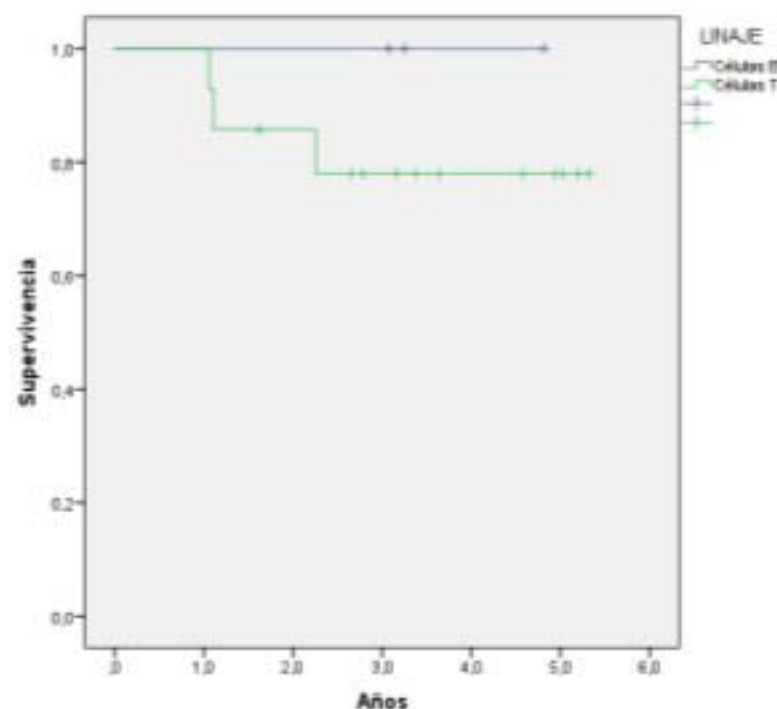
Linfoblástico	3.5 años (2.7 – 4.2)
Burkitt:	3.1 <u>años</u> (3.1 – 3.1)
Cel. grandes:	1.1 <u>años</u> (1.1 – 1.1)
<u>Linfoma cutáneo</u>	4.9 <u>años</u> (4.9 – 4.9)

P = 0.001 (estadísticamente significativo)

Supervivencia por linaje: Promedio (IC95%) P = 0.77. Figura 3

Células B	3.3 años (2.6 – 4.8)
Células T	3.7 años (2.5 – 4.1)

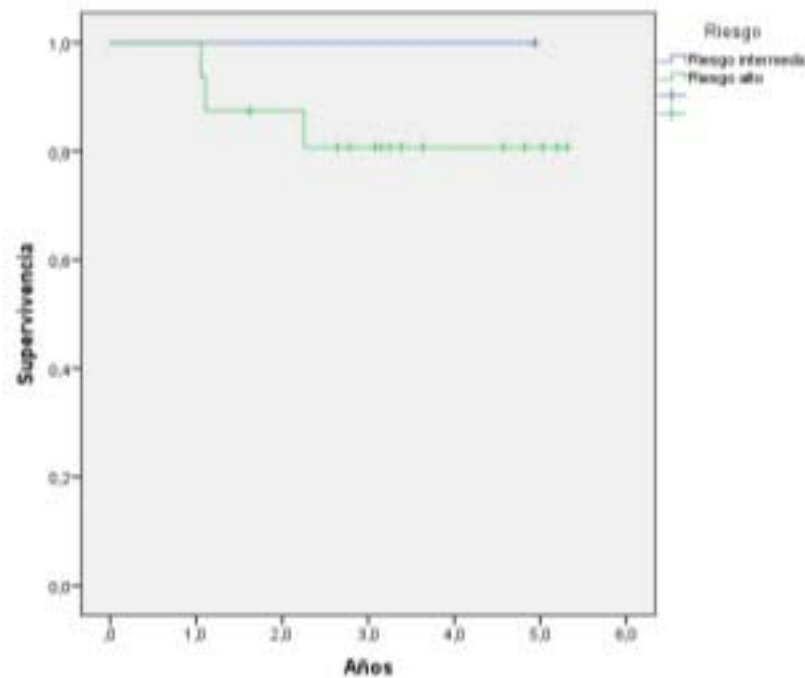
Fig. 3. Supervivencia de acuerdo al linaje celular.



Supervivencia por riesgo: Promedio (IC95%) P = 0.65. Figura 4

<u>Riesgo intermedio:</u>	4.9 años (4.9 – 4.9)
Riesgo alto:	3.3 años (2.6 – 3.9)

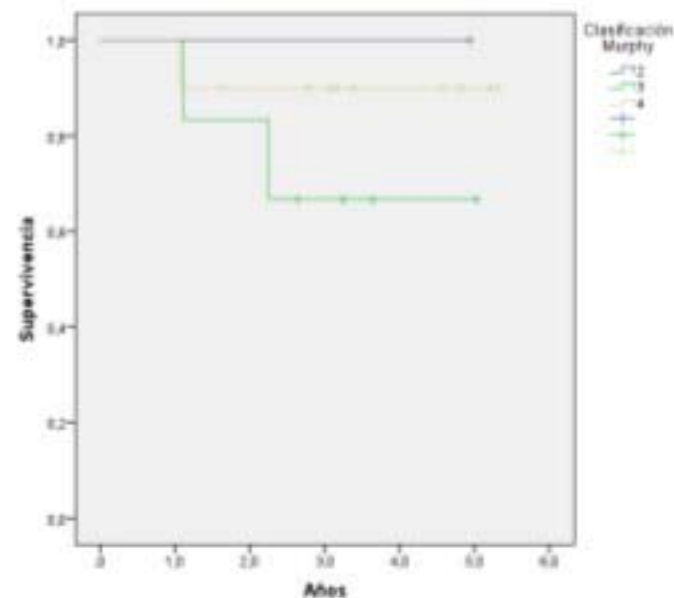
Fig. 4. Supervivencia de acuerdo al tipo de riesgo.



Supervivencia por Murphy: Promedio (IC95%) P = 0.53. Figura 5

Estadio II	4.9 años (4.9 – 4.9)
Estadio III	2.9 años (1.9 – 4.05)
Estadio IV	3.5 años (2.6 – 4.4)

Fig. 5. Supervivencia de acuerdo a clasificación de Murphy



DISCUSION

Muchas de las mejoras en la supervivencia del cáncer infantil se lograron mediante el uso de combinaciones de fármacos conocidos o nuevos cuyo propósito fue superar el mejor tratamiento aceptable disponible. Los ensayos clínicos en el ámbito de la pediatría se diseñan para comparar un tratamiento potencialmente mejor con el tratamiento que en la actualidad se considera estándar. Es posible realizar esta comparación en un ensayo aleatorizado con dos grupos de tratamiento o mediante la evaluación de un solo tratamiento nuevo que se compara con los resultados obtenidos antes con el tratamiento estándar.

Todos los niños con linfoma no Hodgkin (LNH) se deben considerar aptos para participar en un ensayo clínico. Es muy recomendable que la planificación del tratamiento la efectúe un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer con experiencia en el tratamiento de tumores infantiles, con el fin de determinar, coordinar y poner en práctica un tratamiento que logre una supervivencia óptima. Los niños con LNH se deben derivar para su tratamiento a un equipo multidisciplinario de oncólogos pediatras de una institución con experiencia en tratar cánceres infantiles

Es posible que la radioterapia cumpla una función en el tratamiento de los pacientes que no lograron una respuesta completa a la quimioterapia, pero los datos que sustentan la limitación del uso de la radioterapia en el tratamiento del LNH infantil provienen del estudio

Childhood Cancer Survivor Study. En este análisis se demostró que la radiación fue un factor de riesgo importante de neoplasias subsiguientes y muerte en los sobrevivientes a largo plazo.

Por tradición, el tratamiento del LNH en la infancia y adolescencia se basó en el subtipo histológico de la enfermedad. En un estudio del Children's Cancer Group, se demostró que el desenlace del linfoma linfoblástico fue superior con un tratamiento prolongado similar al que se usa para la leucemia linfoblástica aguda, mientras que en el caso del LNH no linfoblástico (linfoma o leucemia de Burkitt) el desenlace fue mejor con un tratamiento corto, intensivo y en intervalos; el linfoma de células grandes tuvo un desenlace similar con ambos abordajes.

Los desenlaces de niños y adolescentes con LNH recidivante aún son muy precarios, con excepción de aquellos con linfoma anaplásico de células grandes. Todos los pacientes con LNH primario resistente al tratamiento o en recaída se deben considerar aptos para participar en ensayos clínicos.

En Linfoma de Burkitt el tratamiento de segunda línea reportado en la literatura es quimioterapia con rituximab, similar a nuestra población de estudio. En el Linfoma linfoblástico el tratamiento de segunda línea reportado en la literatura es quimioterapia más trasplante de medula ósea similar a nuestra población estudiada. En Linfoma de células grandes cutáneo y de células NK el rescate con quimioterapia también está descrito en la literatura. Los protocolos usados como quimioterapia de segunda línea están descritos en la literatura de manera específica para el linfoblástico con una respuesta parcial está bien descrita la re inducción con protocolo de quimioterapia total XV, así como está bien descrito el uso de DECAL en Linfoma linfoblástico cuando hay una respuesta mínima de la enfermedad o una progresión de la misma. Así como también está muy bien descrito para LNH tipo burkitt con respuesta parcial o mínima una segunda línea con ICE rituximab.

CONCLUSIONES

Los esquemas de quimioterapia de segunda línea usados en el servicio de oncología pediátrica para los niños con LNH durante el 2012 al 2016 fueron Re inducción Total XV, para los pacientes con LNH linfoblástico o de células T con respuesta parcial, DECAL para aquellos pacientes que tenían una respuesta mínima o progresión de un Linfoma linfoblástico o de células T. Y el esquema de ICE con rituximab para los pacientes con LNH brukitt o de linaje B que no respondieron a las primeros esquemas de quimioterapia con BFM 95 o CHOP. Con una respuesta muy favorable: 3 fallecieron, 14 se encuentran en vigilancia; 82.4% de supervivencia global, o bien, 17.6% de mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Philips A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and practice of pediatric oncology. Seventh edition 2016: 587-601.
2. Howard J. Westein, Melissa M. Hudson, Michael P. Link. Pediatric Lymphomas, 2007:85-168.
3. Stuart H. Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, Samuel E. Lux, David Ginsburg. Oncology of Infancy and Childhood, 2009: 445-478.
4. Paola A. Chabay and María V. Preciado. EBV primary infección in childhood and its relation to B cell lymphoma development, International Journal of Cancer, 2012;133: 1286-1292.
5. Gemma L. Kelly and Alan B. Rickinson. Burkitt Lymphoma: Revisiting the Pathogenesis of a Virus-Associated Malignancy, Cancer Research UK Institute for Cancer Studies, The University of Birmingham, Birmingham, hematology 2007, 277-283.
6. Jose A. Richter-Larrea, Eloy F. Robles, Vicente Fresquet, Elena Beltran, Antonio J. Rullan, Xabier Agirre. Reversion of epigenetically mediated BIM silencing overcomes chemoresistance in Burkitt lymphoma, Blood, 7, volumen 116, number 14, october 2010, 2531-2544.
7. Alfred Reiter and Wolfram Klapper. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children, Journal Compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 2008; 142, 329–347.
8. Yan Chen, Xiao-Fei Sun, Zi-Jun Zhen, Juan Wang, Jia Zhu. Germinal-center type B-cell classification and clinical characteristics of Chinese pediatric diffuse large B-cell lymphoma: a report of 76 cases, Chin J Cancer; 2013; Vol. 32 Issue 10:561-568.
9. Eva Schmidt and Birgit Burkhardt. Lymphoblastic Lymphoma in Childhood and Adolescence, Pediatric Hematology and Oncology, 2013:1-25
10. Alfred Reiter. Diagnosis and Treatment of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, Children's University Hospital, Giessen, Germany, Hematology 2007, 285-296.
11. Jennifer Worch, Marius Rohde, and Birgit Burkhardt. Mature B-Cell Lymphoma and Leukemia in Children and Adolescents—Review of Standard Chemotherapy Regimen and Perspectives, Pediatric Hematology and Oncology, 2013, 30: 465–483.
12. Nader Kim, El-Mallawany and Mitchell S. Cairo. Advances in the Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Clinical Advances in

Hematology and Oncology Volume 13, Issue 2 February 2015:pp 113-123.

13. Jonas Lange and Birgit Burkhardt. Treatment of Adolescents with Aggressive B-Cell Malignancies: The Pediatric Experience, *Curr Hematol Malig Rep* 2013, 8:226–235.

14. Mary Gerrard, Ian M. Waxman,² Richard Sposto, Anne Auperin, Sherrie L. Perkins, Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma, *Blood* 10 January 2013, volumen 121, number 2: 115-122.

15. Stefan Joos, Marta I. Otafio-Joos, Susanne Ziegler. Primary Mediastinal (Thymic) B-Cell Lymphoma Is Characterized by Gains of Chromosomal Material Including 9p and Amplification of the *REL* Gene, *Blood*, Vol 87, No 4 (February 15).1996:1571-1578

16. Phili Lanzkowsky. *Manual of Pediatric Hematology and oncology*, fifth edition 2011: 625-646.

17. Alfred Reiter, Martin Schrappe, Reza Parwaresch, Gonther Henze, Stefan Muller-Wehrich. Non-Hodgkin's Lymphomas of Childhood and Adolescence: Results of a Treatment Stratified for Biologic Subtypes and Stage-A Report of the Berlin-Frankfurt- Münster Group, *Clin oncol*, 1995; 13:359-372.

18. Wilhelm Woessmann, Kathrin Seidemann, Georg Mann, Martin Zimmermann, Birgit Burkhardt. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95, *BLOOD*, 1 February 2005 ,volumen105, number 3:948-958.

19. Hubert Mottl, Viera Bajciová, Jaroslav Nemeč. High survival rate in childhood non-Hodgkin

Lymphoma without CNS involvement: results of BFM95 study in Kuwait, *Pediatric Hematology and Oncology*, 2003, 20:103–110.

20. Andishe Attarbaschi, Georg Mann, Michael Dworzak. Malignant non-Hodgkin's lymphoma of

Childhood and adolescence in Austria – Therapy results between 1986 and 2000, volumen 24, 2002; 976-986.

21. Tiraje Tulin Celkan, MD, Safa Baris, MD, Nihal Ozdemir, Alp Ozkan. Treatment of Pediatric Burkitt Lymphoma in Turkey, *Pediatr Hematol Oncol* Volume 32, Number 7, October 2010;279-283.

22. K. Seidemann, M. Tiemann, L. Lauterbach, G. Mann, L. Simonitsch, K. Stankewitz, Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma with Sclerosis in Pediatric and Adolescent Patients: Treatment and Results From Three Therapeutic Studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group, *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, No 9 (May 1), 2003: 1782-1789.

23. Rodriguez Artalejo F, Banegas JR, Gonzalez Enriquez J, Martin Moreno JM, Villar Alvarez F. Analisis de desición clínica. Med Clin (Barc). 1990; 348-354.
24. Viv Bewick, Liz Cheek and Jonathan Ball. Statistics review 12: Survival analysis. Critical care. 2004; 8:389-394.
25. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23ª edición. Editorial DRAE. Octubre 2014. Madrid, España.
26. Manton KG."Cahnging Concepts of Morbidity and Mortality in the Elderly Population" Milbank Mem Fund Q. 1982; 60:183-244
27. Osumi T, Mori T, Fujta N, et al. Relapsed/refractory pediatric B-Cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.Pediatric Blood and Cancer.2016;00:1-7.
28. Woessmann W, Zimmermann M, Lenhard M, et al. Relapsed or Refraactory Anaplastic Large-Cell Lymphoma inChildren and Adolescents After Berlin-Frakfurt-Muenster(BFM)-Type First-Line Therapy:A BFM-Group Study. J Clin Oncol.2011;29(22);3065-3071.
29. Kobrinsky N, Sposto R, Shah R, et al. Outcomes of Tratment of Vhildren and Adolescents With Recurrent Non-Hodgkin´s Lymphoma and Hodkin´s Disease With Dexamethasone, Etoposide, Cisplatin, Cytarabine, and L-Asparaginase, Maintenance Chemotherapy, and Trasplantation: Children´s Cancer Group Study CCG-5912. Journal of Clinical Oncology.2001:19(9):2390-2396.
30. Guilino R, Ricafort R, Kernan N, et al. Ten Year Folow-up of pediatric patients with Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Allogenic or Autologous Stem Cell Trasplantation. Pediatr Bood Cell Trasplantation. Pediatr Blood Cancer.2013; 60:2018-2024.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

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

1.-FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

FOLIO: _____ NOMBRE _____
 _____ AFILIACIÓN _____
 EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLÍNICO:

TOPOGRAFÍA: _____

3.-MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

VARIANTE HISTOLÓGICA:

ESTIRPE HISTOLÓGICA _____ ESTADIO DE MURPHY _____ GRUPO DE RIESGO _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO:

QUIMIOTERAPIA:

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

RADIOTERAPIA: SI () NO ()

- TOPOGRAFÍA _____
- DOSIS _____

5.-RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

RESPUESTA COMPLETA: (SI) (NO)

RESPUESTA PARCIAL: (SI) (NO)

RESPUESTA MÍNIMA: (SI) (NO)

SIN RESPUESTA: (SI) (NO)

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: (SI) (NO)

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

CUÁLES _____

