

112415



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ LINFOMA DE CELULAS GRANDES
ANAPLASICAS CD 30(+): CARACTERÍSTICAS
CLINICAS, TERAPEUTICA APLICADA Y
SUPERVIVENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRIA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PRESENTA EL

DR OMAR AUGUSTO TELLO TERAN

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGIA PEDIATRICA

DR. ROBERTO RIVERA LUNA
TUTOR DE TESIS



MÉXICO,D.F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

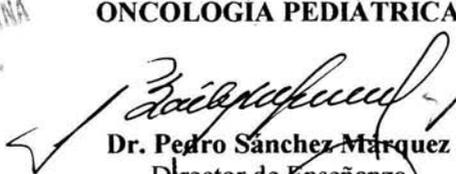
**“LINFOMA DE CÉLULAS GRANDES ANAPLÁSICAS CD30 (+):
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TERAPÉUTICA APLICADA Y
SUPERVIVENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA”.**

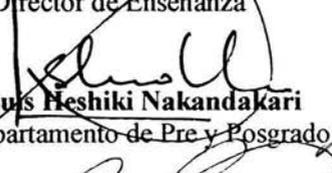
Trabajo de Investigación que presenta:

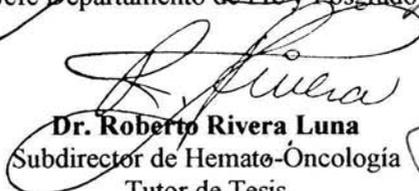
Dr. Omar Augusto Tello Terán

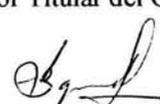
Para obtener el título de especialista en

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

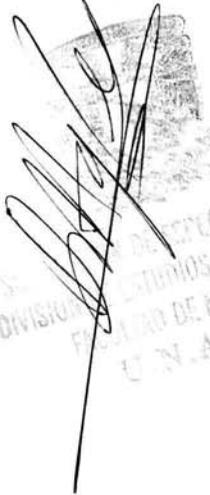

Dr. Pedro Sánchez Marquez
Director de Enseñanza


Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe Departamento de Pre y Posgrado


Dr. Roberto Rivera Luna
Subdirector de Hemato-Oncología
Tutor de Tesis
Profesor Titular del Curso


Dr. Leticia Bornstein Quevedo
Cotutor de Tesis




S. DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.






A MI MAESTRO

Por darme las oportunidades para crecer como Médico y como Ser Humano.

Por enseñarme y demostrarme con sus palabras y hechos que los Oncólogos Pediatras somos como Quijotes contra los molinos de viento.

Por mostrarme el camino hacia la excelencia, que ahora emprendo gustoso, motivado y decidido.

A MIS PADRES

Por haberme dado la vida, por haberme inculcado el amor al estudio y al trabajo, a ser perseverante en la adversidad, por ser mi motivo de orgullo y mi admiración. Por haber creído en mi sueño.

A MÉXICO

Por ser mi hogar lejos del hogar, por hacer posible mi sueño.

A TANNYA

Mi colega, mi compañera, mi amiga, mi amor, mi vida. Por su apoyo, su paciencia, su motivación. Porque sé que mis triunfos son sus triunfos y los suyos los hago míos.

Por enseñarme a ser feliz y a creer en el amor.

INDICE

Antecedentes.....	4
Justificación.....	8
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	9
Descripción general del estudio.....	9
Consideraciones éticas.....	11
Hoja de recolección de datos.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	14
Conclusiones.....	16
Gráficas.....	17
Bibliografía.....	24

ANTECEDENTES.

Los linfomas constituyen la tercera causa más común de cáncer en niños, superados solamente por las leucemias y los tumores del sistema nervioso central. Se dividen en 2 grandes grupos que corresponde al linfoma de Hodgkin y a los linfomas no Hodgkin. Estos últimos representan aproximadamente el 7% de los diagnósticos oncológicos en pacientes menores de 20 años (1,2).

En los niños, los linfomas no Hodgkin son distintos de las formas más comunes de linfomas de los adultos. Mientras que en los adultos son comúnmente de bajo e intermedio grado de malignidad, casi todos los linfomas que ocurren en niños son de alto grado de malignidad.

La clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin en niños es menos controversial que en los adultos, sin embargo puede causar confusiones el uso de diferentes términos para nombrar al mismo tumor en diferentes esquemas de clasificación. Histológicamente se puede establecer 4 grandes categorías: linfomas linfoblásticos, linfomas de células pequeñas no hendidas (que corresponde a los linfomas de Burkitt y los linfomas tipo- Burkitt), linfomas de células grandes difuso (B,T y nulos) y linfomas de células grandes anaplásicos. A su vez, cada una de estas categorías puede subdividirse de acuerdo a su histología, inmunofenotipo o ambos. A lo largo de años de investigación se han usado diferentes clasificaciones como Rappaport, NCI Working Formulation y actualmente la Clasificación Revisada de Linfomas Europea-Americana (REAL) (3).

Categoría WHO Actualizada REAL	Categoría (Working Formulation)	Inmunofenotipo
Linfoma Linfoblástico	Linfoma Linfoblástico	Célula T
Linfoma de Burkitt y Tipo-Burkitt	Linfoma maligno células pequeñas no hendidas	Célula B madura
Linfoma de Células Grandes Difusa	Linfoma de Células Grandes	Célula B madura
Linfomas de Células Grandes Anaplásico,sistémico	Linfoma maligno inmunoblástico	CD30+ (Ki-1+) Célula T o nula
Linfoma de Células Grandes Anaplásico, cutáneo		Usualmente CD30+

El linfoma de células grandes anaplásicas se encuentra incluido en la clasificación del National Cancer Institute (NCI) Working Formulation entre los linfomas de células grandes e inmunoblásticos y representa del 20-25% de los linfomas no Hodgkin(4).

Fue descrito inicialmente por Stein y colaboradores en 1985, como un linfoma no Hodgkin de células grandes que expresa el antígeno CD30 (+), inicialmente demostrado en las células de Reed-Sternberg y la presencia de marcadores de activación como receptor de interleucina-2(IL-2) y antígenos HLA-DR (5). Pallesen en 1990, lo denominó linfoma de células grandes anaplásicas (LCGA), con características clínicas, morfológicas, inmunofenotípicas y genotípicas variadas (6).

Se lo considera un linfoma de alto grado de malignidad, sin embargo en la literatura internacional se informa una supervivencia del 70% con diferentes esquemas de quimioterapia. También se refiere que la supervivencia es mayor en pacientes pediátricos y cuando se presenta en estadios clínicos iniciales (7).

En cuanto a sus características clínicas, se presentan con una edad bimodal de distribución, con un primer pico en la segunda década de vida y un segundo pico menor después de los 60 años (8).

Los LCGA se presenta con linfadenopatías periféricas en la mayoría de los pacientes, con el mediastino en aproximadamente 20%, también puede tener presentaciones extraganglionares hasta en 40%, principalmente a piel, tubo digestivo, pulmones, pleura y músculos (9,10).

La infiltración a sistema nervioso central o médula ósea es poco frecuente y ocurre en menos del 10%, y está asociado a una significativa baja supervivencia (11).

Se acompaña además de síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso (síntomas B) hasta en 40%(8). Los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes anaplásicas con primario en piel, el marcador CD30+ le confiere un pronóstico favorable (12).

El inmunofenotipo predominante de los linfomas de células grandes anaplásicos (LCGA) es T, con cerca de 2/3 de los casos, los inmunofenotipos B y No T no B son menos comunes, también han sido descritos, reportándose que éstos son mayoritariamente Ki-1(+)(13,14,15).

Diversos estudios refieren que mas del 94% de los linfomas de células grandes anaplásicas son CD30 positivos, del 50 al 90% son CD45, CD25 y EMA positivos, del 10 al 50% son CD15 positivos y en 10% son CD68 positivos.(13,14,15, 16).

La translocación t (2,5) (p23; q35) ha sido recurrentemente identificada en los linfomas de células grandes anaplásicas. Generalmente se identifica en la forma primaria ganglionar, en pacientes jóvenes y fenotipo T., pero un alto porcentaje de los linfomas primarios cutáneos y 1/3 de las presentaciones ganglionares no la presentan. (17, 18,19, 20).

El factor pronóstico más importante dando una terapéutica apropiada es la extensión de la enfermedad al diagnóstico y es determinada por la estadificación de la enfermedad. Durante muchos años se utilizó el sistema para estadificación del linfoma de Hodgkin(21); actualmente el mas utilizado a nivel internacional es el Sistema de estadificación de San Judas para linfomas no Hodgkin en edad pediátrica, propuesto por Murphy en 1980(22).

Estadio	Definición
I	Tumor único (extralinfático): área anatómica única (linfática), excluyendo el mediastino o abdomen.
II	Tumor único (extralinfático) con compromiso regional linfático De un mismo lado del diafragma: a) 2 o más áreas linfáticas; b) 2 tumores únicos extralinfáticos con o sin compromiso linfático regional. Tumor primario gastrointestinal con o sin compromiso de los ganglios mesentéricos.
III	Enfermedad en ambos lados del diafragma: a) 2 tumores únicos (extralinfáticos); b) 2 o más áreas linfáticas. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura, timo): enfermedad primaria extensa intraabdominal, tumor primario paraespinal o epidural sin importar otros sitios.
IV	Involucro de médula ósea en menos del 25% y/o SNC al diagnóstico sin importar los otros sitios.

Las 3 modalidades terapéuticas utilizadas en oncología pediátrica, cirugía, radioterapia y quimioterapia son consideradas debido a las diferencias particulares de éste grupo de enfermedades.

La cirugía en Linfomas No Hodgkin debe limitarse a la obtención de diagnóstico histopatológico. Se debe considerar el método menos invasivo para obtener la mejor muestra de tejido para diagnóstico. Pacientes con adenopatías periféricas, una biopsia con anestesia local es suficiente para establecer diagnóstico. Si hay derrame pleural, se puede obtener diagnóstico con el líquido de toracocentesis. En caso de masas mediastinales, debido al riesgo de falla cardíaca o respiratoria durante anestesia general, se pueden considerar biopsias con aguja fina con anestesia local o sedación ligera antes de proceder a procedimientos más invasivos. Cuando las previas modalidades diagnósticas no permiten establecer diagnóstico, los procedimientos de elección son la mediastinoscopia, mediastinostomía anterior o toracoscopia.

El rol de la Radioterapia como modalidad terapéutica actualmente se mantiene como rol secundario usado solamente como tratamiento de urgencia en síndrome de vena cava superior u obstrucción de vía aérea, sin embargo éste abordaje es cuestionable ya que la quimioterapia puede ofrecer excelente respuesta en poco tiempo y con menor morbilidad, así como su uso en involucro a sistema nervioso o testicular. Se utiliza cuestionablemente en aquellos pacientes con enfermedad en cabeza y cuello, con histologías desfavorables o estadios avanzados.

La mayoría de los avances en la supervivencia de los niños con cáncer se han realizado mediante la combinación de agentes quimioterapéuticos conocidos y/o nuevos agentes. Los ensayos clínicos en oncología pediátrica son diseñados para comparar quimioterapias potencialmente más eficaces con quimioterapias consideradas al momento como standard.

Los diversos grupos oncológicos como BFM, POG, St Jude, Sociedad Francesa, Grupo del Reino Unido, han intentado establecer factores pronósticos en base a variables clínicas, inmunofenotípicas y genéticas, pero debido a las subclasificaciones de los linfomas de células grandes, el número de pacientes es muy pequeño para poder evaluar resultados estadísticamente confiables (23,24,25).

Esta diversidad de los esquemas de clasificación hace que la comparación de resultados de los estudios clínicos sea particularmente difícil. Además, como el linfoma de células grandes anaplásicas ha sido recientemente reconocido como una subentidad clinicopatológica de los linfomas no Hodgkin, muchos de éstos pacientes fueron tratados con diferentes protocolos (25, 26, 27, 28, 29,23).

Protocolo	Duración (m)	Radioterapia	No.Pacientes	Supervivencia
LSA2L2-mod	24	20 Gy	12	63% a 4 años
Milan	24	30-35Gy	28	71%(rc)
COPAD	12-18	--	28	52% a 5 años
+MTX AD+VP16	8	--	22	
+VBL+Bleo	8	--	25	
UKCCSG	nc	nc	11	73% (rc)
LMB89				
NHL-BFM	2-5	--	62	81% a 9 años

83/86/90

El tiempo de tratamiento, el uso de radioterapia profiláctica a sistema nervioso central, la cantidad de pacientes que entraron al protocolo así como el porcentaje de remisión completa y/o supervivencia libre de eventos, varían de acuerdo a los diferentes protocolos de los grupos de estudio, pero no permiten establecer resultados concluyentes estadísticamente significativos debido sobretodo al poco número de pacientes involucrados (30, 31, 32,33).

La expectativa de vida para niños con linfoma de células grandes anaplásicas con estadios tempranos I y II es excelente, con una supervivencia de aproximadamente 90%(34). Las opciones terapéuticas consisten en cursos pequeños de quimioterapia combinada, usando solamente radioterapia en aquellos pacientes con primario en cabeza y cuello. Entre éstas opciones tenemos el uso del protocolo de COMP(ciclofosfamida, vincristina, metotrexate y prednisona)(35); CHOP(ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona)(34); French LMB 89, de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica que usa altas dosis de ciclofosfamida, vincristina, prednisona y doxorubicina (36); el protocolo alemán NHL-BFM90, que utiliza cursos alternativos de quimioterapia con dexametasona, ifosfamida,

metotrexate, arabinósido de citosina, etopósido y vincristina con dexametasona, ciclofosfamida, metotrexate, doxorubicina y vincristina. El número de cursos que utiliza se determina por el grado de resección y la histología, dependiendo si es de células grandes difusas o anaplásico(37,33).

En los linfomas de células grandes en estadios III y IV, se establecen ciertas diferencias en los protocolos dependiendo de la histología e inmunofenotipo. Para los linfomas de células grandes B difuso, la supervivencia a largo plazo es de 60-80%, y aquellos con histología tipo B con primario en mediastino presentan mejor pronóstico (38,39). Las opciones terapéuticas comprenden el protocolo APO (doxorubicina, prednisona, vincristina y metotrexate) (40). CHOP (vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida y prednisona), protocolos NHL-BFM90 y French LMB 89(36,37). Actualmente se encuentra en fase de estudio la incorporación de rituximab al protocolo Francés LMB-89, debido a que éste agente ha demostrado en estudios clínicos en adultos que tiene actividad contra linfomas de bajo grado y también contra linfomas de células grandes difuso(41,42, 43).

En los linfomas de células grandes anaplásicas con estadios III y IV, presentan una supervivencia libre de eventos entre 70 y 75%(44, 45,33). El tratamiento standarizado básicamente es el mismo que el utilizado en otros linfomas no Hodgkin correspondiente a la estadificación. Estos son APO (doxorubicina, prednisona, vincristina, metotrexate)(40); CHOP(vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona)(34) y NHL-BFM 90(37,33). Determinados estudios sugieren que el uso de vimblastina para los linfomas de células grandes anaplásicas en recaída es efectivo, se analizan nuevas posibilidades de usar la vimblastina como protocolo standarizado desde el inicio (46).

Se han presentado estudios para establecer como primera línea de tratamiento en los linfomas de células grandes anaplásicos, el trasplante de células progenitoras autólogo posterior a un régimen intensivo de quimioterapia, con todos los pacientes en remisión completa, con supervivencia libre de eventos que alcanza a 87% con un seguimiento a 5 años(47), así como resultados alentadores en pacientes con recaídas, demostrando que los linfomas de células grandes anaplásicos en recaída, son altamente sensibles a quimioterapia pero un alto porcentaje vuelven a presentar recaídas, por lo cual quimioterapias cortas intensivas con trasplante de células progenitoras se presentan como alternativas válidas(46).

JUSTIFICACIÓN

El Linfoma No Hodgkin constituye un grupo importante dentro de la patología neoplásica pediátrica. Los Linfomas de Células Grandes Anaplásicas corresponden aproximadamente el 20% de éste grupo. En cuanto a diagnóstico desconocemos el porcentaje de positividad al marcador CD30, no hay registros nacionales sobre el inmunofenotipo predominante en nuestros pacientes. Los linfomas de células grandes anaplásicas han sido reconocidos recientemente como una subentidad clinicopatológica nueva dentro del grupo de los linfomas no Hodgkin y previamente han sido tratados con esquemas diferentes de acuerdo a estadio y/o inmunofenotipo. Hasta el momento se desconoce en nuestra población la incidencia de Linfomas de células grandes anaplásicas, no hay registros en México al respecto, así como no se tienen datos confiables acerca de la supervivencia de estos pacientes. A través de los años se han tratado a los pacientes con diversos esquemas de quimioterapia y no existen estudios que presenten seguimiento, evolución o pronóstico de éste grupo de pacientes con la terapéutica aplicada. Todas estas interrogantes, establecen justificación para realizar un estudio retrospectivo para responder a éstas preguntas.

OBJETIVOS

GENERAL

-Determinar la frecuencia de Linfomas de Células Grandes Anaplásicas dentro del grupo De Linfomas No Hodgkin en los pacientes oncológicos del INP en los últimos 20 años.

ESPECIFICOS

-Establecer las características clínicas, sitios de presentación, localización y estadificación de los Linfomas de Células Grandes Anaplásicas.

-Conocer los distintos tipos de quimioterapia aplicados a lo largo de los últimos 20 años para los distintos estadios e histologías para establecer terapéutica protocolizada.

-Determinar la supervivencia en los pacientes con Linfomas de Células Grandes Anaplásicas.

HIPÓTESIS

1.-La presentación clínica de los Linfomas de Células Grandes Anaplásicas es predominantemente ganglionar periférica en el 60% de los casos.

2.-En el 60% de los casos, el inmunofenotipo predominante es de tipo T.

3.-El uso de quimioterapéutica racional apropiada de acuerdo a estadio e inmunofenotipo mejora la supervivencia.

4.-La supervivencia de los pacientes con linfoma de células grandes anaplásicas diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 20 años es del 70%.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACIÓN

Se realizará un estudio retrospectivo, clínico y descriptivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Expedientes de todos los pacientes con diagnóstico de LINFOMA DE CELULAS GRANDES ANAPLASICAS en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México en los últimos 20 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes con diagnóstico histopatológico incompleto.
- Todos los linfomas de células grandes NO anaplásicos.

UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Pediatría, que es un Hospital de Tercer Nivel perteneciente a la Secretaría de Salud, ubicado en Insurgentes 3700, colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán de la ciudad de México.

UNIDADES DE ESTUDIO

Se revisarán los expedientes clínicos de todos los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría durante el período del 1 de Enero de 1982 al 31 de Diciembre 2001, con diagnóstico de Linfoma de Células Grandes Anaplásicos.

FACTIBILIDAD

a) Recursos Humanos.

Participarán en el estudio un Médico Oncólogo Pediatra como investigador principal que colectará y analizará la información de los expedientes clínicos, un Médico Hemato-Oncólogo Pediatra que supervisará y analizará la investigación y un Médico Patólogo Pediatra que realizará los estudios especiales sobre las muestras seleccionadas y analizará la información obtenida.

b) Recursos Materiales.

El presente estudio forma parte del seguimiento del protocolo de Investigación "Identificación y reclasificación de los linfomas de células grandes en el INP". Se utilizarán métodos de tinciones especiales para identificar la positividad a CD30 de los diagnósticos de Linfoma de Células Grandes Anaplásicas. Se realizará retrospectivamente la marcación con antígeno CD 30 en todas aquellas muestras de pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes anaplásicas para conocer el inmunofenotipo predominante en nuestra población y compararla con lo reportado en la literatura internacional.

c) Recursos Financieros.

No se requieren.

CONSIDERACIONES ETICAS

Debido a que se trabajará en base a la información obtenida de los archivos clínicos del Hospital, no requiere de consentimiento informado. Se guardará rigurosamente la confidencialidad de la información recolectada.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre:

Registro:

Patología Qx:

Edad: Años Meses **Sexo:** Masc.: Fem.:

Localización Nodal: Sí: No:
Cuello: **Axilar:** **Mediastinal:** **Inguinal:**

Localización Extranodal: Sí: No:

Estadificación: I: II: III: IV:

Inmunofenotipo: T: B: No T no B:

Fecha de Ingreso:

Fecha de Diagnóstico:

Fecha de Inicio de Vigilancia:

Quimioterapia utilizada:

RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de Enero de 1981 al 31 de Diciembre del 2002, se encontraron 197 Linfomas No Hodgkin, de los cuales se revisaron las laminillas de todos los casos de linfomas no Hodgkin de células grandes, con un total de 106 casos, que corresponde al 53.8%; de éste grupo se encontraron 15 pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma de células grandes anaplásicos que corresponde a 14.15%.

En cuanto al diagnóstico inicial de éstos pacientes, 8/15 tuvieron diagnóstico de Linfoma de células grandes anaplásicos CD30 (+), todos diagnosticados con fecha posterior a 1998; 2 pacientes con diagnóstico de linfoma T periférico, ambos igualmente con CD30 (+); 2 pacientes con diagnóstico de Linfoma maligno histiocítico CD30 (+) y 3 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin .

De éstos 15 pacientes, 9 masculinos y 6 femeninos. La edad promedio fue de 10.4 años con un rango de edad de 4 años 7 meses a 14 años 6 meses. (Gráfica 1).

La localización fue principalmente nodal con 12/15 pacientes representando el 80% de los casos, mayoritariamente en ganglios cervicales en 11 de los 12 pacientes (Gráfica 2); con presentaciones en 5 de ellos además de ganglios cervicales, en mediastino y un paciente con presentación en ganglios inguinales. 3 pacientes se presentaron con localización extranodal (20%), uno en cráneo, región frontal supraciliar, uno en hueso iliaco y uno en piel. (Tabla 1). (Gráfica 3).

De acuerdo a la estadificación, Estadio I: 0; Estadio II: 5; Estadio III: 8 y Estadio IV: 2. (Tabla 2). Por lo tanto en los Estadios I y II, se presentaron 5 pacientes con 33.3% y Estadio III y IV 10 pacientes que corresponden a 66.6% de los casos.(Gráfica 2). De las 6 defunciones registradas, todos fueron con estadios avanzados de la enfermedad, 5 correspondieron a Estadio III y 1 a Estadio IV.

El inmunofenotipo presentado en los 15 casos correspondieron 6 pacientes con inmunofenotipo T (40%), 4 pacientes con inmunofenotipo B (26.6%), 2 Nulos (13.3%). (Gráfica 4).

En cuanto a la terapéutica utilizada, se basó en la histopatología, inmunofenotipo y estadificación. (Tablas 3 y 4)

De los 15 pacientes, se presentaron 6 defunciones que representan el 40%, todos con estadio III y IV de la enfermedad; 9 pacientes vivos(60%), de los cuales 8 se encuentran en vigilancia sin actividad tumoral, con un seguimiento promedio global de 64.37 meses, y una paciente con enfermedad activa con 5 años de tratamiento. (Tabla 4)

DISCUSION

En esta serie se encontraron 197 Linfomas No Hodgkin durante el período de estudio, de ellos. El 53.8% (106) correspondieron a linfoma de células grandes. De ellos, se identificaron 15 (14.15%) linfomas anaplásicos de células grandes, que representa un número ligeramente menor a lo reportado en la literatura internacional (1,2; 3).

La edad promedio y la relación hombre/mujer se encuentra dentro de lo reportado en la literatura con 10.4 años promedio y una relación de 1.5:1. La localización fue principalmente nodal con 80% de los casos, principalmente en región cervical, aunque hay que mencionar la presentación en mediastino en 33% de los casos, superior a lo informado en diversos estudios. Greer y cols (9) refieren la presentación en mediastino en 20% de los casos. La localización extranodal se encuentra en 20%, de acuerdo a lo informado en diferentes estudios que varían del 15 al 40% (9,10). Beljaards y cols(12) refieren un pronóstico favorable en linfomas de células grandes, CD30(+), primario de piel. También, se informa un caso con infiltración al sistema nervioso al diagnóstico, que representa el 6.66% de los casos y que falleció dentro de los primeros 15 días del diagnóstico. Estos datos son similares al 10% que se ha informado en la literatura internacional y que tienen curso clínico agresivo.(11).

En cuanto a la estadificación de los 15 casos, 5 de ellos (33.3%) se presentan con estadios iniciales y 10(66.6%) en estadios avanzados. Link y cols informaron una supervivencia para estadios iniciales de más de 90%(34). Nuestro estudio presenta a todos los pacientes con estadios iniciales en vigilancia y uno con primario en piel con enfermedad activa a los 5 años del diagnóstico. Diversos estudios muestran a los pacientes con diagnóstico de linfoma de células grandes anaplásicas CD30 (+) en estadios avanzados con una supervivencia entre el 70 y 75%(44, 45,33). Todas las defunciones durante el período de estudio fueron en pacientes con estadio avanzado, 5 casos en E III y 1 caso E IV. De nuestros 10 pacientes con estadios avanzados, la supervivencia correspondería al 40% de los casos, pero de las 6 defunciones, 5 no llegaron a recibir tratamiento de quimioterapia y fallecieron durante los primeros días de estancia intrahospitalaria, por complicaciones a su patología de base.

El inmunofenotipo que se ha informado en la literatura internacional es, 66% con inmunofenotipo T y el resto son B o nulos. En nuestro estudio encontramos el 50% de los casos (6/12) con inmunofenotipo T, 33% con inmunofenotipo B y 13.3% con inmunofenotipo nulo.

La quimioterapia utilizada durante el período de revisión fue decidida de acuerdo a histopatología e inmunofenotipo.

En los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin(3), se utilizó los esquemas de MOPP(1981), VAMP y AVBD respectivamente. Los 3 pacientes completaron tratamiento y presentan seguimiento promedio de 60.3 meses, sin actividad tumoral.

Los pacientes con diagnóstico inicial de linfoma histiocítico (2) recibieron , el primero de ellos en Estadio IV, con protocolo COAP, completando tratamiento y con vigilancia de 189 meses hasta los 24 años de edad sin actividad tumoral. El segundo presentó Estadio III, con evolución insidiosa, con respuesta completa inicial, con recaída a los 3 meses de diagnóstico, con intensificación y cambio de protocolo a Mini COAP y defunción a los 6 meses del diagnóstico.

Los 2 pacientes con diagnóstico inicial linfoma T periférico, el primer paciente con primario en piel, presenta tumor secundario a uso de inmunosupresores y relacionado a virus de Epstein –Barr, con vigilancia de 42 meses sin actividad tumoral.

De los pacientes con diagnóstico inicial de linfoma de células grandes anaplásicas CD30 (+) (8/15), de éstos se presentaron 5 defunciones, todos dentro de los primeros 15 días desde el diagnóstico, 4 de ellos con Estadio III y uno de ellos con Estadio IV. Solo un paciente recibió una dosis inicial de quimioterapia con ciclofosfamida por urgencia oncológica (síndrome de vena cava superior), el resto de las defunciones sin tratamiento de quimioterapia por malas condiciones generales a su ingreso o fallecer antes de diagnóstico histopatológico. Los otros 3 pacientes recibieron el uno protocolo de COMP-Adr, otro protocolo de Burkitt para estadios avanzados y otro Bleo-CHOP inicial con respuesta parcial, y posteriormente Ifosfamida, VP-16, Ara-C, los 3 en vigilancia con seguimiento promedio de 29.6 meses sin actividad tumoral. (Tabla 3). respuesta parcial al tratamiento con recaídas continuas a los 5 años del diagnóstico con manejo inicial con Protocolo de Burkitt, ulteriormente con cambio de protocolo con cada recaída, con COMP-Adr, protocolo pareado y actualmente con Interferón/PUVA. El segundo paciente con diagnóstico de Linfoma T periférico sin tratamiento de quimioterapia, con diagnóstico de base de post-operatorio de trasplante renal, considerando se trataba de tumor secundario a uso de inmunosupresores y relacionado a virus de Epstein –Barr, con vigilancia de 42 meses sin actividad tumoral.

De los pacientes con diagnóstico inicial de linfoma de células grandes anaplásicos CD30 (+) (8/15), de éstos se presentaron 5 defunciones, todos dentro de los primeros 15 días desde el diagnóstico, 4 de ellos con E III y uno de ellos con E IV. Solo un paciente recibió una dosis inicial de quimioterapia con ciclofosfamida por urgencia oncológica (síndrome de vena cava superior), el resto de las defunciones sin tratamiento de quimioterapia por malas condiciones generales a su ingreso o fallecer antes de diagnóstico histopatológico. Los otros 3 pacientes recibieron uno protocolo de COMP-Adr, otro protocolo de Burkitt para estadios avanzados y otro Bleo-CHOP inicial con respuesta parcial, y posteriormente Ifosfamida, VP-16, Ara-C, los 3 en vigilancia con seguimiento promedio de 29.6 meses sin actividad tumoral.

De los 15 pacientes, se presentaron 6 defunciones que representan el 40%, todos con estadio III y IV de la enfermedad; 9 pacientes vivos(60%), de los cuales 8 se encuentran en vigilancia sin actividad tumoral, con un seguimiento promedio global de 64.37 meses, y una paciente con enfermedad activa con 5 años de tratamiento.

CONCLUSIONES

La frecuencia de los linfomas de células grandes anaplásicos dentro del grupo de los Linfoma No Hodgkin de células grandes es de 14.15%. El sitio más frecuente de presentación (80%) fue ganglionar. Este resultado es superior al valor propuesto por nuestra hipótesis que era del 60%. Los sitios de localización extranodal representaron el 20% de los casos.

Los estadios avanzados correspondieron a la mayoría de nuestros pacientes con el 66.6% de los casos. A pesar de la muestra insuficiente para realizar un estudio estadísticamente significativo, nuestro estudio sugiere que los estadios avanzados se relacionan a un pronóstico desfavorable. El inmunofenotipo principal de los linfoma de células grandes anaplásicos CD 30(+) fue el T con 40 % de los casos; nuestra hipótesis planteaba un 60% de los pacientes.

Del mismo modo, debido a que no podemos establecer significancia estadística, hay que resaltar que de los 9 pacientes que ingresaron a un protocolo de quimioterapia, solamente uno falleció durante su tratamiento, un paciente se encuentra vivo, con enfermedad activa a los 5 años del diagnóstico y 7 pacientes se encuentran vivos y en vigilancia.

Se utilizaron diversos esquemas de quimioterapia durante el periodo de estudio. Debido al escaso número de pacientes, a que se utilizaron diversos esquemas de quimioterapia lo que no nos permite establecer un estudio comparativo o analítico y a que no todos nuestros pacientes diagnosticados alcanzaron a ingresar a un protocolo de quimioterapia, no podemos concluir o establecer el mejor esquema de quimioterapia, ni en que estadios o inmunofenotipos se puede aplicar, pero nos permite conocer mejor el proceso histórico de nuestros tratamientos y la epidemiología y características clínicas de nuestros pacientes. Hay que destacar, sin embargo, que el presente estudio permite resaltar la importancia clínica de éste grupo de patologías, conocer la historia natural de ésta enfermedad, con sus implicaciones clínicas, diagnóstico histopatológico, terapéutica utilizada, que nos sirva en el futuro para establecer una disciplina diagnóstica coordinada y multidisciplinaria.

Tabla 1.- Distribución por localización.

Nodal: 12		Extranodal: 3	
Cervical	11	Cráneo	1
Mediastino	5	Hueso iliaco	1
Inguinal	1	Piel	1

Tabla 2.- Distribución por estadios.

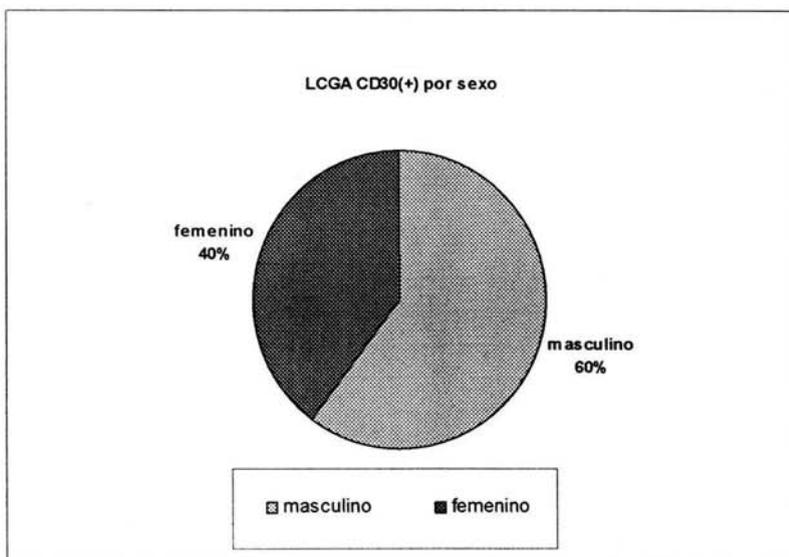
Estadio	I	II	III	IV
No. de Pacientes	0	5	8	2

Tabla 3.- Terapéutica aplicada y supervivencia.

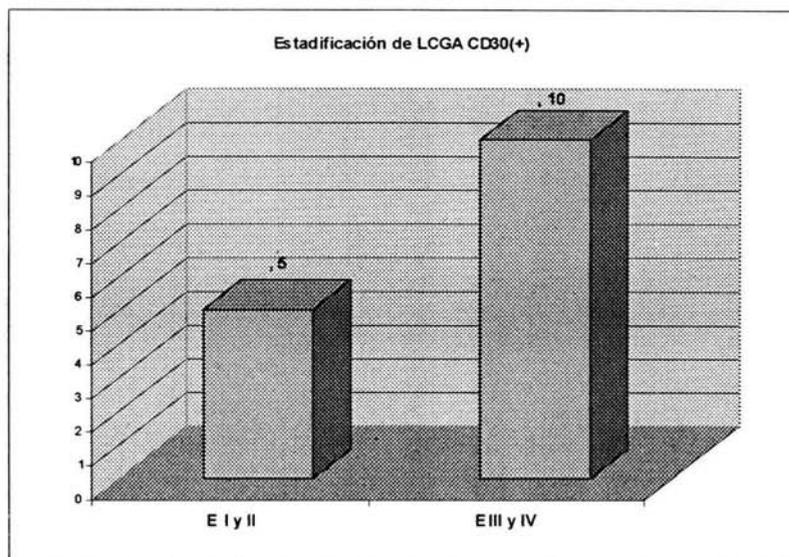
Diagnóstico inicial	Terapéutica aplicada	Estado actual	Tiempo de vigilancia
L. Hodgkin			
Paciente 1	MOPP	Vivo	106 meses
Paciente 2	VAMP	Vivo	27 meses
Paciente 3	ABVD	Vivo	48 meses
L. Histiocítico			
Paciente 4	COAP	Vivo	180 meses
Paciente 5	COAP	Defunción	
L. T periférico			
Paciente 6	Protoc. Burkitt COMP-Adr/Protoc. Pareado / IFN-PUVA	Vivo con enfermedad activa	
Paciente 7	Sin tratamiento	Vivo	42 meses
LCGA			
Paciente 8	COMP-Adr	Vivo	12 meses
Paciente 9	Sin tratamiento	Defunción	
Paciente 10	Sin tratamiento	Defunción	
Paciente 11	Sin tratamiento	Defunción	
Paciente 12	CFM 1.5grsm2scdo	Defunción	
Paciente 13	Bleo-CHOP/Ifo-VP-16-Ara-C	Vivo	19 meses
Paciente 14	CFM 1grm2scdo	Defunción	
Paciente 15	Protoc. Burkitt Protoc.B maduro	Vivo	53 meses

Tabla 4.- Características de los pacientes.

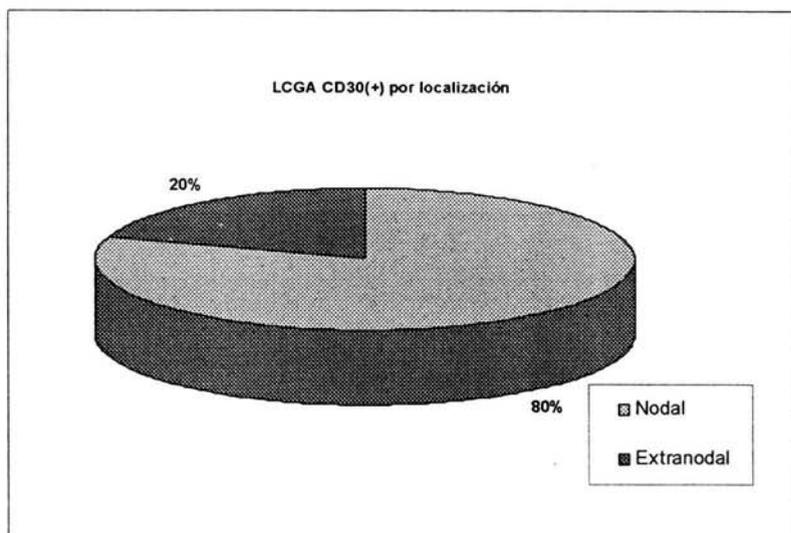
	Vivos	Defunción
Edad al diagnóstico		
0-4 años	1	-
5-9 años	4	1
10-14 años	4	5
15 o + años	-	-
Edad promedio: 10.4años		
Sexo		
Masculino	5	4
Femenino	4	2
Localización		
Nodal	6	6
Extranodal	3	-
Diagnóstico inicial		
Linf. Hodgkin	3	-
Linf. Histiocítico	1	1
Linf. T periférico	2	-
LCGA CD30(+)	3	5
Estadio		
I	-	-
II	5	-
III	3	5
IV	1	1
Terapéutica aplicada		
MOPP	1	-
VAMP	1	-
ABVD	1	-
COMP-Adr	1	-
COAP	1	1
Burkitt/hibrido	2	-
Bleo-CHOP	1	-
Sin tratamiento	1	5
Seguimiento promedio global	64.37 meses	



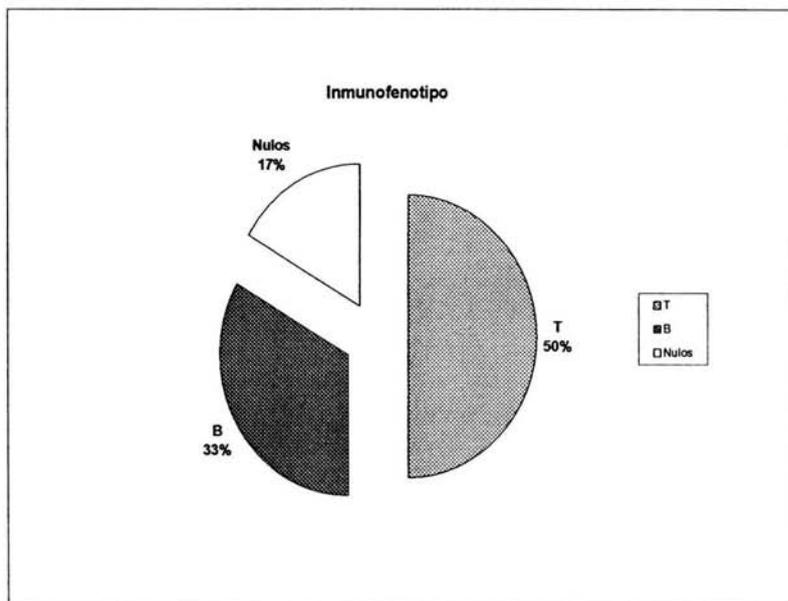
Gráfica 1: Distribución de LCGA por sexo



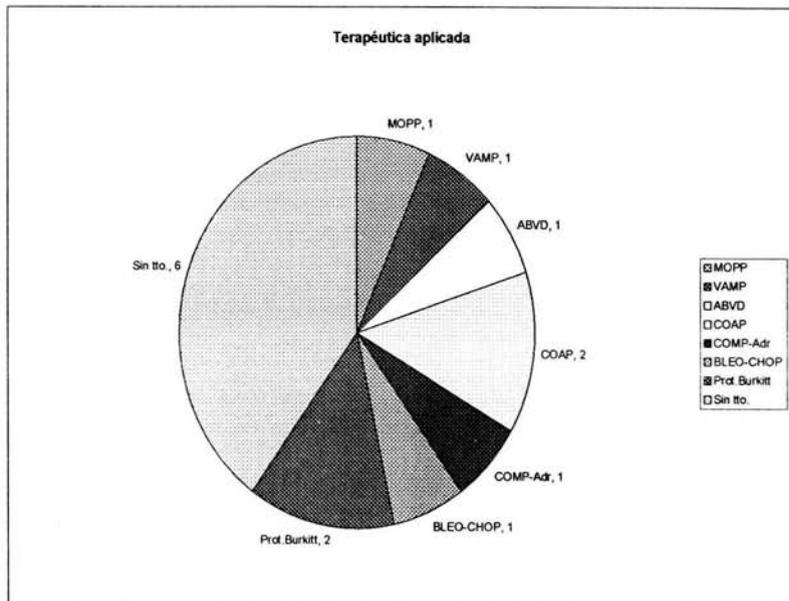
Gráfica 2: Distribución de LGCA por estadios.



Gráfica 3: Distribución de LCGA por localización anatómica.



Gráfica 4: Distribución de LGCA por inmunofenotipo.



Gráfica 5: Distribución de LGCA por terapéutica aplicada.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasm. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al, eds: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649.
2. - Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N. England J. Med 1996. 334(19):1238-1248.
3. - Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. J. Clin Oncol 17(12):3835-49, 1999.
4. - Console, G. Drut, DR. Linfoma de células grandes Ki-1 positivas. Patología.(Mex) 1990, 28:45-49.
5. - Stein H, Mason DY, Gerdes et al. The expresión of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and hystiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. Blood 1985; 66:848-858.
6. - Pallesen, G. The diagnosis significance of the CD30 (Ki-1) antigen. Histopathol. 1990.16:409-413.
7. - Zinzani, PL, Bendanni, M, Martelli, M. Et al. Anaplastic large cell lymphoma(Ki-1+/CD30+): clinical and prognostic evaluation of 90 patients. J. Cl Oncol 1996, 14:955-962.
8. - Lennert K, Feller A, . T-cell lymphomas . Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification), 2nd edn. Berlin: Springer -Verlag, 1992, pp. 165-221.
- 9.- Greer JP, Kinney MC, Collin RD, et al. Clinical features of 31 patients with Ki-1 anaplastic large cell lymphoma. J. Clin. Oncol. 1991, 9:539-547.
10. - Kadin M, Anderson J, Chilcote R. Lack of prognostic significance of Ki-1 (CD30) positivity in disseminated pediatric large cell lymphoma. Blood 1991, 78(Suppl. 1):121a.
- 11.- Fraga M, Brousset P, Schlaifer D, et al. Bone marrow involvement in anaplastic large cell lymphoma. Immunohistochemical detection of minimal disease and its prognostic significance. Am. J. Clin. Path. 1995, 103: 82-89.
12. - Beljaards RC, Meijer CJLM, Scheffer E, et al. Primary cutaneous CD30-positive large cell lymphoma: Definition of a new type of cutaneous lymphoma with a favorable prognosis. Cancer 1993, 71: 2097-2104.
13. - Agnarsson, BA y Kadin; ME. Ki-1 positive large cell lymphoma. A morphologic immunohistologic study of 19 cases. Am J Surg Pathol 1988. 12:264-267.

- 14.- Shulman L, Frisard B, Antin JH et al. Primary Ki-1 anaplastic large cells lymphomas in adults. Clinical characteristics and outcome. *J. Clin. Oncol.* 1993, 11:937-942.
- 15.- Sandlund JT, Pui CH, Santana VM, et al. Clinical features and treatment outcome for children with CD30+ large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 1994, 5: 895-898.
16. - Chott A, Kaserer K, Augustin I, et al. Ki-1 positive large cell lymphoma: a clinicopathologic study of 41 cases. *Am. J. Surg. Path.* 1990, 14: 439-448.
17. - Fischer P, Nacheva E, Mason DY. A Ki-1(CD30) positive human cell line(Karpas 299) established from a high grade non-Hodgkin's lymphoma, showing a 2,5 translocation and rearrangement of the T-cell receptor B-chain gene. *Blood* 1988, 72: 234-240.
18. - Bitter MA, Franklin WA, Larson RA. Morphology in Ki-1(CD30) positive non-Hodgkin's lymphoma is correlated with clinical features and the presence of a unique chromosomal abnormality, t(2,5)(p23;q35). *Am. J. Surg. Path.* 1990. 14: 305-316.
19. - Mason DY, Bastard C, Rimokh R, et al. CD-30 positive large cell lymphomas (Ki-1 lymphoma) are associated with a chromosomal translocation involving 5q35. *Br. J. Haematol.* 1990. 74: 161-168.
- 20.- Morgan R, Smith SD, Hecht BK, et al. Lack of involvement of the c-fms and N-myc genes by chromosomal translocation t(2,5)(p23;q35) common to malignancies with features of so-called malignant histiocytosis. *Blood* 1989, 73: 2155-2164.
21. - Carbona PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res.* 1971, 31:1860.
22. - Murphy SB: Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Semin. Oncol*, 1980, 7:332.
- 23.- Reiter A, Schrappe M, Tienmann M, et al. A successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large cell lymphoma of childhood. A prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive BFM Group Studies. *J. Clin. Oncol.* 1994. 12:899-908.
24. - Gordon BG, Weisenburger DD, Warkentin PI et al. Peripheral T-cell lymphoma in childhood and adolescence. A clinicopathologic study of 22 patients. *Cancer* 1993. 71:257-263.
- 25.- Massimino M, Gasparini M, Rottoli L, et al. Primary anaplastic large cell non Hodgkin lymphoma (ALC-NHL) in children. Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 9-12 June 1993, p63(abstract 85).
- 26.- Vecchi V, Burnelli R, Pileri S, et al. Anaplastic large cell lymphoma(ki-1+/CD30+) in childhood. *Med. Pediatr. Oncol.* 1993, 21:402-410.
- 27.- Brugieres L, Caillaud JM, Patte C, et al. Malignant histiocytosis: Therapeutic results in 27 children treated with a single polychemotherapy regimen. *Med. Pediatr. Oncol.* 1989, 17:193-196.

- 28.- Brugieres L, Patte C, Pacquement H, et al. Large cell anaplastic lymphoma in children: Therapeutic results in 75 patients treated with 3 consecutive polychemotherapy regimens. Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 9-12 June 1993, p.62(abstract 86).
29. - Pinkerton CR, Gerrard M. Large cell anaplastic lymphoma in children. Outcome using high-grade B-cell chemotherapy. Fifth International Conference on Malignant Lymphoma, Lugano, 9-12 June 1993, p.62(abstract 82).
- 30.- Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, Zaccaria A, Ronconi F, Cantonetti M, et al. Anaplastic large cell lymphoma Hodgkin's-like: a randomized trial of ABVD versus MACOP-B with and without radiation therapy. *Blood* 1998; 92(3):790-794.
- 31.- Brugieres L, Deley MC, Pacquement H, Meguerian-Bedoyan Z, et al. CD30(+) anaplastic large-cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutive studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 1998, 92(10):3591-3598.
32. - Williams DM, Hobson R, Imeson J, Gerrard M, et al. Anaplastic large cell lymphoma in childhood: analysis of 72 patients treated on the United Kingdom Children's Cancer Study Group chemotherapy regimens. *Br. J. Haematol.* 2002; 117(4):812-820.
- 33.- Seidemann K, Tiemann M, Schrappe M, et al. Short pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97(12):3699-3706.
34. - Link MP, Donaldson SS, Berard CW, et al. :Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N. Engl J Med* 322(17):1169-74. 1990.
35. - Meadows AT, Sposto R, Jenkin RD, et al.: Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-Hodgkin's lymphoma of children: a report from the Childrens Cancer Group. *J. Clin Oncol* 7(1):92-9, 1989.
36. - Patte C, Auperin A, Michon J, et al.: The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood* 97(11): 3370-9, 2001.
37. - Reiter A, Schrappe M, Tiermann M, et al.: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM90. *Blood* 94(10):3294-306, 1999.
38. - Hutchison RE, Berard CW, Shuster JJ, et al.: B-cell lineage confers a favorable outcome, among children and adolescents with large cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *J. Clin Oncol* 13(8): 2023-32, 1995.

39. - Lones MA, Perkins SL, Sposto R, et al.: Large-cell lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children's Cancer Group report. *J. Clin Oncol* 18(22):3845-53, 2000.
40. - Laver JH, Mahmoud H, Pick TE, et al.: Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leuk Lymphoma* 42(3):399-405, 2001.
41. - Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al.: Rituximab (anti CD-20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study. *Blood* 92(6): 1927-32, 1998.
42. - Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al.: Phase II study of Rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated intermediate or high grade non Hodgkin's lymphoma(NHL). *Blood* 94(10 pt 2): A-388, 89a, 1999.
43. - Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al.: CHOP chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B- cell lymphoma. *N Engl J Med* 346(4): 235-42, 2002.
44. - Massimino M, Gasparini M, Giardini R: Ki-1(CD30)anaplastic large cell lymphoma in children. *Ann Oncol* 6(9):915-20, 1995.
45. - Murphy,SB.: Pediatric lymphomas: recent advances and commentary on Ki-1 positive anaplastic large-cell lymphomas of childhood. *Ann Oncol* 5 (suppl 1):31-3, 1994.
- 46.- Brugieres L, Quartier P, Le Deley MC, et al. Relapses of childhood anaplastic large-cell lymphoma: treatment results in a series of 41 children: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Ann Oncol.* 2000; 11(1):53-58.
- 47.- Deconinck E, Lamy T, Foussard C, et al. Autologous stem cell transplantation for anaplastic large-cell lymphomas: results of a prospective trial. *Br. J. Haematol.* 2000, 109(4): 736-742.