



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS B EN EL CMN
LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

PRESENTA

SANCHEZ DEHESA EXAEL ULISES*

INVESTIGADOR RESPONSABLE
DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

INVESTIGADORES ASOCIADOS.
DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER

México, Distrito Federal a 05 de Agosto del 2016.

*Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica del HG CMN La Raza.





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

Dr. Exael Ulises Sánchez Dehesa

Residente de Segundo año de Oncología Pediátrica del HG CMN la Raza

E-mail: exacom_69@hotmail.com

Teléfono: 55 51 54 07 01

H O J A D E F I R M A S

Dra. María Teresa Ramos Cervantes
Directora de Investigación y Educación en Salud

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix
Profesor titular del curso de oncología pediátrica
Enc. De la División de Pediatría Médica

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever
Investigador Titular A del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre
Tutor de Tesis
Enc. De la Jefatura de Oncología Pediátrica

Dr. Exael Ulises Sánchez Dehesa
Residente de Segundo Año de Oncología Pediátrica

DEDICATORIA

A mi familia por su apoyo incondicional que sin ellos no hubiera podido llegar a concluir mi subespecialidad.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, hermanos y a una persona que ya no se encuentra con nosotros y al resto de mi familia por su apoyo incondicional.

A mi asesor de tesis Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

A todos mis profesores por sus enseñanzas

A los niños que conocí durante el tiempo de la residencia por sus enseñanzas, por su paciencia. GRACIAS.

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS B EN EL CMN
LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

INDICE

INDICE	7
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	9
JUSTIFICACION	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
PREGUNTA DE INVESTIGACION	26
HIPOTESIS GENERAL	27
OBJETIVO GENERAL	28
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	28
MATERIAL Y MÉTODOS	29
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	32
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	33
CONSIDERACIONES ÉTICAS	34
RECURSOS	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	41
CONCLUSIONES	41
ANEXOS	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

RESUMEN

SOBREVIDA DE NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS B EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

Autores: Anaya-Aguirre Susana Elizabeth, Sánchez-Félix Sandra Alicia, Cortes-Mercado María de Lourdes, Sánchez-Dehesa Exael, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

Los Linfomas no Hodgkin en niños son un grupo de enfermedades originadas por la proliferación maligna de células precursoras de diferentes líneas del sistema inmune. Representan junto con la enfermedad de Hodgkin del 10 al 15% de las neoplasias en la infancia. En las últimas dos décadas los adelantos logrados en histología, inmunología y citogenética han conducido a importantes avances en el conocimiento de la enfermedad los cual se ha traducido en mejores resultados terapéuticos.

Objetivo:

Determinar la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados de Linfoma No Hodgkin de Células B en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de los pacientes incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que influyen en la sobrevida para este tipo de pacientes.

Recursos e Infraestructura:

Se tomaron los datos de expedientes clínicos y electrónicos así como de los carnets de quimioterapia y se registraron todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por la doctora Susana Elizabeth Anaya Aguirre y el doctor Exael Ulises Sánchez Dehesa, para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica.

Resultados

Al realizar la supervivencia de estos 42 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B, 32 (76.2%) pacientes se encontraron vivos y fallecieron 10 (23.8%) pacientes la Supervivencia global a 5 años fue del: 76.2%. Promedio de tiempo actuarial= 6.1 años (intervalo de confianza: IC95%: rango de tiempo actuarial de: 5.2 – 6.9 años). La Sobrevida libre de enfermedad fue del 97.6%. De estos 42 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, fueron: 22 pacientes (52.4%) con linfoma no Hodgkin tipo Burkitt, linfoma difuso de células B fueron 6 pacientes (14.3%), Linfoma difuso de células B grandes fueron 3(7.1%), linfoma de células B grandes Anaplasico 8(19%), Linfoma linfoblastico de células B fueron 3 pacientes (7.1%). De los 42 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B (2002-2012) se encontraron por Estaficación de Sahara Murphy en Estadio I 3(7.1%), Estadio II 9 (21.4%), Estadio III 25 (59.5%), Estadio IV 5 (11.9%). De los 42 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, vivieron 32 pacientes; 23 hombres (97.3%) y 9 mujeres (69.2 %). Al comparar las curvas de supervivencia con la prueba de Log-Rank: La supervivencia de acuerdo al sexo Log-Rank test: $p = 0.49$. La supervivencia de acuerdo al tipo histológico Log-Rank test: $p = 0.60$. La supervivencia de acuerdo al estadio Comparación Log-Rank Test: $p = 0.14$.

Conclusiones:

La Supervivencia global de los niños con linfoma no Hodgkin de células B del CMN La Raza del 2002- al 2012 fue a 5 años fue del: 76.2%, con un promedio de tiempo actuarial= 6.1 años (intervalo de confianza: IC95%: rango de tiempo actuarial de: 5.2 – 6.9 años). La sobrevida libre de enfermedad fue del 97.6%.

ANTECEDENTES

El Linfoma No Hodgkin son una diversa de neoplasias linfoides con diferencias en la historia natural y la respuesta al tratamiento.(1)

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

Harold comentaba de 1928 a 1953 se presentaba una sobrevida a 5 años del 17.4% con una muy pobre la respuesta a los tratamientos.(2)

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

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

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

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

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

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

Los mejores resultados para todas las etapas en el linfoma no Hodgkin se desarrollaron a finales de 1970 y a principios de 1980.(2)

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

Los grupos nacionales de ensayos clínicos en Alemania (BFM) y Francia (STOP) desarrollaron los primeros ensayos para los niños con linfoma no Hodgkin, los resultados de los estudios BFM de 1975 a 1981 para el linfoma no Hodgkin en el que se confirmó la importancia pronostica de la etapa, la histología, inmunofenotipo (Müller-Weihrich 1982) y llevado al diseño de los ensayos estratificados en los cuales se separan "B" de tipo "no-B" de la enfermedad.

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

En el linfoma no Hodgkin BFM- 83 y 86 con el reporte de supervivencia del (80%) para todos los subtipos del linfoma no Hodgkin(Reiter 1995).(2)

El linfoma no Hodgkin incluye un grupo variado de neoplasias que derivan células blásticas tanto de células B y de células T tanto maduros e inmaduros.

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

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

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

En los niños son neoplasias de grado intermedio o alto, en contraste con los adultos que tienden a ser neoplasias de bajo grado.(2)

Existen cuatro subtipos de LNH infantil; linfomas de Burkitt, el linfoma de células B grandes difuso, linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma linfoblástico. (2)

Entre los LNH, las tres entidades más prevalentes son linfoma de Burkitt corresponde 43%, linfoma difusos de células B grandes 13% y linfoblástico de células B 7%.(2)

El linfoma no Hodgkin de células B maduras se caracteriza por tener un alto rango de proliferación y la sobreexpresión de proteínas pro-proliferativas. (3)

El linfoma de Burkitt:

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

El linfoma de Burkitt tiene una presentación endémica en África ecuatorial, hasta la mitad de los casos de cáncer en los niños y hasta 50 veces mayor que el esporádico, las inmunodeficiencias se encuentran asociadas y dentro de ella la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Con un predominio por el sexo masculino.

La alta incidencia de forma "endémica" se presenta típicamente como un tumor en la mandíbula o abdominal en niños en zonas de ecuatorial África y Papúa Nueva Guinea, donde la malaria es holoendémica, y casi 100% son positivos para el virus Epstein Barr.(1,2,3)

El linfoma de Burkitt surge de la transformación del centro de proliferación de las células B que tienden a una proliferación descontrolada

Características de las células del linfoma de Burkitt se originan de las células del centro germinal, ellos se parecen fenotípicamente a los centroblastos, que expresan altos niveles de BCL6 y pueden mostrar signos de hipermutación somática, una característica común de células germinales.(2)

El virus Epstein Barr (EBV) es un virus de ADN bicatenario con un genoma de 172 kb, que pertenece al virus herpes familia, durante la infección aguda, EBV infecta principalmente y se replica en la orofaringe, la infección por virus de Epstein Barr de los linfocitos B se piensa que ocurre en los órganos linfoides de la orofaringe.(4)

Los linfomas de células B asociadas al virus de Epstein Barr tienen su origen a partir de células que han diferenciado a través del centro germinal, las células B que se encuentran con su antígeno consignado migran al centro germinal, donde son sometidos a la hipermutación somática.(4)

La infección primaria por el virus de Epstein Barr provoca una fuerte respuesta inmune con la cual se resuelve la infección primaria, mediado por las células T CD4 y CD8, el paso final es el establecimiento de una infección de virus de Epstein Barr, en las células B de memoria.(5)

En los portadores asintomáticos, virus de Epstein Barr reside en las células B de memoria que proporcionan el depósito a largo plazo para el virus de Epstein Barr, si la memoria las células B se activan y al diferenciarse en células plasmáticas, el virus de Epstein Barr podría cambiar al ciclo de la vida lítico, la producción de nuevas partículas del virus.(5)

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

El virus de Epstein Barr se encuentra en el 10 a 20% de casos de linfoma de Burkitt en EUA y Europa.(5)

En los países subdesarrollados, el contacto inicial con el virus de Epstein Barr (VEB) por lo general ocurre en la primera década de la vida y da como resultado una infección asintomática, mientras que en las zonas desarrolladas, la infección primaria se presenta en la adolescencia o la edad adulta es acompañada de la mononucleosis infecciosa en el 50% de los casos.(5)

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

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

La expresión de CD20, CD10, inmunoglobulina de superficie sugieren que el linfoma de Burkitt tiene un origen del centro germinal.

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

La proteína cMyc es positiva en el linfoma de Burkitt pero también se presenta en el linfoma difuso de células B grandes especialmente en los niños.(5 ,6)

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

El 80% de los linfomas de Burkitt contienen la translocación (8:14)(q24q32) que corresponde al cMyc, además de las alteraciones cromosómicas se incluye la delección 13q, duplicación 1q y la delección del 6q.(5)

Presentación clínica varía en relación al tipo esporádico del endémico; en el caso del endémico la edad de presentación de los 4 a los 7 años, predominio por el sexo masculino, más frecuente en África ecuatorial, el principal sitio de presentación es la mandíbula, en el caso de presentación abdominal puede afectar mesenterio, íleo y ciego, la infiltración a sistema nervioso se puede presentar en 1 de 3 pacientes.(5)

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

El linfoma difuso de células B grandes:

El linfoma difuso de células B grandes representa un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides a nivel clínico patológico con características homogéneas.

Los linajes de linfocitos y la célula de origen eran asumidos por el sistema de clasificación de Kiel (Gerard-Marchant et al, 1974; Stansfeldt et al, 1988).

Actualmente el linfoma difuso de células B corresponde principalmente a las categorías de linfoma de células del folículo grande de centro no escindidos y el sarcoma inmunoblástico de células B en la clasificación de Lukes y Collins y para centroblástico y linfoma inmunoblástico en la clasificación de Kiel.(7)

Representa del 15 al 20% de los casos de linfomas no Hodgkin en pediatría, presentando variedades (centroblástica, inmunoblástica, anaplásico), se caracterizan por células grandes, núcleos pequeños, el citoplasma es de tamaño variable de mayor tamaño que en el caso del linfoma de Burkitt, con componentes de fibrosis, con importante apariencia nodular.(7)

El linfoma difuso de células B grandes corresponde a neoplasias de células B maduras de los órganos linfoides periféricos, es una neoplasia infiltrativa difusa, compuesta de blastos del linaje B.(7)

La variante centroblástico se compone de blastos de medio a gran tamaño con citoplasma basófilo, cromatina fina y brillante, nucléolos múltiples que se encuentran en la membrana nuclear.(7)

La variante inmunoblástica se definen por su citoplasma basófilo grande y bien definido, con un nucléolo localizado centralmente, debe haber por lo menos 90% de inmunoblastos inmunoblástico en la variante inmunoblástica del linfoma difuso de células B grandes.(7)

La variante rica en histiocitos y células T del linfoma difuso de células B, denominada por la presencia de histiocitos y células T no neoplásicas, los blastos de células B corresponden únicamente al 10% de la población, los blastos se disponen como células individuales dentro de un fondo reactivo abundante.(7)

Linfoma difuso de células B variante anaplásico se caracteriza por la presencia de células grandes, pleomórficas, con la presencia grandes núcleos pleomórficos, frecuentemente son positivos para CD30 y ocasionalmente un patrón de crecimiento sinusoidal.

El linfoma difuso de células B variedad anaplásico son inmunofenotípicamente de células B, ALK negativo y sin relación con el linfoma anaplásico.(7)

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

El linfoma difuso de células B con morfología plasmablástico, se caracteriza por la presencia de células grandes con núcleo redondo y excéntrico, es poco frecuente en pacientes pediátricos y por lo general ocurre en el contexto de la infección por VIH o postrasplante.(7)

Características histopatológicas, inmunohistoquímicas para el diagnóstico diferencial del linfoma difuso de células B grandes.(7)

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

Diagnósticos diferenciales con el linfoma difuso de células B grandes(7)

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

Inmunofenotípicamente se caracteriza por demostrar la presencia de marcadores de células B maduras CD19,CD22, CD79a, PAX 5, además de expresar cadenas ligeras inmunoglobulinas, en algunos casos pueden expresarse CD30. Dentro de las características del linfoma difuso de células B grandes tienen altos rangos de actividad mitótica que se determina por el Ki67o sino el MIBI-I, que son más frecuente en el linfoma de Burkitt, pero con alta expresión BCL6,CD10.(7)

Las características clínicas con mayor frecuencia con la presencia de enfermedad localizada, lesiones focales en hígado, bazo, pulmón y una masa mediastinal, la afectación de las pleurales y la presencia de ascitis son con menor frecuencia observada, la enfermedad a nivel de medula ósea y sistema nervioso central es poco frecuente. Por otra parte, los casos raros con linfoma difuso de células B grandes con afectación del sistema nervioso central presentan masas intraparenquimatosas en lugar de la afección meníngea.(7)

En los niños y los adultos el linfoma difuso de células B grandes mostró diferencias graduales con respecto a la morfología, inmunofenotipo y la genética.(7)

En el caso de los niños el linfoma difuso de células B grandes se compone de un pequeño grupo de linfomas que presentan características más homogénea en relación genética, morfología, inmunofenotipo que en relación con los de adultos con linfoma difusos de células B grandes.(7)

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

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

En comparación con los linfomas adultos, el linfoma difuso de células B grandes difuso en los niños son más frecuentemente positivos para CD10 y BCL6.(8)

Linfoma linfoblástico:

La clasificación actual de la OMS (Organización Mundial de la Salud) de los tejidos linfoides hace la diferencia entre la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LBL) en base a la infiltración de la médula ósea. (9)

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

El método para determinar la diferencia entre ambos tipos de enfermedades es limitando el porcentaje de blastos para establecer el diagnóstico, la cifra del 25% de blastos en medula ósea se definen como leucemia linfoblástica aguda. (9)

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

El desarrollo del linfoma linfoblástico de células T inmaduras o de células B precursoras después de la diferenciación de las células madres hematopoyéticas.

El antígeno independiente la maduración de las células B se produce en la médula ósea, mientras que la maduración de las células T se establece en el timo.(9)

Los genes que codifican factores de transcripción tales como: TAL1, LYL1, y OLIG1 como representantes de los genes básicos hélice-bucle-hélice, los patrones de fusión LMO1 y LOM2 representan un grupo de dominios que contiene los factores de transcripción ricos en cisteína, entre los homodominio que contiene un grupo de los factores de transcripción; los genes TLX1, TLX3, y

HOX genes de los grupos que se encuentran como un patrón de fusión.(9)

Todos estos genes están implicados en el desarrollo hematopoyético y el estado de la expresión alterada puede promover la malignidad, la transformación mediante una mayor proliferación o alteración de la diferenciación.

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

Señalización a través del receptor Notch proteína; que interviene en la activación de los linfocitos inmaduros, un número de genes regulados directamente por NOTCH1 podría ser identificado por el genoma de toda matrices de inmunoprecipitación de la cromatina, BXW7 una ubiquitina ligasa E3 participan en la degradación de NOTCH1 y posterior terminación de la señalización NOTCH; por lo anterior es considerado como un protooncogen.(9)

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

Manifestaciones clínicas:

La mayoría de los pacientes con linfoma linfoblástico presentan típicamente con tumor mediastinal, otras manifestaciones son linfadenopatía, con frecuencia con cervical y supraclavicular voluminoso, así como los derrames pleurales o pericárdicas son comunes. La presencia de una masa mediastinal predominantemente anterior puede causar síntomas respiratorios; tos, estridor, disnea, edema, la presión venosa yugular elevada, aproximadamente de 15-20% de los pacientes presentan infiltración de la médula ósea, menos del 5% muestra afección al sistema nervioso central.(9)

El diagnóstico histológico del tumor después de la biopsia se basa en los criterios de la OMS, el análisis citomorfológico se lleva a cabo de acuerdo con el franco-americano-británica (FAB), típicamente muestran FAB-L1 o con menor frecuencia FAB-L2(9)

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

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

Los linfomas linfoblásticos de precursor linaje de células B expresan al menos dos de las tres marcadores: CD19, CD79a, y CD22, también son positivos para: TdT, PAX5, HLA-DR, CD 19 y CD22.(9,10,11)

Esquema Resumen de los criterios de diagnóstico según la EGIL (Grupo Europeo para el inmunofenotipo de las leucemias) o los criterios de la organización mundial de la salud.(9)

	El análisis inmunológico por citometría de flujo de acuerdo con EGIL-criterios	Clasificación Histopatológica según los criterios de la OMS
Linfoma linfoblástico todos los precursores de células B	CD19 CD79a, CD22,TdT,HLA-DR	CD79a citoplasmática , CD19, CD22 citoplasmática, Inmunoglobulina de superficie y CD10, expresión variable CD34
Pro B	No hay antígenos de diferenciación	CD19,CD79acitoplasmatica CD22 citoplasmática, TdT
Pre B	IgM citoplasmática, Ig superficie negativa	Cadena citoplasmática positiva

Linfoma anaplásico de células grandes:

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

Es un linfoma de células T que consiste por lo general en células neoplásicas con abundante citoplasma pleomórfico, núcleo en herradura con translocaciones que implica el gen ALK, y la expresión de la proteína ALK, así como de CD30. El linfoma anaplásico con características morfológicas y fenotípicas similares, pero que carecen de la transposición de ALK y la ALK proteínas, son considerados como una categoría separada (ALK-negativas).

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

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

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

El patogénesis implicación de la translocación (2; 5)(p23q35),el resultado es la fusión NPM; gen de la fosfoproteína nucleolar en el cromosoma 5q35 con ALK.

El ALK es un receptor tirosina quinasa en el cromosoma 2p23, perteneciente a los receptores de la familia de la insulina.

La región extracelular de ALK muestra una homología significativa a la tirosina cinasa de los leucocitos , lo que sitúa ALK en la superfamilia del receptor de insulina. El gen ALK codifica una proteína de 1620 aminoácidos con un peso de 220 kDa. (2)

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

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

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

Linfoma similar al Burkitt :

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

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

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

En algunos casos del linfoma similar al Burkitt pueden contener la translocación(14;18) típicos de folicular linfoma (también se encuentran en algunos casos de linfomas difusos de células B con origen de células del centro germinal).(12)

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

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

La organización mundial de la salud ha clasificado al linfoma similar al Burkitt sobre las base de una manera similar al alto índice proliferativo del linfoma de Burkitt; las células son positivas antígeno de superficie celular Ki-67.(2,13)

Linfoma de células B asociado a VIH:

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

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

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

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

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

El linfoma folicular:

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

Las células del linfoma folicular derivan de los centros foliculares y con marcadores de células B maduras (CD20, CD 45RA, CD79a,CD22, PAX -5).(2)

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

El linfoma de células B grandes primario de mediastino:

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

Ocurre en el 1 a 2% de todos los linfomas no Hodgkin en los niños, este tipo de tumor surge en el mediastino de las células B del timo, se caracteriza por la presencia de células grandes en proliferación con esclerosis comportamental de las células neoplásicas.(14)

Dentro de las marcadores de superficie de las células ; CD19,CD20, CD22,CD79a,PAX5 y el CD30 se puede expresar comúnmente, el gen c -Rel se encuentra en el cromosoma 9, que es característico.(15)

Estatificación:

Estadificación Murphy(1,2,16)

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

Sistema de estadificación de Francés-Americano- Británico (FAB) y el Alemán- Austriaco y Suizo para pacientes con linfoma de células B (1,2,16)

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

Evaluación del resultado:(17)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados de los 302 pacientes: el 50% de los pacientes tenían linfomas correspondientes para el linfoma difuso de células pequeñas no hendidas de la WF(linfoma de Burkitt , n=111, LLA-B n=41), el linfoma difuso de células B grandes corresponde 18% de los casos (centroblástico n=14, inmunoblástico células B n=6, inmunoblástico células T n=1, linfoma de células B grandes primario de mediastino con esclerosis n=9, linfoma anaplásico n=18,PTCL n=4), la relación entre hombre / mujer 2.8:1, la media de edad fue 8.8 años(rango 0.6 años a 17.8 años), el estadio III fue el más frecuente independiente de los tipos histológicos, el estadio IV fue el más raro entre pacientes con linfomas de células grandes.(18)

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

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

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

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

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

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

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

Pacientes, materiales y métodos:

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

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

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

Terapia de los cursos

Table 1. Therapy courses

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

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

Resultados:

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

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

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

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

Análisis del tratamiento:

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

Toxicidad:

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

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

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

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

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

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

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

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

Linfoma no Hodgkin en niños y adolescentes en Austria, resultados de la terapia entre 1986 al 2000

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

Métodos incluyo estudio histopatológicos, inmunofenotipo y análisis citogenéticos.

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

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

Resultados:

Los pacientes incluidos en los estudios BFM-86; 37/39 pacientes, BFM-90; 63/67 pacientes, BFM-95; 75/77 pacientes. El reporte de pEFS a 5 años fue 84%±6% con una media de seguimiento de 8 años (rango 0.1 a 11.4 años), para todos los pacientes incluidos en el protocolo BFM-86, para los pacientes con el diagnóstico de linfoma linfoblástico o linfoma anaplásico de células grandes y del 72%±10% para los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B/ leucemia linfoblástica B.

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

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

Tratamiento del linfoma de Burkitt en Turquía:

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

Estadificación e intensificación de la quimioterapia: los pacientes en los grupos de riesgo R2,R3,R4 acorde al protocolo BFM-95 recibieron una prefase con citoreducción que incluía esteroide y ciclofosfamida antes de los cursos (A o AA) del tratamiento de inducción, la administración del metotrexate fue en infusión de 24 horas, la dosis de metotrexate fue de $1\text{gr}/\text{msc}$ en el curso A y B (grupos de riesgo R1 y R2), en los cursos AA y BB $5\text{gr}/\text{m}^2$ (grupos de riesgo R3y R4), la respuesta fue evaluada después del segundo curso de terapia.(22)

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

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

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

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

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

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

Linfoma de células B grandes primario de mediastino de células en niños y adolescentes : estudio del Berlín Frankfurt Muster Group:

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

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

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

Diagnóstico de los pacientes con linfoma de células grandes primario de mediastino se baso en los criterios histopatológicos e inmunohistoquímica correspondiente a la clasificación de Kiel y a la OMS para los linfomas no Hodgkin.(23)

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados de terapias para linfoma no Hodgkin

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

Resultados de terapias para linfoma no Hodgkin

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

JUSTIFICACION

Los linfomas ocupan la tercera causa de cáncer en la niñez y el Linfoma no Hodgkin ocupa el 60% de los linfomas, siendo el Linfoma no Hodgkin de células B el más frecuente, por lo que es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de Células B durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos han funcionado, así como ver las sobrevidas por estirpe histológica, por estadio, por localización de este tipo de linfomas, ya que no se conoce la sobrevida de esta enfermedad en nuestra unidad hospitalaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No se conoce la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad del Linfoma No Hodgkin de estirpe B en niños del servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza debido a que no se ha evaluado en nuestra unidad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de Células B en el servicio de oncología de Centro médico La Raza durante el periodo 2002 al 2012?

HIPOTESIS GENERAL

La sobrevida global de los niños con Linfoma No Hodgkin de Células B en el CMN La Raza será de un 70% y la sobrevida libre de enfermedad será de un 90% durante el periodo comprendido del 2002 al 2012.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B en el periodo comprendido del 2002 al 2012 de acuerdo al Estadio, localización, Estirpe histológica, tipo de tratamiento recibido, de acuerdo a la edad y de acuerdo al sexo.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Mayo del 2016.

Diseño de estudio: Cohorte Histórica.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2012.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

b) Criterios de exclusión: Pacientes que no hayan completado tratamiento de quimioterapia.

c) Criterios de eliminación: Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

No requiere cálculo del tamaño de la muestra ya que este es un estudio observacional y por tanto se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de selección establecidos.

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD	ESCALA DE MEDICION	TIPO VARIABLE
Variante histológica del Linfoma No Hodgkin de Células B	Tipo histológico de Proliferación clonal de células linfoides de estirpe B ¹	Variante histológica de Linfomas que se originan de la proliferación clonal de linfocitos B	1.-Linfoma no Hodgkin difuso de células B 2.-Linfoma no Hodgkin tipo Burkitt 3.-Linfoma no Hodgkin de células grandes B anaplásico 4.-Linfoma no Hodgkin de células grandes B sin anaplasia. 5.-Linfoma no Hodgkin Linfoblástico de células B.	Nominal Politómica	Cualitativa
Protocolo de tratamiento	Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad ²⁵	Esquema de radioterapia y/o quimioterapia y/o cirugía local aplicado a un paciente	1.-CHOP 2.-CHOP+RITUXIMAB 2.-LMB 96 3.-BFM 95 4.-BFM 90	Nominal	Cualitativa
Sobrevida Global	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte. ²³	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento hasta el fallecimiento del paciente si este ocurre.	Meses	Continua	Cuantitativa
Sobrevida Libre de enfermedad/ evento	Tiempo luego del diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte. ²⁴	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad o inicio del tratamiento y la recurrencia de la enfermedad o recaída	Meses	Continua	Cuantitativa

Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento ²⁵	Se recabara la información en años cumplidos asentada en expediente clínico	Años	Continua	Cuantitativa Continua
Género	Unidad sistemática para la clasificación de organismos ²⁵	Se identificará según se refiera en el expediente clínico	1.Masculino 2. Femenino	Nominal Dicotomica	Cualitativa
Localización	El estudio del cuerpo humano se organiza por regiones siguiendo diversos criterios, primordialmente, una segmentación ordenada (Cabeza, cuello, tórax, abdomen, etcétera) ²⁵	Es el sitio anatómico donde se localiza el tumor que fue diagnosticado en el paciente	1.-Cuello 2.-Mediastino 3.-Abdomen 4.-Retroperitoneo 5.-Pelvis	Nominal	Cualitativa
Estadio	Referente a la extensión de un cáncer, es decir, hasta que órganos ha invadido ²⁵	Es el conocimiento de la extensión de la enfermedad con la finalidad de identificar la gravedad del mismo y en base a este establecer un tratamiento	1.-Estadio I 2.-Estadio II 3.-Estadio III 4.-Estadio IV	Nominal	Cualitativa
Vivo	Que tiene vida o que no ha dejado de existir. Capacidad de nacer, respirar, desarrollarse, procrear, evolucionar y morir ²⁶	Se identificará según se refiera en el expediente clínico	1. Si 2: No	Nominal	Cualitativa
Muerto	Termino de la vida a causa de la imposibilidad orgánica de sostener el proceso homeostático ²⁶	Se identificará según se refiera en el expediente clínico	1. Si 2. No	Nominal	Cualitativa

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Células B que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2002 al 2012 se les realizó revisión, así como también se revisó los carnets de quimioterapia, así como registros electrónicos médicos incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, estadio, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

ANALISIS ESTADISTICO

El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si había algún factor que influyera en una mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes

ASPECTOS ETICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, ya que solo se va determinar la SG y SLE de niños con Linfoma No Hodgkin de Células B, la confidencialidad e identidad de los pacientes quedara resguardada.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (Linfoma No Hodgkin de Células B) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

RECURSOS MATERIALES:

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

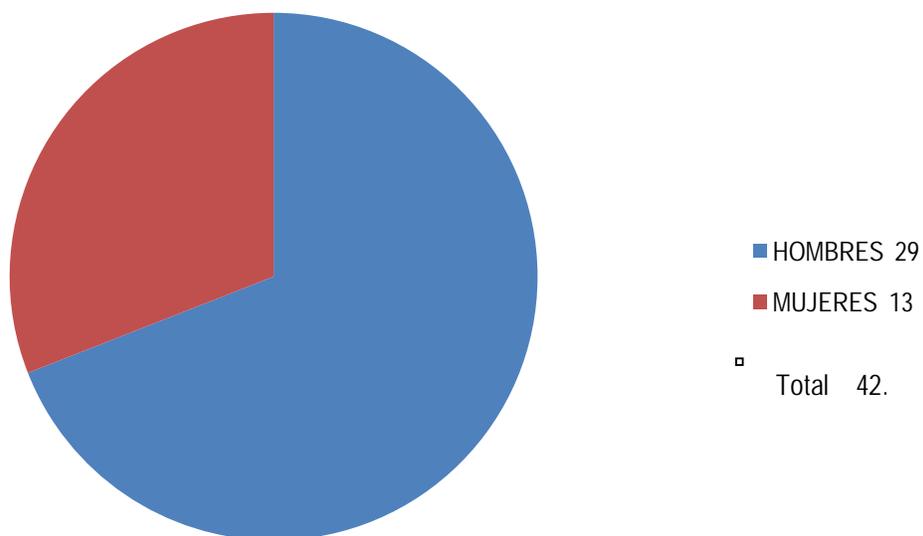
RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

RESULTADOS

Durante los años 2002 al 2016 se lograron capturar datos completos de 42 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, con una edad media de 12 años (rango de 2 a 14 años), 29 hombres (69%) y 13 mujeres (31%)

□

NIÑOS CON LNH LINAJE B CMN LA RAZA 2002-2012

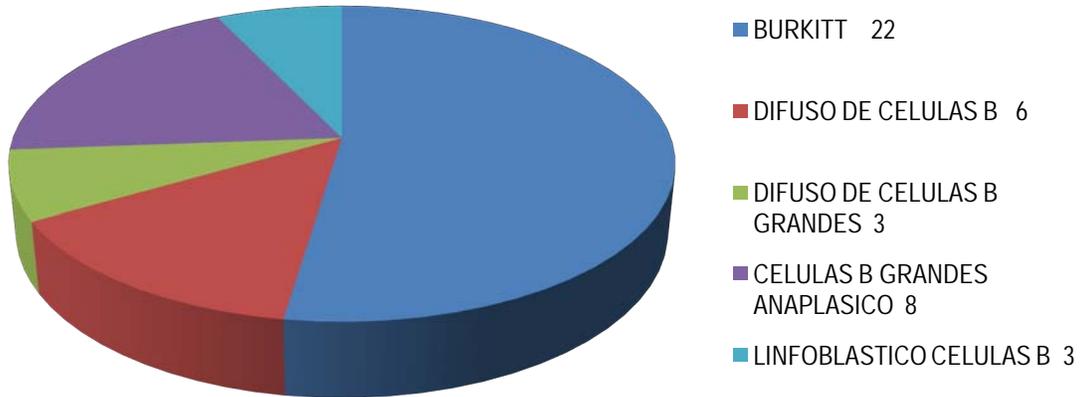


De estos 42 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, fueron: 22 pacientes (52.4%) con linfoma no Hodgkin tipo Burkitt, linfoma difuso de células B fueron 6 pacientes (14.3%), Linfoma difuso de células B grandes fueron 3(7.1%), linfoma de células B grandes Anaplásico 8(19%), Linfoma linfoblástico de células B fueron 3 pacientes (7.1%).

Tipo de linfoma:

TIPO	N	%
Burkitt	22	52.4
Difuso células B	6	14.3
Difuso células B grandes	3	7.1
Células B grandes anaplásico	8	19.0
Linfoblástico células B	3	7.1

VARIANTES HISTOLOGICAS DEL LNH DE CELULAS B 2002-2012 CMN LA RAZA

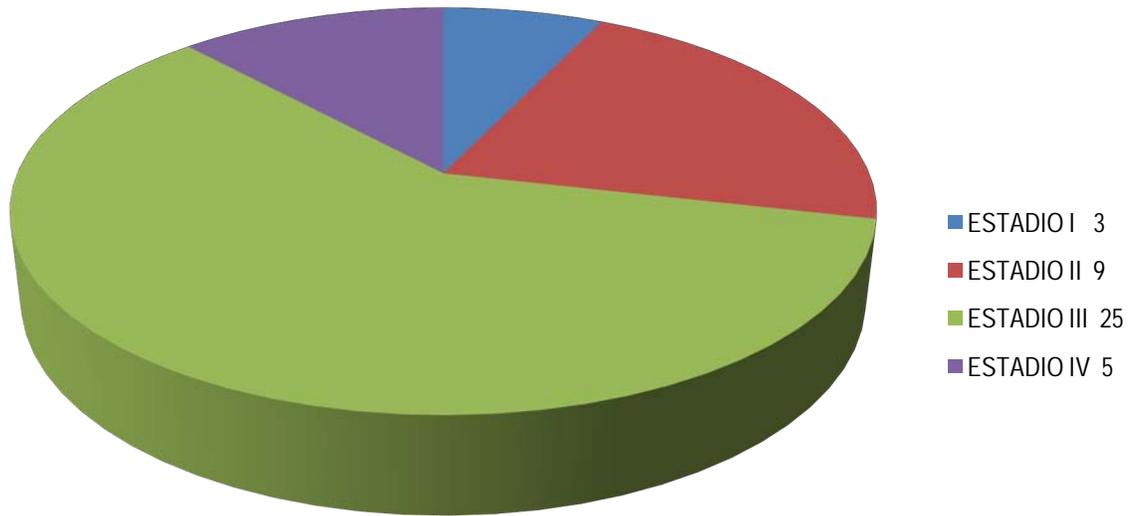


De los 42 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B (2002-2012) se encontraron por Estadificación de Sahara Murphy en Estadio I 3(7.1%), Estadio II 9 (21.4%), Estadio III 25 (59.5%), Estadio IV 5 (11.9%).

Estadio

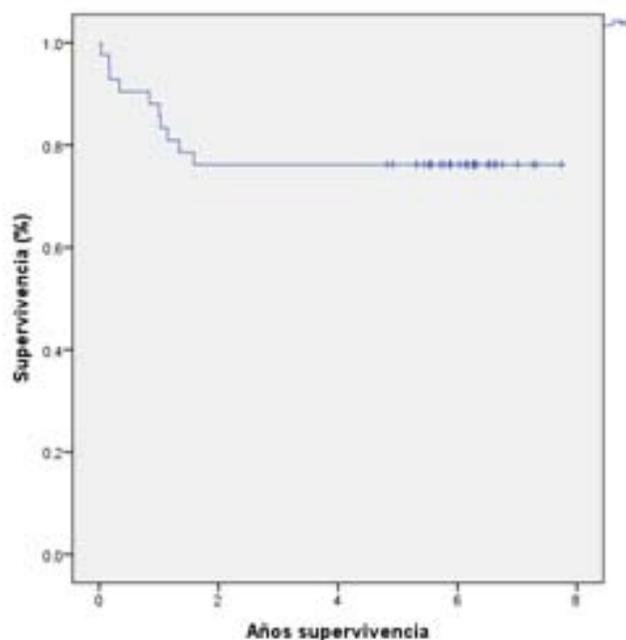
ESTADIO	N	%
Estadio I	3	7.1
Estadio II	9	21.4
Estadio III	25	59.5
Estadio IV	5	11.9

LNH DE CELULAS B EN CMN LA RAZA 2002 - 2012



Al realizar la supervivencia de estos 42 pacientes con Linfoma no Hodgkin de células B, 32 (76.2%) pacientes se encontraron vivos y fallecieron 10 (23.8%) pacientes la **Supervivencia global a 5 años fue del: 76.2%**, Figura 1. Promedio de tiempo actuarial= 6.1 años (intervalo de confianza: IC95%: rango de tiempo actuarial de: 5.2 – 6.9 años). **La Sobrevida libre de enfermedad** solo un paciente con linfoma no Hodgkin de células b anaplasico ALK positivo, con actividad en la región cervical mediastinal y axilar Estadio III, que recibió tratamiento con BFM 90 para anaplasicos, recayó a los 13 meses después de iniciar la vigilancia, fue recaída cervical y mediastinal, fue rescatada con vinblastina, bleomiciana, arabinosido de citosina por 8 meses y vivió, por lo tanto la sobrevida libre de enfermedad fue del 97.6%.

Fig. 1. Supervivencia global de pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin células B



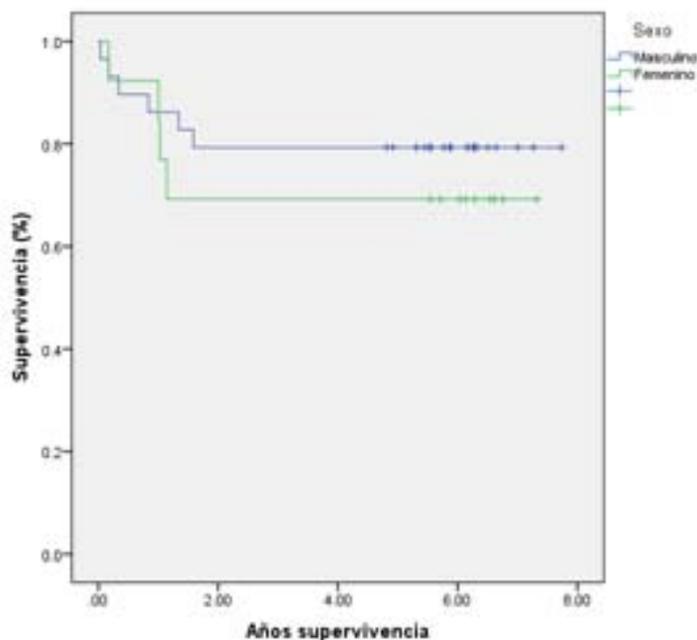
De los 42 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B, vivieron 32 pacientes; 23 hombres (97.3%) y 9 mujeres (69.2%), al hacer la comparación de la prueba de Log-Rank se apreció que no fue significativa la supervivencia en cuanto al sexo. Figura 2.

Supervivencia de acuerdo al sexo

Variable	Vivos	Muertos	Tiempo (años) supervivencia
	n (%)	n (%)	Promedio (IC95%)
Masculinos	23 (79.3)	6 (20.7)	6.3 (5.2 – 7.3)
Femeninos	9 (69.2)	4 (30.8)	5.3 (3.7 – 6.9)

Comparación log-rank test: $p = 0.49$ (no significativo)

Fig. 2. Supervivencia de pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin células B, por sexo.



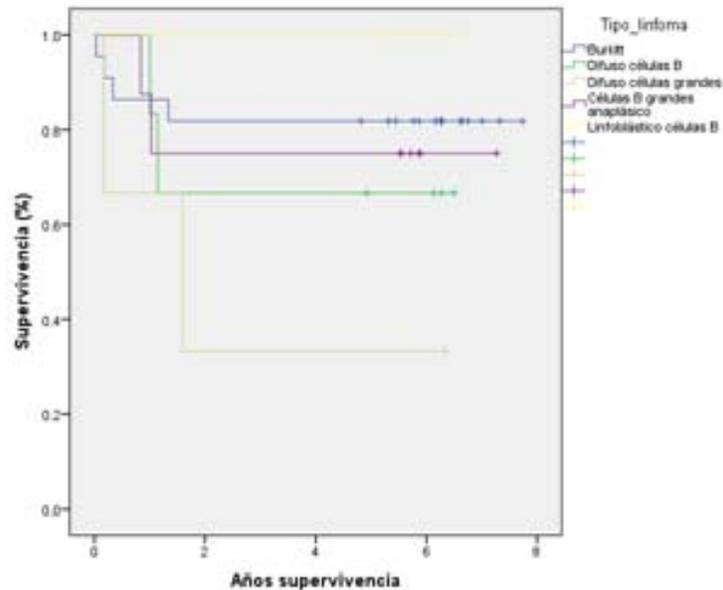
Al comparar las curvas de supervivencia de los pacientes con linfoma no Hodgkin de células B (2002-2012), de acuerdo al tipo histológico con la prueba de Log-Rank no fue estadísticamente significativa la diferencia. Figura 3.

Supervivencia de acuerdo al tipo histológico

Variable	Vivos	Muertos	Tiempo (años) supervivencia
	n (%)	n (%)	Promedio (IC95%)
Burkitt	18 (81.8)	4 (18.2)	5.2 (4.2 – 6.2)
Difuso células B	4 (66.7)	2 (33.3)	4.3 (2.3 – 6.4)
Difuso células grandes	1 (33.3)	2 (67.7)	2.7 (0 – 6.3)
Células B grandes anaplásico	6 (75.0)	2 (25.0)	4.7 (3.0 – 6.4)
Linfoblástico células B	3 (100)	0	6.0 (5.5 – 6.6)

Comparación log-rank test: $p = 0.60$ (no significativo)

Fig. 3. Supervivencia de pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin células B, por tipo linfoma.



Al comparar las curvas de supervivencia con la prueba de Log-Rank de los pacientes con Linfoma no Hodgkin de linaje B del 2002-2012, de acuerdo al estadio de Sahara Murphy tampoco fue significativa la diferencia:

Supervivencia de acuerdo al estadio

Variable	Vivos	Muertos	Tiempo (años) supervivencia
	n (%)	n (%)	Promedio (IC95%)
Estadio I	3 (100)	0	6.1 (5.5 – 6.7)
Estadio II	7 (77.8)	2 (22.2)	5.5 (3.8 – 7.2)
Estadio III	19 (76.0)	6 (24.0)	4.6 (3.7 – 5.6)
Estadio IV	3 (60.0)	2 (40.0)	4.0 (1.2 – 6.7)

Comparación Log-Rank Test: $p = 0.14$ (no significativo)

DISCUSION

De nuestro estudio solo un paciente con linfoma no Hodgkin de células b anaplasico con ALK positivo, con actividad en la región cervical mediastinal y axilar Estadio III, que recibió tratamiento con BFM 90 para anaplasicos, recayó a los 13 meses después de iniciar la vigilancia, fue recaída cervical y mediastinal, fue rescatada con vinblastina, bleomiciana, arabinosido de citosina por 8 meses pero vivió, una reacción inmunitaria contra la proteína ALK (es decir, valores de anticuerpos anti-ALK) parece que se relaciona con un estadio clínico más bajo y que predice la probabilidad de recaída pero no la Sobrevida Global.(27). En un estudio del EICNHL, en el que se combinó la concentración de anticuerpos anti-ALK con la Enfermedad mínima residual, se mostró que los pacientes con un diagnóstico nuevo de linfoma anaplásico de células grandes podrían clasificarse de forma fiable en tres grupos de riesgo (bajo, intermedio y el resto de los pacientes) con Sobrevida Libre de enfermedad de 28, 68 y 93%, respectivamente ($P < 0,0001$). La **Sobrevida global fue del 71% (s.e., 9%), 83% (s.e., 5%) and 98% (28)**. Lo que explica porque nuestra paciente con linfoma de células B anaplasico que expresaba ALK recayó pero no murió.

CONCLUSIONES

La Supervivencia global de los niños con linfoma no Hodgkin de células B del CMN La Raza del 2002- al 2012 fue a 5 años fue del: 76.2%, con un promedio de tiempo actuarial= 6.1 años (intervalo de confianza: IC95%: rango de tiempo actuarial de: 5.2 – 6.9 años). La sobrevida libre de enfermedad fue del 97.6%. Al comparar las curvas de supervivencia con la prueba de Log-Rank: La supervivencia de acuerdo al sexo Log-Rank test: $p = 0.49$ (no significativo). La supervivencia de acuerdo al tipo histológico Log-Rank test: $p = 0.60$ (no significativo). La supervivencia de acuerdo al estadio Comparación Log-Rank Test: $p = 0.14$ (no significativo).

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON LINFOMA NO HODGKIN DE CELULAS B EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012

1.-FICHA DE IDENTIFICACION: FOLIO: _____

NOMBRE _____ AÑO DE NACIMIENTO _____

AFILIACION _____

EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:

TOPOGRAFIA: _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

TIPO DE BIOPSIA _____ USG CUELLO Y ABDOMEN _____

TAC DETORAX _____

TAC DE ABDOMEN _____

GAMAGRAMA CON GALIO 67 _____

TIPO DE HISTOLOGIA: _____

AFECCION OSEA: SI () NO () _____

LOCALIZACION (cuello) (mediastino) (abdomen) (retroperitoneo) (pelvis) _____

ESTADIFICACION _____ GRUPO DE RIESGO _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA _____

QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA : ESQUEMA _____ No.Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____

FUE TRASPLANTADO: SI () FECHA _____ NO ()

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA O EL RESCATE: _____

Fecha 1era recaida _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 2da recaida _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 3era recaida _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

TIPO DE TRATAMIENTO RADIOTERAPIA:

A) TOPOGRAFIA _____

B) DOSIS _____

C) FECHA DE INICIO _____

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O CONTROL _____

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN:

1) 1ERA LINEA 2) 2DA LIENA 3) 3ERA LIENA 4) EN TMO 5) PALIATIVA

C) ALTA POR: 1) vigilancia 2) muerto 3) abandono 4) egreso por edad.

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C) OTRO _____

BIBLIOGRAFÍA

1. Philips A. Pizzo, David G. Poplack. Principles and practice of pediatric oncology. Seventh edition 2016: 587-601.
2. Howard J. Westein, Melissa M. Hudson, Michael P. Link. Pediatric Lymphomas, 2007:85-168.
3. Stuart H. Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, Samuel E. Lux, David Ginsburg. Oncology of Infancy and Childhood, 2009: 445-478.
4. Paola A. Chabay and María V. Preciado. EBV primary infección in childhood and its relation to B cell lymphoma development, International Journal of Cancer, 2012;133: 1286-1292.
5. Gemma L. Kelly and Alan B. Rickinson. Burkitt Lymphoma: Revisiting the Pathogenesis of a Virus-Associated Malignancy, Cancer Research UK Institute for Cancer Studies, The University of Birmingham, Birmingham, hematology 2007,277-283.
6. Jose A. Richter-Larrea, Eloy F. Robles, Vicente Fresquet, Elena Beltran, Antonio J. Rullan, Xabier Agirre. Reversion of epigenetically mediated BIM silencing overcomes chemoresistance in Burkitt lymphoma, Blood, 7, volumen 116, number 14, october 2010,2531-2544.
7. Alfred Reiter and Wolfram Klapper. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children, Journal Compilation 2008 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 2008; 142, 329-347.
8. Yan Chen, Xiao-Fei Sun, Zi-Jun Zhen, Juan Wang, Jia Zhu. Germinal-center type B-cell classification and clinical characteristics of Chinese pediatric diffuse large B-cell lymphoma: a report of 76 cases, Chin J Cancer; 2013; Vol. 32 Issue 10:561-568.
9. Eva Schmidt and Birgit Burkhardt. Lymphoblastic Lymphoma in Childhood and Adolescence, Pediatric Hematology and Oncology, 2013:1-25.
10. Alfred Reiter. Diagnosis and Treatment of Childhood Non-Hodgkin Lymphoma, Children's University Hospital, Giessen, Germany, Hematology 2007,285-296.
11. Jennifer Worch, Marius Rohde, and Birgit Burkhardt. Mature B-Cell Lymphoma and Leukemia in Children and Adolescents—Review of Standard Chemotherapy Regimen and Perspectives, Pediatric Hematology and Oncology, 2013, 30: 465-483.
12. Nader Kim, El-Mallawany and Mitchell S. Cairo. Advances in the Diagnosis and Treatment of Childhood and Adolescent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma Clinical Advances in Hematology and Oncology Volume 13, Issue 2 February 2015: pp 113-123.
13. Jonas Lange and Birgit Burkhardt. Treatment of Adolescents with Aggressive B-Cell Malignancies: The Pediatric Experience, Curr Hematol Malig Rep 2013, 8:226-235.
14. Mary Gerrard, Ian M. Waxman, Richard Sposto, Anne Auperin, Sherrie L. Perkins, Outcome and pathologic classification of children and adolescents with mediastinal large B-cell lymphoma, Blood 10 January 2013, volumen 121, number 2: 115-122.
15. Stefan Joos, Marta I. Otaño-Joos, Susanne Ziegler. Primary Mediastinal (Thymic) B-Cell Lymphoma Is Characterized by Gains of Chromosomal Material Including 9p and Amplification of the REL Gene, Blood, Vol 87, No 4 (February 15).1996:1571-1578

16. Phil Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and oncology, fifth edition 2011: 625-646.
17. Alfred Reiter, Martin Schrappe, Reza Parwaresch, Gonther Henze, Stefan Muller-Wehrich. Non-Hodgkin's Lymphomas of Childhood and Adolescence: Results of a Treatment Stratified for Biologic Subtypes and Stage-A Report of the Berlin-Frankfurt- Münster Group, Clin oncol, 1995; 13:359-372.
18. Wilhelm Woessmann, Kathrin Seidemann, Georg Mann, Martin Zimmermann, Birgit Burkhardt. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95, BLOOD, 1 February 2005, volumen105, number 3:948-958.
19. Hubert Mottl, Viera Bajciová, Jaroslav Nemeč. High survival rate in childhood non-Hodgkin lymphoma without CNS involvement: results of BFM95 study in Kuwait, Pediatric Hematology and Oncology, 2003, 20:103-110.
20. Andishe Attarbaschi, Georg Mann, Michael Dworzak. Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria – Therapy results between 1986 and 2000, volumen 24, 2002; 976-986.
21. Tiraje Tulin Celkan, MD, Safa Baris, MD, Nihal Ozdemir, Alp Ozkan. Treatment of Pediatric Burkitt Lymphoma in Turkey, Pediatr Hematol Oncol Volume 32, Number 7, October 2010;279-283.
22. K. Seidemann, M. Tiemann, L. Lauterbach, G. Mann, L. Simonitsch, K. Stankewitz, Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma with Sclerosis in Pediatric and Adolescent Patients: Treatment and Results From Three Therapeutic Studies of the Berlin-Frankfurt- Münster Group, Journal of Clinical Oncology, Vol 21, No 9 (May 1), 2003: 1782-1789.
23. Rodriguez Artalejo F, Banegas JR, Gonzalez Enriquez J, Martin Moreno JM, Villar Alvarez F. Analisis de desición clínica. Med Clin (Barc). 1990; 348-354.
24. Viv Bewick, Liz Cheek and Jonathan Ball. Statistics review 12: Survival analysis. Critical care. 2004; 8:389-394.
25. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. 23ª edición. Editorial DRAE. Octubre 2014. Madrid, España.
26. Manton KG. "Changing Concepts of Morbidity and Mortality in the Elderly Population" Milbank Mem Fund Q. 1982; 60:183-244
27. Ait-Tahar K, Damm-Welk C, Burkhardt B, et al.: Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. Blood 115 (16): 3314-9, 2010.
28. Mussolin L, Damm-Welk C, Pillon M, et al.: Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. Leukemia 27 (2): 416-22, 2013.