



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN  
NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CENTRO  
MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2012 AL 2016**

**TESIS:**

Que para obtener el título de:  
**Médico Oncólogo Pediatra**

**PRESENTA**

Anabel Francisco Huerta

**ASESOR DE TESIS**

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 2018

Facultad de Medicina





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

**Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Enc. Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

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

Teléfono: 55 44 63 33 33

Correo: s311276@hotmail.com

### **Dra. Anabel Francisco Huerta**

Residente del segundo año de oncología pediátrica del HG CMN la Raza

Matrícula: 99186216

Servicio: Oncología Pediátrica

Adscripción: Hospital General. Centro Médico Nacional La Raza

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

Teléfono: 2221185540

Correo: anita\_8719@hotmail.com

## INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACION	23
JUSTIFICACION	23
HIPOTESIS GENERAL	23
OBJETIVO GENERAL	23
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
MATERIAL Y MÉTODOS	24
DEFINICION DE VARIABLES	25
DESCRIPCION DEL ESTUDIO	27
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS	27
RECURSOS	27
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
CONCLUSION	37
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS	43
CONSENTIMIENTO INFORMADO	44

## **RESUMEN**

### **ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODKING EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2012 AL 2016**

**Autores:** Anaya-Aguirre Susana, Francisco-Huerta Anabel

#### **Introducción:**

Generalmente la quimioterapia que se ha utilizado para los estadios no avanzados es de manera inicial el ABVD, sin embargo secundario a los efectos adversos observados con el uso de antracíclicos, el estudio piloto CCG-59704 ha estudiado la factibilidad de usar el BEACOPP de manera inicial teniendo en cuenta los factores de riesgo para los estadios IIB,IIIB o IV, para los respondedores tempranos la intensidad de la quimioterapia se reducía para la consolidación minimizando el riesgo de toxicidades. El éxito de la curación de la enfermedad de Hodgkin en niños, radica en la modalidad de tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia de acuerdo al grupo de riesgo, el conocer los esquemas de quimioterapia que se utilizaron y los grados de respuesta obtenidos, ayudará a una mejor respuesta del paciente, reducir refractariedad, evitando recaídas y reducir costos de atención.

#### **Objetivo:**

Conocer los esquemas de quimioterapia que se utilizaron en niños con enfermedad de Hodgkin que fueron atendidos en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del CMN La Raza del 2012 al 2016.

#### **Material y métodos:**

**Lugar donde se desarrollará el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del 01 de Mayo al 31 de Julio del año 2018.

**Diseño de estudio:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

**Población de estudio:** Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que hayan recibido tratamiento en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

**Análisis estadístico.** Los resultados se describirán utilizando SPSS; tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

#### **Recursos:**

RECURSOS HUMANOS: No requeridos.

RECURSOS MATERIALES: Expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin que hayan sido tratados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el 1° de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

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

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

## MARCO TEORICO

### DEFINICIÓN

Los linfomas se definen como una proliferación maligna de las células de origen linfoide<sup>1</sup>. El linfoma de Hodgkin se define como un padecimiento maligno que se origina en los linfocitos B maduros localizados en el centro germinal de los ganglios linfáticos. Se caracteriza por incremento de tamaños de ganglios linfáticos, bazo y otros tejidos<sup>2</sup>.

Considerada como una enfermedad maligna desde 1960. Fue descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, atribuyéndose en ese entonces la sintomatología a un proceso inflamatorio, en su trabajo titulado "Sobre la insuficiencia mórbida de los ganglios absorbentes y el bazo". Sin embargo, éstas observaciones habían quedado en el olvido hasta 1856 en el que Sir Samuel Wilks retomó el trabajo de Hodgkin en su libro "Casos de crecimiento de los ganglios linfáticos o enfermedad de Hodgkin", recuento histórico enfermedad de Hodgkin", en la cual añade a la descripción original la invasión frecuente del hígado, los riñones y los pulmones. Separando la entidad clínica de las leucemias<sup>3,4,5,6,7</sup>.

Las siguientes descripciones de ésta enfermedad las realiza Ricardo Paltauf en 1897, al referir que las pseudoleucemias mostraban un cuadro histológico peculiar a las que designo como linfogranuloma maligno. Más tarde su discípulo Carlos Sternberg publicó en los "Ergebnisse der Pathologie" en 1897 las observaciones, precisando los caracteres de las lesiones ganglionares y destacando la presencia de las células gigantes que hoy llevan su nombre; células de Sternberg<sup>4,5</sup>.

Doroty Reed en 1902, describió lo siguiente: "Las células gigantes son de dos a veinte veces más grandes que un glóbulo rojo, su núcleo siempre es grande en relación al tamaño celular y puede ser único o multilobulado. Si es único generalmente es redondo y dentado de forma irregular. La cromatina es muy aparente y siempre tiene uno o más nucléolos, puede dar una imagen granular y muestra vacuolización o contiene gruesos gránulos de pigmento. Las células con núcleo grande aparecen generalmente en los crecimientos ganglionares más antiguos"<sup>5</sup>.

Sin embargo, las primeras descripciones de las células gigantes se realizaron por Greenfield en 1878, en las que también describió la presencia de fibrosis. Goldman indicó la existencia de eosinofilia. En 1893 Kundrat separó los Linfomas de Hodgkin del Linfosarcoma<sup>5</sup>.

Fox en 1926 agregó a la definición que ésta sólo se presentaba en pacientes jóvenes<sup>1,4,5</sup>.

Finalmente, se llega a la definición actual de la enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg, describiéndose como una inflamación crónica, proliferante, granulomatosa específica desarrollada a partir del sistema reticular y predominantemente localizado en los ganglios linfáticos, bazo, y médula ósea, así como de cualquiera de los elementos reticuloendoteliales<sup>4,5</sup>.

Fue en la primera mitad del siglo XX que los linfomas malignos fueron divididos en dos grandes grupos, debido al descubrimiento de la célula de Reed Sternberg como definitoria de Linfoma de Hodgkin.

Desde entonces se establecen los dos grandes grupos, cada uno con sus características distintivas; Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin<sup>4,5</sup>.

La primera clasificación fue dada por Jackson y Arker en 1944, designando tres subtipos; paragranuloma, granuloma y sarcoma. Desde 1965 según lo propuesto por Lukes y Bulter en varios subtipos histológicos: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos, y predominio linfocitario<sup>5,6</sup>.

Finalmente, Rye, realiza la clasificación morfológica que actualmente se encuentra vigente: Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario, esclerosis nodular, celularidad mixta, y depleción linfocitaria<sup>6</sup>.

En 1971 se estableció la estadificación en cuatro categorías, con y sin síntomas B (A, B, respectivamente), con o sin involucro de órganos extranodales (E), y diversos estadios clínicos y patológicos<sup>4</sup>.

La clasificación anatómica se basaba en si el tumor era localizado o diseminado, realizándose las primeras referencias en 1966, posteriormente se adoptó la clasificación de Ann Arbor en 1971, la cual marcó el valor de la planificación terapéutica y pronóstico de ésta enfermedad<sup>2,4,5</sup>.

Poco después del descubrimiento de los Rayos X en 1896, Pusey fue el primero en utilizarlos como una forma de tratamiento en un paciente con Enfermedad de Hodgkin<sup>7</sup>.

Durante 1920 y 1940 se desarrolló el interés sobre la cirugía radical y la radioterapia postoperatoria en el tratamiento del Linfoma localizado. Durante la segunda guerra mundial, se iniciaron los primeros protocolos de tratamiento, inicialmente utilizaban solo derivados de la mostaza nitrogenada y para 1970 se inició el sistema MOPP<sup>4,5</sup>.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Existen diferencias geográficas en la presentación del Linfoma de Hodgkin, con una alta incidencia en el Norte de América y Europa<sup>4</sup>. Describiéndose una incidencia de 3.5 casos nuevos por cada cien mil habitantes al año, de los cuales aproximadamente el 30% corresponde a menores de 20 años. Describiéndose mayor afección al sexo masculino en una relación 3:1 respecto al sexo femenino<sup>4</sup>.

La incidencia del Linfoma de Hodgkin tiene una distribución bimodal con dos picos de incidencia; en adolescentes y adultos jóvenes, y en adultos mayores de 75-80 años. Siendo mayor en mujeres alrededor de los 15-19 años, sin embargo, en otras edades predomina en el sexo masculino<sup>8,9</sup>.

Esto es consecuencia principalmente de la variedad Celularidad Mixta la cual decrece con la edad, pero es muy frecuente a edades tempranas<sup>10</sup>.

De acuerdo a la clasificación de la OMS, se subdivide de acuerdo a la presencia de las células Reed Sternberg, en Linfoma de Hodgkin clásico y en Linfoma Hodgkin, inmunofenotipo poco usual o linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular si las células Linfocíticas e Histocíticas están presentes<sup>3,4,5,7</sup>.

El Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular se llega a presentar del 10-15% de los casos y el Linfoma de Hodgkin variedad clásica comprendiendo del 85-90% de los Linfomas Hodgkin<sup>7,11</sup>.

Del linfoma de Hodgkin clásico el subtipo histológico Esclerosis Nodular es el subtipo más frecuente en adolescentes. En los niños de 10 a 20 años la mayor incidencia es el subtipo celularidad mixta<sup>11</sup>.

El Linfoma de Hodgkin predominio Linfocítico Nodular se caracteriza por células Linfocíticas e Histiocíticas, también llamadas células en palomitas de maíz, el cual se puede llegar a presentar de un 9-30% de los Linfomas Hodgkin en población pediátrica<sup>12</sup>.

Epidemiológicamente se divide en 3 grupos etarios: 1) Linfoma Hodgkin en menores de 14 años, 2) la forma adultos jóvenes de 15 a 34 años y 3) la forma de adultos mayores de 55 a 74 años<sup>13</sup>. Así mismo la incidencia es más alta en blancos no hispanos, que en asiáticos o nativos americanos<sup>12,13</sup>.

En México se ha reportado una incidencia de 3238 casos de cáncer en menores de 15 años en el periodo comprendido del 2007 al 2014, del cual los linfomas representan el 10.8% del total de las neoplasias por 1 000 000 de niños/año. En México se describe un patrón similar al estadounidense respecto a los Linfomas, de los cuales el Linfoma de Hodgkin ocupa el 4.6% del total de los Linfomas, con un predominio en sexo masculino que femenino 2.4:1, observándose una tasa mayor en el grupo etario de 10-14 años y ningún caso reportado en menores de 1 año, coincidiendo con lo reportado en la literatura<sup>14</sup>.

## **BIOLOGÍA MOLECULAR Y PATOLOGÍA**

El Linfoma de Hodgkin es un linfoma de linaje B que se caracteriza por la clonalidad de la célula tumoral ya sea la típica célula de Reed-Sternberg o la célula Histiocítica y Linfocítica. Las cuales se encuentran inmersas en células de tipo reactivo inflamatorio<sup>3,4,5,15</sup>.

La célula Reed de Sternberg deriva del centro germinal de las células B, las cuales sufrieron una mutación en la inmunoglobulina V, la cual le confiere la propiedad de sobrevivir a la apoptosis<sup>15</sup>. La desregulación en la clonalidad es secundaria a los cambios en la cadena pesada y ligera de la inmunoglobulina de cadena variable; IgV<sup>5,15</sup>.

El Linfoma de Hodgkin variedad clásica debe su microambiente a las citocinas liberadas por las células de Reed-Sternberg (HRS), contribuyendo a su vez a que las células malignas evadan la respuesta inmune<sup>5,15</sup>.

En el linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular, la célula tumoral Linfocítica e Histiocítica deriva del centro germinal, o de células B – post centro germinal, las cuales muestran rearrreglos en los genes de la inmunoglobulina común variable; IgV. La presencia de la clonalidad de la IgV indica que la mutación se origina en la selección de las células B del centro germinal por lo que éstas expresan CD19, CD20, CD79a, Cadena J, PAX5, Oct-2, BOB-1 y PU1 <sup>3,4,15</sup>.

En el Linfoma de Hodgkin clásico, las células tumorales de Reed Sternberg (HRS), son también células B del centro germinal pero que han sufrido mutaciones adicionales en el rearrreglo de la inmunoglobulina común variable. Se sugiere que la célula HRS tiene su origen en la célula del centro germinal - B preapoptótica la cual escapa de la apoptosis por varios mecanismos entre ellos la activación de la vía NF-kB, o activación de la NOTCH-1, así como de la función aberrante del STAT, asimismo de otros factores de transcripción AP-1. En estas células tumorales se ha aislado sobre-

expresión del CD30, lo que implica que ésta juega un papel importante en la patogénesis. Existe una regulación a la baja de CD19, CD20, CD79a Oct2, BOB 1 y PU1, con una expresión marcada de PAX-5/BSAP<sup>3,4,15</sup>.

Las células HRS expresan el CMH clase II el cual se asocia a una variedad de péptidos (CLIP) moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígenos que se encuentran involucradas en la macrofagocitosis, las cuales se encuentran sobre expresadas en la Enfermedad de Hodgkin<sup>3,4,15</sup>.

Normalmente la selección de las células B se lleva a cabo en los centros germinales de las células B, en donde experimentan una selección negativa, ya que las células que tienden a tener una alta expresión de BCR presentan apoptosis mediada por la vía extrínseca.

Las células HRS que tienden a sobre expresar BCR evaden la apoptosis a través de la expresión del c-FLIP (caspasa 8/FADD-like IL-1B). Esta c-FLIP es una caspasa inactiva, la cual es análoga a la caspasa 8 y 10, y tiende a expresarse de manera considerable en las células con un alto porcentaje de BCR, que al competir con estas caspasas inhibe la vía apoptótica<sup>15,16</sup>.

Así mismo existe una sobreexpresión de genes anti-apoptóticos incluyendo el Bcl-2, Bcl-xL survivina, y NF-κB. El NF-κB es un mediador de expresión génica, responsable de la liberación de interleucinas y citocinas proinflamatorias. Molecularmente es un complejo dimérico compuesto por proteínas de la familia Rel p105/50, p100/52, p65 Rel A, RelB y c-Rel. Las cuales tienen un homeodominio llamado RHD el cual se une al DNA induciendo su dimerización. Normalmente la NF-κB se encuentra en el citoplasma secuestrada por las proteínas inhibitoras de κB, (IκB) cuya actividad depende de una quinasa ubicua llamada IKK; Kinasa de IκB compuesta a su vez por subunidades; alfa, beta y gama (NEMO). Los promotores BCL-10 activan la transcripción de NF-κB al inducir la ubiquitinación de NEMO. La activación de NF-κB acciona genes antiapoptóticos; IAP. c-FLIP y Bcl-2<sup>17</sup>.

Otra familia involucrada en la patogénesis del Linfoma de Hodgkin, es la Familia de receptores del Factor de Necrosis Tumoral (TNFR), los cuales son activados por CD30, CD40 y el receptor activado de NF-κB. La sobreexpresión de éstos induce la promoción de señales transductoras y quimiocinas incluidas STAT5a, IL-13, CCR7 (quimiocina del receptor 7)<sup>18</sup>.

## **ASOCIACIÓN DE LINFOMA NO HODGKIN Y VEB**

El VEB se ha asociado con el desarrollo de Linfoma de Hodgkin ya que secuencias de DNA viral han sido aislados en las células Reed-Sternberg hasta en el 90-95% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin endémico y hasta en el 24-40% de los Linfomas de Hodgkin no endémicos<sup>19,20</sup>.

Así también el genoma del VEB ha sido aislado en secuencias genéticas de las células de Reed-Sternberg hasta en el 100% en el subtipo depleción linfocitaria, mientras que se ha aislado hasta en el 75% en el Linfoma de Hodgkin Celularidad Mixta y del 40-45% en la variedad Esclerosis Nodular<sup>4</sup>.

El virus de Epstein Barr, induce o contribuye a la oncogénesis y formación del Linfoma a través de la expresión de ciertos genes tales como los EBERS los cuales son responsables de promover el fenotipo maligno de los linfocitos, además de conferir resistencia a la apoptosis<sup>19,20</sup>. Induce translocaciones recíprocas en el cromosoma 8, en el cual se encuentra el c-myc y los cromosomas 14 y 2. El virus de Epstein Barr induce una respuesta inmune que hace que las células de carácter

inflamatorio se presenten en el estroma en el cual están inmersas las células Linfocíticas e Histiocíticas y las células de Langerhans. Aquellos pacientes con infección demostrada a VEB exhiben alta celularidad CD14+ y CD163+. La expresión alta de CD163+ se asocia a mal pronóstico en aquellos Linfomas de Hodgkin con serología negativa para VEB ya que se asocia a progresión, contrario a lo demostrado en población adulta<sup>21</sup>.

## CITOGENÉTICA

Como se ha comentado, el Linfoma de Hodgkin se divide en dos tipos principalmente de acuerdo a la OMS (2008); Linfoma de Hodgkin clásico (85-90), y Linfoma Hodgkin de predominio Linfocítico Nodular (10-15%), los cuales se diferencian por el tipo de célula predominante, el Linfoma de Hodgkin clásico tiene un predominio de Células HRS mientras que las células Linfocíticas e Histiocíticas se presentan en el Linfoma de predominio linfocítico Nodular<sup>2</sup>.

El Linfoma de Hodgkin Nodular predominantemente Linfocitario se reporta hasta en el 5% de los casos y generalmente se presenta en jóvenes adolescentes con predominio en sexo masculino.

El Linfoma de Hodgkin clásico se divide en cuatro subtipos histológicos: Esclerosis Nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria, y rica en linfocitos<sup>3,4,5</sup>.

El Linfoma de Hodgkin clásico expresa CD30+, CD20+, CD79a+, mientras que el Linfoma poco usual o Linfoma de Hodgkin de predominio Linfocítico Nodular expresa, cadena J, CD20+ y CD79a<sup>3,5</sup>.

	CD15	CD30	CD45	CD20	CD79a	Pax5
LH Clásico	+/-	+	-	-/+	-/+	+
NLPHL	-	-	+	+	+	+

Tabla 1. Marcadores inmunofenotipo del Linfoma de Hodgkin; LH Linfoma Hodgkin, NLPHL Linfoma de Hodgkin Predominio Linfocítico Nodular.

El inmunofenotipo para células B que se reconoce en las células Reed-Sternberg (HRS), es CD19, CD20. Existen muchos genes que se expresan en las células HRS en los cuales incluye Oct-2, Pu.1 Bob 1 y el factor de células B (EBF)<sup>2,3,4,5</sup>.

El factor de transcripción hélix-loop-hélix E12 y E47, se expresa fuertemente en las HRS, existen además dos factores de expresión ID2 y ABF1. Otro factor que se expresa es Pax5. Recientemente el factor de transcripción STAT5 ha sido implicado en la reprogramación de las células<sup>15</sup>.

## CUADRO CLÍNICO

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin generalmente se presentan con adenopatías superficiales en más del 90% de los casos, generalmente debutan con un cuadro de infección de vías aéreas superiores el cual no cede con la administración de antibióticos. Habitualmente la adenopatía es cervical (60%). En algunos pacientes puede haber involucro mediastinal definido como una masa mayor a 10cm del diámetro máximo torácico, o una masa torácica con radio >0.33 o más de un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-T6 (25%), generalmente éstos presentan datos de afección respiratoria (10%), puede haber esplenomegalia (25%)<sup>3</sup>. Los otros síntomas y signos están en relación al sitio de afección, generalmente pueden presentar signos de afección sistémica como fiebre (inexplicable de más de 38°C por más de 3 días), pérdida de peso (pérdida ponderal del 10%

del peso basal en 6 meses previos al diagnóstico) y sudoración nocturna profusa (sudoración que suele empapar la ropa y sábanas del paciente); llamados síntomas B (20%), en ocasiones se reporta prurito (15%), el cual no necesariamente ésta asociado a diseminación de la enfermedad<sup>22</sup>.

El involucro óseo se encuentra presente en el 2% de todos los casos de los cuales la peor complicación es la afección vertebral con colapso vertebral o extensión del tumor a la epidural<sup>3</sup>.

La afección a Médula ósea se reporta en el 5% de todos los casos, generalmente se aprecia anemia, leucopenia o trombocitopenia, siendo indicativo de toma de biopsia ósea múltiple ya que el LH tiende a hacer un involucro difuso en la médula ósea<sup>3</sup>.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de certeza se establece mediante biopsia, la cual generalmente es ganglionar, y que nos ayuda a valorar la arquitectura ganglionar y establecer el subtipo histológico.

En el linfoma de Hodgkin, generalmente se observan células Reed Sternberg inmersas en un infiltrado de células inflamatorias normales usualmente linfocitos <sup>3,4,6</sup>.

La biopsia ganglionar puede ser realizada por aspiración con aguja fina, pero podría no ser concluyente por lo que se prefiere biopsia excisional <sup>3,4,6</sup>.

## ESTADIFICACIÓN

La estadificación de los Linfomas se basa en el consenso realizado en Ann Arbor en 1971, con las modificaciones realizadas en Costwold en 1989 <sup>23</sup>.

Etapa	Definición
I.	Infiltración de una sola región ganglionar y/o de un solo sitio extra linfático. Infiltración de dos o más regiones ganglionares, en el mismo lado del diafragma o
II.	infiltración de un sitio extra linfático en el mismo lado del diafragma. Infiltración de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma que pueden estar acompañados de infiltración esplénica o de infiltración localizada de sitios linfáticos o
III.	extra linfáticos o ambos Infiltración difusa o diseminada de uno o más órganos extra linfáticos con o sin afección ganglionar
IV.	

Tabla 2. Etapas Linfoma de Hodgkin

Para realizar una adecuada estadificación es necesario realizar estudios de imagen y poder establecer todos los sitios anatómicos afectados, para lo cual nos podemos valer de la tomografía de cuello, cráneo, tórax, abdomen y pelvis. Adicionalmente si se sospecha de afección ósea se podrá realizar en gammagrama óseo o MRI <sup>3,4,5,6</sup>.

Algo que ha venido revolucionando la estadificación es el PET-CT el cual es más sensible y específico que la tomografía convencional, nos ayuda a detectar los sitios extranodales afectados y así poder planear la radioterapia, tal como lo demuestra el meta análisis realizado por Cheng y cols el PET-CT

es una herramienta específica y sensible para estadificación inicial y seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin <sup>24,25</sup>.

El aspirado de médula ósea se reserva para los estadios avanzados III o IV, y para aquellos pacientes que refieran síntomas B, sin embargo, el PET-CT puede identificar la afección ósea o a médula ósea <sup>25,26</sup>.

Recientemente se ha implementado el uso del FDG PET/CT como seguimiento para evaluar la respuesta a tratamiento del Linfoma de Hodgkin, el cual ha mostrado una alta sensibilidad de 100% y especificidad de 91% para el seguimiento, ya que puede ayudarnos a excluir la persistencia o recurrencia de la Enfermedad de Hodgkin posterior a dar la primera línea de tratamiento<sup>27</sup>.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial se debe realizar dentro de los procesos malignos con el Linfoma no Hodgkin Linfoblástico y el linfoma anaplásico de células B, principalmente por la presentación clínica, sin embargo, la evolución del Linfoma no Hodgkin es más rápida en comparación con el linfoma de Hodgkin, aunado a que los primeros suelen acompañarse de DHL elevada y ácido úrico elevado al momento del diagnóstico<sup>3,4</sup>.

Dentro de otras neoplasias se debe realizar el diagnóstico diferencial con sarcoma de tejidos blandos, tumor de células germinales, carcinoma nasofaríngeo. Y como diagnóstico diferencial de padecimientos no neoplásicos se deberá descartar principalmente procesos infecciosos, infección por VEB, micobacterias atípicas, histoplasmosis y toxoplasmosis<sup>3,4</sup>.

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

La clasificación internacional de puntaje pronóstico fue desarrollada para definir los factores de alto riesgo en linfomas principalmente para la población adulta. Se desarrolló por Hasenclever & Diehl en 1998 para valorar si se podía ofrecer mayor beneficio con la intensificación del tratamiento estándar. La cual estaba constituida por 7 factores pronósticos asociados a alto riesgo; albúmina sérica <40g/l, hemoglobina <105g/l, masculino, edad >45, estadio IV de la enfermedad, leucocitosis >15 000 y linfopenia < 0.6x10<sup>9</sup>/l y o menos de 8% del total de los leucocitos.

Posteriormente se estudiaron otros factores, más recientemente el Children's Oncology Group (COG), en el 2011, tomó en cuenta factores tales como el estadio al diagnóstico, la presencia de fiebre, masa mediastinal, y niveles bajos de albúmina sérica y la respuesta temprana valorada por tomografía <sup>28</sup>. La definición de masa mediastinal para el COG es un gran tumor de más de 1/3 del diámetro del tórax, o en la presentación nodal hilar que abarque el diámetro máximo del mediastino o tumor grande extramediastinal; conglomerado mediastinal de más de 6 cm en el plano axial y en el área nodal, nódulos microscópicos esplénicos definidos como defectos esplénicos detectados por MR o CT, PET. Así también la definición de síntomas B varía de acuerdo a la referencia el COG: a) Pérdida inexplicable de peso de >10% del peso basal en 6 meses, b) fiebre recurrente intermitente de >38°C en un mes previo al diagnóstico o c) sudoración profusa nocturna <sup>3,8,28</sup>.

El COG definía anteriormente como de alto riesgo a la Enfermedad de Hodgkin cuando ésta se encontraba en los estadios III o IV con síntomas B, y en contraste el Currently Euronet Consortium trial identifica como de alto riesgo los estadios III EB, III E A/B, IIIB, o IV A/B <sup>8,28</sup>.

El Stanford/ St Jude/Dana Farber Cancer Institute toma en cuenta como de alto riesgo los estadios IIB, IIIB y IV.

La importancia de clasificar a los linfomas como de alto riesgo, riesgo intermedio o riesgo bajo es la predicción de posibles recaídas.

Gallamini et-al en el 2007 toma como factor pronóstico la positividad del PET después de dos ciclos de AVBD, siendo un predictor muy importante que se asocia a pobre pronóstico para aquellos que muestren positividad<sup>29</sup>.

La COG recientemente utiliza como factor pronóstico la respuesta a tratamiento evaluada por CT, y PET catalogándolos en bajo riesgo, alto riesgo y riesgo intermedio<sup>30</sup>, como se muestra en la siguiente tabla:

	<u>Respondedores rápidos</u>	<u>Respondedores lentos</u>	<u>Respuesta completa</u>	<u>Respuesta parcial</u>
<b>Bajo riesgo</b>	PET negativo después de un ciclo de quimioterapia	PET positivo después de un ciclo de quimioterapia	PET negativo y $\geq$ 80% de reducción en SPPD por CT y PET negativo después de cuatro ciclos de quimioterapia	PET negativo o $<80\%$ y $>50\%$ de reducción en SPPD por CT
<b>Riesgo intermedio</b>	$\geq 60\%$ de reducción comprobado por CT después de dos ciclos de quimioterapia	$< 60\%$ de reducción en SPPD por CT después de dos ciclos de quimioterapia	$\geq 80\%$ reducción por SPPD con CT y PET negativo después de cuatro ciclos de quimioterapia	$<80\%$ y $> 50\%$ de reducción en SPPD por CT o PET positivo después de cuatro ciclos de quimioterapia
<b>Riesgo alto</b>	PET negativo y sin afección micronodular esplénico por CT	PET positivo, o lesiones macronodulares esplénicas en CT	PET negativo y sin visualizarse nódulos macronodulares o micronodulares por CT	PET positivo, mostrando nódulos macroscópicos en bazo por CT

Direcciones futuras son la utilización de los marcadores moleculares y genéticos para la asignación del riesgo, los cuales han sido descritos para población adulta recientemente<sup>31</sup>.

Tal y como se describe el hallazgo de las células de Reed Sternberg típicamente comprende el 1% de las células las cuales están rodeadas por células reactivas inflamatorias y el hallazgo del receptor JAK-STAT, receptor de Tirosin kinasa y el factor nuclear NF-kB pueden ser expresados por éstas células<sup>32,33</sup>. Lo que podría ser de ayuda para valorar la respuesta a tratamiento y carga tumoral,

aunado al marcaje de las sustancias que dichas células producen para mantenerse muy reactivas. Sin embargo, el uso de estos biomarcadores está muy limitado para los Linfomas de Hodgkin en edad pediátrica<sup>34</sup>.

Horton et al, ha descrito en estudios preliminares la expresión de NF-KB con la respuesta temprana a tratamiento<sup>35</sup>, así mismo el CD68 está siendo estudiado como un factor de mal pronóstico en LH en adultos por Steidl et-al <sup>36</sup>.

La respuesta temprana a quimioterapia también ha sido tomada en cuenta como factor pronóstico en especial valuada con el PET-FDG posterior a uno o dos ciclos de quimioterapia, utilizándose como factor predictor para aquellos que tienen mayor probabilidad de recaer si solo se les da quimioterapia.

Recientemente el CCG AHOD0031 da un tratamiento estándar de 4 ciclos de doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona y ciclofosfamida, seguido de radioterapia, con base a si son respondedores rápidos posterior a dos ciclos de quimioterapia. Para aquellos que muestran una respuesta adecuada a dos ciclos de quimioterapia, documentada por PET-FDG o Gammagrama con Galio después de 4 ciclos de quimioterapia no reciben RT, mientras que los respondedores lentos si son candidatos a la misma, no encontrando una significancia relevante entre cada grupo para la SLE<sup>30</sup>.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin se centra en las piedras angulares de la radioterapia y quimioterapia.

### **Quimioterapia:**

Uno de los primeros esquemas en mostrar efectividad es el llamado protocolo de Stanford los cuales propusieron el esquema AVBD (Adriamicina, Vinblastina, Bleomicina y Dacarbacina), posteriormente sugirieron propuestas para disminuir el campo de exposición a la radiación, y la dosis de radiación. Reportándose una sobrevida actual con este esquema del 85-90% a 10 años del tratamiento<sup>37</sup>.

Se han desarrollado otros esquemas con modificaciones del AVBD, uno de ellos es el COP-AVBD el cual consta de Ciclofosfamida a 500mg/m<sup>2</sup>/día, días 1 y 8, vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1 y 8, prednisona 40mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 14 días (COP), adriamicina 25mg/m<sup>2</sup>/día días 1 y 15, bleomicina 10U/m<sup>2</sup>/día IV, vinblastina 6mg/m<sup>2</sup>/día IV días 1 y 15, dacarbazina 375mg/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 y 15 (ABVD), con un intervalo de 3 a 4 semanas<sup>38</sup>.

Así las clínicas de Norteamérica tienen como estándar de tratamiento el ABVD por lapso de 6 ciclos sin radioterapia adyuvante. Mientras que Alemania utiliza para los Linfomas de Hodgkin de alto riesgo el BEACOPP, el cual en la población alemana ha mostrado mejor efectividad que el COPP con un incremento de hasta el 11% en la sobrevida a 10 años. La radioterapia se utiliza para aquellos pacientes con masa mediastinal importante que no haya respondido a la quimioterapia. Y más recientemente la radioterapia se administra para aquellos con persistencia de enfermedad documentada por PET- FDG, aún posterior a terminar los ciclos planeados<sup>39</sup>.

En la población pediátrica la radioterapia adyuvante es importante para el manejo integral consolidar el tratamiento. En el estudio DAL-HAD-90 la SLE a 5 años para los pacientes de alto riesgo fue del 86%, únicamente con la quimioterapia convencional<sup>40</sup>.

En el siguiente protocolo GPOH-HD-95 se adicionó la radioterapia como parte del tratamiento de los LH de riesgo alto e intermedio; obteniéndose una SLE del 90%, en comparación con el grupo que no la recibió que fue del 80%, y para los pacientes con riesgo intermedio mostro una mejoría en la SLE más no en la sobrevida global<sup>41</sup>.

En el protocolo GPOH-HD-2002 la administración de la radioterapia en pacientes con riesgo alto mostró una SLE a 5 años del 87% y una sobrevida global del 95%<sup>42</sup>.

Estudios realizados en la India apoyan el uso de radioterapia en aquellos pacientes con riesgo alto etapas III y IV de la Enfermedad de Hodgkin para el grupo que recibió radioterapia concomitante con quimioterapia se observó una SLE del 78% y una sobrevida global del 100%, mientras que el grupo que recibió solo quimioterapia la SLE fue del 59%<sup>43,44</sup>.

El grupo de Stamford/ St Jude/ Dana Farber investigó el uso de vinblastina, doxorubicina, metrotexate, prednisona/ ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, (VAMP/COP) y radioterapia para el grupo de alto riesgo, todos los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia: 3 ciclos de VAMP alternado con tres ciclos de COP, para los pacientes con riesgo bajo se utilizó RT dosis bajas de 25.5 a 15 Gy en respondedores completos, estimando una SLE a 5 años del 75.6% y una sobrevida global del 92.7%<sup>45</sup>.

En contraste el estudio Rotterdam- HD 84 encontró buenas respuestas para los pacientes con estadios IIB, a IV con el uso únicamente de quimioterapia con el esquema ABVD/MOPP por 3-4 ciclos, con una SLR del 87% y SG del 91%, sin embargo, este estudio no fue aleatorizado<sup>45</sup>.

Para el COG la radioterapia sigue siendo una piedra angular en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin, en su estudio CCG 5942 los pacientes con alto riesgo fueron tratados con dos tipos de quimioterapia con uso de multidroga; COPP/ABV y Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y metilprednisolona/ prednisona junto con factor estimulante de granulocitos, se agruparon en dos grupos; uno que recibió radioterapia hiperfraccionada y otro que no. Observándose una SLE del 83% con una sobrevida global del 93% para el grupo de sólo quimioterapia, y para aquellos que recibieron radioterapia, en especial para los de alto riesgo la SLE fue del 91%.

En este estudio se observó que el subtipo histológico de linfoma influye en la respuesta de los grupos de radioterapia y quimioterapia vs el grupo de solo quimioterapia, observándose que para el linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular se asocia a recaída cuando se da únicamente quimioterapia, en comparación con el Linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta y predominio linfocitario<sup>37</sup>.

Otro régimen que se ha utilizado para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin es el ABVE-PC (Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona y ciclofosfamida) administrado cada 3 semanas, administrado de 3 a 5 ciclos dependiendo de la respuesta seguido de radioterapia hiperfraccionada, mostrando una SLE del 84% para los Linfomas de Hodgkin de riesgo alto y de 85% para los linfomas de Hodgkin de riesgo intermedio<sup>46,37</sup>.

El primer grupo Internacional para el Linfoma de Hodgkin clásico en Niños y Adolescentes ha propuesto otras líneas de quimioterapia tratando de disminuir la toxicidad y efectos a largo plazo de la quimioterapia utilizando el esquema OEPA (Vincristina, etoposido, prednisona, doxorubicina) y el COPDAC (Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina) y solo los pacientes con remisión completa recibieron radioterapia hiperfraccionada<sup>47</sup>.

El GITIL (Grupo Italiano de Terapia Innovadora para el Linfoma de Hodgkin) está evaluando el escalar a BEACOPP para aquellos pacientes que a pesar de dos ciclos de ABVD no tengan una adecuada respuesta<sup>47</sup>.

Grupo de estudio	Tamaño de muestra	Quimioterapia	Radioterapia	SLE%	SG%	Seguimiento en años
<b>CCG-59704</b>	98	4BEACOPP+M RER;2ABVD RER4 COPP/ABV SER:4 BEACOPP	21Gy IFRT	94	97	6
<b>POG P94425</b>	163	3DBVE-PC+DBVE-PC	21Gy IFRT	85	No Reportada	5
<b>CCG-5942</b>	141	COPP/ABV+CHOP+ARAC/VP-16	+21Gy IFRT	82	93	3
<b>Stanford/St Jude/Dana Farber</b>	159	3 VAMP/3COP	15-25.5 Gy IFRT	75.8	92.7	5
<b>German Multicenter GPOH HD-95</b>	341	2OPPA/OEPA+4COPP	20-35 Gy IFRT(No RT con Respuesta completa)	83 (Respuesta completa 79; Respuesta Parcial 91)	No Reportada	3
<b>German Multicenter GPOH HD-2002</b>	239	2OPPA/OEPA+4COPPADC	19.8-35 Gy IFRT	87	95	5

Tabla 2. Comparación de los diferentes regímenes en LH Alto Riesgo. COPP, Ciclofosfamida, Vincristina, procarbazona; DBVE-PC, Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona, ciclofosfamida; CHOP, Ciclofosfamida, doxorubicina,; COPDAC; Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazona, IFRT Radioterapia delimitada.

Ahora para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin estadios tempranos I y IIA, se han incursionado varios protocolos de tratamiento. Algunos protocolos únicamente utilizan radioterapia como terapia local. Debido a esto es necesario estadificar correctamente a los pacientes con ésta patología utilizando linfangiograma. El tratamiento administrado fue de 30-40Gy con involucro al área nodal involucrada y el primer relevo ganglionar, sin embargo, ésta se asocia a riesgo de segundas neoplasias en el área irradiada<sup>48</sup>.

Las vertientes actuales de tratamiento para la enfermedad de Hodgkin se centran en disminuir la toxicidad sin afectar la eficacia de la quimioterapia y radioterapia. Estas estrategias requieren de la identificación de los factores de riesgo de acuerdo a las variables clínicas para así también determinar la intensidad el tratamiento; los estadios I y II son catalogados como de bajo riesgo y los estadios III y IV como de alto riesgo. Por otra, parte se toman en cuenta la presentación clínica y el subtipo histológico<sup>8</sup>.

El involucro de la masa mediastinal y la presencia de síntomas B y la velocidad de sedimentación globular, así como la cuenta leucocitaria y la hemoglobina aunado a los niveles de albúmina sérica<sup>49</sup>. Sobre esto recientemente el Children's Oncology Group identificó ciertas variables para otorgar cierto puntaje llamado Sistema de Puntaje Internacional Pediátrico para Linfomas de Hodgkin (CHIPS). Este sistema otorga un punto por cada uno de los siguientes factores: Estadio IV de la enfermedad, masa mediastinal, albúmina <3.5g/dL, y fiebre. Y dicho puntaje se incrementa de 0 a 4 correlacionándose con la Sobrevida Libre de Enfermedad<sup>50</sup>.

El Children Oncology Group, reafirma que el BEACOPP es un régimen efectivo para el tratamiento de niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin de alto Riesgo.

Desde siempre se han implementado estrategias dosis-intensificación de acuerdo al estadio de la enfermedad, siendo éstas efectivas sin embargo mostrándose riesgo para toxicidad a largo plazo. Se ha observado que el uso de alcaloides posterior a recibir 6 ciclos el riesgo de infertilidad se incrementa de 9.2% en hombres hasta 16.8% para mujeres y se asocia 9.2% a padecer cáncer de mama<sup>51,52</sup>.

Generalmente la quimioterapia que se ha utilizado para los estadios no avanzados es de manera inicial el ABVD, sin embargo secundario a los efectos adversos observados con el uso de antracíclicos, el estudio piloto CCG-59704 ha estudiado la factibilidad de usar el BEACOPP de manera inicial teniendo en cuenta los factores de riesgo para los estadios IIB,IIIB o IV, para los respondedores tempranos la intensidad de la quimioterapia se reducía para la consolidación minimizando el riesgo de toxicidades<sup>52</sup>.

## **RADIOTERAPIA**

Desde 1995 el Children's Cancer Group evaluó la respuesta a dosis pequeñas de radioterapia en los Linfomas, observando un incremento de la SLE si se administraba posterior a la quimioterapia. Hoy en día aproximadamente el 95% de los niños con Linfoma de Hodgkin ha recibido radioterapia, de los cuales más del 85% curso con enfermedad avanzada, pudiéndose observar efectos secundarios tales como neuropatía y cardiotoxicidad, por lo que se ha propuesto reducción de las dosis de radioterapia (RT), e incluso se ha tratado de solo brindar RT a aquellos estadios avanzados de la Enfermedad de Hodgkin o aquellos que no hayan logrado una respuesta adecuada únicamente con la quimioterapia.

Se han realizado estudios en los cuales se trata de minimizar los efectos secundarios de la radioterapia, principalmente con reducción del campo de irradiación así como de la dosis, los primeros

estudios datan desde 1995 realizados por el Cancer Oncology Group (CCG), los cuales no fueron concluyentes<sup>53</sup>.

Se retoma esta propuesta en el CCG 5942 en el cual se retoma la misma línea de seguimiento, se dividieron los pacientes en dos grupos; aquellos que recibieron de 4 a 6 ciclos con ciclofosfamida, vincristina y procarbazona, prednisona y doxorubicina, bleomicina y vinblastina y aquellos que ameritaron intensificación de la quimioterapia con dosis altas de citarabina y etopósido. Aquellos pacientes con respuesta favorable fueron aquellos que mostraron una reducción de más del 70% en la masa tumoral. Aquellos pacientes con respuesta completa a la QT se subdividieron en dos grupos: en los que recibieron dosis pequeñas de radioterapia y el segundo grupo que no recibió radioterapia, aquellos con respuesta parcial, fueron candidatos a radioterapia dosis bajas. Al igual que aquellos con respuesta parcial, del grupo de respuesta. La radioterapia se administró a las 3 semanas de haberse concluido el ciclo de quimioterapia recibiendo dosis de 21Gy en once fracciones de 1.75Gy utilizando la técnica antero posterior y postero anterior, aquellos pacientes con metástasis pulmonares recibieron dosis de 10.5 Gy a pulmón, y aquellos pacientes que posterior a haber completado la quimioterapia, en cuyas metastectomías se reportaba viabilidad del tumor se daba un boost de 14Gy para un total de 35Gy. Para el grupo que recibió QT y RT se observó una SLE de 89.7% a 10 años, y para el grupo que no recibió RT fue de 83.8% ( $p= 0.048$ ). La sobrevida global se situó para aquellos pacientes con radioterapia y quimioterapia a 10 años en 97.1% y para aquellos que no recibieron RT fue de 95.9%<sup>30,54</sup>.

El estudio realizado por la Asociación Alemana de Oncología Pediátrica (GPO-HD 95), en el cual también se compararon dos grupos de pacientes, aquellos que recibieron RT y QT y aquellos que recibieron solo QT; observándose que aquellos pacientes con riesgo bajo, 22%, experimentó una remisión completa, y solo el 3% presentó progresión de enfermedad aun con quimioterapia, para aquellos con QT y RT se observó una respuesta completa hasta en el 75% de los pacientes, para los pacientes con riesgo intermedio y riesgo alto; mostraron una alta incidencia de recaída en aquellos que solo recibieron quimioterapia. Este grupo tomo como respuesta completa una reducción de más del 95% de la masa tumoral. En este estudio no se mostró gran diferencia en la sobrevida global entre un grupo y otro<sup>55</sup>.

El subtipo histológico también influye en la respuesta terapéutica, los pacientes con Linfoma de Hodgkin subtipo Esclerosis Nodular presenta un alto porcentaje de recaída si se trata únicamente con quimioterapia y no se otorga el beneficio de la radioterapia, en comparación con los pacientes con celularidad mixta o predominio linfocitario. En los pacientes con celularidad mixta o predominio linfocitario que fueron tratados únicamente con quimioterapia mostró una SLE del 96%<sup>55</sup>.

En general se ha observado que la combinación de radioterapia y quimioterapia si reduce el riesgo de recaída, pero no brinda mayor beneficio en la SLE<sup>30</sup>.

Los actuales protocolos de manejo están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y disminuir el campo de radicación y la dosis, sin que se modifiquen los resultados obtenidos con los esquemas estándares, pero con la intención de minimizar los efectos adversos de la quimioterapia y/o radioterapia. Así mismo varios estudios han reportado que el uso de radioterapia sola o en combinación con quimioterapia reportan una SLE similar a la reportada hasta el momento en la literatura global.

Generalmente los estadios IA, independientemente del tipo histológico, han sido tratados únicamente con radioterapia o en combinación con quimioterapia. La dosis total recibida fue de 35 Gy, en 20 fracciones: 1.75 Gy por cada fracción 5 veces a la semana.

Efectos tardíos secundarios a radioterapia principalmente, se ha asociado a infertilidad cardiotoxicidad y segundas neoplasias. Siendo las segundas neoplasias las que causan la muerte en los pacientes sobrevivientes a Linfoma de Hodgkin principalmente la leucemia pudiéndose presentarse de 10 a 15 años posteriores a terminar la terapia<sup>56</sup>. Otras segundas neoplasias registradas, son el cáncer de tiroides y de mama hasta 30 años posteriores a término de la quimioterapia.

El uso de antraciclinas aunado a la radioterapia ha incrementado la morbimortalidad en los sobrevivientes a enfermedad de Hodgkin a 30 años, con una incidencia de 11.1%.

En cuanto a la infertilidad esta es secundaria principalmente a la radiación a órganos reproductores, así como al uso de agentes alquilantes principalmente la ciclofosfamida<sup>57</sup>.

## **RESPUESTA A RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA ASI COMO SEGUIMIENTO**

La respuesta a la quimioterapia es evaluada de acuerdo a la respuesta clínica y la evidencia por estudios de imagen, así una respuesta completa se define como la resolución de los síntomas B, y la desaparición completa por TAC o PET- FDG de las regiones afectadas.

Una respuesta parcial favorable es aquella en la cual los síntomas B se resolvieron con una resolución clínica de las adenopatías, es decir que éstas ya no se palpen, pero se documente por gabinete una reducción del 70% del volumen tumoral inicial, confirmado por TAC, gammagrama con Galio o PET- FDG o la negativización de áreas extranodales; AMO o derrame pleural. Los pacientes con una respuesta de solo el 50%, se catalogan como una respuesta parcial. La progresión de la enfermedad se define como cualquier evidencia clínica o radiológica de incremento en el tumor ya conocido o aparición de nuevas lesiones. Una respuesta temprana es aquella a la cual posterior a 4 cursos de quimioterapia presentan una respuesta completa o respuesta parcial favorable, y aquellos con una respuesta menor del 70% posterior a estos ciclos se catalogaron como respondedores lentos<sup>38</sup>.

Una respuesta temprana a la quimioterapia es un fuerte predictor para el seguimiento de los pacientes en edad adulta. Estudios han mostrado que una respuesta completa después de 1-3 ciclos de quimioterapia, usualmente dos ciclos, tienen un excelente pronóstico, y aquellos con algún residual tumoral generalmente tienen mal pronóstico. Para el seguimiento de éstos pacientes se recomienda el FDG-PET ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad; >90% respectivamente<sup>58</sup>.

## **TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN REFRACTARIO**

Desafortunadamente la progresión de la enfermedad durante la inducción o la recaída en el primer año de tratamiento ha sido asociada con peor pronóstico.

Uno de los regímenes de quimioterapias más utilizados para la reinducción es el ICE (ifosfamida, carboplatino (o cisplatino) y etopósido), que resulta efectivo para las recaídas y para linfomas de Hodgkin refractarios, sin embargo, con incremento de riesgo de síndrome mielodisplásico o de leucemia secundaria asociada a tratamiento, por lo que se han buscado nuevos regímenes, pero con menor toxicidad.

La vinorelbina, un alcaloide de la vinca semisintético, ha demostrado al ser utilizado como monoterapia tener actividad del 50% en pacientes con linfoma de Hodgkin recurrente, con toxicidades limitadas incluyendo granulocitopenia como toxicidad dosis limitante, y neuropatía periférica reversible en 20% de los pacientes. El mecanismo de acción de la vinorelbina es similar a los demás alcaloides de la vinca, pero más selectivo, inhibición de la formación de microtúbulos, pero con una inhibición limitada de la formación axonal neural, lo que disminuye la incidencia de la neurotoxicidad en la dosis máxima tolerada pediátrica de 30mg/m<sup>2</sup>sc/semana.

En un estudio realizado de mayo 2001 a marzo 2006, en el que se incluyeron pacientes de 5 a 30 años de edad, con diagnóstico de recaída de linfoma o linfoma de Hodgkin refractario mediante biopsia, quienes recibieron régimen de ifosfamida 3000mgm<sup>2</sup>sc en infusión de 24 hrs, días 1-4; vinorelbina 25mgm<sup>2</sup>scdo, días 1-5, administrado cada 21 días, con apoyo FEC-G 5mcgkgd a partir del día 6. La evaluación de la respuesta fue a través de TAC o de PET-FDG cada 2 ciclos de quimioterapia. Respuesta completa (CR), fue definida por un PET negativo o galio negativo, reducción de volumen tumoral de al menos 80% por TC, y resolución de linfadenopatía palpable y de todas las lesiones en hígado y en bazo. Una muy buena respuesta parcial (VGPR), requirió de una reducción tumoral de más del 60%. Una respuesta parcial (PR), requirió de al menos una reducción tumoral del 50%. Progresión de la enfermedad (PD) fue definida como al menos un incremento del 50% de cualquier sitio involucrado al diagnóstico o nuevas lesiones. Respuesta estable (SD), fue definida como menor que una respuesta parcial, pero sin llegar a ser progresión de enfermedad. Se observó que la toxicidad hematológica fue la predominante, en donde la neutropenia se presentó en el 75% de los casos, seguida de la trombocitopenia en un 50%. No hubo evidencia de nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o cardiotoxicidad; la incidencia de dolor neuropático fue mínima, con una incidencia de 2.1%.

El 26.2% de los pacientes alcanzaron una respuesta completa, 45.9% alcanzaron una respuesta parcial, 10% progresión de la enfermedad, concluyendo una supervivencia libre de eventos del 57.2%, y una supervivencia global del 73.9%.

Comparativamente con otros regímenes como ICE, DECAL y APE, es que el régimen IV (ifosfamida-vinorelbina) no incluye etopósido, que ha sido asociado con leucemia secundaria en pacientes con linfoma de Hodgkin, lo que le da una ventaja significativa sobre los demás regímenes<sup>14</sup>.

Se recomienda también el trasplante de células hematopoyéticas en aquellos pacientes con tratamiento refractario a quimioterapia y radioterapia llegándose a reportar hasta un 50% de eficacia.

## **TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS**

El trasplante de células hematopoyéticas está indicado para aquellos pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento o en aquellos en los cuales la enfermedad se encuentre con progresión, comprendiendo alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin<sup>59</sup>.

En el Reino Unido se ha utilizado el régimen denominado ESHAP (Etoposido, Metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino), logrando una respuesta con dichos regímenes de un 60-85%, sin embargo con considerable toxicidad<sup>60,61</sup>.

Con la finalidad de disminuir la carga tumoral previo al trasplante de células hematopoyéticas de tipo autólogo se han desarrollado varios esquemas de quimioterapia, dentro de éstos se ha propuesto por Wadebra et-al, el uso de Busulfan (14mg/Kg), Etoposido (50-60mg/kg) y Ciclofosfamida (120mg/kg), reportándose una SLE de 48%  $\pm$  5% <sup>62</sup>.

Otros regímenes propuestos con finalidad de trasplante autólogo es el GemCis (Gemcitabina, Cisplatino, y Dexametasona) logrando una SLE a 2 años del 88%. Con uso de gemcitabina (1000mg/m<sup>2</sup> iv los días 1, 8 y 15), cisplatino (75mg/m<sup>2</sup> IV el día 1), y dexametasona a 20mg una vez cada 24 hrs del día 1-4 del día 28 de cada ciclo. El factor estimulante de granulocitos se administra en el día 9 de cada ciclo<sup>63</sup>.

## **NUEVAS DROGAS Y TRATAMIENTO DE HODGKIN RECIDIVANTE**

En los casos de Linfoma de Hodgkin refractario a tratamiento se han utilizado dosis altas de la quimioterapia convencional, así como el trasplante de células hematopoyéticas autólogo, o alogénico.

La primera línea de tratamiento de la enfermedad de Hodgkin tiene un alto porcentaje de efectividad y tan solo en 10-25% puede llegar a fallar, para dichos casos se utiliza la quimioterapia a alta dosis seguida de trasplante de médula ósea.

De acuerdo a la refractariedad aquellos pacientes con recaída temprana o falla al tratamiento inicial de una manera más temprana tienen peor pronóstico.

Se ha reportado el uso de nuevos agentes tales como la gemcitabina y la vinorelbina con otras drogas para el manejo de los Linfomas refractarios, pero generalmente el uso de dichas drogas se encuentra en fase II en edad pediátrica con una respuesta hasta del 68% - 76% CR/VGPR <sup>64</sup>.

La bendamustina es un agente alcaloide la cual ha mostrado una respuesta del 50-58% y remisión completa del 22 al 33% de los pacientes. Se realizó un estudio en una cohorte de 13 pacientes de los cuales lograron realizarse un trasplante de células alogénicas hasta en el 75% de los casos<sup>65</sup>. Recientemente se están desarrollando drogas de terapia blanco mediante el trasplante autólogo de células citotóxicas dirigidas contra el VEB, en aquellos pacientes que muestren positividad para VEB.

Otras drogas dirigidas que se están desarrollando, con el Brentuximab-venotin un anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado con un potente factor antitubulina<sup>66</sup>.

A sí también se han explorado otras opciones para el manejo del Linfoma de Hodgkin uno de ellos es el estudio realizado por Wadebra et-al 2006, en el cual utilizaron un régimen a base de altas dosis de Busulfan, etoposido, ciclofosfamida, seguidos de trasplante autólogo. Los cuales utilizaron dosis de etoposido 50-60mg/kg y ciclofosfamida 120mg/kg en pacientes con LH refractario. En el cual se incluyeron pacientes de 14 a 67 años, con una media de 33 años, seguida de trasplante. El régimen fue tolerado por la mayoría de los pacientes excepto por un 5.5%, en los cuales se documentó progresión de la enfermedad durante el trasplante. En este grupo el seguimiento a 5 años reportó una SLE a 5 años fue de 48 $\pm$  5%, y una sobrevida global a 5 años de 51 $\pm$  5%. El tiempo de espera para el trasplante se asocia de manera directamente proporcional a la sobrevida y al éxito del trasplante, así como la masa mediastinal mayor de 10cm <sup>62</sup>.

Estudios iniciales demuestran que el Busulfan a dosis de 16mg/kg y Ciclofosfamida a 120mg/mg (BuCy2) fueron evaluados sin embargo mostraron una alta toxicidad hepática veno-oclusiva, incrementando la mortalidad. Las dosis de Busulfan de 16 a 14 mg/Kg no se asociaron tanto a enfermedad veno-oclusiva hepática, y en adición a etoposido se incrementó su eficacia sin incrementar su toxicidad reportándose hasta una SLE de 46.9% <sup>67</sup>.

Posteriormente Fred Hutchinson Group examinó dosis menores de Busulfan a 12mg/kg, melfalan a dosis de 100mg/m<sup>2</sup> y tiotepa 500mg/m<sup>2</sup> en 95 pacientes, de los cuales se trasplantaron solo un 15%, con una Sobrevida global de 55%.

Recientemente se está enfocando la atención en el uso de la mechloretramina como agente quimioterapéutico, reintroduciéndolo nuevamente ya que los primeros informes del uso de la mechlorethamina y la mostaza nitrogenada datan de 1960, en combinación con la vincristina, procarbazona y prednisona llamado régimen MOPP.

En el 2009 surgió un grupo de pacientes tratados con Mecloretamina, la cual sustituía a la ciclofosfamida. Se administró Mecloretamina a dosis de 6mg/m<sup>2</sup>. La sobrevida libre de enfermedad registrada a 2 años fue del 75% para aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida y del 88% para aquellos que recibieron mecloretamida con una  $p=0.01$  <sup>68</sup>.

Otros regímenes recientemente estudiados es el ChIVPP; para el cual se compararon dos grupos; el control retrospectivo y el experimental prospectivo. Para el grupo de ChIVPP se administraron las siguientes drogas; clorambucilo a dosis de 6mg/m<sup>2</sup> vía oral del día 1-14, vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1 y 8, procarbazona 100mg/m<sup>2</sup> en el día 1-14, llamado régimen ChIVPP, administrado cada 28 días, con un total de cursos administrados de 6 a 10, dependiendo del tiempo en el cual se alcanzara la remisión, aquellos con masa mediastinal recibieron RT como consolidación a mediastino a dosis de 20-35Gy a 6 semanas posterior a haber terminado la quimioterapia un paciente recibió el régimen VEEP. Llegando a reportar una Sobrevida libre de enfermedad del 86 y 100% y una sobrevida global a 10 años del 97% (95% CL 78-100%), para estadios I y II, y para los estadios III y IV del 89% (95% CL 75-95%), <sup>69</sup>.

## **TERAPIA BLANCO**

El uso de Brentuximab -vedotin está indicado para aquellos pacientes con CD30+. Este interactúa con el receptor de CD30 internándose a la célula causando la inhibición de la polimerización de la tubulina provocando el arresto del ciclo celular en la fase M causando la apoptosis.

Este se encuentra en fase II, <sup>70</sup>. Otra terapia blanco que puede ser de utilidad es la HDAC que es la histona de acetilasa que se utiliza para los pacientes con Linfoma de Hodgkin de alto riesgo, este inhibe al mTOR <sup>71</sup>.

Otro es el Lenalidomide el cual induce la muerte de los linfocitos B malignos, pero aún se encuentra en fase I en niños <sup>72</sup>.

Si bien los Linfomas de Hodgkin tienen en general un buen pronóstico dentro de las enfermedades neoplásicas en pediatría, existe cierto porcentaje con refractariedad a tratamientos estándares por lo que el campo de investigación aún es vasto, aunado al desarrollo de la biología molecular.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Durante el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin en el niño el esquema de quimioterapia que se utiliza es de acuerdo al grupo de riesgo. Actualmente no se cuenta con un reporte descriptivo de los esquemas de quimioterapia que se han utilizado en el servicio de Oncología Pediátrica de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”, del 2012 al 2016.

Las recomendaciones de las guías establecen que el tratamiento inicial y las modificaciones subsecuentes deberán realizarse de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente, es decir de acuerdo al grado de respuesta, dependiendo si el paciente es respondedor rápido, respondedor lento o si tuvo una respuesta parcial, una respuesta completa o una enfermedad estática o estable de acuerdo al grupo de riesgo y al esquema de quimioterapia establecido. Por lo tanto, el tratamiento establecido en las guías pudiera ser el adecuado para nuestra población atendida.

## **PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuáles fueron los esquemas de quimioterapia que se utilizaron en niños con enfermedad de Hodgkin del servicio de oncología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016?

## **JUSTIFICACION**

El éxito de la curación de la enfermedad de Hodgkin en niños, radica en la modalidad de tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia de acuerdo al grupo de riesgo, el conocer los esquemas de quimioterapia que se utilizaron y los grados de respuesta obtenidos con cada uno de los esquemas de quimioterapia utilizados, ayudará a obtener un mejor conocimiento sobre la utilidad de cada uno de los esquemas de quimioterapia en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin y este mayor conocimiento nos conducirá a aplicar el esquema de quimioterapia correcto para cada grupo de riesgo, reduciendo así las recaídas y los costos de la atención médica.

Generalmente la quimioterapia que se ha utilizado para los estadios no avanzados es de manera inicial el ABVD, sin embargo secundario a los efectos adversos observados con el uso de antracíclicos, el estudio piloto CCG-59704 ha estudiado la factibilidad de usar el BEACOPP de manera inicial teniendo en cuenta los factores de riesgo para los estadios IIB, IIIB o IV. El hecho de tener una terapia adaptada a la respuesta para mejorar la eficacia del tratamiento es justificable, puesto que la terapia adaptada a la respuesta provee una intensidad del tratamiento ajustada a la respuesta del paciente a la quimioterapia, los pacientes respondedores rápidos tendrán una terapia óptima, mientras que los respondedores lentos pueden recibir tratamientos más intensivos a la mitad del tratamiento.

## **HIPÓTESIS GENERAL**

No se requiere, puesto que el presente, es un estudio de tipo descriptivo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer los esquemas de quimioterapia que se utilizaron en niños con enfermedad de Hodgkin que fueron atendidos en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del CMN La Raza del 2012 al 2016.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Conocer los esquemas de quimioterapia que se administraron en niños con enfermedad de Hodgkin de acuerdo a cada grupo de riesgo.

Conocer el grado de respuesta de la enfermedad de Hodgkin al tratamiento de acuerdo a cada esquema de quimioterapia utilizado.

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

## **PACIENTES, MATERIAL 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 primero de mayo del 2012 al 31 de Julio del 2018.

**Diseño de estudio:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

**Población de estudio:** Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que hayan recibido tratamiento en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

### **Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes pediátricos, masculinos y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 16 años, con diagnóstico enfermedad de Hodgkin, que hayan sido hospitalizados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido del primero de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

### **Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin previamente tratados en otro hospital.

### **Criterios de eliminación:**

- Expedientes clínicos incompletos.

### **Cálculo de la muestra**

En este tipo de estudio no se requiere cálculo de la muestra.

### **Definición de variables**

Variable	Definición	Escala de medición	Unidades de medición	Bibliografía
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Cualitativa	Femenino, masculino	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Cuantitativa	Años/meses	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.
Esquema de quimioterapia utilizada	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo a un protocolo establecido, que puede causar efectos adversos.	Cualitativa	ICE, VIP, VAC-EPI, CFA/VP16, CDDP-EPI, CFA+Epi+CDDP.	Diccionario especializado de Cancerología, (Instituto Nacional del Cáncer, cáncer.gob, Ed 8ª. 2010).850/1340
Variedad histológica de la Enfermedad de Hodgkin	Estirpe histopatológica, que establece el tipo de enfermedad de hodgkin	Cualitativa	Esclerosis nodular Celularidad mixta Rico en linfocitos Depeccion linfocitaria	
Respuesta completa	Resolución completa de todas las áreas de enfermedad y de los síntomas B.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad y síntomas B que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.
Respuesta parcial	Número de neutrófilos totales < 1000 cels/mm <sup>3</sup> . dentro de los 21 días consecutivos después de haber dado un ciclo de quimioterapia.	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad y síntomas B que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.

Enfermedad Estable	Reducción tumoral menor de 50% posterior a haber recibido quimioterapia inicial	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad y síntomas B que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.
Respondedor Rápido	Resolución de los síntomas B, resolución de adenopatías palpables, y al menos 70% de la reducción del volumen tumoral, la masa mediastinal o bulky.	Cuantitativa continua	Porcentaje de áreas de enfermedad y síntomas B que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.
Respondedor lento	Pacientes con resolución de síntomas B pero una reducción tumoral de 50-70% o un galio persistente	Cuantitativa	Porcentaje de áreas de enfermedad y síntomas B que desaparecieron con el tratamiento de quimioterapia.	Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.
Comorbilidad	Coexistencia en el mismo individuo de un trastorno inducido por una entidad distinta a la que se encuentra en cuestión	Cualitativa dicotómica	Presente-Ausente (por ejemplo: colitis neutropénica, choque séptico, mucositis, etc.)	Según la OMS, 2004. [versión electrónica] <a href="http://www.who.int">http://www.who.int</a> >mediacentrer
Número de ciclos (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Cuantitativa	Del 1 al 12, consecutivos. (Ejemplo: Número de ciclos de quimioterapia que ha recibido el paciente desde el momento que inicio el tratamiento a la fecha actual).	Diccionario de la Real Academia Española, Ed. 22ª 2012. [Versión electrónica]. Anales de la Real Academia Nacional de Medicina 1952, tomo LXIX, cuaderno 3.

## DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO:

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin confirmado histopatológicamente que hayan sido tratados en el período comprendido entre el 1° de Enero del 2012 y el 31 de Diciembre del 2016, se les hará revisión del expediente clínico para extraer de ahí las características demográficas del paciente. Se revisarán los esquemas de quimioterapia utilizados de acuerdo al grupo de riesgo y el grado de respuesta de la enfermedad al tratamiento. Se extraerá la información para saber cuáles tuvieron respuesta lenta, cuales tuvieron respuesta rápida al tratamiento y cuales tuvieron respuesta completa, parcial o una enfermedad estable.

Los criterios de respuesta para enfermedad de Hodgkin se definieron de la siguiente forma: Respuesta completa la cual fue definida como una resolución completa de todas las áreas de enfermedad y de los síntomas B. Una respuesta parcial favorable, fue definida como resolución de los síntomas B, resolución de adenopatías palpables, y al menos 70% de la reducción del volumen tumoral, la masa mediastinal o bulky. Respondedores parciales se consideraron a aquellos pacientes con resolución de síntomas B pero una reducción tumoral de 50-70% o un gajo persistente. Enfermedad estable fue definida como una reducción tumoral menor de 50% posterior a haber recibido quimioterapia inicial. Así como si existió o no una comorbilidad asociada al esquema de quimioterapia utilizado. Los resultados se validarán mediante el sistema SPSS, mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentarán mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable y según los resultados obtenidos.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Este tipo de estudio implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo a la Ley General de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este trabajo de investigación se realizará a través de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo la confidencialidad.

#### **Confidencialidad.**

A cada paciente le será asignado un número de identificación y con éste será capturado en una base de datos. La base de datos sólo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y a hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

#### **Consentimiento informado:**

De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.I, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con Seres Humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

### **FACTIBILIDAD**

RECURSOS HUMANOS: No requeridos.

RECURSOS MATERIALES: Expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin que hayan sido tratados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el 1° de enero del 2012 al 31 de diciembre del 2016.

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

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

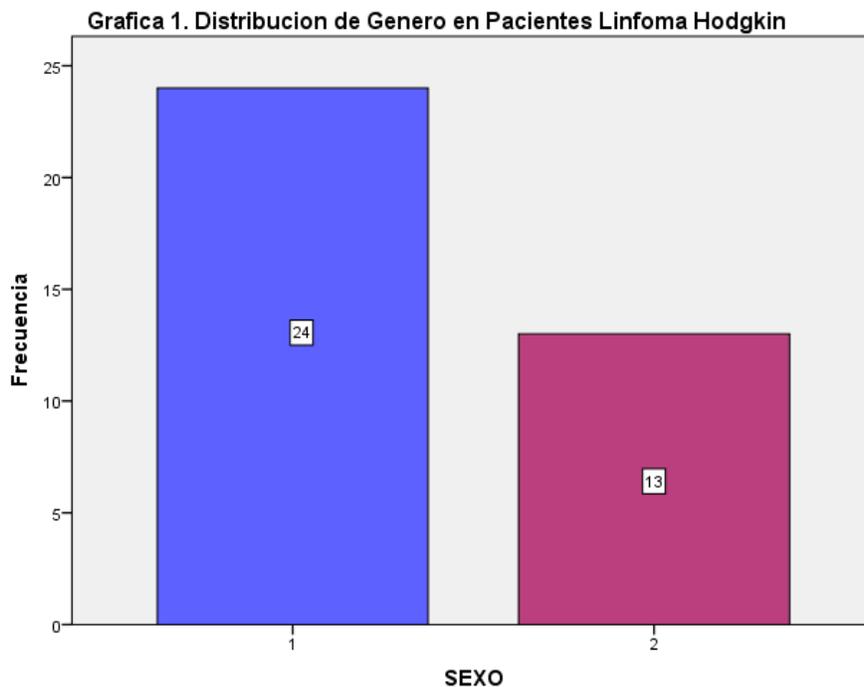
## RESULTADOS

El presente trabajo de investigación se realizó en la población de pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin en Centro Médico Nacional La Raza del 2012 al 2016, con el fin de observar la respuesta a los diferentes esquemas de quimioterapia empleados en ésta unidad.

En esta tabla se observa una mayor frecuencia en hombres en un 64.9%, a diferencia del porcentaje en mujeres con un 35.1% en pacientes con enfermedad de Hodgkin.

**TABLA 1. DISTRIBUCION POR SEXO**

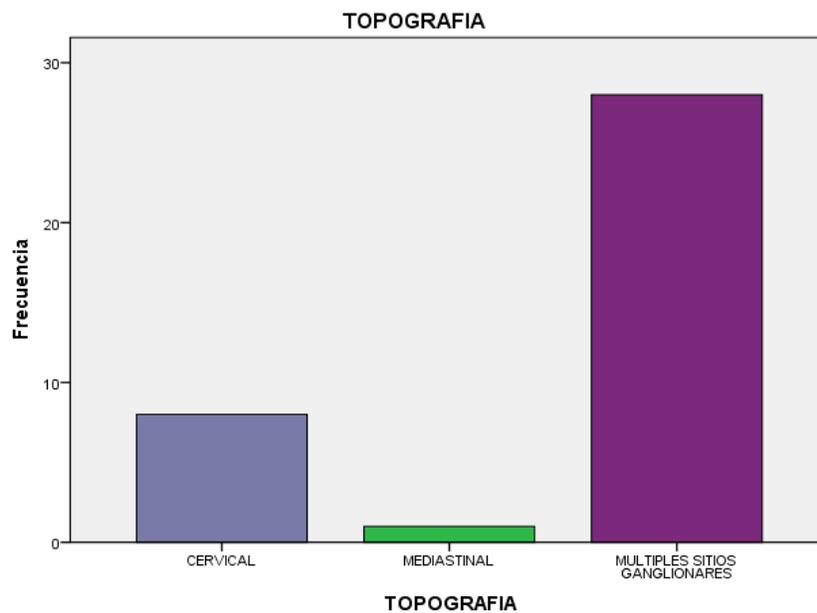
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	24	64.9	64.9	64.9
Mujer	13	35.1	35.1	100.0
Total	37	100.0	100.0	



En la tabla 2, se reporta la distribución de acuerdo a topografía encontrando que en 28 pacientes se presentaba la enfermedad en múltiples sitios ganglionares, con un porcentaje de 75.7%.

**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN POR TOPOGRAFIA**

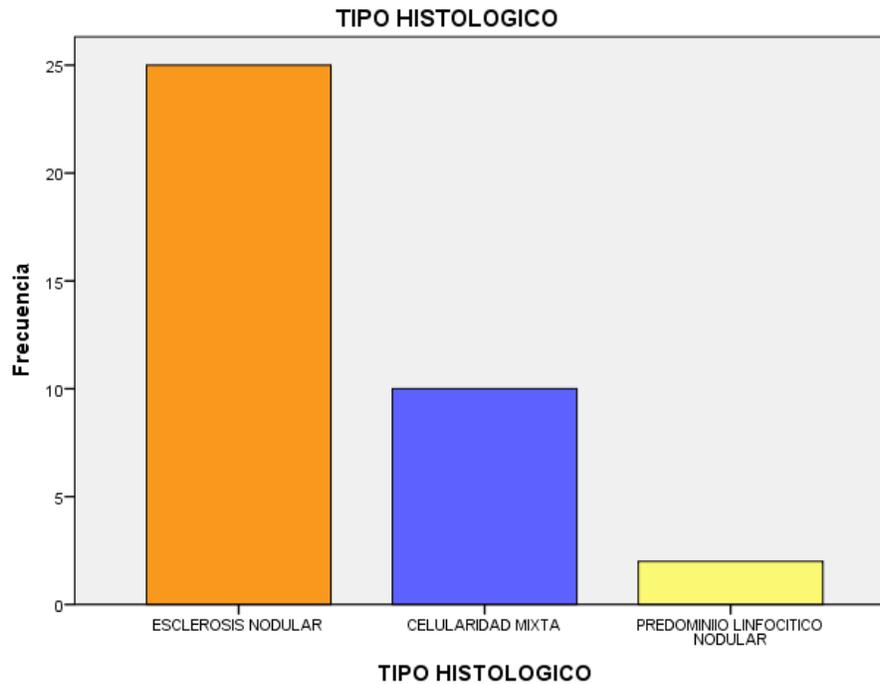
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
CERVICAL	8	21.6	21.6	21.6
MEDIASTINO	1	2.7	2.7	24.3
MÚLTIPLES SITIOS GANGLIONARES	28	75.7	75.7	100.0
Total	37	100.0	100.0	



En la tabla 3, la distribución de acuerdo a la histología, reporta un mayor porcentaje en el subtipo esclerosis nodular, y en según lugar celularidad mixta.

**TABLA 3. DISTRIBUCION POR HISTOLOGÍA**

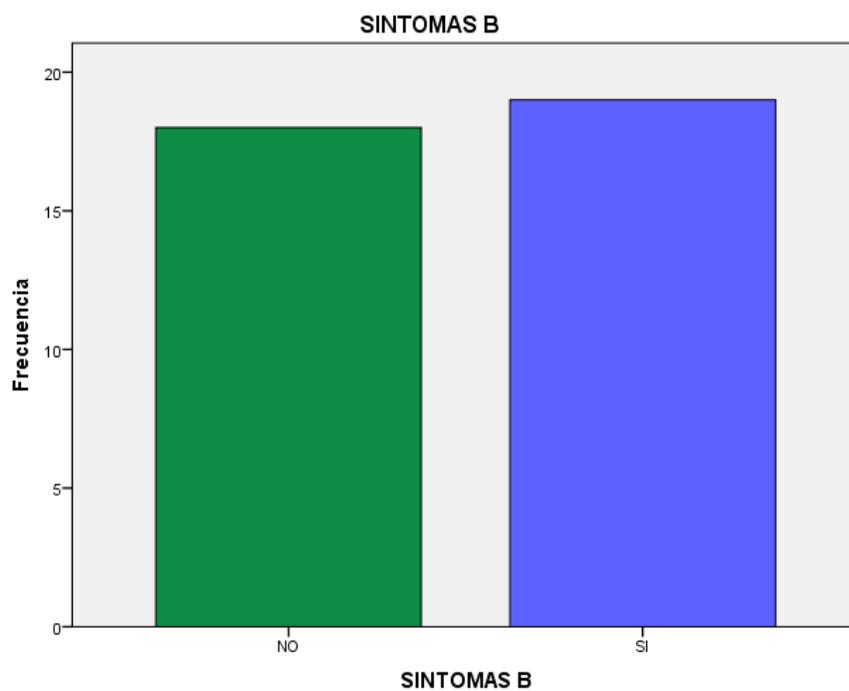
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ESCLEROSIS NODULAR	25	67.6	67.6	67.6
CELULARIDAD MIXTA	10	27.0	27.0	94.6
PREDOM LINFOCITICO NODULAR	2	5.4	5.4	100.0
Total	37	100.0	100.0	



En la table 4, se reportó la presencia de síntomas B en 19 pacientes con enfermedad de Hodgkin, y en 18 pacientes no se presentaron estos síntomas.

**TABLA 4. DISTRIBUCION DE ACUERDO A SINTOMAS B**

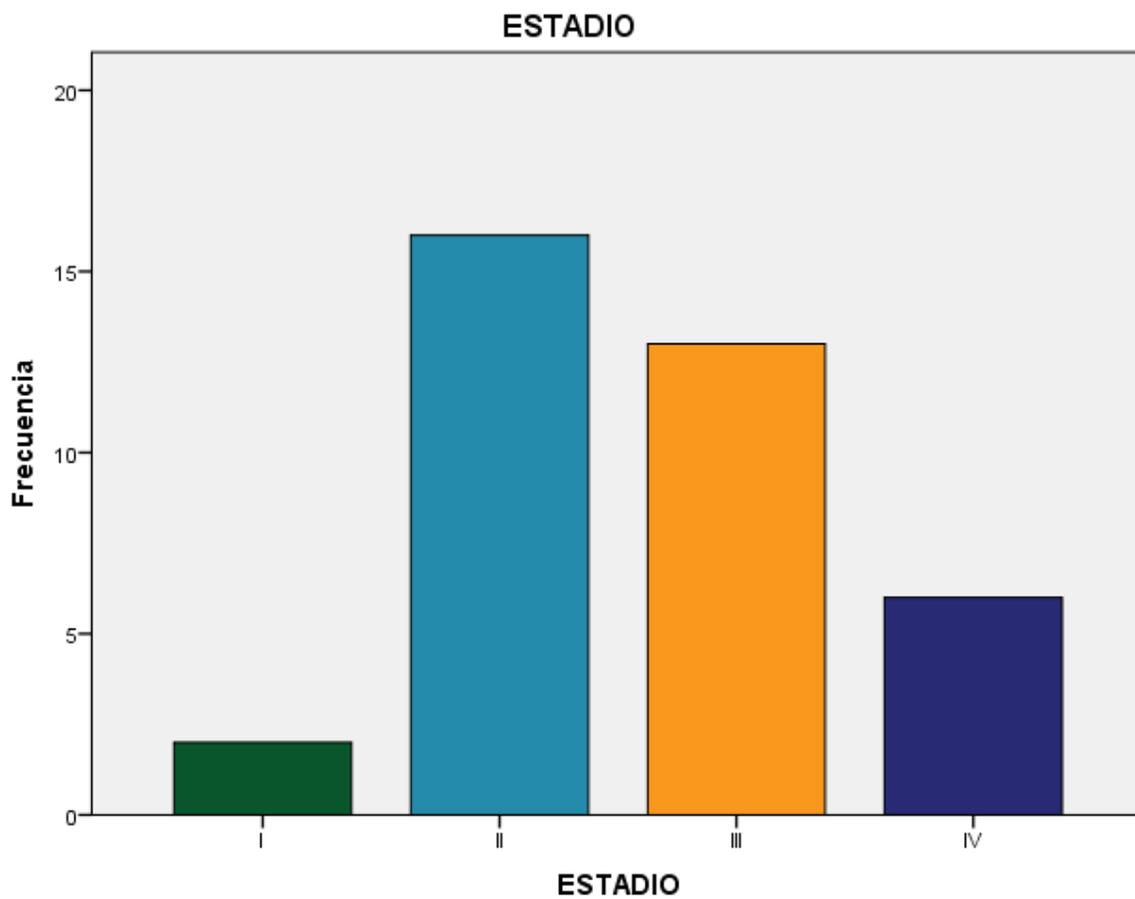
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	18	48.6	48.6	48.6
Si	19	51.4	51.4	100.0
Total	37	100.0	100.0	



En la tabla 5, se reporta un mayor porcentaje de pacientes con estadio II al diagnóstico, y se observó en menor porcentaje en pacientes en estadio I.

**TABLA 5. DISTRIBUCIÓN POR ESTADIO**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
I	2	5.4	5.4	5.4
II	16	43.2	43.2	48.6
III	13	35.1	35.1	83.8
IV	6	16.2	16.2	100.0
Total	37	100.0	100.0	

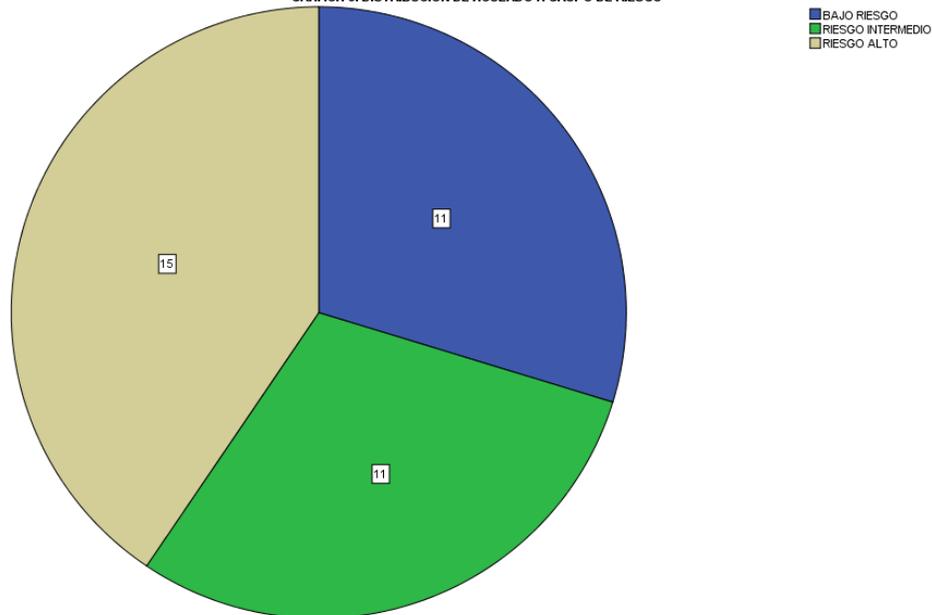


En la tabla 6, se observa que existe mayor porcentaje de pacientes en riesgo alto.

**TABLA 6. DISTRIBUCIÓN POR GRUPO RIESGO**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
BAJO RIESGO	11	29.7	29.7	29.7
RIESGO INTERMEDIO	11	29.7	29.7	59.5
RIESGO ALTO	15	40.5	40.5	100.0
Total	37	100.0	100.0	

**GRAFICA 6. DISTRIBUCION DE ACUERDO A GRUPO DE RIESGO**

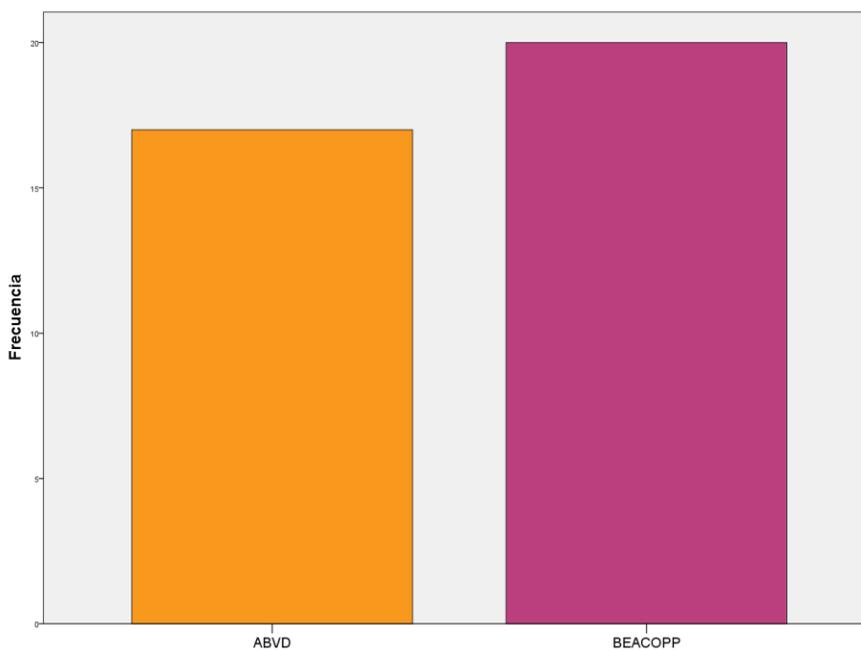


En la tabla 7, se observó que del total de pacientes, 20 pacientes recibieron quimioterapia de primera línea con BEACOPP, y 17 pacientes con ABVD.

**TABLA 7. QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
ABVD	17	45.9	45.9	45.9
BEACOPP	20	54.1	54.1	100.0
Total	37	100.0	100.0	

**GRAFICA 7. PACIENTES QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA**



## DISCUSIÓN

La enfermedad de Hodgkin es una inflamación crónica, que se desarrolla a partir del Sistema reticular y predominantemente localizado en los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea, así como de cualquiera de los elementos reticuloendoteliales.

Metzer M, en “Principles and practice of pediatric oncology” se hace mención, que se ha observado mayor afección al sexo masculino en una relación 3:1 respecto al sexo femenino, además de que se observa una distribución bimodal, en adolescentes y en adultos jóvenes, y en adultos mayores de 75 a 80 años de edad; se menciona además que la variedad clásica es más frecuente con un 85 a 90%, en donde el subtipo histológico más frecuente en adolescentes es esclerosis nodular.

Comparado con nuestro estudio, la información es compatible con lo mencionado en la literatura. Nuestra muestra fue de 37 pacientes con enfermedad de Hodgkin en Centro Médico Nacional La Raza del 2012 al 2016, en donde se observó mayor frecuencia en sexo masculino que en sexo femenino, y en cuanto a estirpe histológica, se encontró con mayor frecuencia variedad esclerosis nodular.

Belgaumi AF, en “Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress”, describe la evolución clínica con la que debuta el paciente, reportando que 90% de los pacientes se presentan con adenopatías superficiales en más del 90% de los casos, en donde habitualmente la adenopatía es cervical hasta en un 60% de los pacientes, y 20% síntomas B.

En nuestro estudio, se han reportado 28 pacientes con afectación ganglionar en múltiples sitios, correspondiente a un 75%, y solo en 8 pacientes con afectación ganglionar, a diferencia de lo que se menciona en la literatura, reportando 60% con afectación ganglionar cervical, y en cuanto a los síntomas B, casi el 50% de los pacientes había cursado con síntomas B al momento del diagnóstico, una cifra más elevada de acuerdo a lo reportado en la literatura.

Kelly KM, en “BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group”, hace mención sobre los esquemas de quimioterapia con mayor tasa de sobrevida global, encontrando que pacientes que recibieron ABVD alcanzaron una sobrevida del 85 a 90% a 10 años del tratamiento, sin embargo posteriormente, Yeh JM, en “Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short-and long-term mortality risks”, se reporta que los pacientes que se encuentran en grupo de riesgo alto administraban BEACOPP, el cual en la población alemana ha mostrado mayor efectividad sobre el COPP con un incremento de hasta 11% en la sobrevida a 10 años.

En nuestro estudio, observamos que 43% de los pacientes al momento del diagnóstico se encontraron en un estadio II, y un 13% en estadio III, y 6% en estadio IV, localizando en grupo de riesgo bajo, intermedio y alto, en quienes de acuerdo al grupo de riesgo se administró el esquema de quimioterapia, recibiendo quimioterapia de primera línea los que se encontraban en grupo de riesgo bajo, 45%, y el resto de los pacientes, correspondientes a 54%, que se encontraban en grupo de riesgo intermedio y alto, recibiendo quimioterapia de primera línea con BEACOPP, paciente que al momento se encuentran en vigilancia.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de Hodgkin, es una enfermedad que como ya hemos mencionado surge del sistema reticular y puede afectar ganglios linfáticos, bazo, médula ósea. Epidemiológicamente se encuentra dentro de los primeros 4 tumores mas frecuentes en la infancia.

La muestra total de nuestro estudio fueron 37 pacientes con enfermedad de Hodgkin, que fueron atendidos en Centro Médico Nacional La Raza del 2012 al 2016.

En este estudio pudimos observar en cuanto a los datos sociodemográficos, que mas del 50% de la población pertenece al sexo masculino, información que ha sido compatible con la literatura como ya se ha hecho mención.

En cuanto a la distribución por topografía dista de la literatura ya que el 75% de la población al momento del diagnóstico se encontró con afección en múltiples sitios ganglionares, y en un 21% solo afección ganglionar cervical.

Clínicamente, además de la presentación ganglionar, el 50% de la población pediátrica presentó síntomas B, localizandolos en estadio II y III en un 43 y 35% respectivamente.

Dependiendo de la estadificación de nuestros pacientes, se determinó el tratamiento, ya que los que se encontraron en riesgo bajo se administró quimioterapia de primera línea con ABVD mas radioterapia, y para los pacientes localizados en grupo de riesgo intermedio y alto se administró quimioterapia de primera línea con BEACOPP mas radioterapia, observando solo en 2 pacientes progresión de la enfermedad.

Aunque en nuestro estudio también se investigó la presencia de comorbilidades asociadas a patología de base, no se reportaron en nuestros pacientes hayan cursado con las mismas.

Es determinante la buena estadificación de los pacientes, ya que de acuerdo a la estadificación y al grupo de riesgo en el que se encuentren, se decide el tratamiento con quimioterapia y dosis de radioterapia, y de esto dependerá la sobrevida de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alejandro Rangel-Vega, Juan Carlos Villano-Castillejos, Enrique Eduardo López-Facio. Linfomas en Pediatría. Abordaje clínico. Experiencia en el Hospital Infantil de Sonora. Bol Clin Hosp Infant Edo Son 2013; 30(1): 42-47.
2. Dr. Carlos Martínez Murillo, Dra. Adolfina Bergés García, Dr. Humberto Baldemar Castellanos, Dr. César Borjas Gutiérrez. Diagnóstico y tratamiento de Linfomas de Hodgkin en población de 16 años o más, en ambos sexos en el Segundo y Tercer nivel de atención. México Secretaría de Salud: 17 marzo 2016. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
3. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. London: Elsevier; 2011. p. 599-623.
4. Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia: Wolters kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 638-62.
5. Reiter A, Ferrando AA. Malignant lymphomas and lymphadenopathies. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Oncology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 417-505.
6. Donaldson SS. Introduction and historical background: pediatric Hodgkin lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). Pediatric lymphomas. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p.1-5.
7. Wuani H. Enfermedad de Hodgkin. Recuento histórico, definición y sinonimias. Infor Med 2009; 12:109-15.
8. Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. Curr Pediatr Rep 2014;2:50-9.
9. Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR. Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol 2011;72:1-11.
10. Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: clinical characteristics and outcome of treatment. Leuk Lymphoma 2008;49: 910-6.
11. Percy CL, Smith MA, Linet L, Gloekler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States. SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p. 35-49.
12. O'Leary M, Sheaffer J, Keller F, Shu XO, Chenson B. Lymphomas and Reticuloendothelial neoplasms. In: Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006. p. 25-38.
13. Mrozek K, Heerema NA, Blomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev 2004;18:115-36.
14. Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados Globales. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(Supl 1):s43-s70.
15. Hutchinson RE, Uner A. Biology and pathology of Hodgkin's disease. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). Pediatric lymphomas. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p. 7-33.

16. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;5:11-8.
17. Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, Bommert K, Mapara MY, Arnold W, et al. Constitutive nuclear factor- $\kappa$ B-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest* 1997;100:2961-9.
18. Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I, Hacker C, Krappmann D, Mathas S, et al. Nuclear factor  $\kappa$ B-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity. *J Clin Exp Med* 2002;196:605-17.
19. Hjalgrim H, Engles EA. Infectious etiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas; a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* 2008;264:537-48.
20. Ramos Niembro F. Infecciones y cáncer. Una revisión de las neoplasias malignas inducidas por virus, bacterias, parásitos y micotoxinas. México: Editorial Panamericana; 2013. p. 17-29.
21. Barros MH, Hassan R, y Niedobitek Gerald. Tumor-associated macrophages in pediatric classical Hodgkin lymphoma: association with Epstein-Barr virus, lymphocyte subsets, and prognostic impact. *Clin Cancer Res* 2012;18:3762-71.
22. Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. *Curr Pediatr Rep* 2013;2:50-9.
23. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.
24. Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18) F-fluoro-2 deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:737-42.
25. Cheng G, Alavi A. Value of 18F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:25-31.
26. Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. [18] Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3523-8.
27. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244:257-62.
28. Schwarz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediated- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2011;114:2051-9.
29. Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:3-13.
30. Friedman DI, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald J, et al. AHOD0031: a phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):766.
31. Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011;29:1812-26.
32. Emmerich F, Meiser M, Hummel M, Demel G, Foss HD, Jundt F, et al. Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-kappaB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells. *Blood* 1999;94:3129-34.

33. Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer* 2008;122:769–76.
34. Qi L, Cazares L, Johnson C, de Alarcon P, Kupfer GM, Semmes OJ. Serum protein expression profiling in pediatric Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:216–21.
35. Horton TM, Sheehan A, Lopez-Terrada D, Hutchison R, Narendra S, Wu MF, et al. Coordinate regulation of NF- $\kappa$ B subunit expression in pediatric Hodgkin lymphoma patients with rapid early response to therapy, but not slow early response to therapy [abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):2680.
36. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin’s lymphoma. *New Engl J Med* 2010;362:875–85.
37. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children’s Oncology Group. *Blood* 2011;117:2596-603.
38. Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short-and long-term mortality risks. *Blood* 2012;120:2195-202.
39. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin’s lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin. Oncol* 2009;27:4548-54.
40. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin’s disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J. Clin Oncol* 2002;20:3765-72.
41. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin’s disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139–45.
42. Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin’s lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28: 3680–6.
43. Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, Dawar R, Rath GK, et al. Hodgkin’s disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:26–34.
44. Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin’s disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 2004;22:62–8.
45. Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin’s disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4541-50.
46. Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:198–202.
47. Keller FG, Castellino SM, Nachman JB. What is the best treatment for children with limited-stage Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4:129–35.

48. Ng AK, Mauch PM. Radiation therapy in the treatment of hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. Hematology: basic principles and practice. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 844-52.
49. Schwartz CL, Friedman DL, McCarten K SL, Voss L, Constine LS, Chen L. et-al. Predictors of early response and event-free survival in Hodgkin lymphoma (HL): PET versus CT imaging. [abstract] J Clin Oncol 2011;29(Suppl):8006.
50. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin disease treated with combined-modality therapy. J Clin Oncol 2003;21:2026-33.
51. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. J Clin Oncol. 1998;16:536-44.
52. Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. Ann Oncol 2008;19:1795-801.
53. Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thompson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. J. Clin Oncol 2002;20:3765-71.
54. Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma-- a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:3174-80.
55. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. Klin Padiatr 2003;215:139-45.
56. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P. Morbidity and mortality in long-term survivors of hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. Blood 2011; 117: 1806–16
57. Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. J Clin Oncol 1999;17:3736–44.
58. Ziakas PD, Poul LS, VoulgarelisM, Thanos L. The Gordian knot of interim 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and cometary on published studies. Leuk Lymphoma 2012;53:2166-74.
59. Tanya M. Trippett, Cindy L. Schwartz, R. Paul Guillerman. Ifosfamide and Vinorelbine is an effective reinduction Regimen in children with Refractory/Relapsed Hodgkin Lymphoma, AHOD00P1: A Children's Oncology Group Report. Pediatr Blood Cancer 2015; 62:60-64
60. Donaldson SS, Link MP, Weienstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2007;25:332–7.
61. Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. Ann Oncol 1999;10:593-5.
62. Akhtar S, El Weshi A, Abdelsalam M, Hussaini H, Janabi I, Rahal M, et-al. Primary refractory Hodgkin's linphoma; outcome after high-dose chemotherapy and autologous SCT and impact of various prognostic factors on overall and event-free survival, A single institution result of 66 patients. Bone Marrow Transplant 2007;40:651-8.

63. Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.
64. Todd T, Raj S, Camilleri D, Stafford G, Bulusu R, Follows G, et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting--a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma? *Ann Hematol* 2009;88:1107-12.
65. Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children oncology group report. *J Clin Oncol* 2009;27: 1456-61.
66. Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-60.
67. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et-al. Results of pivotal phase II study of brentuxumab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.
68. Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1243-8.
69. Metzger ML, Billet A, Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 2012;367:2461-3.
70. Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, Wallace WH, Shankar AG, et al. Hodgkin's lymphoma in children age 5 years or less - The United Kingdom experience. *Eur J Cancer* 2007;43: 1415-21.
71. Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al. A phase 1 weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30-positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2011;18:248-55.
72. Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA, Molina K, Broniscer A, et al. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25 4806-12.
73. Berg SL, Cairo MS, Russell H, Ayello J, Ingle AM, Lau H. Safety, pharmacokinetics, and immunomodulatory effects of lenalidomide in children and adolescents with relapsed/refractory solid tumors or myelodysplastic syndrome: A Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *J Clin Oncol* 2011;29:316-23.

## Anexo 1

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODKING EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2012 AL 2016

##### 1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

FOLIO: \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_  
AFILIACION \_\_\_\_\_  
EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

##### 2.-CUADRO CLINICO:

TOPOGRAFIA: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

##### 3.-METODOS DIAGNOSTICOS:

VARIANTE HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_  
SINTOMAS B: SI ( ) NO ( ).  
ESTADIFICACION \_\_\_\_\_ GRUPO de RIESGO \_\_\_\_\_

##### 4.-TIPO DE TRATAMIENTO:

###### QUIMIOTERAPIA:

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

###### RADIOTERAPIA:

A) TOPOGRAFIA \_\_\_\_\_  
B) DOSIS \_\_\_\_\_

##### 5.-RESPUESTA AL TRATAMIENTO:

RESPUESTA COMPLETA: ( SI ) ( NO )

RESPUESTA PARCIAL: ( SI ) ( NO )

ENFERMEDAD ESTABLE O ESTÁTICA: ( SI ) ( NO )

RESPONDEDOR RAPIDO: ( SI ) ( NO )

RESPONDEDOR LENTO: ( SI ) ( NO )

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

CUALES \_\_\_\_\_

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
(NIÑOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN  
ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA EMPLEADOS EN NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODKING EN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL 2012 AL 2016

Nombre del estudio:	
Patrocinador externo (si aplica):	NO APLICA
Lugar y fecha:	Ciudad de México. 18 de Julio del 2017
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Justificación: Este estudio se realizará para conocer los esquemas de quimioterapia que fueron empleados como tratamiento en niños con enfermedad de hogkin del año 2012 al 2016.
Procedimientos:	No se realizará ningún procedimiento distinto a lo que se hace con los demás pacientes que presentan su enfermedad. Solo se realizará una revisión de su expediente y su carnet de quimioterapia.
Posibles riesgos y molestias:	Solo se revisará su expediente y su carnet de quimioterapia, por lo que no existe ningún riesgo para su paciente ni le causaremos ninguna molestia
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Ningún beneficio directo a usted.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los resultados del estudio no se le darán a conocer directamente. Sin embargo serán de utilidad para mejorar la atención de los pacientes que presentan la enfermedad de su paciente.
Participación o retiro:	A voluntad del paciente, o su padre o tutor. La atención del paciente no se modificará esté o no esté en el estudio.
Privacidad y confidencialidad:	La información que se obtenga de su expediente será para uso exclusivo del estudio. Nunca se darán a conocer sus datos personales.
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	Se conocerán las bacterias que más frecuentemente afectan a los pacientes con cáncer que cursen con un episodio de neutropenia febril y a qué antibióticos son más sensibles.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dra Susana Elizabeth Anaya Aguirre
Colaboradores:	Dra Sandra Alicia Sánchez Pérez, Dr Miguel Ángel Villasis Keever, Dra. Anabel Francisco Huerta.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Clave: 2810-009-013