



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
DE LABORATORIO Y EVENTOS DE MUERTE DE
LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA
NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :**

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

**DRA ELVIA YAROSLAB MAYORGA
CASTILLO**

TUTOR DE TESIS:

**DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO
MÉXICO, D.F., 2014**





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.

Dra. Rosaura Rosas Vargas

Directora de enseñanza

Dr. Manuel Enrique Flores Landero

Jefe del departamento de Pre y Posgrado

Dr. Roberto Rivera Luna

Profesor Titular del curso de Oncología Pediátrica

Dra. Liliana Velasco Hidalgo

Tutor de tesis

Dra. Rocío Cárdenas Cardós

Tutor de tesis

AGRADECIMIENTOS

"TODO TIENE SU TIEMPO, Y TODO LO QUE SE QUIERE DEBAJO DEL CIELO

TIENE SU HORA"

Ec 3:1

A ti Dios por ser la fuente de toda mi esperanza, mi vida tiene sentido al saberte cerca.

A mi Elvis que siempre ha sido la mayor fuente de inspiración, eres una guerrera y ser tu hija es un privilegio.

A mis abuelas, mi niñez la recuerdo siendo perfecta gracias a ustedes...

A Grisee y Aless, ser su hermana mayor ha sido un reto, espero estarlo haciendo bien.

A Rafa, Adriana, Rolando, Ranulfo y Regy... una segunda familia

A una extraordinaria asesora de Tesis! Dra. Lili mi admiración, respeto y cariño por la forma tan entusiasta de ayudarme en este proceso.

A mi Jefa de Servicio y Oncóloga de gran corazón, Dra. Rocío Cárdenas, sus enseñanzas y apoyo lo llevo muy presente

A mis maestros, Dr. Armando Martínez Ávalos y Dra. Marta Zapata, gracias por enseñarme el lado humano de la Oncología, por creer en mí y ayudarme a alcanzar una meta más

A mis amigas y compañeras de andanzas: Iris, Cyn, Merch, Naye, Lore y Dani... la residencia fue única por el simple hecho de tenerlas cerca

A mis pacientes... marcaron mi vida y los llevo siempre presentes, son mi aliciente para hacer esto, lo mejor posible...

Indice:

Antecedentes	1
Planteamiento del problema	10
Justificación	10
Pregunta de investigación	11
Objetivos	12
Material y métodos	12
Cronograma	18
Resultados	19
Discusión	21
Conclusiones	22
Anexo I	23
Anexo II	25
Bibliografía	27

ESTUDIO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

ANTECEDENTES

Los linfomas son neoplasias malignas que se originan a partir del tejido linforreticular; de origen clonal de células progenitoras de linfocitos T y B, que se caracterizan en la infancia por una evolución aguda a subaguda e invasión a la médula ósea.

Se reconocen dos grupos: Linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin (LNH). El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el 60% restante son los no Hodgkin (LNH).

La mayor parte de los LNH que se presentan en edad pediátrica se concentran en tres grandes grupos: linfoma de células pequeñas no hendidas (Burkitt), células grandes y linfoma linfoblástico. La supervivencia en general es de 65 a 90%. La piedra angular para el tratamiento de LNH es la terapéutica convencional con multiagentes de acuerdo a la variedad histológica y etapa clínica. ⁽¹⁾

En México es la tercera causa de cáncer en la población pediátrica, representa 10 a 12% de todos los cánceres en la niñez. La incidencia es 1.1 casos x 100.000. Algunos como el Burkitt son frecuentes en África septentrional, además de África este linfoma es mayor en países latinoamericanos, norte de África y medio oriente más que en EUA y Europa. Es 2 a 3 veces más común en hombres. La incidencia es mayor en los primeros dos decenios de la vida.

Los LNH se observan más entre los 5 y 10 años, representa 8 a 9% de todos los cánceres, solo el 3% tiene menos de 5 años. Los linfomas de Burkitt ocurren entre los 5 y 15 años; el linfoma linfoblástico presenta una incidencia constante en todos los grupos de edad. Los linfomas difusos de células grandes es una enfermedad de adolescentes entre 15 y 19 años.

La sintomatología puede ser muy variada y dependerá del subtipo histológico concreto, la rapidez de crecimiento del tumor, la localización inicial, la edad del paciente y sus circunstancias particulares. En más de dos tercios de los pacientes, el linfoma no Hodgkin se presenta como un ganglio aumentado de tamaño, palpable (linfadenopatía). No todo ganglio aumentado de tamaño y palpable es un linfoma.

Cerca de la mitad de los casos los pacientes con linfoma no Hodgkin presentan síntomas generales como fiebre, pérdida de peso o sudoración profusa y que no son explicables por otras causas. Cuando la fiebre es mayor de 38°, la pérdida de peso de más del 10%, se denominan **síntomas B** y van a ser factores pronósticos importantes.

Como en la mayoría del cáncer, la causa es desconocida; sin embargo existen factores que pueden predisponer un mayor riesgo de presentar linfomas como son:

Físicos: radiaciones ionizantes y atómicas que además de leucemias se han asociado con algunos linfomas no Hodgkin. El LNH de África ecuatorial es asociado con el clima, la lluvia excede 20 pulgadas anualmente, la temperatura promedio es 60°F durante los meses más fríos, regiones donde la malaria es endémica. ⁽²⁾

Biológicos: Principalmente agentes virales como el Virus de Epstein Barr que tiene una alta asociación con linfomas no Hodgkin especialmente el Linfoma de Burkitt endémico hasta 95% de los casos y 15% en la variedad esporádica o no endémica, y en menor grado con el linfoma de Hodgkin.

Inmunodeficiencias: presentan una alta relación con linfomas no Hodgkin especialmente el síndrome de Wiskott Aldrich, la Ataxia telangiectasia e inmunodeficiencias combinadas y adquiridas como el Síndrome de Inmunodeficiencia

adquirida (SIDA), también se ha asociado a inmunosupresión después de trasplantes de riñón y de corazón. Niños con S. Wiskott-Aldrich, agammaglobulinemia ligada a X, AT, inmunodeficiencia combinada severa y S. Chediak-Higashi son vulnerables, con un riesgo de 100 a 10.000 veces más.

Químicos: algunos fármacos como la difenilhidantoína que se ha asociado a hiperplasias linfoides y linfomas, y algunos agentes antineoplásicos especialmente del grupo de alquilantes.

Existen varios sistemas de clasificación histopatológica para los LNH, desde la de Rappaport, Lukes y Collins, Working Formulation hasta la actual que es la más aceptada a nivel internacional que es la clasificación de la Revised European-American Lymphoma (REAL) y que a su vez es la base del último consenso promovido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ⁽³⁾. (cuadro 1).

La OMS fundamenta su clasificación básicamente en el fenotipo (linaje B, T y NK); y en su diferenciación (células precursoras o maduras) (cuadro 2). ⁽⁴⁾ En niños y adolescentes se reconocen tres variedades histológicas relevantes de LNH: 1) LNH de células B maduro (Burkitt y linfoma o leucemia tipo Burkitt L3 FAB y el linfoma difuso de células grandes B, ocupan el 50%, 2) linfoma Linfoblástico (de células T y con menor frecuencia de células precursoras B ocupan un 30%; y 3) linfoma de células grandes anaplásico maduro (T o nulo) en el 20%.^(1,4).

Cuadro 1 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para Linfomas		
Subtipo de linfoma		Frecuencia
Precursor linfoide	LL cel T	15-20%
	LL cel B	3%
Cel B maduras	L Burkitt	35-40%
	L difuso cel grandes B	15-20%
	L primario mediastinal cel B	1-2%
	L folicular pediátrico	Raro
	L zona nodal marginal pediátrico	Raro
Cel T maduras	L anaplásico células grandes ALK+	15-20%
	L periférico cel T	Raro

Cuadro 2 Clasificación citogenética		
Tipo de Linfoma	Inmunofenotipo	Citogenética
Linfoma de Burkitt	Célula B madura CD19, CD20. CD22	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p11;q24) t(8;22)(q24;q11)
Linfoma B difuso de células grandes	Célula B	Bcl-2 i bcl-6 en el adulto
Linfoma linfoblástico, de célula To pre B	Célula pre T, CD7 Célula pre B, CD10 CD19, CD22, HLA-DR	t(1;14)(p34;q11) t(11;14)(p13;q11)
Linfoma anaplásico de células grandes	CD30 pos (Ki-1 pos) Célula T o nula Célula T	T(2,5)(p23;q35) NPM ALK

LINFOMA DE BURKITT.

Es un tumor de origen B y se caracteriza por la presencia de capas de célula de aspecto linfoide con un patrón monomorfo, generalmente hay presencia de macrófagos en el tumor dando la apariencia de “cielo estrellado”. En la médula ósea o sangre periférica encontramos las células clásicas tipo Burkitt que se caracterizan por tener un tamaño relativamente uniforme con citoplasma escaso o moderado intensamente basófilo, con presencia de vacuolas lipídicas bien definidas, núcleo redondo con cromatina abierta. ^(1,9)

Existe una relación entre Linfoma de Burkitt (LB) y el virus de Epstein- Barr (EBV), hay evidencia de que múltiples genomas virales que se han detectado en las células tumorales de pacientes con Linfoma de Burkitt, se han asociado en 50% de los casos en varias regiones del mundo; y en Africa Ecuatorial hasta en un 95%. El mecanismo por el cual el EBV contribuye a la patogenia del LB se desconoce, se han propuesto algunos mecanismos, como la posibilidad de que el EBV prevenga la apoptosis en las células que expresan el oncogen c-myc; otra propuesta es que el virus puede contribuir a una sobreexpresión sobre el c-myc; o simplemente colaborar a una proliferación de las células B, lo que incrementa la posibilidad de una transformación maligna. Magrath en un estudio prospectivo con 72 pacientes diagnosticados con Linfoma de Burkitt publicado en 1996 estableció la relación entre el virus de Epstein Barr, la sobreexpresión de c-myc y la respuesta a regímenes de quimioterapia de estos pacientes. ^(1,10)

El linfoma de Burkitt se origina de sitios extraganglionares (extranodales), en particular tejido linfoide gastrointestinal o vías aéreas superiores; masa abdominal de rápido crecimiento, un tumor en ileon terminal que produce intususcepción o el segundo sitio más común es cabeza y cuello se presenta como una masa en anillo de Waldeyer, o diseminación a ganglios cervicales con primarios en área tonsilar. Las células presentan traslocaciones que incluyen al cromosoma 8, t(8;14) en el 80%, t(2;8) en el 15%, t(8;22) en el 5%, produciendo alteraciones en c-myc con efectos en la proliferación y vías de apoptosis. ^(1,9)

LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B

El linfoma de células grandes B difuso (LCGBD) representa el 10 al 20% de los LNH en la edad pediátrica; se presenta con mayor frecuencia en la segunda década de la vida ^(2,6) la OMs no recomienda la subclasificación morfológica de l LCGBD (por ejemplo: inmunoblástico, centrofolicular) ⁽⁵⁾

Estos linfomas se pueden presentar como los LB aunque tienden a ser más localizados y con una frecuencia menor de infiltración a la médula ósea y SNC ^(12,13). El tumor es localmente invasivo, mediastino o pericardio, y se asocia a síndrome de vena cava superior; otros sitios de presentación son ganglios, retro peritoneo e infiltraciones óseas únicas o múltiples. Son células grandes con núcleo por lo menos del tamaño de un histiocito o dos veces el tamaño de un linfocito reactivo. El citoplasma es variable en apariencia y va de pálido a plasmocitoide o granular. ⁽¹⁾ El LCGBD casi nunca se asocia al virus de Epstein Barr, excepto cuando se presenta en un individuo con alguna inmunodeficiencia que puede ser hasta el 50% de los casos.

El linfoma de células B primario de mediastino es más común en adolescentes que en niños pequeños, se ha asociado con resultados pobres en relación a otros tipos de LCGBD. La mayoría de estos linfomas tienen un fentoipo germinal central de células B. se ha asociado con la t(14,18) en algunos casos, siendo más frecuente en los adultos que en los niños; la tasa de supervivencia a 5 años es de aproximadamente 90% · Seideman en un estudio prospectivo realizado de 1986 a 1999 analizó las características clínicas y la respuesta a tratamiento de 30 pacientes con diagnóstico de LCGBD en donde determinó la presencia predominante en adolescentes de dicho linfoma así como la respuesta y alta tasa de sobrevida con régimen de quimioterapia intensa. ⁽¹⁴⁾

LINFOMA LINFOBLASTICO.

El linfoma linfoblástico (LL) se origina de la transformación de las células inmaduras T o B. mas del 80% de todos los casos de este linfoma derivan de células T y el resto son extirpe B ^(1,8,15) Esta variedad de linfoma es indistinguible desde el punto de vista histológico y citológico de los linfoblastos de la leucemia aguda linfoblástica ⁽¹⁾ Woessmann y colaboradores en un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado entre 1996 a 2001 con 505 pacientes diagnosticados con Linfoma de células B maduro, compararon la respuesta de los pacientes al tratamiento con quimioterapia en régimen intenso como en el utilizado en Leucemia Linfoblástica, demostrando así la similitud de ambas patologías y su respuesta a tratamiento. ⁽¹⁶⁾

Los LL son difusos, carecen de estructura folicular. Células de gran tamaño con relación núcleo citoplasma 3:1 cromatina muy fina, múltiples nucléolos. Núcleo convoluto, vacuolas en el citoplasma. La cromatina nuclear se encuentra finamente presente, se refiere a apariencia polvosa. La mayoría se origina de células T que están sufriendo diferenciación en el timo. ^(8,17)

Los precursores de células T se originan en la medula ósea y emigran hacia el timo a través del sistema linfático, incluyendo medula ósea. Pueden presentarse como leucemias o linfomas, por lo general no se observan con infiltración masiva en medula ósea. Se presentan con hepato-esplenomegalia, infiltración renal y enfermedad retroperitoneal nodal. Cuando es de células B tiende a ser una enfermedad limitada a piel, hueso o nódulos linfoides. Con enfermedad microscópica en medula osea en la mayoría de los pacientes. ⁽¹⁷⁾

LINFOMA DE CELULAS GRANDES ANAPLÁSICO

El linfoma de células grandes anaplásico (LCGA) representa el 10% de los LNH. Puede expresar diferentes inmunofenotipos: de células T, B o nulo (células no T, células no B o expresión de antígeno de superficie NK) siendo el más común el de células T madura. La OMS clasifica estos linfomas como T periféricos⁽⁵⁾

LCGA es caracterizado por expresión de CD 30 y asociado a t (2;5), t (1;2), t (2;3), t (2;17), inv 2. El linfoma relacionado incluye el linfoma cutáneo LCGA y una categoría provisional de LCGA ALK negativo. La descripción es similar al células grandes neoplásicas con anaplasia y atipia citológica, células multinucleadas o en forma de herradura de caballo . La variedad más común es anaplásico o variante clásica LCGA alk + en más de 75% de los casos. La variante linfoblástica (10%) muy rara en niños y es caracterizada por numerosos histiocitos benignos grandes. La variante de células pequeñas (5-10%) es caracterizado por células pequeñas neoplásicas con células en sello dispersas la cual es asociada con estadios avanzados, con involucro de SNC. ^(1,19)

ALCL ALK + es CD 30 positivo, tiene expresión del antígeno epitelial de membrana que es patognomónico. La translocación típica (2;5) está en el 70 a 80% de los casos es seguido por una sobreexpresión inapropiada de células linfoides. Brugieres en un estudio prospectivo de 82 pacientes con diagnóstico de LCGA publicó las características clínicas así como su excelente respuesta a tratamiento intenso con quimioterapia. ⁽²⁰⁾

El Linfoma de células grandes anaplásico tipo cutáneo es difícil distinguirlo de una papulomatosis linfomatoidea que se caracteriza por ser crónica, recurrente con enfermedad en piel papulonodular o papulonecroticas que resuelven solas. Menores de 2 cms, con nódulos con hemorragia central, necrosis, costras, desaparecen espontáneamente en 3 a 8 semanas. Siendo el Linfoma con nódulos mayores de 2 cms, que pueden ser únicos o múltiples y están ulcerados, se distingue del ALCL, ya que no expresa ALK ni EMA.

ESTADIFICACION

En el Linfoma no Hodgkin de la infancia, el estadio o extensión de la enfermedad se determina generalmente por la clasificación de St Jude Children's Research Hospital. Esta clasificación se basa en el esquema de Ann Harbor para el linfoma de Hodgkin. La clasificación de St Jude se puede aplicar a todos los subtipos histológicos del linfoma no Hodgkin y separa a los pacientes con enfermedad limitada de los pacientes con enfermedad extensa.

Cuadro 3. Sistema de estadificación de St Jude Children's Research Hospital	
ESTADIO	DEFINICION
I	Tumor único (extraganglionar) o en una sola región anatómica (ganglionar) con exclusión de mediastino o abdomen.
II	Tumor único (extraganglionar) con afectación linfática en región de un mismo lado del diafragma o dos tumores de un mismo lado del diafragma. Tumor gastrointestinal con o sin metástasis.
III	De ambos lados del diafragma: a) dos tumores únicos extraganglionares. B) dos o más áreas ganglionares. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo). Enfermedad intraabdominal extensa Tumores paraespinales o epidurales independientemente de otros sitios.
IV	Cualquiera de las presentaciones previas con infiltración inicial a SNC o MO, o ambos.

LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO

El linfoma óseo primario fue descrito por primera vez en 1928 por Oberling, sin embargo fue hasta la primera serie de casos en adultos realizado por Parker y Jackson en 1939 que se tiene una descripción de sus características clínicas e histopatológicas. Se trata de un tumor infrecuente, más aún en la edad pediátrica, con mayor incidencia en la adolescencia temprana y leve predilección por el sexo masculino. Representa el 3% de todos los tumores óseos primarios, menos del 2% de todos los linfomas en adultos, entre el 6% de los linfomas no Hodgkin en los niños y entre el 5% de los linfomas no Hodgkin extraganglionares. ⁽³⁰⁾

La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 30 años (92%) siendo el 56% en mayores de 60 años. Sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, siendo el dolor óseo que no mejora con el descanso el síntoma clínico más frecuente; otros signos y síntomas que pueden presentarse en el momento del diagnóstico son: masa palpable (50%) de los casos, sudoración, fracturas patológicas, compresión medular y síntomas B (fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna). ⁽²⁹⁾

La poca especificidad de los síntomas puede conllevar un retraso significativo en el diagnóstico. La afectación puede ser uni o multifocal con predilección por el esqueleto axial. Los huesos afectados con más frecuencia es fémur, tibia, pelvis y columna vertebral. ⁽³⁰⁾

Anatomopatológicamente, la mayoría de los casos son linfomas difusos de célula grande B, de forma infrecuente puede presentarse como linfomas indolentes y subtipos muy agresivos como el linfoma de Burkitt y el linfoma linfoblástico. La inmunohistoquímica, es de gran apoyo diagnóstico, incluyendo un amplio panel de marcadores que deben ser analizados cautelosamente. Otro método para apoyar el diagnóstico es realizar estudios de citogenética convencional, que pueden identificar traslocaciones específicas de los diferentes tumores. ⁽³¹⁾

El diagnóstico del linfoma óseo primario requiere un alto grado de sospecha clínica. La evaluación de un paciente en el que se sospeche esta patología debe incluir una historia clínica completa y una exploración física minuciosa, haciendo hincapié en la identificación de todas las localizaciones afectas y la presencia de síntomas constitucionales.

Las pruebas complementarias pueden revelar anemia, trombocitosis, hipercalcemia, aumento de Lactato Deshidrogenasa y velocidad de sedimentación. Las pruebas de imagen deben incluir radiografías simples, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear. Las radiografías simples muestran lesiones óseas mal definidas de predominio metafisiario, con patrón lítico que se expanden y comprometen la cortical. Pueden aparecer calcificaciones e ir acompañadas de reacción perióstica de tipo esclerótica. La TAC permite definir mejor la lesión de forma global, así como establecer el compromiso cortical, medular, vascular y nervioso. La RMN caracteriza adecuadamente las lesiones con imágenes hipointensas en T1 e hiperintensas en T2. Otras pruebas de imagen de utilidad en el estudio de extensión de la enfermedad son la gammagrafía ósea(2) y la tomografía por emisión de positrones (PET) con Fluorodeoxiglucosa (FDG), siendo ésta una modalidad cada vez más utilizada para la estadificación y evaluación de la respuesta terapéutica de los linfomas primarios. Los pacientes afectados de linfoma óseo primario deben ser estadificados de la misma forma que los linfomas no-Hodgkin. El sistema de estadije más usado en esta patología en la infancia es la clasificación de Murphy modificada para niños, la cual se basa en la clasificación de Ann Arbor y es aplicable tanto a los linfomas linfoblásticos como a los de tipo Burkitt.. (33)

Clasificación de Murphy modificada para linfomas óseos:

Estadio I: Afectación ósea única = enfermedad localizada.

Estadio II: Afectación ósea única con compromiso de los ganglios linfáticos regionales.

Estadio III: Afectación ósea múltiple sin compromiso de médula ósea ni ganglios linfáticos.

Estadio IV: Enfermedad metastática con afectación de médula ósea.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el sarcoma de Ewing, linfomas con afectación ósea, histiocitosis de células de Langerhans, neuroepiteliomas, neuroblastomas, sarcomas de tejidos blandos y osteomielitis. En todos estos tumores, la presentación clínica y radiológica pueden ser indistinguibles, teniendo un papel determinante la inmunohistoquímica. (32)

El linfoma No Hodgkin óseo primario es una enfermedad sistémica, por lo que el tratamiento local no es suficiente aunque se trate de una enfermedad localizada. La utilización de regímenes de poliquimioterapia en estos pacientes ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Varias series han demostrado una excelente supervivencia en los pacientes tratados con poliquimioterapia sola o quimioterapia combinada con radioterapia local. A pesar de no contar con un protocolo de manejo específico, debido a la agresividad del Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B es manejado como una leucemia linfocítica aguda de alto riesgo o de células T, según la literatura y la recomendación de expertos, se utiliza el protocolo alemán BFM 90. (33)

TRATAMIENTO.

Se han logrado grandes avances en el tratamiento de los LNH en niños y adolescentes. Con los protocolos actuales de tratamiento, los principales grupos colaborativos en el mundo reportan una supervivencia aproximada del 90%. (13) La principal razón que ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes son las estrategias de tratamiento diseñadas de acuerdo al riesgo de la enfermedad y al estadio (avanzado o localizado); aunado al inmunofenotipo y a la gran disposición de fármacos con los que se cuenta para tratar esta enfermedad. En la actualidad se considera que el factor más importante para la supervivencia es el tratamiento inicial y la respuesta del tumor al mismo. Los otros factores que incluyen factores biológicos y clínicos son indispensables para seleccionar la mejor estrategia de tratamiento. (14,15) Como lo demostró por la Sociedad Francesa de Pediatría Oncológica en varios estudios, el más reconocido (LM89) donde se reportan supervivencias mayores al 92% para estadios I/II y de hasta el 70% en estadios III/IV, esto publicado en 1991 por Patte y colaboradores en un estudio multicéntrico, aleatorizado con 217 pacientes (20)

Los linfomas en general son tumores altamente quimiosensibles y responden bien a esquemas específicos. La supervivencia es superior al 90%. Se considera al tratamiento como el factor pronóstico más importante.

LNH de bajo riesgo (enfermedad localizada).

Representa 20-30% de los casos, con excelente pronóstico, supervivencia mayor al 90%. Reciben QT en combinación con corticoesteroides, ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina (CHOP, COPAD). En la década de los 80's muchos estudios para LNH localizado estadios I y II, independientemente de la histología, mostraron excelentes resultados utilizando esquemas de quimioterapia (QT) de moderada intensidad. Link y colaboradores en 1997 publicaron un estudio de 340 pacientes menores de 21 años, donde demostraron la eficacia de estos regímenes en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad. ⁽¹⁵⁾

Los Linfomas de células grandes representan un grupo controvertido en lo que se refiere al tratamiento, sin embargo, la mayoría de los grupos internacionales aceptan que su manejo debe ser como un linfoma B. La supervivencia es alrededor del 95%.

Dentro de los estudios que tienen mejores resultados está el del Pediatric Oncology Group (POG), este grupo establece varias recomendaciones para el manejo de pacientes con LNH localizado etapas I y II y que han sido adoptadas por varios grupos de estudio para este tumor en el mundo, siendo estas conclusiones: ⁽¹⁶⁾

- 1) la radioterapia puede omitirse en forma segura
- 2) la utilización de QT de moderada intensidad con 4 drogas es suficiente para controlar la enfermedad,
- 3) la duración del tratamiento con QT no debe ser mayor a 6 meses,
- 4) La QT al SNC (intratecal) está indicada exclusivamente para pacientes con primarios en la región de cabeza y cuello.

Para el LNH anaplásico de células grandes en etapas tempranas I y II los esquemas de tratamiento que se recomiendan son los que se utilizan para LNH de células B. En un estudio del POG utilizando quimioterapia combinada con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP), la SLE para estos pacientes fue de 88%. El linfoma linfoblástico que se presenta en 10 a 15%, como enfermedad limitada o extensa, requiere QT de mantenimiento o sostén (6-mercaptopurina y MTX).⁽¹⁶⁾

LNH de alto riesgo (enfermedad de estadios avanzados)

Los pacientes en este grupo tienen un rango amplio de tamaño tumoral, y por lo tanto, pueden tener pronósticos diversos.

Los linfomas de células grandes B difuso tienen una tasa de supervivencia a largo plazo muy alta de 80-90%. ^(13,17,18) Se ha demostrado que la mejor opción de tratamiento es con quimioterapia intensa y de corta duración. ^(1,8,19) La intensidad del tratamiento se establece de acuerdo a la extensión y riesgo de la enfermedad; todos los pacientes considerados en el grupo de alto riesgo (etapas III-IV del St. Jude y R2- R4 del BFM) generalmente presentan enfermedad voluminosa desde el diagnóstico, lo que condiciona que presenten complicaciones como el síndrome de lisis tumoral agudo (SLT) desde que se inicia el tratamiento. La mayoría de los grupos colaborativos con mejores resultados de tratamiento para este grupo de linfomas han incluido una pre-fase de cito-reducción, que permite una disminución gradual del tumor lo que reduce la posibilidad de una lisis tumoral masiva que ponga en riesgo la vida del paciente. ^(1,8)

Cairo en 2007 publicó un estudio multicéntrico controlado con 235 pacientes con enfermedad de alto riesgo (estadios avanzados) mostrando la importancia de tratamiento con quimioterapia intensa para estos pacientes.

Los regímenes actuales de tratamiento para LNH células B son básicamente los de dos grandes grupos:

1) El de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (SFOP) y 2) el del grupo Alemán- Austriaco- Suizo BFM; más recientemente se creó el grupo internacional para el tratamiento de LNH células B, que está formado por Francia-Norteamérica- Reino Unido y otros países europeos que constituyen el grupo FAB, los últimos reportes de este grupo han mostrado una tasa de supervivencia de 99% para LNH células B localizado utilizando solo 2 ciclos de quimioterapia. ⁽¹³⁾
¹⁴⁾ El grupo BFM define al grupo de riesgo en base a lo avanzado de la enfermedad y al nivel de DHL ⁽¹⁴⁾.

El estudio más reciente de este grupo (BFM) reportó el papel fundamental que tiene el metotrexate en el tratamiento de los LNH-B y la importancia de definir la dosis para los estadios avanzados y localizados; concluyendo para pacientes con enfermedad localizada, que la dosis de metotrexate de 1g/m² en infusión de 4 horas fue menos tóxica y no menos efectiva que cuando se utilizan dosis de 5g/m² en infusión de 24 horas; sin embargo para pacientes con enfermedad avanzada la dosis estándar de 5g/m² fue significativamente mejor cuando se utilizó en infusiones cortas, con menor toxicidad que cuando se utilizó la misma dosis en infusiones prolongadas (24 h vs 4 h). ⁽¹⁸⁾

Esta conclusión puede ser importante sobre todo en países en desarrollo, debido al menor riesgo de toxicidad mortal. El protocolo BFM-95 reportó una SLE >95% para estadios de R1 y R2 y para grupos de riesgo alto 3 y 4 93%; los pacientes con peor pronóstico fueron los que tenían enfermedad primaria en mediastino con una SLE a 3 años de 50% y los que tenían enfermedad en el SNC la SLE fue de 70% ⁽¹⁷⁾

El protocolo francés LMB-89 ⁽²⁰⁾ para el tratamiento de los linfomas de células B también ha reportado resultados muy exitosos, y se ha convertido en la piedra angular para el diseño de otros protocolos; el fundamento se establece en un tratamiento intensivo con altas dosis, una duración corta de 5 a 8 meses con intervalos de frecuencia reducidos, la terapia al SNC es obligatoria, los pacientes con enfermedad al SNC y en grupos de riesgo alto tienen que recibir tratamientos muy intensos. Es necesario reconocer que un pequeño número de pacientes con enfermedad avanzada pueden curarse utilizando tratamientos de baja y moderada intensidad y tienen la oportunidad de lograr tasas de supervivencia excelentes. ⁽¹⁾

Linfoma no Hodgkin anaplásico de células grandes

Este grupo de linfomas ocupa el 15% de los LNH del niño y adolescente, incluye tumores con inmunofenotipo T, B ó Nulo. Son pocos los estudios reportados por grupos cooperativos pediátricos diseñados fundamentalmente en la co-expresión de marcadores como CD30, antígeno epitelial de membrana y el inmunofenotipo T o nulo. Hay que enfatizar que los resultados de tratamiento reportados para estos linfomas son inferiores al que se tiene para los LNH de células B, independientemente de las estrategias de tratamiento que se sigan, la posibilidad de supervivencia es de aproximadamente 60 a 80% ^(15,25-27)

Actualmente el tratamiento más utilizado son los protocolos de tratamiento para linfomas de células B o estudios modificados para leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo de células T. ⁽²⁸⁾

El grupo BFM utiliza 6 cursos de quimioterapia intensa para estadios avanzados Etapas III y IV, que incluye dosis moderada o alta de metotrexate, dexametasona, ifosfamida, ciclofosfamida, etopósido, citarabina, doxorubicina y QT intratecal; la supervivencia reportada fue de 73 % ⁽²⁸⁾

En los estudios del POG se demostró en su protocolo POG 9317 que no hay mayor beneficio cuando se administran dosis altas de metotrexate y citarabina además de 52 semanas de quimioterapia cíclica ⁽²⁶⁾. La Sociedad Italiana de Hemato-Oncología (AEIOP), utilizó un protocolo para leucemia aguda linfoblástica durante 24 meses y reportó una SLE de 65% ⁽²⁷⁾.

La sociedad francesa de Oncología utilizó un protocolo basado en el tratamiento de LNH de células B que consistía en 2 ciclos de COPADAM (metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina vincristina y prednisona) seguido de 5 a 7 cursos de terapia de mantenimiento, 95% de estos pacientes tuvieron respuesta completa y 21 de 82 pacientes tuvieron efectos adversos ⁽²⁵⁾

FACTORES PRONÓSTICOS

Es difícil identificar los factores pronósticos para pacientes con LNH células grandes anaplásico debido a la gran diferencia de tratamientos que se pueden utilizar. En un estudio reciente del Intergupo Europeo que incluyó a 225 pacientes que fueron tratados en forma comparable, encontraron que la presentación en mediastino, piel y vísceras fueron los factores más importantes para la sobrevida. ⁽²⁹⁾

Los factores de peor pronóstico para LNH de células B incluye: niveles altos de DHL, enfermedad con primario mediastinal, enfermedad al SNC al inicio, respuesta subóptima a la prefase de citorreducción y edad mayor de 15 años que es más frecuente para pacientes con LNH de células grandes B difuso. ^(13,14,17,18,21)

Hay evidencia de que algunos trastornos citogenéticos distintos a los re-arreglos del *c-myc* están asociados con un pobre pronóstico. ⁽²²⁾ La enfermedad testicular al diagnóstico no tiene implicación de mal pronóstico ⁽²³⁾. El tratamiento para pacientes con LNH de células grandes B debe ser similar al que se utiliza para el linfoma de Burkitt.

La mayoría de los estudios en pacientes adultos reportan que la combinación de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) en combinación con rituximab es el tratamiento de elección para este tipo de linfoma, sin embargo esto no ha sido lo suficientemente probado en niños ⁽²⁴⁾. El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano CD 20+ específico, la mayoría de los LNH de células B en niños expresan CD 20+. Actualmente el Children's Oncology Group (COG) está tratando de probar su efectividad en niños utilizando quimioterapia intensa basada en el protocolo francés LMB-89, aun sin resultados concluyentes ⁽²⁴⁾.

Cuadro 4. Supervivencia

REAL	ESTADIO	REGIMEN	SLE (%)	SG (%)
Células grandes B	I,II, ó localizado	CHOP, COPAD, COPADM	90 – 95	95
Células grandes anaplásico	I,II ó localizado	CHOP, BFM 90	90	95
Células grandes B	III, IV ó avanzado	APO, LMB 89, SFOP	70-80	80
Células grandes anaplásico	III, IV ó avanzado	APO, NHL, BFM 90	70	73

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Linfomas son un grupo heterogéneo de enfermedades del sistema linforeticoendotelial, que ocupan el 3er lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica, representando aproximadamente el 10% de todos los tipos de cáncer.

En México, ocupa el cuarto lugar en frecuencia. El 40% de los linfomas son de tipo Hodgkin y el restante de tipo no Hodgkin. El linfoma primario de hueso representa 5% de los Linfomas No Hodgkin en la edad pediátrica.

Pueden originarse en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, generalmente en el área de la cabeza y cuello; se caracteriza por la presencia de adenopatías indoloras en la región cervical, en abdomen y mediastino; presentan un crecimiento similar a los Linfomas de Hodgkin y rara vez se encuentran diseminados a médula ósea y SNC.

Puede afectar la piel, hueso y tejidos blandos. Dependiendo del estadio de enfermedad dependerá el tratamiento propuesto (régimen CHOP, COP, COpadm, BFM 90) alcanzando tasas de supervivencia hasta del 95% en un estadio localizado (E I, II), mientras que en estadios avanzado o diseminado (E III-IV) se alcanzan tasas de 80 a 90%.

Debido a que los linfomas primarios de hueso son tumores poco frecuentes en la edad pediátrica, representan entre el 3 a 5% de todos los tumores óseos primarios, su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica y el apoyo con diferentes pruebas complementarias para poder establecer el diagnóstico adecuado y así brindar un manejo integral. Por ser una enfermedad infrecuente, los casos descritos en la literatura son escasos, por lo que es necesaria la realización de estudios adicionales, para conocer más sobre la historia natural de la enfermedad, sus características clínicas, factores pronósticos y tratamiento específico.

JUSTIFICACION

El linfoma primario de hueso es un tumor infrecuente, más aún en la edad pediátrica, con mayor incidencia en la adolescencia temprana y leve predilección por el sexo masculino.

Representa el 5% de todos los tumores óseos primarios, menos del 2% de todos los linfomas en adultos, y entre el 3 a 5% de todos los linfomas no Hodgkin extraganglionares.

La mayoría de los casos se diagnostican en pacientes mayores de 30 años, sus manifestaciones clínicas son inespecíficas, siendo el dolor óseo que no mejora con el descanso el síntoma clínico más frecuente, además de masa palpable, fracturas en sitio patológico, compresión medular y síntomas B. La poca especificidad de los síntomas puede conllevar a un retraso significativo en el diagnóstico, esto, aunado a los pocos casos descritos en la literatura, hacen necesario su estudio, a fin de conocer más acerca de la historia natural de la enfermedad, características clínicas, factores pronósticos y tratamiento específico.

El conocer cuáles son las características clínicas, de laboratorio, complicaciones y eventos de muerte, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir el número de internamientos, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

PREGUNTAS DE INVESTIGACION

1. ¿Cuáles son las características clínicas más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014?
2. ¿Cuáles son las características de los estudios de laboratorio más frecuentes al diagnóstico de los pacientes con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014?.
3. ¿Cuál es la histología más frecuente de los pacientes con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014?
4. ¿Cuál es la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre enero de 2007 a enero del 2014?

HIPOTESIS

1. Las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: aumento de volumen en 60%, dolor en 80%, adenopatías en 30%, síntomas B 60%.
2. Las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con Linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: deshidrogenasa láctica mayor a 300mg/dl, hemoglobina menor a 10g/dl, plaquetas menor a 100000/uL.
3. La histología más frecuente de los pacientes con Linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría serán: Linfoma Difuso de Células Grandes B 70% y Linfoma Linfoblástico 30%.
4. La frecuencia de muertes de pacientes con Linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría será menor del 20%

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

5. Conocer las características clínicas, de laboratorio e histología más frecuentes de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.
6. Analizar la frecuencia de muertes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.
2. Describir las características de laboratorio más frecuentes al diagnóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

3. Describir la histología más frecuente en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Conocer los esquemas de tratamiento más frecuentes aplicados a los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN OBJETIVO:

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin atendidos en el servicio de Oncología de un hospital de 3er nivel de atención en México.

POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin primario de hueso, tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014,

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Linfoma no Hodgkin primario de hueso, corroborado por un patólogo en el Instituto Nacional de Pediatría.
3. Expedientes de pacientes que hayan acudido al servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.
4. Expedientes de pacientes sin tratamiento con quimioterapia previo al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría.
5. Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínicas (aumento de volumen, dolor, adenomegalias, síntomas B); de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica); biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (Tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen), registros de internamientos a través de notas por un médico especialista.
6. Expedientes de pacientes que hayan recibido curso completo de tratamiento con quimioterapia en el Instituto Nacional de Pediatría

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con Linfoma No Hodgkin primarios de piel

2. Expedientes de pacientes con Linfoma No Hodgkin con involucro secundario a hueso
3. Diagnóstico histopatológico de Osteosarcoma, Sarcoma de Ewing, Leucemia Aguda Linfoblástica, Osteomielitis.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Dependientes:

Características clínicas

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Adenomegalia	Aumento de tamaño de ganglios linfáticos mayor a 1cm.	Cualitativa nominal dicotómica	Exploración física de cuello, axilas, ingles, región poplítea, realizada por médico oncólogo estandarizado, con medición mayor a 1cm.	Ausente/Presente
Síntomas B	Síntomas asociados a la liberación de citocinas, con valor pronóstico; presentes en linfomas.	Cualitativa nominal dicotómica	Fiebre >38 inexplicable. Pérdida de peso mayor a 10% en un tiempo de 6 meses. Diaforesis nocturna. Requiere 1 ó más Fuente: Organización Mundial de la Salud	Ausente/Presente
Temperatura	Cuantificación de la actividad molecular de la materia	Cuantitativa continua	Termómetro digital marca termex.	Grados centígrados
Peso	Fuerza con la cual un cuerpo actúa sobre un punto de apoyo, a causa de la atracción de este cuerpo por la fuerza de la gravedad.	Cuantitativa Continua	Báscula mecánica, marca SECA.	Kg
Diaforesis Nocturna	Sudoración profusa, resultado de una enfermedad subyacente por producción de citocinas.	Cualitativa nominal dicotómica	Interrogatorio dirigido al paciente o familiar en donde refiere: - Mojar la ropa al dormir. - Mojar las sábanas al dormir. Requiere 1 ó más. Fuente: Organización Mundial de la Salud	Ausente / Presente

Características de Laboratorio:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES				
Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, de color rojo característico, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos.	Cuantitativa continua	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	gr/dl
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 µm de diámetro, ¹ derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos.	Cuantitativa discreta	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL.	/Ul

Deshidrogenasa láctica	Enzima que cataliza la conversión del piruvato a lactato y viceversa.	Cuantitativa discreta	Química sanguínea realizada en aparato automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	mg/dl
-------------------------------	---	-----------------------	---	-------

Complicaciones:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Fiebre	Aumento en la temperatura corporal por encima de 38° centígrados	Cualitativa nominal dicotómica	Termómetro digital, marca termex. Medición mayor de 38° centígrados.	Ausente / Presente
Neutropenia	Cuenta de neutrófilos disminuidos.	Cualitativa ordinal	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL. Reportando una cuenta de: I 1500-2000 neutrófilos II 1000-1500 neutrófilos III 500-1000 neutrófilos IV <500 neutrófilos Fuente: Organización mundial de la salud.	Grado I II III IV
Anemia	Recuento bajo de eritrocitos y un nivel de hemoglobina menor de lo normal.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando valor de hemoglobina <10gr/dl. Fuente: Organización mundial de la salud.	Ausente / Presente
Plaquetopenia	Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en el torrente sanguíneo por debajo de los niveles normales.	Cualitativa nominal dicotómica	Biometría hemática realizada en aparato automatizado, modelo 750, marca Beckman Coulter con toma de muestra de 150 uL, reportando cuenta de plaquetas <100 000. Fuente: Organización mundial de la salud	Ausente / Presente

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica	Certificado de defunción	Presente/ Ausente
---------------	--	--------------------------------	--------------------------	-------------------

Independientes:

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Historia clínica	Masculino / femenino
Edad	Tiempo transcurrido a	Cuantitativa	Calendario	Meses

	partir del nacimiento de un individuo	discreta		
Quimioterapia	Fármacos empleados en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas.	Cualitativa nominal poltómica	1. Protocolo Nacional (Anexo II) 2. Protocolo con dosis reducidas de metotrexate. (Anexo II)	1.San Judas XIIIb 2.BFM 3. Protocolo Nacional 4. Protocolo con dosis reducidas de metotrexate.
Supervivencia libre de evento	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la fecha de recaída. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Supervivencia global	Periodo transcurrido en meses desde el diagnóstico hasta la última cita o muerte. Con un seguimiento de 5 años.	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

- Se solicitarán expedientes de los pacientes con diagnóstico de Linfoma de no Hodgkin primario de hueso, atendidos en el servicio de oncología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin primario de hueso.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (edad, sexo, diagnóstico histopatológico, características clínicas (aumento de volumen, dolor, adenomegalias, síntomas B); de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica); biopsia de médula ósea, líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos; estudios de imagen (tomografía simple y contrastada de cuello, mediastino y abdomen); esquema de quimioterapia empleado; evaluación de tratamiento (síntomas B, adenomegalias, deshidrogenasa láctica, tomografía de cuello, mediastino, abdomen biopsias de médula ósea, líquido cefalorraquídeo); recaída, eventos de muerte. (anexo 1).
- Se creará una base de datos en base a la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis posterior con el programa estadístico STATA versión 11.

RECURSOS:

MATERIALES:

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de estudio histopatológico e inmunohistoquímico
- Reporte de estudios de imagen

HUMANOS:

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico, recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como la búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo y marco teórico y seguimiento del estudio.

- Asesor metodológico: Es el responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, la redacción de éste, así como apoyar en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

FINANCIAMIENTO:

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al INP, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales al Instituto Nacional de Pediatría.

CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

CALCULO DE LA MUESTRA

Dada la baja frecuencia de esta patología y que corresponde al 5% de los casos de Linfoma No Hodgkin, el tamaño de la muestra será a conveniencia y se incluirán todos los pacientes que se hayan registrado en el Instituto Nacional de pediatría de enero de 2007 a enero del 2014, fechas desde donde se mantiene el Registro Nacional para Seguro Popular y la administración de esquemas de tratamiento especificados en los Protocolos de Tratamiento Nacional.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. (Edad, peso, hemoglobina, plaquetas, DHL, temperatura); mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones (sexo, aumento de volumen, dolor, adenomegalias, síntomas B, respuesta al tratamiento, CD19, CD20, CD22, CD79a, CD30, ALK).

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace a través de frecuencias de características clínicas más frecuentes, alteraciones en los estudios de laboratorio (hemoglobina, DHL y plaquetas) y número de muertes con la finalidad de analizar el comportamiento de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

Se analizará la frecuencia de muerte y el tiempo en que se presentó dicho evento en los pacientes.

ASPECTOS ETICOS:

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BPC) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad.

Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Revisión de este protocolo por el comité de investigación del Instituto Nacional de Pediatría.

2. Se archivará la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años..
3. Se pondrá a disposición del Comité de Ética, de Investigación, y del Jefe de Servicio toda la información obtenida en este estudio
4. Asegura la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES					
Diseño metodológico del estudio	<i>Febrero – Marzo 2014</i>				
Revisión por comité de investigación y comité de ética		<i>Abril 2014</i>			
Recolección de datos			<i>Mayo 2014</i>		
Análisis de resultados				<i>Mayo 2014</i>	
Publicación de resultados					<i>Junio 2014</i>

RESULTADOS

Se registraron 5 pacientes con Linfoma No Hodgkin primario de hueso atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2007 a enero del 2014, con una distribución hombre – mujer de 4:1. La edad promedio de presentación fue de 5.6 años, con un intervalo de 3-17 años.

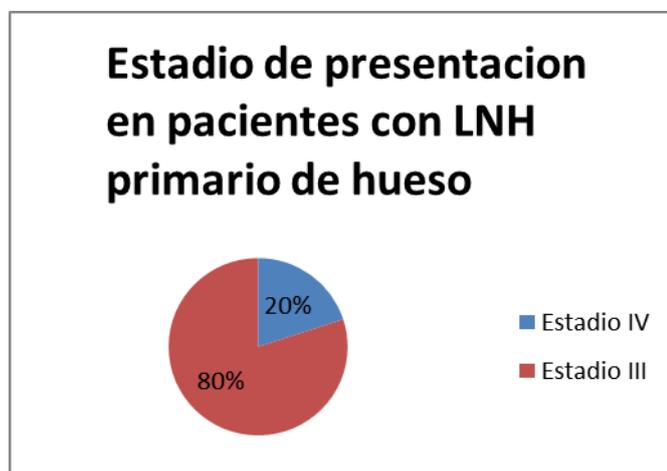
La característica clínica principal fue el dolor en el 100% de los pacientes, el cual se manifestó como intenso, claudicante, incapacitante y de difícil manejo con analgésicos y la segunda forma de presentación en el 80% de los casos fue con aumento de volumen en el sitio afectado, de rápida progresión, con presencia de red venosa colateral y sin cambios de coloración. 80% de los pacientes presentó fractura en sitio patológico.

Los síntomas B no se presentaron de forma completa, sólo uno de ellos presentó fiebre como signo principal de afección. 60% de los pacientes presentaron crecimiento ganglionar regional, 20% presentaron adenomegalias en dos regiones anatómicas.

Tabla 1. Manifestaciones Clínicas de los Pacientes con Linfoma No Hodgkin Primario de Hueso	
Manifestación	n (%)
Dolor	5 (100%)
Aumento de Volumen	4 (80%)
Fractura Patológica	4 (80%)
Síntomas B	1 (20%)
Adenomegalias	3 (60%)

El principal sitio anatómico de afección primaria fue el fémur en el 60% de los casos, 20% en la escapula y 20% ambos fémures y cráneo. Solo un paciente presentó afectación multifocal.

Al momento del diagnóstico, 20% de los pacientes se presentó en estadio IV (afección de SNC y MO) y 80% en estadio III. (Gráfico 1)



En 2 (40%) de los pacientes se presentó inmunofenotipo T y 3 pacientes (60%) inmunofenotipo B. Los tipos histológicos que se presentaron fueron: 20% difuso de células grandes B, 20% Linfoma Linfoblástico pre B, 20% Linfoma de células grandes T, 20% Linfoma Linfoblástico T y 20% Linfoma No Hodgkin de inmunofenotipo B.

Solo 1 paciente 20% presentó afección en la biometría hemática, que se manifestó como anemia con una hemoglobina de 10mg/dl. No se encontraron alteraciones en los niveles de deshidrogenasa láctica o de fosfatasa alcalina. Los estudios de imagen mayormente utilizados fueron la resonancia magnética y PET CT, observando en el 100% la presencia de lesiones líticas.

En nuestra serie 3 de los pacientes fueron tratados con Protocolo Nacional para linfomas B, 20% con protocolo BFM 90 para células T, 20% con protocolo San Judas XIIIb.

Todos los pacientes entraron en remisión desde el primer ciclo de quimioterapia. 20% presentaron recaída y 20% progresión de la enfermedad.

El paciente con inmunofenotipo T es quien presentó recaída a ganglios y abdomen. La principal complicación de la quimioterapia fue neutropenia y fiebre, en general, la quimioterapia fue bien tolerada por todos los pacientes.

La supervivencia global fue de 100%.

Tabla 2. Pacientes con Linfoma No Hodgkin primario de hueso							
Paciente	Edad al diagnóstico (años)	Sexo	Histología	Tratamiento	Evolución	Estado Actual	
1	3	M	Linfoblástico Pre B	BFM	Remisión	Vivo	
2	17	M	Difuso células grandes B	P nacional	Progresión	Vivo	
3	5	F	Linfoblástico T	San Judas XIIIb	Recaída ganglionar	Vivo	
4	11	M	Inmunofenotipo B	P nacional	Remisión	Vivo	
5	9	M	Difuso Células grandes T	P nacional	Remisión	Vivo	

DISCUSION

El Linfoma No Hodgkin primario de hueso es una forma de presentación rara de los Linfomas No Hodgkin en pediatría; representan del 2 al 3% de todos los tumores primarios de hueso y menos del 1% de los Linfomas No Hodgkin.

La edad de presentación es principalmente en la cuarta a quinta década de la vida, siendo rara en niños. En nuestra serie encontramos que la mediana de edad de 5.6 años. Una serie pediátrica publicada por Glotzbecker et al, donde incluyeron 15 pacientes, la mediana de edad fue de 11.6 años con predominio en el sexo masculino similar a lo encontrado en nuestro estudio.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el dolor y aumento de volumen. La mayoría de los pacientes (80%) presentó con lesión única, similar a lo reportado en la literatura donde se ha observado lesiones únicas en el 60% de los casos. Sin embargo su presentación clínica es inespecífica, y se requiere un alto nivel de sospecha para realizar el diagnóstico, ya que en la mayoría de los casos el diagnóstico se hace en estadios tardíos (III y IV), en nuestros pacientes en el 100% de los casos fueron estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico.

A nivel internacional se reporta que la mayoría de los casos son de inmunofenotipo B y que los T son extremadamente raros, sin embargo nosotros encontramos que el 40% de nuestros pacientes tuvieron inmunofenotipo T. Así mismo en un estudio realizado por Borst et al se ha reportado que la histología más frecuente es el Linfoma Difuso de Células Grandes B, sin embargo nosotros encontramos esta histología solo en el 20% de los casos.

Todos los pacientes de nuestra serie recibieron tratamiento a base de quimioterapia, obteniendo respuesta completa de la enfermedad. Ninguno requirió tratamiento con radioterapia o cirugía radical. La mayoría de los estudios han reportado una supervivencia global a 5 años mayor del 90%, cuando los pacientes son tratados a base de esquemas de quimioterapia de acuerdo a la variedad histológica. En nuestros pacientes solo aquellos con inmunofenotipo T presentaron progresión de la enfermedad o recaída, sin embargo la supervivencia global fue de 100%, a dos años, aun se requiere mayor seguimiento de estos pacientes para poder establecer el pronóstico de ellos.

Las manifestaciones clínicas y la evolución de los pacientes tratados en nuestra institución fueron similares a lo reportado de manera internacional, sin embargo pudimos observar un diagnóstico a una edad más temprana. Dado que es una entidad poco frecuente se debe tener un alto índice de sospecha para realizar el diagnóstico de manera temprana.

Conocer el curso clínico, las manifestaciones clínicas y el pronóstico de estos pacientes, nos ayudara a Implementar medidas que favorezcan un diagnóstico oportuno, lo cual favorecerá la supervivencia de estos paciente.

CONCLUSIONES

El linfoma primario de hueso es una entidad rara en pediatría, en la literatura actual existen pocas series de pacientes diagnosticados con esta patología, en la nuestra serie de casos encontramos que puede presentarse con una media de edad de casi 6 años, en general el dolor intenso es el síntoma mayormente presentado por los pacientes, así como aumento de volumen de la extremidad afectada.

El inmunofenotipo está directamente relacionado con la evolución y severidad de la enfermedad, encontrando que el T es quizá el de mayores complicaciones. Se demostró la buena respuesta de esta enfermedad al uso de quimioterapia, siendo todos los pacientes llevados a remisión desde los primeros ciclos de quimioterapia.

En nuestra serie, la tolerancia a la quimioterapia fue buena y encontramos una supervivencia del 100%, es por esto, que determinamos necesario el considerar al Linfoma Primario de hueso dentro del abordaje diagnóstico de toda patología que inicie con dolor, deformidad y muestre lesiones osteolíticas.

El linfoma no Hodgkin óseo primario es una enfermedad sistémica, por lo que el tratamiento local no es suficiente, aunque se trate de una enfermedad localizada, la utilización de regímenes de poli-quimioterapia en estos pacientes ha mejorado sustancialmente el pronóstico. Para evaluar la respuesta al tratamiento ha tenerse en cuenta la limitación de las técnicas convencionales a la hora de diferenciar entre cicatriz/tejido necrótico y tumor activa residual post tratamiento.

Se han descrito altas tasas de curación, incluso en casos diseminados, lo cual depende en gran medida del tratamiento seleccionado.

El conocer cuáles son las características clínicas, de laboratorio, complicaciones y eventos de muerte, favorecerá el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas que nos permitan mejorar la supervivencia, disminuir el número de internamientos, disminuir costos de atención hospitalaria, repercutiendo así en una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

Los linfomas óseos primarios son tumores poco frecuentes, aún más en la edad pediátrica. Su diagnóstico requiere una alta sospecha clínica, la realización de pruebas complementarias y de imagen y el diagnóstico histológico de la lesión obtenido por punción aspiración con aguja fina (PAFF) o biopsia abierta. Al tratarse de una enfermedad sistémica el manejo incluye quimioterapia. Por ser una enfermedad infrecuente, los casos descritos en la literatura son escasos, por lo que es necesaria la realización de estudios adicionales, para conocer más sobre la historia natural de la enfermedad, sus características, factores pronósticos y tratamiento.

ANEXO I

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Registro: _____

Edad al diagnóstico: ____ años

Edad actual: ____ años

Sexo: M F

Fecha de nacimiento: ____/____/____ (día/mes/año)

Criterios Diagnósticos:

Fecha del diagnóstico: ____/____/____ (día/mes/año)

Inmunohistoquímica:

CD 19 CD 79^a ALK
 CD 20 CD 10
 CD 22 CD 30

Sitio primario afectado: Cráneo _____ Costillas _____ Columna _____ Pelvis _____ Húmero _____
 Radio _____ Cúbito _____ Fémur _____ Tibia _____ Peroné _____

Características Clínicas:

Síntomas B		
	Positivo	Negativo
Fiebre		
Pérdida de peso		
Diaforesis nocturna		

	Cervicales	Supraclaviculares	Axilares	Inguinales
Adenomegalias (Presentes/Ausentes)				

Imagen	Cuello	Mediastino	Abdomen
TAC (cm)			

Biopsias de médula ósea	LCR

Características de Laboratorio:

Hb: _____ gr/dl

Plaquetas: _____ /uL

DHL: _____ mg/dl

ANEXO I

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, COMPLICACIONES Y EVENTOS DE MUERTE DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN PRIMARIO DE HUESO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Registro: _____

Edad al diagnóstico: ____ años

Edad actual: ____ años

Sexo: M F

Fecha de nacimiento: ____/____/____ (día/mes/año)

QUIMIOTERAPIA - TRATAMIENTO		
Número de curso	Fecha de aplicación	Esquema empleado

1. San Judas XIII b
2. BFM
3. P.Nacional
4. P.Dosis reducidas de metotrexate

Evaluación

Respuesta al tratamiento:

1 2 3 4 5

1. Respuesta completa
2. Muy buena respuesta parcial
3. Respuesta parcial
4. Sin respuesta
5. Progresión

Complicaciones:

1. Fiebre: **Sí:** **No:**

2. Neutropenia: I II III IV

3. Anemia: **Sí:** **No:**

4. Plaquetopenia: **Sí:** **No:**

- I 1500-2000 neutrófilos
- II 1000-1500 neutrófilos
- III 500-1000 neutrófilos
- IV <500 neutrófilos

Fecha de último seguimiento: ____/____/____ (día/mes/año)

Eventos de muerte:

Defunción: **Sí:** **No:**

Fecha de defunción: ____/____/____ (día/mes/año) Causa: _____

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS I y II

Fase de citorreducción:

Ciclofosfamida 200mg/m²/día, día 1 y 2
Dexametasona 5mg/m²/ día 1 y 2, 10mg/m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción inicia curso A

Curso A

Dexametasona 10mg/ m²/día por 5 días
Ifosfamida 800mg/m²/día x 5 días
Metotrexate 5g/m² infusión de 24 hrs, día 1
Triple Intratecal, día 1
Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Citarabina 150mg/m²/dosis cada 12 hrs. x 4 dosis días 4 y 5
Etopósido 100mg/m²/día, días 4 y 5

Entre el curso A y B se dejarán de 18 a 21 días hasta recuperación hematológica.

Curso B

Dexametasona 10mg/m²/día
Ciclofosfamida 200mg/m²/ día x 5 días
Metotrexate 5 g/m² infusión de 24hrs, día 1
Triple Intratecal día 1
Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mg), día 1
Doxorrubicina 25mg/m²/día, días 4 y 5

Se aplicará la fase de Citorreducción, cursos A y B, posteriormente se realiza evaluación, si hay respuesta completa se repite una vez más cada curso, se realizan estudios de extensión e inicia vigilancia.

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA LINFOMAS NO-HODGKIN B ESTADIOS III

Curso A

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²
Ciclofosfamida= 300mg/m²/dosis cada 12hrs x 6 dosis (Dosis total 1800 mg/m²)
Doxorrubicina= 50 mg/m²/dosis
Vincristina= 1.5 mg/m²/dosis

Curso A se aplicará entre 18 y 21 días según recuperación hematológica, por 2 cursos.
Deberá reevaluarse y estar en respuesta completa antes de pasar a curso B.

Curso B

Intratecal= Mtx 10 mg/m² + Ara C 50 mg/m²
Metotrexate= 2g/m² en IC 24 hrs, día 1
Citarabina= 400mg/m²/ dosis cada 12hrs x 4 dosis (total 1600mgs x m²)
Leucovorin= 15mg/m²/dosis, cada 3hrs x 9 dosis, iniciando a la hora 42 de iniciado el Metotrexate

El curso B se aplicará a los 18 a 25 días del A según su recuperación hematológica por 6 cursos, reevaluar después del 3er y 6to curso.

ANEXO II

PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN TIPO B ESTADIO IV

Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día
Dexametasona 5 mg/ m²/ día 1 y 2, 10 mg/ m²/ día 3, 4, 5

Al día siguiente de la fase de citorreducción iniciar curso A

Curso A

Dexametasona 10 mg/ m²/ día x 5 días
Ifosfamida 800 mg/ m² día x 5 días
Metotrexate 5 g/ m² infusión de 24 hrs, día 1
Triple Intratecal, día 1
Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs); día 1
Citarabina 150 mg/m² /dosis cada 12 hrs x 4 dosis días 4 y 5
Etopósido 100 mg/m²/ día, días 4 y 5

Curso B

Dexametasona 10 mg/m²/día x 5 días
Ciclofosfamida 200 mg/ m²/día x 5 días
Metotrexate 5 g/m² infusión de 24 hrs, día 1
IT = Triple Intratecal, día 1
V = Vincristina 1.5 mg/m²/dosis, (tope 2 mgs), día 1
D = Doxorubicina 25 mg/m²/día, días 4 y 5

Curso C

Dexametasona VO 20 mg/m²/día x 5 días
Citarabina 2 gr/m²/dosis para 3 hrs. cada 12 hrs. día 1 y 2
Triple intratecal día 5
Vincristina 1.5 mg/ m²/dosis, (tope 2 mg) día 1
Etopósido 150 mg/m²/día, días 3, 4 y 5

- Se realizará valoración de la respuesta por clínica e imagen después que se hayan completado: citorreducción – curso A y Curso B-, si la respuesta es completa se repetirán dos veces cada curso alternando A-B-A-B.
- Si la respuesta después de: citorreducción –curso A y curso B- no es completa: se aplicará un curso C, revalorando nuevamente, Si la respuesta es completa después de C, aplicar un curso A, B y C y revalorar para vigilancia.
- Si la respuesta nuevamente no es completa después de C, valorar histológicamente el tumor residual por second look, si hay tumor viable pasa a transplante, si no hay tumor activo se aplica curso A,B,y C revalorando para vigilancia.

BIBLIOGRAFIA:

1. Magrath I. Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed). Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales, 1ª ed. México. Editores de Textos Mexicanos, 2000:314-344
2. Rivera LR. Conceptos epidemiológicos del Cáncer Infantil en México En: Rivera Luna R (ed). Hemato-Oncología Pediátrica Principios Generales. 1ª. ed. México. Editores de Textos Mexicanos, 2000: 1-16
3. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, y cols. A revised European American Classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994; 84:1361-1392
4. Jaffe ES, Harris NI, Stein H, y cols; eds: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumors, 3
5. Ribeiro RC, Pui CH, Murphy SB, y cols. Childhood malignant non-Hodgkin Lymphomas of uncommon histology. Leukemia, 1992; 6: 761-5
6. Lones MA, Peckins SL, Sposto R, y cols. Large cell Lymphoma arising in the mediastinum in children and adolescents is associated with an excellent outcome: a Children´s Cancer Group. J Clin Oncol 21 (9): 1782-9, 2003
7. Seideman K, Tiemann M, Lauterbach I, y cols. Primary mediastinal large cell Lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: treatment results from three therapeutics studies of the Berlin –Frankfurt-Munster Group. J Clin Oncol 21 (9): 1782-9 2003.
8. Kinney MC, Kadin ME. The pathologic and clinical spectrum of anaplastic large cell Lymphoma and correlation with ALK gene dysregulation. Am J Clin Pathol, 111: 56-57, 1999
9. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, y cols. ALK-anaplastic large cell Lymphoma in clinically and immunophenotypically different from both ALK+ALCL and pheripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Pheripheal T-Cell Lymphoma Project. Blood 111 (12): 5496-504, 2008.
10. Tomaszewski MM, Moad JC, Lupton GP. Primary cutaneous Ki-1 (CD30) positive large cell lymphoma in childhood, J Am Acad Dermatol, 40; 857-861, 1999.

11. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas. Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 7: 332-339 1980
12. Patte C, Auperin A, Gerrard M, y cols. Results of randomized international FAB/LMB 96 trial for intermediate risk B-cell non Hodgkin's lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood* 109 (7): 2773-80, 2007.
13. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, y cols. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt -Münster Group. *Blood* 94 (10): 3294-306, 1999.
14. Seideman K, Tiemann M, Schicappe M, y cols. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 97 (12); 3699-706, 2001.
15. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al. Treatment of children and young adults with early stage non-Hodgkin's lymphoma *N Engl J Med* 337 (18): 1259-66, 1997.
16. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, y cols. Results of randomized international study of high risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood* 109 (7): 2736-43, 2007
17. Wowssman W, Seidemann K, Mann G, y cols. The impact of methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B- neoplasms : A report of the BFM Group study NHL-BFM95. *Blood* 105 (3): 948-58, 2005
18. Rivera LR, Linfoma no Hodgkin. En: Rivera Luna R (ed) *El Niño con Cancer, los Padecimientos más comunes para el especialista*, 1a ed. México, Editores de Textos Mexicanos, 2007: 75-93
19. Patte C, Auperin A, Michon J, y cols. 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 leukemias. *Blood* 97 (11): 3370-79, 2001.
20. Patte C, Philip T, Rodary C, et al. High survival rate in advanced-stage B-cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol*. 1991;9:123-132

21. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, y cols. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 131(1): 39-49, 2005.
22. Onciu M, Schlette E, Zhou Y, y cols. Secondary Chromosomal abnormalities predict out come in pediatric and adult high-stage Burkitt lymphoma. *Cancer* 107 (5): 1084-96, 2006.
23. Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, y cols. Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma. The French Society of Pediatric Oncology Experience. *J Clin Oncol* 19 (9) 2391-403, 2001.
24. Pfreudschuh M, Trumper L, Osterborg A, y cols. CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP like chemotherapy alone in young patients with good prognosis diffuse large B cell lymphoma: a randomized controlled trial by the MabThera International Trial Group. *Lancet Oncol* 7 (5): 379-91, 2006.
25. Brugieres L, Deley MC, Dacquementh, y cols. CD 30(+) anaplastic large cell lymphoma in children: analysis of 82 patients enrolled in two consecutives Studies of the French Society of Pediatric Oncology. *Blood* 92 (10): 3591-8, 1998.
26. Laver JH, Kravaka JM, Hutchinson RE, y cols. Advanced stage large cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a pediatric. Oncology Group phase III trial *J. Clin Oncol* 23 (3)541-7, 2005.
27. Rosolen A, Pillon M, Garaventa A, y cols. Anaplastic large cell lymphoma treated with a leukemia-like therapy: report of the Italian Association of Pediatric Hematology Oncology Group AIEOP LNH-92 protocol. *Cancer* 104 (10): 2133-40, 2005.
28. Gurney J, Bondy M. Epidemiology of childhood cancer. En: Pizzo PA y Poplack DG (eds): *Principales and Practice of Pediatric Oncology* 5th ed J.B. Lippincott, Philadelphia, 2006; 1-13
29. Le Deley MC, Reiter A, Williams D, y cols. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European Intergroup study. *Blood* 111 (3): 1560-66, 2008.
30. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *British Journal of Haematology*, 142: 329-347, 2008
31. Antillón F. Linfomas No Hodgkin. En: Sierrasesúmaga I y Antillon F (eds): *Tratado de Oncología Pediátrica*. 1^a ed Pearson Prentice Hall Madrid, España, 2006; 401-415

32. Fox J, López J, Suárez A, Terselich G, Vizcaíno M, et al Presentación inusual de un linfoma que simulaba un sarcoma de Ewing, diagnóstico diferencial clínico, radiológico y patológico. Rev Col Cancerol. 2003;7 (1): 46-55
33. Glotzbecker MP, Kersun LS, Choi JK et al. Primary non Hodgkin's lymphoma of bone in children. J Bone Joint Surg AM. 2006. 88: 583- 594
34. Lones Ma, Perkins SL, Sposto R, Tedeshi N, Kadin ME, Kjeldsberg CR et al Non Hodgkin's lymphoma arising in bone in children and adolescents is associated with excellent outcome: a children's Cancer Group report. J Clin Oncol. 2002; 20: 2293 – 301