



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
Centro Médico Nacional SXXI

Tesis para obtener el diploma de pediatría

**“Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin atendidos en un hospital de tercer nivel”**

Tesista:

Rafael Hernández Martínez

Residente de pediatría medica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI

Tutor

Ana Paulina Rioscovian Soto

Médico oncólogo pediatra adscrito a la UMAE hospital de pediatría CMNSXXI

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX MAYO, 2017



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.



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Unidad Médica de Alta Especialidad  
Centro Médico Nacional SXXI

Tesis para obtener el diploma de pediatría

**“Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin atendidos en un hospital de tercer nivel”**

Tesista:

Rafael Hernández Martínez

Residente de pediatría medica UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI

56276900 ext 22499

iknis@hotmail.com

Tutor

Ana Paulina Rioscovian Soto

Médico oncólogo pediatra adscrito a la UMAE hospital de pediatría CMNSXXI

anapaulinars@hotmail.com

56276900 etx 22499 y 22500

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3603** con número de registro **17 CI 09 015 042** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **04/05/2017**

**DRA. ANA PAULINA RIOSCOVIAN SOTO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**"Deshidrogenasa láctica como factor pronóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin atendidos en un hospital de tercer nivel"**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

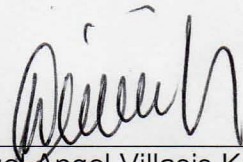
Núm. de Registro
R-2017-3603-27

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). HERMILO DE LA CRUZ YAÑEZ**

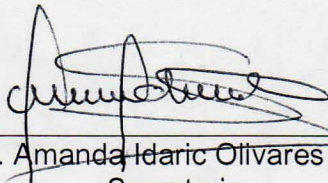
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

**SINODALES DEL EXAMEN PROFESIONAL**



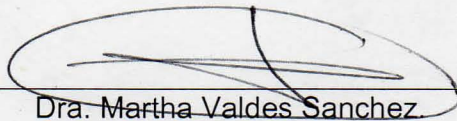
---

Dr. Miguel Angel Villasis Kever  
Presidente



---

Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa  
Secretaria



---

Dra. Martha Valdes Sanchez  
Vocal

*A mi familia, profesores y amigos,  
per su paciencia y apoyo  
en el desarrollo de  
este trabajo.*

## Índice

Resumen estructurado.....	5
Marco teórico.....	6
Justificación.....	13
Planteamiento del problema.....	13
Pregunta de investigación.....	13
Objetivos.....	13
Hipótesis.....	13
Pacientes, material y método.....	14
Tabla de variables.....	15
Análisis estadístico.....	17
Aspectos éticos.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	27
Anexos.....	31

## Resumen estructurado

**Antecedentes.** El cáncer en niños es una de las prioridades en nuestro sistema de salud, de ahí la importancia de crear nuevas líneas de investigación. Si bien existen factores pronósticos ya conocidos en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin (LNH), tales como la edad, la variedad histológica y el estadio; en este hospital no conocemos si el nivel sérico de deshidrogenasa láctica (DHL) tiene alguna relación con la recaída. **Objetivo:** Conocer si existe una asociación entre los niveles séricos elevados de DHL y la recaída en pacientes con linfoma no Hodgkin. **Pacientes, material y método:** Se diseñó un estudio transversal analítico retrospectivo. Se incluyeron pacientes con LNH que cumplieran con los criterios de selección. La variable dependiente fue la recaída y la independiente los niveles séricos de DHL. **Resultados.** Se incluyeron en el análisis 74 pacientes del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la mediana de edad fue 7.5 años (1-16), 61% fueron hombres. El tipo histológico más frecuente fue el linfoblástico con 71% en el 71% de los participantes. Los estadios más frecuentes fueron el III con 17% de los pacientes y IV con el 70%. El sitio más frecuente de recaída fue médula ósea con el 42%, seguido de sistema nervioso central con 38% de los pacientes. La mediana de DHL sérica al diagnóstico en pacientes con recaída a cualquier nivel fue 581 U/l (331-7463), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa al compararlo con los pacientes sin recaída. El sitio más común de recaída por tipo histopatológico fue médula ósea en LNH tipo linfoblástico. Mientras el sitio más común de recaída en el estadio IV fue médula ósea seguido de sistema nervioso central. No se encontró asociación de los niveles séricos de DHL al diagnóstico con la presencia de recaída utilizando diferentes puntos de corte (2 veces el límite superior normal, > 500 U/l y > 800 U/l). En relación a la sobrevida, la mediana de DHL sérica al diagnóstico en pacientes que fallecieron fue de 941 U/l (495-18620) mientras en quienes sobrevivieron fue 521.5 U/l (175 – 4109),  $p = 0.001$ . Al categorizar los niveles de DHL y su asociación con sobrevida se encontró un OR 7.5 (IC 95% 1.8 – 32.1;  $p = 0.01$ ) con un nivel de DHL mayor de 2 veces el límite superior normal.

**Conclusiones.** En este estudio no encontramos asociación de los niveles séricos de DHL al diagnóstico con la ocurrencia de recaída a cualquier nivel en pacientes pediátricos con LNH probablemente por el tamaño de muestra. De forma secundaria encontramos siete veces más riesgo de mortalidad en pacientes con LNH con una DHL al diagnóstico dos veces mayor al límite superior normal.



## Marco teórico

### Antecedentes

El linfoma no Hodgkin (LNH) consiste en un grupo diverso de neoplasias malignas que tienen su origen en el tejido linfoide, a consecuencia de la expansión clonal de una línea linfoide tanto linfocitos T, Linfocitos B y Células NK<sup>1,2</sup>. La mayoría de los subtipos de LNH que se presentan en niños son de alto grado y tienen un comportamiento clínico agresivo<sup>3</sup>.

Es la quinta neoplasia maligna más común en la edad pediátrica y se diagnostican entre 750 a 800 casos nuevos por año en Estados Unidos con una incidencia de 10 – 20 casos cada año por millón de niños menores de 15 años, representando entre el 8 al 10% de todas las neoplasias que aparecen en niños de entre 5 y 19 años<sup>4</sup> ocupando el sexto lugar de muerte por cáncer en el mundo<sup>5</sup>.

Durante los últimos 20 años, la incidencia ha ido en constante aumento en todos los grupos de edad y en ambos sexos, en alrededor de 3 – 5% por año<sup>6</sup>. La mediana de edad al momento del diagnóstico es aproximadamente a los 10 años, y la incidencia incrementa con la edad. Son poco frecuentes en los lactantes (menos del 1%), existe una predominancia por el sexo masculino y por pacientes de origen caucásico en comparación que los afroamericanos<sup>7</sup>.

En general, los subtipos de LNH más frecuentes en niños derivan de los progenitores de células B. En Estados Unidos y otros países desarrollados, los subtipos de LNH pediátricos más comunes son el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico de células T o el linfoma de células B y el linfoma anaplásico de células grandes<sup>8</sup>.

En México, en el año 2001 se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 800 correspondieron a LH y 3,848 a LNH<sup>9</sup>. Posteriormente, en un estudio realizado por Fajardo-Gutiérrez y cols., (2007) en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y de diferentes Estados de la República Mexicana (Distrito Federal, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas) se reportó que los LNH ocupan el tercer lugar entre las neoplasias malignas con una incidencia que varió entre 3 - 12.8 casos por millón de niños menores de 15 años, solo superados por las leucemias agudas y por los tumores del sistema nervioso central y siendo ésta una de las incidencias más altas reportadas a nivel mundial<sup>10</sup>. Asimismo, y de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de la Secretaría de Salud de México, el LNH se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte por cáncer y su incidencia incrementa año con año<sup>11</sup>.

En la mayoría de los casos de linfoma no Hodgkin, la causa es desconocida. Algunos subtipos están asociados con infección (por ejemplo, virus de la hepatitis C), factores ambientales, virus de Epstein-Barr<sup>12</sup>, de manera más específica con el subtipo de linfoma de Burkitt<sup>13</sup>. Cabe resaltar que, los síndromes de inmunodeficiencia congénita como adquirida se han asociado con un alto riesgo (50 – 100 veces mayor) para el desarrollo de LNH<sup>14</sup>.

La clasificación histopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los agrupa en seis categorías dependiendo de las características morfológicas, de inmunofenotipo y citogenéticas; sin embargo, en la edad pediátrica se pueden agrupar en tres subtipos principales: linfoma de células B pequeñas (Burkitt), linfoma linfoblástico de células T y el linfoma anaplásico de células grandes<sup>15</sup>.

- El LNH de células pequeñas (Burkitt) histológicamente se caracteriza por ser de células pequeñas no hendidas con patrón de cielo estrellado que por inmunofenotipo marcan para CD10 CD19, CD20, CD22 y CD79 y por citogenética presentan las siguientes translocaciones cromosómicas t(8:14), t(8:2) y t(8:22). En cuanto al cuadro clínico tiene dos formas de presentación principales: 1) la forma esporádica, con tumoración abdominal que simula un cuadro clínico de apendicitis aguda o de invaginación intestinal y 2) la forma endémica, que consiste en la presencia de linfadenopatías de predominio en cabeza y cuello, ambos con afección a MO al diagnóstico en 20% de los casos y que es frecuente se asocien con aparición espontánea de síndrome de lisis tumoral. Existe un predominio del sexo masculino y tiene un pico de edad de mayor aparición entre los 4 a los 6 años de edad<sup>8</sup>.
- El LNH linfoblástico de células T, histológicamente es un tumor de células pequeñas redondas y azules de núcleo hipercromático y escaso citoplasma. El inmunofenotipo que presentan es CD2, CD3, CD5, CD7, CD9 positivo. Y tienen las translocaciones t(11;14), t(1;14) y t(10:14). Clínicamente se presentan con linfadenopatía periférica, dificultad respiratoria, sibilancias y síndrome de vena cava superior a consecuencia de involucro mediastinal. Se presenta con afección a medula ósea al momento del diagnóstico en 20% de los casos, tiene también predominio del sexo masculino, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 12 años, manteniéndose su incidencia constante a través de los grupos etarios<sup>8</sup>.
- LNH anaplásico de células grandes, histológicamente se presenta como células pleomórficas multinucleadas en forma de herradura o de anillo de sello,

generalmente positivas para CD30 y ALK. Con la translocación (2:5) (ALK:NPM). El cuadro clínico consiste generalmente en crecimientos ganglionares indoloros con o sin afectación de piel y tejidos subcutáneos; la fiebre y los síntomas de malestar general (astenia, adinamia) son frecuentes<sup>8</sup>.

Para la confirmación del diagnóstico y la estadificación pronóstica de los pacientes con LNH se requiere de los siguientes estudios: biometría hemática, deshidrogenasa láctica, citología de líquido pleural en caso de presentación con derrame, punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo, aspirado de medula ósea, tomografía computarizada y gammagrama con galio<sup>16, 17</sup>.

La estratificación de los pacientes con LNH es obligatoria antes de iniciar el tratamiento. La meta es evaluar la extensión de la enfermedad, la cual determinará el estadio patológico y clínico, el tratamiento y en gran medida el pronóstico<sup>18</sup>. Dicha estratificación se realiza de acuerdo con la clasificación de Murphy<sup>19</sup>:

1) Estadio I

- Una región ganglionar (nodal) afectada o presencia de tumor extranodal, excluyendo el abdomen y el mediastino
- Ausencia de características descritas para los estadios II a IV

2) Estadio II- Designado por alguno de los siguientes:

- Tumor extranodal **más** afectación de ganglios linfáticos regionales.
- 2 o más tumores extranodales sobre el mismo lado del diafragma con o sin afectación de ganglios linfáticos regionales
- Tumor primario gastrointestinal (completamente resecado) con o sin afectación de ganglios linfáticos mesentéricos

3) Estadio III- Designado por alguno de los siguientes:

- 2 tumores extranodales en ambos lados del diafragma.
- Cualquier tumor abdominal no resecado.
- 2 o más regiones ganglionares a ambos lados del diafragma.
- Cualquier tumor paraespinal o epidural
- Presencia de afectación primaria intratorácica (mediastinal, tímica, pleural)

4) Estadio IV

- Cualquiera de las afectaciones de los estadios I-III más involucro de la médula ósea, sistema nervioso central, o ambos.

El tratamiento de los pacientes con LNH debe llevarse a cabo en hospitales de

concentración o de tercer nivel de atención en donde se cuente con los recursos físicos, materiales, y humanos, así como con la infraestructura necesaria para integrar un equipo de trabajo multidisciplinario con la finalidad de brindarles la mayor posibilidad de curación<sup>20</sup>. De acuerdo al estadio del paciente, y subtipo histológico de LNH se inicia tratamiento siguiendo protocolos de manejo (Ver Anexos) siendo la terapia combinada la modalidad de tratamiento más usada.

La mayoría de niños y adolescentes con LNH en general tienen un buen pronóstico en países desarrollados, en donde las tasas de sobrevida han mejorado sustancialmente en los últimos 40 años, y que actualmente son mayores a 85% a 5 años. Sin embargo, como se mencionó anteriormente el pronóstico varía de acuerdo al subtipo histológico y al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico. La sobrevida es mayor al 90% para pacientes en estadios I-II, independientemente del subtipo histológico; mientras que, los pacientes con estadio III o IV tienen tasas de sobrevida menores. Existen factores pronósticos ya conocidos para los pacientes con LNH entre ellos se encuentran<sup>21,22</sup>:

- Pronóstico favorable
  - Enfermedad localizada EI y EII
  - Deshidrogenasa Lactica (DHL) menor de 500 o menos de dos veces su valor normal.
  - Y en caso del linfoma anaplásico de células grandes que no se encuentre localizado en mediastino, hígado, bazo o piel.
  
- Pronostico desfavorable
  - DHL elevada (mayor a 500) o más de dos veces su nivel normal.
  - Infiltración a sistema nervioso central o medula ósea
  - Linfomas de células B primarios de mediastino

La DHL es la principal responsable de convertir el ácido láctico producido por el músculo en ácido pirúvico, esencial para la producción de energía celular, a través de catalizar la conversión de piruvato y lactato concomitantemente con la de NADH y NAD<sup>+</sup>. Es una enzima sintetizada por diferentes células como las cardiacas, renales, hepáticas, cerebrales, del músculo esquelético, eritrocitos y pulmones. Por lo tanto, la DHL tiene una gran variedad de isoenzimas, con pequeñas diferencias en su estructura, que sugieren diferentes orígenes por cada tejido que la produce, siendo la DHL-2 la isoenzima que constituye la mayor concentración de la DHL total.<sup>23</sup>

La DHL 1 se encuentra en corazón, músculos y hematíes.  
La DHL 2 se encuentra en el sistema retículo endotelial y leucocitos.  
La DHL 3 se encuentra en los pulmones.  
La DHL 4 se encuentra en los riñones, la placenta y el páncreas.  
La DHL 5 se encuentra en el hígado y músculo esquelético.

Los niveles séricos elevados de DHL son usados como biomarcadores para monitorizar el tratamiento de los pacientes con cáncer testicular, sarcoma de Ewing, linfoma no Hodgkin y algunos tipos de leucemia. Los niveles elevados de esta enzima también pueden ser causados por enfermedades no neoplásicas, incluyendo la insuficiencia cardíaca, el hipotiroidismo, anemia, así como enfermedades hepáticas y pulmonares<sup>23, 24</sup>. Además, se ha reportado que los niveles de DHL son más altos en niños con algún tipo de cáncer en comparación con niños sin cáncer y podría ser de utilidad cuando se quiere realizar el diagnóstico diferencial con neoplasias en pacientes pediátricos con manifestaciones articulares<sup>25</sup>.

De acuerdo a la hipótesis planteada por Goldie y Coldman<sup>26</sup> acerca de que la carga tumoral se correlaciona con la cantidad de células resistentes a la quimioterapia y a que a su vez la carga tumoral podría jugar un papel importante en el pronóstico de los pacientes. A este respecto, se ha referido que lo que ocasionada una elevación de los niveles séricos de deshidrogenasa láctica en pacientes con LNH tiene que ver con una carga tumoral elevada, infiltración hepática, o asociada con un subtipo de LNH rápidamente proliferativo, como el linfoma de Burkitt o el linfoma linfoblástico<sup>27</sup>.

En diferentes estudios realizados en población pediátrica se ha referido que el nivel sérico elevado de DHL al momento del diagnóstico es un factor de mal pronóstico en niños con LNH. Uno de los primeros estudios en evidenciar el rol pronóstico de los niveles de DHL en pacientes con LNH fue el ensayo clínico realizado por el Grupo BFM (BFM-86) en donde se encontró que una concentración de DHL mayor a 500U/l se asociaron a tasas libres de eventos (SLE) tan bajas como del 43% ( $\pm 10\%$ ) en comparación con tasas de SLE a 6 años del 85% ( $\pm 6\%$ ) de aquellos pacientes con DHL menor a 500 U/l al momento del diagnóstico. Por lo cual, para el siguiente ensayo clínico el denominado BFM-90 ya incluyó dentro de la estratificación del tratamiento el nivel sérico de DHL utilizando el punto de corte de  $>500\text{U/l}$ , recibiendo una mayor intensificación en su quimioterapia los pacientes con DHL mayor a este punto de corte, asimismo, se demostró que dichos pacientes se beneficiaban de una mayor intensidad en la quimioterapia<sup>28</sup>.

Patte y cols., en 2001<sup>29</sup>, estudiaron prospectivamente a pacientes menores a 18 años de edad sin antecedentes de inmunodeficiencias o de neoplasias previas, y con diagnóstico reciente de LNH, que al menos tuvieran un seguimiento de 18 meses a partir del diagnóstico. Se evaluó si el nivel de DHL se comportaba como un factor de mal pronóstico para recaída en un total de 502 pacientes quienes contaban con la determinación de la enzima al momento del diagnóstico. Se consideró como nivel elevado de DHL aquel mayor a 2 veces el límite superior normal y el cuál fue observado en la mitad de los pacientes incluidos. La DHL elevada se asoció como un factor de riesgo independiente para recaída temprana en estos pacientes (RR= 2.3; IC 95% 1.0-5.2; p=0.01). Sin embargo, en un ensayo clínico realizado por Cairo y cols, en donde se incluyeron solo a un subgrupo de pacientes con LNH de alto riesgo, un nivel elevado de DHL no se asoció con un mayor riesgo de recaída<sup>30</sup>.

Posteriormente, utilizando como punto de corte para considerar una DHL elevada un valor mayor a 1,000 U/l, Pillón y cols.,<sup>31</sup> en el año 2004 reportaron un riesgo alto de recaída (HR= 2.9; IC 95%: 1.6-8.5) en pacientes con LNH que fueron seguidos durante un periodo de 10 años a partir de la confirmación del diagnóstico.

Para el protocolo de quimioterapia denominado BFM-95, se utilizaron nuevos puntos de corte de DHL para definir subgrupos terapéuticos: un grupo con un nivel de DHL menor a 500 U/l, otro con nivel entre 500-1000 U/l y un tercer grupo con niveles de DHL mayores a 1,000 U/l. Los pacientes con una DHL menor a 500 U/l representaron el 45% de un total de 505 pacientes pediátricos incluidos en dicho ensayo clínico. Los pacientes con DHL <500U/l tuvieron una menor toxicidad y una mayor eficacia del tratamiento con relación a los pacientes con DHL elevada<sup>32</sup>.

En un estudio multicéntrico que incluyó a niños con linfoma anaplásico de células grandes quienes recibían tratamiento por parte de grupos como el Berlin-Frankfurt-Münster, Société Française d'Oncologie Pédiatrique o del United Kingdom Children's Cancer Study Group, y con una mediana de seguimiento de la cohorte de 9.3 años, se encontró que un nivel de DHL 2 veces mayor al límite superior normal se asoció con un riesgo de 2.7 (IC 95%: 1.3-5.7) de recaer en comparación con aquellos pacientes con niveles más bajos de DHL<sup>33</sup>.

En otro estudio llevado a cabo por Cairo y cols., se incluyeron 166 adolescentes mayores a 15 años de edad y a 945 niños menores de 15 años con LNH de células B maduras tratados con el esquema FAB LMB 96, y se reportó que, un nivel sérico de DHL 2 veces por encima de su valor superior normal al momento

del diagnóstico, se asoció a un mayor riesgo de recaída (RR= 2.0; p < .001) en comparación con aquellos pacientes con niveles normales de dicha enzima<sup>34</sup>.

Recientemente, Pillon y cols., en el año 2016, reportaron factores pronósticos asociados a recaída en niños y adolescentes con LNH difuso de células grandes tipo B y con Linfoma de Burkitt tratados de acuerdo al protocolo de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) LNH-97. Durante el periodo de estudio que fue entre 1997-2014, se incluyeron un total de 442 pacientes (379 con linfoma de Burkitt y 63 con LNH difuso de células grandes tipo B. La mediana de seguimiento fue de 5 años, la supervivencia global de 93% y la SLE del 90%. Se encontró a la DHL (mayor a la mediana de dicho estudio, >573 U/l) como un factor independiente de mal pronóstico asociado a recaída (HR=6.1 (2.7-13.6): p=< 0.0001). Demostrando que, el nivel elevado de DHL por encima de la mediana de la población estudiada se comportó como el factor de riesgo más importante para recaída, incluso por encima de otros factores pronóstico clásicos como la edad, el estado, la infiltración a médula ósea o al sistema nervioso central e incluso que al grupo de riesgo terapéutico al que perteneciera el paciente. Lo cual, ya había sido reportado por Minard-Colin y cols., en el año 2015.<sup>35</sup>

## **Justificación**

El cáncer en niños es una de las principales causas de mortalidad, ocupando el segundo lugar de mortalidad en el grupo de 10-14 años después de los accidentes, siendo los linfomas la tercera neoplasia más frecuente, tan solo después de leucemias y tumores del sistema nervioso central. Por lo tanto, es importante conocer los factores pronóstico que presentan los niños con linfoma no Hodgkin en este hospital.

## **Planteamiento del problema**

Hoy en día el cáncer infantil es una de las prioridades en nuestro sistema de salud, de ahí la importancia de crear nuevas líneas de investigación. Si bien existen factores pronósticos ya conocidos en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin, tales como la edad, la variedad histológica y el estadio; en este hospital no conocemos si el nivel sérico de DHL tiene alguna relación con la recaída.

## **Pregunta de investigación**

¿Existe una asociación entre el nivel sérico elevado de DHL con el pronóstico en pacientes pediátricos con linfoma no Hodgkin?

## **Objetivos**

1. Conocer si existe una asociación entre los niveles séricos elevados de DHL y la recaída en pacientes con linfoma no Hodgkin
2. Conocer si existe una asociación entre los niveles séricos elevados de DHL y mortalidad en pacientes con linfoma no Hodgkin

## **Hipótesis**

Los niveles séricos elevados de DHL (mayor a dos veces su valor límite superior normal para la edad) se asocian con un riesgo >2 veces de recaída en comparación con pacientes con niveles séricos menores de DHL al momento del diagnóstico.



## **Pacientes, material y método.**

- Lugar de realización: Servicio de Oncología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Universo de estudio: Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin.
- Periodo de estudio: Enero 2008 a Diciembre 2013
- Diseño
  - Transversal analítico retrospectivo
- Características del tipo de estudio:
  - Por maniobra ----- Observacional
  - Por número de grupos ----- Analítico
  - Por causalidad ----- Retrospectivo
  - Por número de mediciones ----- Transversal

### **Criterios de Selección:**

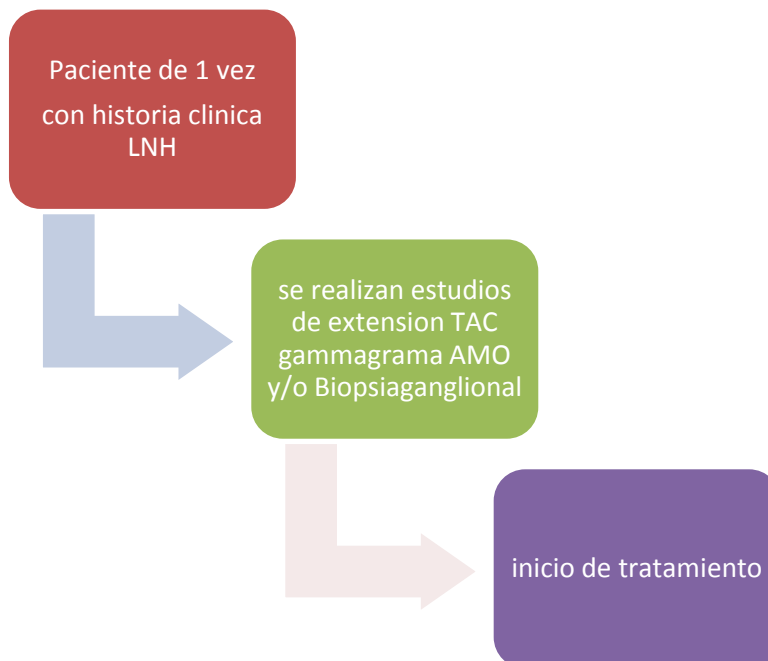
- Criterios de inclusión:
  - Pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin.
  - Que cuenten con expediente clínico completo.
  - Que cuenten con el resultado del nivel sérico de DHL al momento del diagnóstico.
  - Pacientes que hayan recibido tratamiento en la UMAE HP CMNSSXI de acuerdo a protocolo
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes que no cuenten con el reporte del nivel sérico de DHL al momento del diagnóstico de linfoma no Hodgkin.
  - Pacientes que fallecieron por otras causas.
- Criterios de eliminación:
  - Pacientes quienes hayan abandonado tratamiento
  - Paciente quienes se hayan enviado a otro hospital por edad

Nombre	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Unidad medida	Escala de medida
<b>Edad</b>	Tiempo que ha vivido el paciente entre el nacimiento y el momento actual.	Edad en años y meses registrados en el expediente clínico en el momento del diagnóstico.	Universal	Años	Cuantitativa discontinua
<b>Sexo</b>	Condición orgánica, masculina o femenina, de	A partir de la exploración física las características	Universal	Femenino Masculino	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Variedad histológica</b>	Características histopatológicas del tejido neoplásico de acuerdo a la	Tipo de linfoma reportado en el registro de patología o bien en los aspirados de	Confusión	-Linfoblástico -Células B -Células grandes	Cuantitativa nominal politómica
<b>Estadio</b>	Clasificación de la extensión y gravedad de una enfermedad neoplásica	Clasificación de LNH de acuerdo a Murphy (Ver anexos)	Confusión	I II III IV	Cualitativa ordinal
<b>Niveles elevados de DHL al Diagnóstico</b>	Cuantificación de los niveles séricos de DHL, enzima encargada de convertir el ácido láctico producido por el músculo	Nivel sérico de DHL reportado en el expediente del paciente al momento de la confirmación del diagnóstico. Se	Independiente	DHL Elevada más de 2 veces su límite superior normal:	Cualitativa nominal dicotómica
<b>Recaída</b>	Reaparición de los síntomas de enfermedad tras un tratamiento médico o quirúrgico	La presencia de reaparición de LNH documentada en el expediente clínico	Dependiente	Si/No	Cualitativa nominal dicotómica

### Descripción general del estudio:

- Se buscó en libretas, a los pacientes de primera vez con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin en el periodo comprendido de enero 2008 a diciembre 2013.
- Se revisaron los expedientes para llenar la hoja de recolección de datos.
- Se buscó en el expediente clínico el resultado de la determinación del nivel sérico de DHL al momento del diagnóstico.
- Se capturó en una base de datos en Excel diseñada para la presente investigación la información sobre todas las variables de estudio
- Posteriormente, se realizó la limpieza de la base y se trasladó la información al programa estadístico SPSS versión 21 con el cuál se realizó el análisis estadístico.

### Abordaje de diagnostico y tratamiento del paciente con linfoma no Hodgkin



## Diagrama flujo para realización del estudio



### Tamaño muestra

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Se incluyeron a todos los casos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin de 2008 a 2013 atendidos en el servicio de Oncología Pediátrica de nuestro Hospital y que cumplieran con los criterios de selección. Cabe resaltar que, anualmente se diagnostican de *novo* un total de 25 casos de linfoma no Hodgkin en nuestro Hospital, por lo que, de 2008 a 2013 se esperaba un tamaño de muestra 125 de pacientes, sin embargo, posterior a aplicar los criterios de selección, solo pudieron ser incluidos en el análisis un total de 76 pacientes.

### Análisis estadístico

Se realizó mediante el programa SPSS versión 24. Para el análisis descriptivo de las variables de interés se calcularon de frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Se determinó distribución de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro–Wilk considerando como libre distribución aquellas que resultaran con un valor de  $p < 0.05$ ; en consecuencia para las variables con libre distribución se determinaron medianas y rangos. Se realizó el análisis bivariado mediante prueba U de Mann-Whitney, Kruskall Wallis y  $X^2$  según correspondiera además de cálculo de Odds Ratio (OR) para variables categoricas. Se consideró estadísticamente un valor de  $p < 0.05$ .

## **Aspectos éticos**

De acuerdo al Reglamento general en Salud en Materia de Investigación, artículo 17 este protocolo se trata de un estudio sin riesgo, al tratarse de un estudio retrospectivo, y considerando que no se pone en riesgo de ninguna forma al paciente, ya que no se realizará ninguna maniobra intervencionista extra a la del protocolo de diagnóstico y tratamiento habitual, el protocolo será observacional por lo tanto no se incurre en implicaciones éticas, ya que se utilizan métodos de investigación retrospectivos. De acuerdo a la Ley General de Salud, el Hospital cuenta con autorización para conservación de tejidos humanos.

No existió un beneficio directo a los participantes al tratarse de un estudio de evaluación retrospectiva. En cuanto a los aspectos bioéticos, el Capítulo VI de la Ley General de Salud, artículo 59 y 60 trata de Investigación en Órganos, Tejidos y sus Derivados, Productos y Cadáveres de Seres Humanos, norma la utilización de órganos, tejidos y sus derivados, y no se incurre en ninguna violación ética.

En cuanto a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares establece que los Responsables del Tratamiento de Datos Personales deberán cumplir con lo establecido en el Capítulo III sobre medidas de seguridad, obligaciones de notificación, implementación de medidas preventivas y correctivas, menciona que el artículo 30 de la LFPDPPP establece que el Responsable deberá fomentar la protección de datos personales al interior de su organización. Por lo que para ello, será necesario contar con elementos que hagan constar que la organización correspondiente realiza esfuerzos para cumplir con la referida disposición legal. De acuerdo a lo establecido en el protocolo, no se incurre en violaciones a esta ley.

En cuanto a la confidencialidad y anonimato de los datos, todos los datos estarán resguardados en el laboratorio de Investigación en Oncología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Los resultados del estudio brindarán información para la toma de decisiones terapéuticos de nuestros pacientes en el futuro, respetando el principio de justicia, ya que no se realizará ninguna maniobra de intervención.

## Resultados

Después de la revisión de los registros de libretas de ingresos, de el expediente electrónico y expediente clínico, comprendido en el periodo de enero 2008 a diciembre del 2013 se localizaron 74 pacientes con el diagnóstico de Linfoma no Hodgkin.

En el cuadro 1 se describen las características demográficas de los pacientes del estudio.

	n=74
Edad (mediana en años)	7.5 (1-16)
Sexo	
Femenino	29 (39.2%)
Masculino	45 (60.8%)
Relación M:F	1.5:1
DHL (UI/L)	537 (175-18620)

Al final del estudio, 61 se encontraban vivos (82.4%) y el porcentaje restante habían fallecido.

La relación encontrada respecto al sexo fue de 1.5:1 (masculino:femenino). El paciente de menor edad fue diagnosticado al año de vida y el mayor con edad diagnóstica a los 16 años, con una mediana de 7.5 años. La mediana de DHL al diagnóstico fue de 537 UI/L.

En relación al diagnóstico histopatológico el tipo linfoblástico fue el mas frecuente con el 70%, seguido del tipo de células grandes con 29% y el restante fue ocupado con el de células B (Cuadro 2). En relación a los niveles de DHL al diagnóstico la mediana fue para el tipo linfoblástico de 537 UI/L, para células B de 535 UI/L y células grandes de 600 UI/L, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos (Cuadro 2).

	n=74	%	DHL (mediana; mínimo-máximo)
Linfoblástico	52	70.3	537 (252-18620)
Células B	7	9.5	535 (175-1733)
Células grandes	15	20.3	600 (399-7463)
			p=0.509*

\*Kruskal-Wallis

En relación al estadio, el más frecuente fue el IV con 70% de los pacientes, 17% el estadio III y 13% para los estadios I y II (Cuadro 3). La mediana de DHL en el estadio II fue 493 UI/L, en el estadio III 563 UI/L y el estadio IV 663 UI/L, sin diferencia estadísticamente significativa entre grupos (Cuadro 3).

Cuadro 3. Estadio y DHL (UI/L) al diagnóstico

Estadio	n	%	DHL (mediana; mínimo-máximo)
I	1	1.4	335
II	8	11.4	492.5 (175-941)
III	12	17.1	562.5 (383-2053)
IV	49	70.0	663 (252-18620)

p=0.129\*

\*Kruskal-Wallis

De los pacientes estudiados, el 32.4% (n = 24) presentaron recaída, siendo el sitio de recaída más frecuente médula ósea con el 42% y sistema nervioso central del 38%, otros sitios de recurrencia fue el sitio primario, mediastino y testículo (Cuadro 4). En relación a los niveles de DHL al diagnóstico y el sitio de recaída la mediana para médula ósea fue 521 UI/L, para sistema nervioso central la mediana fue de 976 UI/L, sitio primario 581 UI/L, mediastino 435 UI/L y testículo 1078 UI/L, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos (Cuadro 4).

Cuadro 4. Sitio de recaída y DHL (UI/L) al diagnóstico

Sitio de recaída	n	%	DHL (mediana; mínimo-máximo)
Médula ósea	10	41.7	521 (351-4109)
Sistema Nervioso Central	9	37.5	976 (331-7463)
Sitio primario	3	12.5	581 (463-600)
Mediastino	1	4.2	435
Testículo	1	4.2	1078

p=0.381\*

De los 24 pacientes que tuvieron recaída, la mediana de tiempo fue de 19.7 meses, con un tiempo mínimo de recaída de 3.6 meses y máximo de 59.7 meses. En ellos la mediana de DHL fue de 581 UI/L (331 – 7463), mientras la mediana de DHL de los pacientes sin recaída fue 523 UI/L (175 – 18620) (Cuadro 5).

Cuadro 5. Recaída en cualquier sitio y DHL (UI/L) al diagnóstico

	n	Mediana	Mínimo-Máximo	p*
No	48	522.5	175-18620	0.488
Si	24	581	331-7463	

\*U-Mann-Whitney

Respecto a los pacientes estudiados que presentaron recaída y la variedad histológica, la de mayor frecuencia fue la variedad linfoblástica (Cuadro 6).

Cuadro 6. Sitio de recaída por diagnóstico histopatológico

	Diagnóstico Histopatológico		
	Linfoblástico	Células grandes	Células B
	n=19	n=3	n=2
Médula ósea	10	0	0
Mediastino	1	0	0
Sistema Nervioso Central	6	2	1
Testículo	1	0	0
Sitio primario	1	1	1

Respecto a los pacientes estudiados que presentan recaída y el estadio, el mayor porcentaje de recaída fue en los pacientes que se encuentran en estadio IV con un 75% (Cuadro 7).

Cuadro 7. Sitio de recaída por estadio

	Estadio			
	I (n=10)	II (n=2)	III (n=3)	IV (n=18)
Médula ósea	0	0	0	10
Mediastino	0	1	0	0
Sistema Nervioso Central	0	0	1	7
Testículo	0	0	0	1
Sitio primario	0	1	2	0

La evaluación de los niveles de DHL al diagnóstico con un punto de corte 500 UI/L edad y la presencia de recaída no mostró diferencia significativa estadísticamente entre ambos grupos (Cuadro 8).

Cuadro 8. Recaída y niveles de DHL (UI/L)

		Recaída (S/N)		
		No	Si	
DHL	<500 UI/L	20 (42%)	7 (29%)	27
	>500 UI/L	28 (58%)	17 (71%)	45
		48	24	72

OR=1.735 (IC95% 0.607-4.961); p=0.302



En relación a la sobrevivencia de pacientes, 11 fallecieron en el periodo de estudio, la mediana de DHL fue 941 UI/L (495 – 18620), mientras que quienes sobrevivieron la mediana de DHL fue 521.5 UI/L (175 – 4109) (Cuadro 9).

Cuadro 9. Sobrevivencia y DHL (UI/L) al diagnóstico

	DHL (UI/L)			p*
	n	Mediana	Mínimo-Máximo	
Muerto	11	941	495-18620	0.001
Vivo	60	521.5	175-4109	

\*U-Mann-Whitney

Al categorizar la variable DHL con un punto de corte de 500 UI/L se encontró un riesgo de fallecer 7 veces mayor cuando los niveles de DHL fueron mayores de 500 UI/L (Cuadro 10).

Cuadro 10. Sobrevivencia y DHL (UI/L) al diagnóstico

		Estado Vital		
		Vivo	Muerto	
DHL	<500 UI/L	25 (42%)	1 (9%)	26
	>500 UI/L	35 (58%)	10 (91%)	45
		60	11	71

OR= 7.11 (IC 95% 0.858-59.433); p= 0.046.

## Discusión

El linfoma no Hodgkin (LNH) consiste en un grupo diverso de neoplasias malignas que tienen su origen en el tejido linfoide, a consecuencia de la expansión clonal de una línea linfoide<sup>1,2</sup>. Su importancia radica en ser la quinta neoplasia maligna más común en la edad pediátrica y ocupar el sexto lugar de muerte por cáncer en el mundo<sup>4,5</sup>. Su incidencia ha aumentado en todos los grupos de edad y en ambos sexos, siendo alrededor de 3 – 5% por año<sup>6</sup>. En México, en el año 2001 se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 3,848 correspondieron a LNH<sup>9</sup>. Un estudio realizado por Fajardo-Gutiérrez y cols., (2007) en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y de diferentes Estados de la República Mexicana (Ciudad de México, Estado de México, Morelos, Guerrero y Chiapas) reportó que los LNH ocupan el tercer lugar entre las neoplasias malignas con una incidencia que varió entre 3 - 12.8 casos por millón de niños menores de 15 años, siendo una de las incidencias más altas reportadas a nivel mundial<sup>10</sup>. De acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias de la Secretaría de Salud de México, el LNH se encuentra entre las primeras cinco causas de muerte por cáncer y su incidencia incrementa año con año<sup>11</sup>.

En este estudio mostramos las características demográficas y clínicas de 74 pacientes con de Linfoma no Hodgkin (LNH) durante 5 años a partir de 2008.

La mediana de edad al diagnóstico en nuestra población fue de 7.5 años, en la literatura se reporta una media de edad al diagnóstico de 10 años<sup>7</sup>. También en nuestro estudio predominó el género masculino con una relación 1.5:1 en relación a las mujeres, lo que también se reportó en la literatura mundial<sup>7</sup>.

El predominio histológico en nuestro estudio fue linfoblástico en 70%, los subtipos de LNH más frecuentes en niños derivan de los progenitores de células B. En Estados Unidos y otros países desarrollados, los subtipos de LNH pediátricos más comunes son: linfoma de células B pequeñas (Burkitt), linfoma linfoblástico de células T y el linfoma anaplásico de células grandes<sup>8,15</sup>.

Como se ha mencionado la confirmación del diagnóstico y la estadificación pronóstica de los pacientes con LNH requiere de los siguientes estudios: biometría hemática, deshidrogenasa láctica, citología de líquido pleural en caso de presentación con derrame, punción lumbar para obtención de líquido cefalorraquídeo, aspirado de médula ósea, tomografía computarizada y gammagrama con galio<sup>16, 17</sup>. La finalidad de la estratificación de los pacientes con LNH antes de iniciar tratamiento es evaluar la extensión de la enfermedad, la cual

determinará el estadio patológico y clínico, el tratamiento y el pronóstico<sup>18</sup>.

La mortalidad en nuestro estudio fue del 18%, que corresponde a las tasas de sobrevida mayores al 85% a 5 años reportados a nivel mundial. En nuestro estudio la sobrevida en los estadios I y II fue del 89% semejante al 90% reportado internacionalmente, independientemente del subtipo histológico; mientras la sobrevida fue del 83% en los estadios III y IV<sup>21,22</sup>.

De los factores pronósticos conocidos se encuentran los niveles séricos de DHL. Se refiere que los niveles séricos elevados de deshidrogenasa láctica en pacientes con LNH tiene que ver con una carga tumoral elevada, infiltración hepática o asociada con un subtipo de LNH rápidamente proliferativo, como el linfoma de Burkitt o el linfoma linfoblástico<sup>27</sup>; en nuestro estudio la mediana de DHL no mostró diferencia significativa entre grupos por tipo histopatológico.

En nuestro estudio la mediana de DHL de toda la población, sin diferencia de edad o género fue 537 UI/L; se ha considerando un punto de corte de 500 UI/L para definir si es de pronóstico favorable o desfavorable<sup>21,22</sup>.

En relación al objetivo principal de nuestro estudio, la asociación de recaída y niveles de séricos de DHL con diferentes puntos de corte (> 2 veces límite superior normal, 500 UI/Ly 800 UI/L) no mostraron asociación estadísticamente significativa entre grupos. El grupo BFM (BFM-86) encontró que una concentración de DHL mayor a 500UI/L se asoció a tasas libres de eventos (SLE) tan bajas como del 43% ( $\pm 10\%$ ) en comparación con tasas de SLE a 6 años del 85% ( $\pm 6\%$ ) de aquellos pacientes con DHL menor a 500 UI/L al momento del diagnóstico. En el ensayo clínico BFM-90, incluyó dentro de la estratificación del tratamiento el nivel sérico de DHL utilizando el punto de corte de >500UI/L, recibiendo una mayor intensificación en su quimioterapia los pacientes con DHL mayor a este punto de corte, asimismo, se demostró que dichos pacientes se beneficiaban de una mayor intensidad en la quimioterapia<sup>28</sup>.

Se han utilizado otros puntos de corte para determinar si los niveles de DHL sérica al diagnóstico están en relación a la recaída, se consideró como nivel elevado de DHL aquel mayor a 2 veces el límite superior normal, en este caso la DHL elevada se asoció como un factor de riesgo independiente para recaída temprana en estos pacientes (RR= 2.3; IC 95% 1.0-5.2; p=0.01). En otro estudio multicéntrico se encontró que un nivel de DHL 2 veces mayor al límite superior normal se asoció con un riesgo de 2.7 (IC 95%: 1.3-5.7) de recaer en comparación con aquellos pacientes con niveles más bajos de DHL<sup>33</sup>. En otro estudio llevado a cabo por Cairo y cols., se incluyeron 166 adolescentes mayores a 15 años de

edad y a 945 niños menores de 15 años con LNH de células B maduras tratados con el esquema FAB LMB 96, se reportó que un nivel sérico de DHL 2 veces por encima de su valor superior normal al momento del diagnóstico, se asoció a un mayor riesgo de recaída (RR= 2.0;  $p < .001$ ) en comparación con aquellos pacientes con niveles normales de dicha enzima<sup>34</sup>. En nuestro estudio no encontramos esta asociación; sin embargo, en un ensayo clínico realizado por Cairo y cols, incluyó solo a un subgrupo de pacientes con LNH de alto riesgo, un nivel elevado de DHL no se asoció con un mayor riesgo de recaída<sup>30</sup>.

Más puntos de corte para los niveles séricos de DHL también se han utilizado, por ejemplo un valor mayor a 1,000 UI/L, Pillón y cols.<sup>31</sup> reportó un riesgo alto de recaída (HR= 2.9; IC 95%: 1.6-8.5) en pacientes con LNH que fueron seguidos durante un periodo de 10 años a partir de la confirmación del diagnóstico.

Pillon y cols., (2016), reportaron factores pronósticos asociados a recaída en niños y adolescentes con LNH difuso de células grandes tipo B y con Linfoma de Burkitt tratados de acuerdo al protocolo de la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) LNH-97. El estudio incluyó 442 pacientes (379 con linfoma de Burkitt y 63 con LNH difuso de células grandes tipo B). La mediana de seguimiento fue de 5 años, la sobrevida global de 93% y la SLE del 90%. Se encontró a la DHL (mayor a la mediana de dicho estudio, >573 U/l) como un factor independiente de mal pronóstico asociado a recaída (HR = 6.1 (2.7 - 13.6):  $p < 0.0001$ ). Demostrando que, el nivel elevado de DHL por encima de la mediana de la población estudiada se comportó como el factor de riesgo más importante para recaída, incluso por encima de otros factores pronóstico clásicos como la edad, el estado, la infiltración a médula ósea o al sistema nervioso central e incluso que al grupo de riesgo terapéutico al que perteneciera el paciente. También reportado por Minard-Colin y cols.<sup>35</sup>.

En nuestro estudio los estadios que predominaron al diagnóstico fueron III y IV, ocupando en conjunto el 83% de nuestra población, lo cual es superior a lo reportado por Fajardo-Gutiérrez y cols.<sup>10</sup>, quien describe que los estadios más frecuentes al diagnóstico son III y IV (67.4%); a diferencia de los países desarrollados donde el diagnóstico se realiza de forma más temprana y en consecuencia en estadios menos avanzados.

En nuestro estudio la mediana de tiempo recaída fue de 19.7 meses, (3.6 - 59.7), el tiempo fue mayor a lo reportado por otros grupos quienes reportan una mediana de 8 meses (1-31)<sup>36</sup>.

En lo referente al sitio de recaída mas frecuente en nuestra población fue médula ósea y sistema nervioso central con 42% y 38%; por tipo histológico (linfoma linfoblástico) y estadio (IV) el el sitio mas común de recaída fue médula ósea. Se han descrito los patrones de recaída en el LNH, el 63% se presentan tanto en un nuevo sitio como en la localización primaria. Los sitios extranodales de presentación incluyen orbita, médula espinal, parotidas, riñones y piel<sup>37-40</sup> .

El análisis de sobrevida y niveles de DHL muestra una mediana en quienes sobreviven de 521 y aquellos que fallecieron de 941, al categorizar los niveles de DHL esta diferencia se mantiene con puntos de corte de 2 LSN y 500 UI/L, lo cual se ha reportado por diversos autores<sup>41-43</sup> .

### **Conclusiones.**

En este estudio no encontramos asociación de los niveles séricos de DHL al diagnóstico con la ocurrencia de recaída a cualquier nivel en pacientes pediátricos con LNH. La DHL se comportó como un factor pronóstico de mortalidad al tomarla como valor continuo y al considerar un punto de corte 500 UI/L.

## Referencias bibliográficas

1. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2012; 380: 848–57.
2. Morton LM, Wang SS, Cozen W, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood Journal* 2008;12(13):5150-60.
3. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-76.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5.
5. McNally RJ, Alston RD, Cairns DP, et al. Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England. *Br J Haematol*. 2003;123(1):60.
6. Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, et al. Cancer statistics review. NIH. 2010; 1973-1994.
7. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.
8. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub. No. 99-4649., pp 35-50, National Cancer Institute, SEER Program; National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
9. Dirección general de epidemiología, Secretaria de Salud, Registro nacional de neoplasias malignas, Junio 2011.
10. Fajardo-Gutiérrez A, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Palma-Padilla V, Carreón-Cruz R, Mejía-Arangur JM. [General and specific incidence of cancer among children affiliated to the Mexican Institute of Social Security]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2007;45(6):579-92.
11. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979- 2008. Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS).
12. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer*. 2000;82(5):1117.
13. Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1522.
14. Morton LM, Wang SS, Cozen W, et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes. *Blood* 2008;112(13): 5150–60.
15. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL. The 2008WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications, *Blood Journal* 2015;117 (9): 5019-32.

16. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. 2014;3059-67.
17. Wang J, Weiss LM, Chang KL, et al. Diagnostic Utility of Bilateral Bone Marrow Examination. *CANCER* 2002; 94(5): 1522–31.
18. Sandlund JT. Burkitt lymphoma: staging and response evaluation. *Br J Haematol.* 2012;156:761–65.
19. Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol.* 1980;7(3):332-9.
20. Corrigan JJ, Feig SA; American Academy of Pediatrics. Guidelines for pediatric cancer centers. *Pediatrics.* 2004;113(6):1833-5.
21. Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. *Cancer.* 2004;100(9):1902.
22. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol.* 2009;146 (1):91.
23. Lactate Dehydrogenase. *Encyclopedia of Cancer.* 2011. Editorial Springer. Berlin, Alemania. Páginas: 1967-1968. DOI: 10.1007/978-3-642-16483-5\_3260. ISBN 978-3-642-16482-8.
24. Nigam B. Joshi SP. Lactate dehydrogenase and its isoenzymes in serum from patients with neoplastic disorders. *Indian J of Medical and Pediatric Oncology* 1996;17(4):178-84
25. Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150(1):70-3.
26. Goldie JH, Coldman AJ. The genetic origin of drug resistance in neoplasms: Implications for systemic therapy. *Cancer Res* 1984;44:3643.
27. Cairo MS, Spoto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age ( $\geq 15$  years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):387-93.
28. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood.* 1999;94(10):3294-306.
29. Patte C, Auperin A, Michon J, et al. Société Française d'Oncologie Pédiatrique. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood.* 2001;97(11):3370-9.

30. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al; FAB LMB96 International Study Committee. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood*. 2007;109(7):2736-43.
31. Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, et al. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). *Cancer*. 2004;101(2):385-94.
32. Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al; BFM Group.. 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*. 2005;105(3):948-58.
33. Le Deley MC, Reiter A, Williams D, et al; European Intergroup for Childhood Non-Hodgkin Lymphoma. Prognostic factors in childhood anaplastic large cell lymphoma: results of a large European intergroup study. *Blood*. 2008;111(3):1560-6.
34. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age ( $\geq 15$  years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB LMB 96 study. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):387-93.
35. Pillon M, Mussolin L, Carraro E, et al. Detection of prognostic factors in children and adolescents with Burkitt and Diffuse Large B-Cell Lymphoma treated with the AIEOP LNH-97 protocol. *Br J Haematol*. 2016;175(3):467-475.
36. [A collaborative study of children with lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma in China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2015;53(12):931-7.
37. Elis A, Blickstein D, Klein O, et al. Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies. *Am J Hematol*. 2002;69(1):41-4.
38. Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1196-203.
39. Connors JM. The cured lymphoma patient: guidelines for long-term follow-up. *Postgrad Med*. 1982;72(1):53-7, 9.
40. Shipp MA, Klatt MM, Yeap B, et al. Patterns of relapse in large-cell lymphoma patients with bulk disease: implications for the use of adjuvant radiation therapy. *J Clin Oncol*. 1989;7(5):613-8.
41. Bouafia F, Drai J, Bienvenu J, et al. Profiles and prognostic values of serum LDH isoenzymes in patients with haematopoietic malignancies. *Bull Cancer*. 2004;91(7-8):E229-40.



42. Dumontet C, Drai J, Bienvenu J, *et al.* Profiles and prognostic values of LDH isoenzymes in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*. 1999;13(5):811-7.
43. Gui W, Wang T, Wang J, *et al.* An improved prognostic parameter for non-Hodgkin's lymphoma based on the combination of three serum tumor markers. *Int J Biol Markers*. 2008;23(4):207-13.

## Anexos

### Anexo 1

Hoja de recolección de datos	
1) Nombre del paciente:	2) Numero de seguridad social
3) Edad del paciente al momento del diagnóstico:	4) Fecha de diagnóstico
5) Diagnostico histopatológico	6) Estadio
PQ:	
7) Nivel sérico de DHL al diagnóstico (UI/L)	8) Fecha de última consulta
9) Murió?: Si/No	10)Fecha y causa de Defunción:
11)El paciente recayó?: Si/No	12)Fecha de recaída: DD/MM/AA

## Anexo 2

### Protocolo de tratamiento LNH de células B estadios avanzados Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Table 16-8. Protocol for Advanced-Stage BL, BLL, and DLCL (LMB-96 Protocol)

Reduction phase		
COP:		
Cyclophosphamide	300 mg/m <sup>2</sup> IV (over 15 minutes)	Day 1
Vincristine	1 mg/m <sup>2</sup> (maximum 2 mg) IV	Day 1
Prednisolone	60 mg/m <sup>2</sup> /day PO or IV	Days 1-7 (then 3-day taper)
Methotrexate (MTX)	15 mg IT* (age adjusted)	Days 1, 3, 5
Hydrocortisone (HC)	15 mg IT* (age adjusted)	Days 1, 3, 5
Cytarabine	30 mg IT* (age adjusted)	Days 1, 3, 5
Folinic acid	15 mg/m <sup>2</sup> PO q12h	Days 2 and 4
<b>Induction:</b> 2 courses of COPADM started on day 8 after first day of reduction (COP) phase		
COPADM 1		
Vincristine	2 mg/m <sup>2</sup> (maximum 2 mg) IV	Day 1
MTX high dose (HD)	8 g/m <sup>2</sup> (over 4 hours) IV	Day 1
Folinic acid (FA)	15 mg/m <sup>2</sup> PO q6h 12 doses <sup>b</sup>	Days 2-4
MTX and HC	15 mg IT* (age adjusted)	Days 2, 4, 6
Cytarabine	30 mg IT* (age adjusted)	Days 2, 4, 6
Cyclophosphamide	250 mg/m <sup>2</sup> /dose IV q12h	Days 2-4
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV 6-h infusion	Day 2
		(after cyclophosphamide)
Prednisolone	60 mg/m <sup>2</sup> /day PO or IV	Days 1-5 (then 3-day taper)
G-CSF	5 µg/kg/day SQ	Day 7 until ANC >3000/mm <sup>3</sup>
COPADM 2 Begin when ANC >1000/mm <sup>3</sup> and platelet count >100,000/mm <sup>3</sup> <sup>a,d</sup>		
CYVE 1 & 2 Begin when ANC >1000/mm <sup>3</sup> and platelet count >100,000/mm <sup>3</sup> <sup>c</sup>		
Cytarabine	50 mg/m <sup>2</sup> /day as 12-h infusion (hours 1-12)	Days 1-5, inclusive
Cytarabine (HD)	3000 mg/m <sup>2</sup> /day over 3 hours (hours 13-15)	Days 2-5, inclusive
Etoposide	200 mg/m <sup>2</sup> /day IV over 2 hours (hours 17-19)	Days 2-5, inclusive
G-CSF	5 µg/kg/day SQ	Day 7 until ANC >3000/mm <sup>3</sup>
<b>Maintenance 1:</b> Begin when ANC >1000/mm <sup>3</sup> and platelets >100,000/mm <sup>3</sup> <sup>a</sup>		
Vincristine	2 mg/m <sup>2</sup> (maximum 2 mg) IV	Day 1
MTX high dose (HD)	8 g/m <sup>2</sup> (over 4 hours) IV	Day 1
Folinic acid (FA)	15 mg/m <sup>2</sup> PO q6h × 12 doses <sup>b</sup>	Days 2-4
MTX and HC	15 mg IT* (age adjusted)	Day 2
Cytarabine	30 mg IT* (age adjusted)	Day 2
Cyclophosphamide	500 mg/m <sup>2</sup> IV over 30 minutes	Days 2 and 3
Doxorubicin	60 mg/m <sup>2</sup> IV 6-h infusion	Day 2
		(after cyclophosphamide)
Prednisolone	60 mg/m <sup>2</sup> /day PO or IV	Days 1-5 (then 3-day taper)
<b>Maintenance 2:</b> Begin when ANC >1000/mm <sup>3</sup> and platelet count >100,000/mm <sup>3</sup>		
Cytarabine	50 mg/m <sup>2</sup> /dose SQ injection every 12 hours	Days 1-5, inclusive
Etoposide	150 mg/m <sup>2</sup> IV over 90 minutes	Days 1-3, inclusive

## Anexo 3

### Esquema de tratamiento para LNH anaplásico.

**Table 16-9. Treatment of Ki-1+ Anaplastic Large-Cell Lymphoma (BFM-NHL 90 Protocol) (to be read in conjunction with Figure 16-2)**

Drug	Dose	Days administered
<b>Cytoreductive phase<sup>a</sup> (course)</b>		
Prednisone (orally/IV)	30 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Cyclophosphamide (IV)	200 mg/m <sup>2</sup>	1-5
<b>Course A</b>		
Dexamethasone (orally)	10 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Ifosfamide (1-hour infusion)	800 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Methotrexate (24-hour infusion) <sup>b</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>	1
Methotrexate (IT) <sup>a</sup>	12 mg <sup>a</sup>	1
Cytarabine (IT) <sup>a</sup>	30 mg <sup>a</sup>	1
Prednisolone (IT) <sup>a</sup>	10 mg <sup>a</sup>	1
Cytarabine (1-hour infusion)	150 mg/m <sup>2</sup> q12h	4, 5
Etoposide (1-hour infusion)	100 mg/m <sup>2</sup>	4, 5
<b>Course B</b>		
Dexamethasone (orally)	10 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Cyclophosphamide (1-hour infusion)	200 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Methotrexate (24-hour infusion)	500 mg/m <sup>2</sup>	1
Methotrexate (IT) <sup>a</sup>	12 mg <sup>a</sup>	1
<b>Drug</b>		
<b>Dose</b>		
<b>Days administered</b>		
Cytarabine (IT) <sup>a</sup>	30 mg <sup>a</sup>	1
Prednisolone (IT) <sup>a</sup>	10 mg <sup>a</sup>	1
Doxorubicin (1-hour infusion)	25 mg/m <sup>2</sup>	4, 5
<b>Course AA</b>		
Dexamethasone (orally)	10 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Ifosfamide (1-hour infusion)	800 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Vincristine (IVP)	1.5 mg/m <sup>2</sup> (maximum, 2 mg)	1
Methotrexate (24-hour infusion) <sup>b</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	1
Methotrexate (IT) <sup>a</sup>	6 mg <sup>a</sup>	1, 5
Cytarabine (IT) <sup>a</sup>	15 mg <sup>a</sup>	1, 5
Prednisolone (IT) <sup>a</sup>	5 mg <sup>a</sup>	1, 5
Etoposide (1-hour infusion)	100 mg/m <sup>2</sup>	4, 5
<b>Course BB</b>		
Dexamethasone (orally)	10 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Cyclophosphamide (1-hour infusion)	200 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Vincristine (IV)	1.5 mg/m <sup>2</sup> (maximum, 2 mg)	1
Methotrexate (24-hour infusion) <sup>b</sup>	5 g/m <sup>2</sup>	1
Methotrexate (IT) <sup>a</sup>	6 mg <sup>a</sup>	1, 5
Cytarabine (IT) <sup>a</sup>	15 mg <sup>a</sup>	1, 5
Prednisolone (IT) <sup>a</sup>	5 mg <sup>a</sup>	1, 5
Doxorubicin (1-hour infusion)	25 mg/m <sup>2</sup>	4, 5
<b>Course CC</b>		
Dexamethasone (orally)	20 mg/m <sup>2</sup>	1-5
Vindesine (IV) <sup>c</sup>	3 mg/m <sup>2</sup> (maximum, 5 mg)	1
Cytarabine (3-hour infusion)	2 gram/m <sup>2</sup> q12h	1, 2
Methotrexate (IT) <sup>a</sup>	12 mg <sup>a</sup>	5
Cytarabine (IT) <sup>a</sup>	30 mg <sup>a</sup>	5
Prednisolone (IT) <sup>a</sup>	10 mg <sup>a</sup>	5
Etoposide (1-hour infusion)	150 mg/m <sup>2</sup>	3-5

## Anexo 4

Niveles séricos normales de Deshidrogenasa Láctica (DHL) en el Laboratorio del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, "Dr. Silvestre Frenk Freund", IMSS.

Edad del paciente	Límite superior	Unidad
1 día	< 1327	UI/L
2-5 días	< 1732	UI/L
6 días – 6 meses	< 975	UI/L
7-12 meses	< 1100	UI/L
1-3 años	< 850	UI/L
4-6 años	< 615	UI/L
7-12 años		
Mujeres	< 580	UI/L
Hombres	< 764	UI/L
13-17 años		
Mujeres	< 436	UI/L
Hombres	< 683	UI/L