



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”

SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2015 AL 2019

Número de registro: R-2023-3502-039

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DR. AGUSTIN BAUTISTA SANCHEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE



CIUDAD DE MEXICO

MARZO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

Dedicado a mis padres, amigos, pareja y maestros por ser mi fuente de inspiración y motivación que me han ayudado a poder superarme cada día más.

Gracias.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**,
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COPEPRIS 16 CI 09 002 001

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CET 027 2017101

FECHA Jueves, 23 de marzo de 2023

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2015 AL 2019** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-039

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Larroaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Impedir

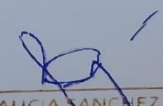
IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

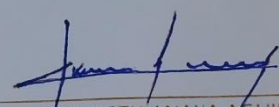
HOJA DE FIRMAS



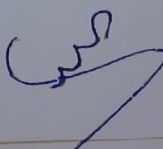
DRA MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION



DRA SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX
DIVISIONARIA DE PEDIATRIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA
PROFESOR AYUDANTE DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA



DR AGUSTIN BAUTISTA SANCHEZ
RESIDENTE DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

R-2023-3502-039

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Matrícula: 99011334

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: 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

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dr. Agustín Bautista Sánchez

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

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

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

E-mail: dr-absan@hotmail.com

Teléfono: 55 1377 5231

Matrícula: 97369932

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Matrícula: 10251642

Servicio: Oncología pediátrica

Adscripción: División de Pediatría del HG del CMN la Raza

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

Teléfono: 555 451 0690

Correo: polosan@infosel.net.mx

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Investigador Titular A

Asesor metodológico

Matrícula: 8758077

Servicio: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

Adscripción: Unidad de Investigación Clínica CMNSXXI

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

Teléfono: 55 40 67 28 32

Correo: miguel_villasis@hotmail.com

En apoyo en la elaboración del análisis estadístico.

INDICE

<u>INDICE</u>	3
<u>RESUMEN</u>	4
<u>ANTECEDENTES</u>	7
<u>JUSTIFICACION</u>	26
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	29
<u>HIPOTESIS GENERAL</u>	29
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	29
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	29
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	29
<u>DESCRIPCION DEL ESTUDIO</u>	30
<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	30
<u>DEFINICION DE VARIABLES</u>	31
<u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	32
<u>RECURSOS</u>	33
<u>RESULTADOS</u>	33
<u>DISCUSION</u>	44
<u>CONCLUSIONES</u>	45
<u>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</u>	45

RESUMEN

SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2015 AL 2019

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Bautista-Sanchez Agustín, Sánchez Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel.

Introducción:

La Enfermedad de Hodgkin es un proceso maligno del sistema reticuloendotelial, el cual se caracteriza por un infiltrado de células de Reed Sternberg en órganos afectados y por un infiltrado celular reactivo. 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 Red-Stemberg o la célula Histiocítica y Linfocítica. Las cuales se encuentran inmersas en células de tipo reactivo inflamatorio. 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.

Objetivo:

Describir la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2015 al 2019.

Material y métodos:

Tipo de estudio: Analítico retrospectivo. A todos los expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2015 al 2019 se les realizó revisión del expediente clínico, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin para la obtención de datos clínicos: Edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se describió la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2015 al 2019.

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

Recursos e Infraestructura:

Se tomaron los datos de expedientes clínicos y electrónicos, así como de los carnets de quimioterapia y se registraron todos los datos en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por el doctor Agustín Bautista Sánchez y por la doctora Susana Elizabeth Anaya Aguirre, para posteriormente registrarse en una base de datos electrónica, el doctor miguel ángel Villasis Keever participara en el análisis de los datos y la doctora Sandra Alicia Sanchez Felix en la discusión y conclusiones del estudio.

Resultados

De los 45 pacientes la mediana de edad fue de 11 años; mínimo 2 y máximo 15 años. Fueron 8(18%) preescolares, 10(22%) escolares, 27(60%) adolescentes. En cuanto al sexo fueron 31(69%) pacientes hombres y 14 mujeres (31%). La localización de la enfermedad: 17(38%) cervical y mediastino, 14(31%) cervical, mediastino y retroperitoneo, 1(2%) cervical y 13(29%) otros sitios. De los 45 niños diagnosticados, presentaron síntomas B: 27(60%) pacientes. De acuerdo con la variante histológica 32(71%) pacientes fueron esclerosis nodular, 10(22%) celularidad mixta y 3(7%) rico en linfocitos. Por estadificación de Ann Arbor, en Estadio II se encontraron 17(38%) pacientes, Estadio III 14(31%) pacientes, en Estadio IV 13(29%) y en Estadio I se encontró 1(2%) paciente únicamente. Por clasificación de grupo de riesgo en bajo riesgo se encontraron 10(22%) pacientes, en grupo de riesgo intermedio 17(38%) y en grupo de riesgo alto 18(40%).

De quimioterapia de primera línea en 30(67%) pacientes se utilizó el protocolo BEACOPP(Bleomicina+etopósido+doxorubicina+ciclofosfamida+vincristina+procarbazi na+prednisona). En 15(33%) pacientes se trataron con AVBD (Doxorubicina+Bleomicina+Vinblastina+Dacarbazina). En 10(22.2%) pacientes fue necesario hacer el cambio a segunda línea; 6(60%) recibieron ICE (Ifosfamida, carboplatino y etopósido) y 4(40%) recibieron BEACOPP. La tercera línea con ICE fue necesaria en 2 pacientes. La Radioterapia a campo involucrado fue utilizada en 42(93.3%) pacientes. La sobrevida global a 5 años de niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en CMN La Raza del 2015 al 2019 fue del 93.6%. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años de los niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en el CMN LA Raza del 2015 al 2019 fue del 93.3%.No hubo significancia estadística cuando se comparó la sobrevida por histología, por estadio o por grupos de riesgo.

Discusión

Cuando comparamos la sobrevida global obtenida en este estudio con otros países de América latina como Bogotá Colombia nos damos cuenta de que nuestra sobrevida es más alta, inclusive en los estadios IV de la enfermedad. Por ejemplo, en Perú la sobrevida global de niños con enfermedad de hodgkin es del 89%. Sin embargo, a lo reportado en estados unidos es del 90 al 95% similar a la nuestra. Y en Europa se reportan las sobrevidas globales más altas a nivel mundial con el 95%.

Lo cual nos motiva a continuar empleando tanto protocolos europeos como americanos en nuestros pacientes y seguir individualizando los tratamientos de acuerdo con cada paciente.

Conclusiones

La sobrevida global a 5 años de niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en CMN La Raza del 2015 al 2019 fue del 93.6%. La sobrevida libre de enfermedad a 5 años de los niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en el CMN LA Raza del 2015 al 2019 fue del 93.3%. No hubo significancia estadística cuando se comparó la sobrevida por histología, por estadio o por grupos de riesgo.

ANTECEDENTES

Introducción

La designación de linfoma representa un gran grupo de neoplasias malignas que surgen de componentes del sistema inmunitario, a saber, las células T y B. El primer tipo de linfoma fue reconocido por el Dr. Thomas Hodgkin en 1832. En 1865, el Dr. Samuel Wilks reconoció casos adicionales, redescubrió el informe de Hodgkin y designó esta neoplasia como "enfermedad de Hodgkin", un nombre utilizado durante más de 100 años. Esta enfermedad ahora se conoce como linfoma de Hodgkin (HL) y representa alrededor del 10% de todos los linfomas. El LH se diferencia de otros linfomas no Hodgkin clínicamente por la diseminación contigua del tumor a lo largo del sistema linfoide y morfológicamente por la presencia de un espectro de células neoplásicas, incluidas las células mononucleares de Hodgkin, las clásicas multinucleadas de Reed-Sternberg células y células momificadas (degeneradas) contra un fondo inflamatorio. Las células inflamatorias de fondo atraídas activamente por las células tumorales de HL pueden incluir células T, células B, histiocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. Con base en la morfología y el inmunofenotipo de las células neoplásicas y el infiltrado celular de fondo, el HL se subdivide en tipo con predominio de linfocitos nodulares (NLPHL, por sus siglas en inglés) y tipo clásico. Estas enfermedades deben distinguirse claramente porque, a pesar de algunas características morfológicas comunes, difieren en su patogénesis molecular, inmunofenotipo, pronóstico y terapia. El HL clásico se subdivide en esclerosis nodular (NS), celularidad mixta (MC), clásico rico en linfocitos (LRC) y empobrecimiento de linfocitos (LD). Aunque las células tipo RS pueden aparecer en enfermedades distintas del LH, como los linfomas periféricos de células B y T y la mononucleosis infecciosa (MI), la presencia de células RS inequívocas es característica de HL y requerida para el diagnóstico de algunos tipos de HL clásico. Se cree que las células HRS y las células momificadas son de naturaleza proliferativa y apoptótica, respectivamente. Sin embargo, la interrelación entre estas células HL

variantes, incluidas las células H, las células RS y las células momificadas apoptóticas, sigue siendo un misterio.⁽¹⁾

Definición

El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia poco frecuente que ocurre principalmente en adultos jóvenes y con menor frecuencia, en personas de edad avanzada. HL tiene varias características notables que son casi únicas entre humanos, incluida la edad temprana de aparición; rareza de células malignas, que son células multinucleadas grandes derivados de los linfocitos B (conocidos como Hodgkin y células de Reed-Sternberg) y suelen estar presentes dentro de un microambiente rico en células inmunes; una alta tasa de curación, incluso cuando el paciente se presenta con diseminación metastásica avanzada; y una sensibilidad particular a la radioterapia. Al menos el 90% de los pacientes presentan la forma clásica de la enfermedad (cHL) en la que células HRS que expresan el antígeno CD30 de la superficie celular (también conocido como miembro de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF) están dispersos en un microambiente que comprende células inflamatorias, linfocitos y macrófagos.⁽²⁾ HL incluye cuatro subtipos, esclerosis nodular HL (NSHL), celularidad mixta HL (MCHL), LH rico en linfocitos (LRHL) y deplecionado de linfocitos (LDHL), aunque en el 5% de los pacientes con cHL, no se puede especificar un subtipo, generalmente debido a insuficiente material para un análisis completo. El virus de Epstein-Barr (EBV) juega una parte en la etiología de HL en al menos algunos pacientes, como sugiere la presencia de EBV (conocido como estado tumoral EBV), que varía considerablemente entre los subtipos de cHL, que van desde ~ 75% en MCHL y LDHL a <20% en NSHL y LRHL. Una minoría de pacientes, ~ 10%, presentan con LH nodular con predominio de linfocitos (NLPHL), en el que un microambiente de los linfocitos maduros está salpicado de células malignas (predominio de linfocitos). Células (LP), células grandes que expresan antígeno de linfocitos B CD20).⁽²⁾

Desde finales de la década de 1970, el linfoma de Hodgkin (LH) pediátrico se ha tratado con éxito en ensayos de grupos cooperativos. Inicialmente, la radiación de campo extendido en dosis altas demostró ser eficaz en adultos con enfermedad en estadio temprano, mientras que las combinaciones de quimioterapia de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona, así como doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) o el tratamiento de modalidad combinada se reservaron para la enfermedad avanzada. Estos tratamientos se modificaron para los niños al reducir la dosis de radiación y el tamaño del campo y confiar en la quimioterapia en todas las etapas de la enfermedad. Con la creciente preocupación por el envejecimiento de los sobrevivientes de cáncer pediátrico, Los enfoques generales de tratamiento para la enfermedad han cambiado. Se ha reducido el uso de alquilantes y se ha adaptado el número y la composición de los ciclos de quimioterapia a los factores de riesgo individuales. La radioterapia (RT) se ha limitado a los campos implicados y las dosis se han adaptado al riesgo de la enfermedad. Se ha perfeccionado el concepto de utilizar la respuesta temprana para personalizar la terapia en regímenes de dosis densa. La procarbazona se eliminó gradualmente para reducir el riesgo de infertilidad y se sustituyó por etopósido y doxorubicina para reducir la dosis acumulativa del agente alquilante.⁽³⁾

En la presentación, el HL suele estar en los ganglios linfáticos supradiafragmáticos, luego se propaga a ganglios linfáticos contiguos, eventualmente llega al bazo y luego

se disemina a depósitos extraganglionares en la médula ósea, hueso, pulmón e hígado. El tratamiento óptimo se elige en base en la estadificación estándar y tasas de curación superiores al 90% para enfermedad en etapa limitada y 80% para enfermedad avanzada se logran rutinariamente. Incluso cuando HL no remite o recurre a pesar del tratamiento primario optimizado, todavía a menudo se puede curar con la administración de dosis altas quimioterapia apoyada por trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (ASCT) en al menos el 50% de pacientes. ⁽³⁾

Epidemiología

Incidencia y prevalencia

La incidencia global de LH es baja, con una incidencia media anual ajustada por edad en poblaciones de ascendencia europea de 2–3 por cada 100 000 individuos; sin embargo, el LH es uno de los cánceres más comunes diagnosticados en adultos jóvenes en estas poblaciones. La incidencia del LH se estima en 7,400 casos nuevos por año en Estados Unidos, lo que se traduce en una tasa ajustada para la edad pediátrica de 4.5 por cada 100,000 casos por año. Este número comprende aproximadamente el 30% de todos los linfomas ⁽⁴⁾

En México se han realizado series en las que se reporta la presencia de linfomas en edad pediátrica con una frecuencia del 16%, ocupando el segundo lugar en presentación de neoplasias malignas en nuestro país reportando también un importante predominio en el sexo masculino. En naciones industrializadas, el linfoma de Hodgkin clásico (LHC) tiene una distribución etaria bimodal, el primer pico visto entre los 15 y los 30 años, y el segundo pico ocurre en la sexta década de la vida. El pico temprano es debido a la alta incidencia del subtipo esclerosis nodular del LH en los grupos de edad más jóvenes. La edad media al diagnóstico de la enfermedad es a los 34 años. Es raro que se presente LH antes de los 5 años de edad, y en niños menores de 10 años de edad la incidencia es mayor en los varones ⁽⁵⁾.

El patrón de incidencia trimodal específico por edad varía según el subtipo histológico, el estado del tumor EBV y la demografía características. En poblaciones de ascendencia europea, el mayor pico de incidencia de HL ocurre entre adolescentes y adultos jóvenes (AYA) en el rango de edad de 15 a 35 años, con una incidencia ligeramente mayor en mujeres que en hombres, y 60-70% de los pacientes tienen NSHL negativo para EBV. El riesgo de desarrollar HL, particularmente en el grupo de edad AYA, es mayor en regiones desarrolladas y entre individuos de alto nivel socioeconómico que en áreas de bajos ingresos. Históricamente, la probabilidad de desarrollar cHL en la población AYA se ha asociado inversamente con el número de hermanos, lo que sugiere un aumento de susceptibilidad debido a la falta de exposición en la primera infancia a infecciones específicas o a microorganismos en general, posiblemente afectando la maduración normal de la respuesta inmune. ⁽⁵⁾

El linfoma de Hodgkin representa hasta el 15-20 % de todos los linfomas en algunos países occidentales, pero representa menos del 10 % de todos los linfomas en Asia, como Taiwán, Japón y China. En todo el mundo, alrededor del 90 % de los HL son de tipo clásicos y el 10 % o menos son NLPHL. La asociación entre la infección por EBV y HL varía en diferentes regiones geográficas del mundo y con diferentes tipos de HL. La tasa general de positividad de EBV es del 30% al 50% en los EE. UU. y Europa, pero casi el 100% en Vietnam, Kenia y Honduras. Se han propuesto varias explicaciones

para estos hallazgos. Quizás la explicación potencial más convincente es la relación entre la edad a la que se produce la infección por VEB y el inicio de la LH. Estudios previos han demostrado que la infección aguda por VEB o MI es un factor de riesgo para LH y las manifestaciones infecciosas, especialmente la edad en el momento de la infección se ven afectadas por el nivel socioeconómico. En los países occidentales industrializados, la tasa máxima de MI se produce entre los 15 y los 19 años. De acuerdo con esta hipótesis, las enfermedades alérgicas como asma y eczema (también conocido como dermatitis atópica), se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cHL en el AYA población. Los dos pequeños picos de incidencia de LH en niños (<15 años) y adultos mayores (>50 años) se componen principalmente de pacientes con MCHL, con una alta prevalencia de casos positivos para VEB (hasta el 70% de adultos mayores con cHL) y están asociados con baja condición socioeconómica, etnia no europea y sexo masculino. Una historia de mononucleosis infecciosa (que es causada principalmente por la infección por EBV) es fuertemente asociado con un mayor riesgo de EBV-positivo, pero no EBV-negativo ⁽⁶⁾.

Mortalidad y factores de riesgo

A medida que se dispone de tratamientos cada vez más efectivos para el LH, cualquier diferencia potencial en la mortalidad relacionada al subtipo HL han desaparecido en gran medida. Sin embargo, modestamente peor mortalidad se observa en pacientes masculinos que en pacientes femeninos, y la mortalidad es mucho peor observado en pacientes de edad avanzada, especialmente los de > 70 años de edad, que en los jóvenes. En los Estados Unidos, la mortalidad de HL es mayor en individuos negros e hispanos que en individuos blancos no hispanos, posiblemente debido a las diferencias en el acceso a la atención médica. ⁽⁷⁾

En las personas con infección por VIH, el cHL es uno de los cánceres más comunes que no definen el SIDA y es casi siempre VEB positivo. Una posible explicación de este aumento de la incidencia puede relacionarse al papel del EBV y la participación de las células en la microambiente tumoral (TME) en el desarrollo de CHL. Las personas gravemente inmunodeprimidas son conocidas por tener un alto riesgo de EBV-asociado a linfomas no Hodgkin agresivos, lo que se reflejó en la primeros años de la epidemia de SIDA. Sin embargo, con la amplia disponibilidad de la terapia antiretroviral, las personas infectadas por el VIH ahora solo están moderadamente inmunodeprimidas y, por lo tanto, tienen una mayor microambiente celular inmunológicamente competente presente dentro de los ganglios linfáticos. El HL generalmente también está asociado con EBV y ese cHL ocurre con mucha menos frecuencia en asociación con el SIDA si el recuento de células T CD4+ es <50 células por mm³ ⁽⁸⁾.

Factores de riesgo genéticos

HL es fuertemente hereditario, con un riesgo muy alto (hasta 100 veces) en gemelos idénticos en comparación con mellizos. Ciertos alelos HLA se sabe que está relacionado con un mayor riesgo de HL, con HLA alelos de clase I asociados con cHL positivo para EBV y alelos HLA clase II con cHL negativo para EBV. Estudios de amplia asociación en poblaciones de ascendencia europea han identificado 18 variantes de riesgo genético principalmente en genes relacionados con el sistema inmunitario. Variantes en GATA3, IL13 y genes que controlan la expresión de la clase HLA. Las moléculas II están fuertemente asociadas con EBV-negativo NSHL en AYA. Aunque no

hay evidencia de susceptibilidad genética compartida con infecciones comunes, HL tiene factores de riesgo genéticos en común con enfermedad autoinmune y atopia ⁽⁹⁾.

Epstein – virus de Barr y linfoma de Hodgkin

El virus de Epstein-Barr (EBV), también llamado virus del herpes humano 4 (HHV-4), es un miembro de la familia del herpes y es uno de los virus más comunes en los humanos. Los viriones maduros tienen aproximadamente 120 a 180 nm de diámetro, tienen un genoma de ADN lineal de doble cadena rodeado por una cápside de proteína y contienen aproximadamente 100 genes, un tegumento de proteína se encuentra entre la cápside y la envoltura, que está incrustado con glicoproteínas que son importantes para el tropismo celular, el reconocimiento del receptor y la infección de las células huésped. Más del 90% de los adultos en todo el mundo tienen evidencia de infección por EBV. El EBV infecta preferentemente a las células B a través de la expresión de CD21 y antígeno leucocitario humano (HLA) en la superficie celular. En los huéspedes inmunocompetentes, las células B infectadas con EBV se encuentran en un estado de reposo bajo la vigilancia inmunitaria de las células T del huésped. En huéspedes con disfunción inmunitaria, las células infectadas por EBV en el reservorio pueden reactivarse y proliferar. El EBV causa mononucleosis infecciosa y está asociado con carcinoma nasofaríngeo, carcinoma similar al linfoma y varios tipos de linfoma, incluida una proporción significativa de casos de LH y otros linfomas de células B grandes ⁽¹⁰⁾.

En las células infectadas con EBV, en función de las proteínas virales expresadas, se designan tres programas de transcripción de latencia de EBV: programa de crecimiento (latencia III) con expresión de antígenos nucleares de EBV (EBNA) , proteínas de membrana latentes (LMP1, 2A y 2B); programa predeterminado (latencia II) que expresa EBNA1, LMP1 y LMP2A; y programa de latencia (latencia I), con ninguna o sólo expresión de LMP2A.20El ARN codificado por EBV se expresa en las tres fases. Los genomas de EBV se localizaron por primera vez específicamente en células RS con una sonda de ADN en 1989. La adquisición temprana de la infección por VEB o MI es un factor de riesgo para LH y se ha propuesto que el EBV rescata las células B del centro germinal, pero la contribución total del EBV a la patogenia molecular de la LH aún no se ha establecido por completo. Entre los cinco subtipos de HL, es decir, NLPHL, NS, MC, LRC y LD, el subtipo MC se asocia con mayor frecuencia con EBV en todo el mundo, con un rango de 72% a 86%, mientras que el tipo NLPHL es casi siempre EBV negativo en los países occidentales., con raras excepciones ⁽¹¹⁾.

Mecanismos/fisiopatología

Células tumorales

Células HRS malignas en cHL y células LP en NLPHL se cree que explotan los mecanismos de escape inmunitarios y deficiencias en la inmunidad del huésped, y reclutan un microambiente inmunomodulador que hace HL una neoplasia única entre todos los cánceres. La escasez de las células malignas en el TME impone grandes desafíos al estudio de la biología y la enfermedad de las células malignas modelado, tanto in vitro como in vivo. Como resultado, la mayoría de los estudios de biología se basan en la caracterización de biopsias primarias de pacientes con LH y un puñado de líneas celulares derivadas de HL, mientras que los modelos ex vivo que reproducen

con precisión la biología de la enfermedad de HL no ha sido identificado de forma fiable. Además, nuestro conocimiento actual sobre los mecanismos moleculares y la fisiopatología es basado principalmente en estudios en cHL, aunque recientemente algunos se ha obtenido información en NLPHL a través de la secuenciación y perfil de expresión génica. Las células HRS parecen originarse en centros germinales y tienen un patrón de expresión génica similar al de Células B extrafoliculares CD30+. Estas células típicamente muestran características que sugieren una pérdida del fenotipo de células B: aunque se ha demostrado que son de origen de linfocitos B, carecen de marcadores de linaje de linfocitos B típicos (por ejemplo, antígeno de linfocitos B CD19, antígeno de linfocitos B cadena α de la proteína asociada al complejo del receptor del antígeno (también conocido como CD79A) y expresión de inmunoglobulina).

Las técnicas moleculares desarrolladas recientemente, en particular los análisis de todo el genoma, como la secuenciación de Células HRS microdisectadas y ADN tumoral circulante (ADNct; es decir, ADN tumoral libre de células que circula en el sangre periférica), han conducido a un análisis molecular más refinado caracterización de células HRS. Además, las técnicas de perfilado de expresión génica, inmunohistoquímica y las técnicas de citometría de flujo y de masas han ayudado a delinear una comprensión más detallada del TME y dilucidar la diafonía celular. De importancia clínica, algunas de estas ideas novedosas han proporcionado la razón para enfoques de tratamiento (por ejemplo, anticuerpos monoclonales contra antígenos expresados por las células tumorales como brentuximab vedotin, dirigido a la muerte celular programada señalización de proteína 1 (PD1) y receptor de antígeno quimérico (CAR) terapias de células T) que ahora son parte del estándar cuidado o están siendo probados en ensayos clínicos actuales. ⁽¹²⁾

Pérdida del fenotipo de células B.

Las células HRS se caracterizan por una pérdida casi completa de los marcadores clásicos del linaje B, como como CD19, antígeno de linfocitos B CD20, receptor de células B CD22, CD79A y complejo receptor de antígeno de células B- cadena β de la proteína asociada (también conocida como CD79B), y la expresión de marcadores de linaje inapropiados de Células T (por ejemplo, antígeno de superficie de células T CD2, células T glicoproteína de superficie CD3 y glicoproteína de superficie de célula T CD4), células mieloides (por ejemplo, la superficie celular antígeno glicano CD15) y células dendríticas (por ejemplo, Antígeno CD83). A pesar de este fenotipo de expresión mixta poco característico, el análisis molecular ha demostrado que las células HRS albergan reordenamientos clonales de genes de inmunoglobulina hipermutados con cambio de clase, que resultado tanto de la naturaleza neoplásica de la enfermedad como su derivación de células B. Además, la hipermutación somática impulsada por la citidina desaminasa (AID) inducida por activación se demostró que resulta en inmunoglobulina no funcional genes y falta de expresión del receptor de células B de la superficie celular (BCR) ⁽¹²⁾.

Aunque los reordenamientos improductivos de los genes BCR típicamente desencadenan la apoptosis de estos genes germinales. centrar las células B en circunstancias fisiológicas, el modelo de patogénesis más ampliamente aceptado de cHL postula que las células HRS se rescatan de la apoptosis a través de activación constitutiva de vías de señalización impulsadas, en parte, por mutaciones somáticas relacionadas con la SIDA, infección con EBV o señalización microambiental. La pérdida

del fenotipo de la célula B es probablemente causada por una combinación de hipermetilación del promotor que desregula la expresión de los genes necesarios para las células T y diferenciación de células B y silenciamiento epigenético de reguladores clave de la diferenciación de células B. Los ejemplos incluyen la desregulación de los represores transcripcionales que se unen al ADN. inhibidor de la proteína ID2 y musculina (también conocido como ABF1), lo que conduce a la represión de TCF368 y de la proteína 1 homóloga de muesca del locus neurogénico (NOTCH1) y expresión aberrante del complejo polycomb proteínas, que regulan la remodelación de la cromatina.⁽¹³⁾

Señalización de NF-κB.

Múltiples genes pueden mutar o desregularse en HL, típicamente alterando las vías involucradas en la supervivencia celular y el escape inmune. Mutaciones de genes somáticos que conducen a activación constitutiva de NF-κB son uno de los principales distintivos de HL y juegan un papel central en la patogénesis; sin embargo, las citoquinas, quimioquinas y ligandos asociados con interleucinas y receptores TNF expresados en la TME también puede activar extrínsecamente la vía NF-κB. En conjunto, efectos posteriores de NF-κB activación incluyen la regulación de factores anti-apoptóticos, expresión de citocinas proinflamatorias y reprogramación de células B en aproximadamente el 30-40% de los pacientes con HL⁽¹³⁾

Señalización JAK-STAT.

Activación constitutiva de Janus quinasa (JAK; también conocida como tirosina proteína quinasa JAK) – transductor de señal y activador de la transcripción (STAT) de señalización en las células HRS es otra característica importante de la patobiología cHL. Los estudios de secuenciación del exoma completo han mostrado altas frecuencias de mutaciones (en conjunto hasta el 90%) en las vías JAK-STAT. En particular, inactivando las mutaciones SOCS1 y el punto de acceso mutaciones en STAT6 se informaron en un estudio como el alteraciones más frecuentes (59% y 32% de los pacientes, respectivamente). Resultados de la activación de la vía JAK-STAT en la hiperfosforilación de múltiples proteínas STAT (por ejemplo, STAT5A, STAT5B y STAT6) que regulan transcripcionalmente los objetivos aguas abajo⁽¹³⁾.

Otras señales aberrantes.

Además de JAK-STAT y señalización NF-κB, señalización adicional múltiple Se ha encontrado que las cascadas están desreguladas y activadas constitutivamente en células HRS. Esta señalización alterada incluye la activación de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)–RACα serina/treonina proteína quinasa (AKT) vía por la expresión aberrante de múltiples receptores tirosina quinasas, incluido el crecimiento derivado de plaquetas factor receptor-α (PDGFRA), discoidina epitelial receptor 2 que contiene dominio (DDR2), de alta afinidad receptor del factor de crecimiento nervioso (también conocido como tirosina) receptor de quinasa A (TRKA)⁽¹³⁾.

Biología del microambiente tumoral en HL

La composición celular de los tumores HL incluye solo células malignas infrecuentes rodeadas por un TME particularmente característico compuesto por una variedad de células inmunitarias y del estroma no cancerosas, incluidas varios tipos de células T, células B, eosinófilos, M1 y M2 macrófagos y fibroblastos. Por el contrario, las características histopatológicas específicas separan a la NLPHL de cHL1. De las

células presentes en el tumor, sólo aproximadamente el 1% son del clon neoplásico. Los estudios de expresión génica en célula HRS sugieren que el genotipo y el fenotipo de las células HRS influyen fuertemente en la diafonía celular dentro del TME. Por ejemplo, alteraciones genéticas (como mutaciones B2M que conducen a pérdida de expresión de moléculas HLA de clase I y, por lo tanto, deterioro de la capacidad de las células efectoras inmunitarias para reconocer e interactuar con las células que albergan las mutaciones) difieren sustancialmente en la frecuencia entre los subtipos histológicos cHL y se encuentran con más frecuencia en NSHL, que se caracteriza por una presencia destacada de fibroblastos. Además, la evidencia del gen perfil de expresión indica que la composición del TME varía según el estado del tumor EBV. ⁽¹⁴⁾.

Macrófagos.

Los macrófagos asociados a tumores se ha informado que son derivados del linaje mieloide, apoyan el crecimiento de células HRS y participan formando un nicho inmuno privilegiado. Es importante destacar que la abundancia de macrófagos y una escasez asociada de las células B no malignas de fondo son biomarcadores que predicen la respuesta al tratamiento tanto para tratamiento con ABVD ⁽¹⁴⁾.

Genética

El análisis de células tumorales individuales aisladas mostró que las células HRS portan reordenamientos del gen de la inmunoglobulina monoclonal, asociados con hipermutaciones somáticas de los genes de la región variable (VH) de la cadena pesada de la inmunoglobulina en la mayoría de los casos de NLPHL y HL clásico. Varios estudios posteriores demostraron que las células HRS en la gran mayoría de los casos clásicos de LH se derivan de células B del centro germinal con receptores de células B de superficie defectuosos, transcripciones de inmunoglobulina dañadas y programas de células B perdidos debido al silenciamiento epigenético. La patogénesis molecular de HL, que muestra un equilibrio de efectos proliferativos y apoptóticos, involucra TRAFs, NF-kB, vías STAT y de citoquinas, y expresión de cFLIP con inhibición de actividades de caspasas. El análisis citogenético convencional ha mostrado aneuploidía e hipertetraploidía en un subconjunto de casos de HL clásico, consistente con duplicación excesiva del centrosoma y multinucleación de células tumorales de HL ⁽¹⁵⁾.

Clasificación del linfoma de Hodgkin

El diagnóstico de LH ha evolucionado sustancialmente desde la década de 1970. HL se distingue en cHL y el menos común NLPHL.

HL clásico.

Alrededor del 90% de todos los pacientes con HL tienen cHL, que se subdivide en cuatro subtipos histológicos, según las características morfológicas de las células tumorales y la composición del infiltrado de células inmunes reactivas del TME.

-Esclerosis nodular. La esclerosis nodular es el subtipo más común, y representa alrededor del 60 al 70 por ciento de los casos de HL. Es más probable que los pacientes más jóvenes presenten este tipo. Es el tipo más común en adultos jóvenes de 15 a 34 años de edad. Los primeros ganglios afectados son aquellos ubicados en el mediastino. Se caracteriza por la presencia de tejido fibroso, visible al microscopio, entre las células de Hodgkin. Este tejido cicatriza y a veces puede haber anomalías persistentes después del tratamiento, tales como pequeños bultos. Estas anomalías pueden ser benignas, formadas por tejido cicatricial (también llamado "fibrosis

residual”) que permanece después de que se han eliminado las células de la enfermedad. Esta forma de HL clásico tiene altas tasas de curación. ⁽¹⁶⁾

-Celularidad mixta. El subtipo de celularidad mixta es el segundo subtipo más común. Se presenta en alrededor del 25 por ciento de los pacientes y principalmente en pacientes mayores (de 55 a 74 años), niños (de 0 a 14 años) y personas con trastornos inmunitarios, tales como el SIDA. Es un subtipo un poco más agresivo, aunque es igual de curable que el subtipo de esclerosis nodular de HL ⁽¹⁶⁾.

-Depleción linfocítica. Este subtipo se presenta en alrededor del 4 por ciento de los pacientes, casi siempre en pacientes mayores, así como en aquellos con infección por el VIH. Generalmente indica una enfermedad extendida con un pronóstico relativamente desfavorable, y tal vez se diagnostique de forma errónea como linfoma no Hodgkin ⁽¹⁶⁾.

-Clásico rico en linfocitos. Este subtipo es similar al subtipo de predominio linfocítico nodular cuando se examina al microscopio, pero tiene más características clínicas en común con el HL clásico ⁽¹⁶⁾.

Linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.

El subtipo de linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular (NLPHL, por sus siglas en inglés) se presenta en alrededor del 5 por ciento de los pacientes. Las células en el NLPHL, conocidas como células “linfocíticas” e “histolíticas”, son diferentes de las células B clásicas de Reed-Sternberg. Los pacientes con este subtipo quizás no presenten síntomas y generalmente se diagnostican con una enfermedad muy limitada. Es más común en hombres jóvenes. El subtipo NLPHL es indolente (de progresión lenta) y se asocia con una supervivencia a largo plazo. Sin embargo, existe un riesgo del 3 por ciento de que este subtipo se transforme en linfoma no Hodgkin ⁽¹⁶⁾.

Presentación Clínica

Todos los subtipos clásicos de HL comparten algunos resultados comunes. El LH clásico es una enfermedad ganglionar en la que prácticamente todos los casos surgen en los ganglios linfáticos periféricos y, por lo general, en el mediastino. Cuando la enfermedad avanza, puede infiltrar bazo, hígado y otras localizaciones extraganglionares, pero siempre asociado a enfermedad ganglionar. Por lo tanto, los casos de LH clásico que surgen en localizaciones extraganglionares deben revisarse cuidadosamente para excluir el linfoma no Hodgkin de células B o de células T. Los ganglios linfáticos inguinales pueden estar involucrados en el curso de la progresión de la enfermedad, pero muy raramente el LH clásico puede originarse en esta ubicación. Cada subtipo clásico de HL tiene algunas características clínicas e histológicas específicas. NS HL es típicamente una enfermedad que surge en el mediastino de pacientes en la segunda y tercera décadas. MC HL, por el contrario, se diagnostica más comúnmente en los ganglios linfáticos periféricos o el bazo y se encuentra asociado con EBV y más común en pacientes inmunodeficientes. Los casos de LRCHL muestran características clínicas superpuestas con NLPHL, y la mayoría de los casos se diagnostican en etapas tempranas. El LH clásico de LD, una forma muy poco común. ⁽¹⁷⁾

Signos y Síntomas

El signo más común de HL en las primeras etapas de la enfermedad es la inflamación (aumento de tamaño) indolora de uno o más ganglios linfáticos. La amplia mayoría de los pacientes con HL tienen ganglios linfáticos afectados en la parte superior del cuerpo, generalmente en el cuello o en la parte superior del mediastino. Algunas veces el ganglio linfático afectado está en una axila, el abdomen o la ingle.

Otros síntomas comunes del HL incluyen

- Fiebre
- Fatiga persistente
- Tos persistente y dificultad para respirar (si el HL se localiza en el tórax)
- Sudoración, especialmente durante la noche (sudoración excesiva en todo el cuerpo, no sólo en la zona del cuello o del pecho)
- Pérdida de peso
- Aumento del tamaño del bazo
- Picazón

Diagnóstico y estadificación

Los pacientes con HL presentan con mayor frecuencia linfadenopatía asintomática en la parte superior del cuerpo, que suele ser indolora y lentamente progresiva. En la minoría de los pacientes que presentan síntomas, estos pueden ser locales, como resultado de la compresión de estructuras cercanas (tos, dolor torácico, dolor de espalda y limitación del movimiento), o sistémicos (sudores nocturnos, pérdida de peso inexplicable y persistente o recurrente). Con poca frecuencia, el LH puede manifestarse como prurito persistente, a veces intenso, o dolor localizado inducido por la ingestión de alcohol.. La investigación de pacientes sintomáticos por lo general revela ganglios linfáticos agrandados en el examen físico o en la radiografía de tórax de rutina o, en ocasiones, en la tomografía computarizada abdominal. El aumento de tamaño persistente de los ganglios linfáticos sin causa aparente, especialmente si se asocia con síntomas localizados o sistémicos, debe investigarse con una biopsia por escisión, que generalmente confirma el diagnóstico con rapidez. Los análisis de sangre pueden revelar anemia, linfopenia, leucocitosis o eosinofilia, pero ninguno de estos hallazgos es dependiente o diagnóstico, y la mayoría de los pacientes tienen recuentos sanguíneos normales o casi normales. La confirmación del diagnóstico de LH por biopsia debe ir seguida de una estadificación estándar, que incluya un examen físico completo, una historia clínica cuidadosa en busca de síntomas sistémicos o localizados, radiografía de tórax, TC de cuerpo entero y PET con 18 fluorodesoxiglucosa (FDG), análisis de sangre para la función hepática y renal y detección de infección subyacente con el VIH, el virus de la hepatitis B o el virus de la hepatitis C. La biopsia de médula ósea, aunque anteriormente eran bastante útiles para la estadificación precisa de HL, ya no son necesarias cuando se dispone de la exploración FDGPET ⁽¹⁷⁾.

Biopsia de ganglio linfático. La biopsia por escisión de los ganglios linfáticos potencialmente afectados es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de LH. La biopsia percutánea con aguja gruesa se puede utilizar como un procedimiento alternativo cuando se reconoce una adenopatía o una masa linfática en los ganglios

linfáticos profundos. Sin embargo, se requiere una cantidad suficientemente grande de tejido para permitir el análisis morfológico y tinción inmunohistoquímica. El diagnóstico histológico de cHL depende de encontrar células HRS diagnósticas en el microambiente histológico. Las variantes de células HRS, que incluyen variantes mononucleares, formas necróticas y células lacunares, son útiles para identificar subtipos histológicos de cHL. Sin embargo, en pacientes previamente diagnosticados de LHC, la presencia de cualquier variante de células HRS es suficiente para confirmar la afectación ganglionar o extraganglionar de la enfermedad, ya que en la gran mayoría de los pacientes el subtipo histológico se conserva incluso a través de múltiples recaídas.⁽¹⁷⁾

Las células HRS son casi invariablemente muy positivas para CD30, mientras que la expresión de CD15 es variable pero está presente en al menos el 75% al 85% de los pacientes. La evidencia de apoyo para cHL es proporcionada por la expresión de marcadores de células plasmáticas (como IRF4) y de moléculas implicadas en la presentación de antígenos (ligando CD40, antígeno de activación de linfocitos T CD80, antígeno de activación de linfocitos T CD86 y moléculas HLA clase II), y la proteína de caja emparejada de antígenos asociada a células B Pax5 (PAX5) se expresa en casi todos los pacientes. Marcadores de células T (CD3), marcadores de células B (CD20, CD79A y CD79B), factores de transcripción y los marcadores de células B del centro germinal (BCL6 y AID) generalmente no son expresados por células HRS.⁽¹⁷⁾

Estadificación

Los pacientes se dividen en dos subgrupos, con enfermedad en estadio limitado o en estadio avanzado, y otro en el que los pacientes con enfermedad en estadio limitado se subdividen en dos grupos. En el sistema de dos etapas, a menudo empleado en América del Norte, > 30% de los pacientes presentan enfermedad en etapa limitada (enfermedad en etapa I o II sin síntomas B y ausencia de enfermedad voluminosa o enfermedad en etapa IB sin enfermedad voluminosa), y el otro 70% de pacientes que presentan una enfermedad más avanzada (enfermedad en estadio II con síntomas B o enfermedad voluminosa, o enfermedad en estadio III o estadio IV), donde la enfermedad voluminosa se define como un diámetro del tumor de ≥ 10 cm o una relación de masa mediastínica (MMR; es decir, el ancho máximo de la masa mediastínica más grande dividida por el diámetro intratorácico máximo, medido en la radiografía de tórax) de $> 0,33$. En el enfoque de tres etapas, a menudo empleado en Europa, la designación de etapa avanzada se reserva para ~ 50 % de los pacientes con etapa III o IV de Ann Arbor, y el otro 50 % de los pacientes se clasifican como favorables (~ 25 %) o desfavorable (~ 25%) enfermedad en etapa limitada (etapa I o etapa II), sobre la base de la ausencia (favorable) o presencia (desfavorable) de factores de riesgo específicos. Estos factores de riesgo difieren ligeramente en diferentes organizaciones.⁽¹⁸⁾

El German Hodgkin Study Group considera los siguientes factores de riesgo: una velocidad de sedimentación globular (VSG; que indica la presencia de inflamación si es superior a lo normal) > 50 mm por hora sin síntomas B; VSG > 30 mm por hora con síntomas B; RMM $> 0,33$; más de dos sitios de ganglios linfáticos afectados; y la presencia de cualquier lesión extralinfática. La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) considera como factores de riesgo

los siguientes: edad \geq 50 años; VSG $>$ 50 mm por hora sin síntomas B; VSG $>$ 30 mm por hora con síntomas B; una relación mediastínica torácica $>$ 0,35; y más de tres sitios de ganglios linfáticos afectados. Finalmente, la National Comprehensive Cancer Network considera como factores de riesgo: VSG \geq 50 mm por hora; síntomas B; RMM $>$ 0,33; más de tres sitios de ganglios linfáticos afectados; y el mayor diámetro del tumor $>$ 10 cm. ⁽¹⁸⁾.

Etapas y categorías de la Enfermedad de Hodgkin

ETAPA I: Afección evidente de una sola región de ganglios linfáticos o de un solo órgano.

ETAPA II: Afección de dos o más regiones de ganglios linfáticos cercanos del mismo lado del diafragma.

ETAPAIII: Afección de varias regiones de ganglios linfáticos, en ambos lados del diafragma.

ETAPA IV: Afección extendida de los ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma y en otros órganos como los pulmones, el hígado y los huesos.

Categorías A, B, X y E

Categoría A: indica la ausencia de síntomas B

Categoría B: Indica la presencia de síntomas B

Categoría X: Indica la presencia de masa mediastinal

Categoría E: Indicada la afectación fuera del sistema linfático.

El papel del PET provisional

Está bien establecida la realización de una PET provisional durante el tratamiento para determinar la quimiosensibilidad de la enfermedad y el pronóstico en el LHc y su uso como herramienta predictiva para cambiar el manejo en adultos ahora se considera estándar. La captación residual de FDG es Los ensayos prospectivos multicéntricos en adultos han tenido éxito mediante el aumento de la intensidad en pacientes con PET positivos provisionales que cambian a BEACOPP o trasplante autólogo, y terapia de desescalada en pacientes PET negativos que omiten la bleomicina o radiación consolidativa. Las puntuaciones provisionales de PET Deauville de 1 a 2 se consideran negativas para la reducción de la terapia, mientras que las puntuaciones de 3 a 5 se consideran positivas para la escalada de la terapia, y la evaluación generalmente se realiza después de 2 a 3 ciclos de quimioterapia. ⁽¹⁸⁾

Actualmente se empieza a acumular experiencia en el tratamiento adaptado al riesgo basado en PET en niños. En pacientes de bajo riesgo, una estrategia que utilizó quimioterapia mínima con AVPCx3 y la omisión de IFRT en pacientes PET3 negativos, resultó favorable con una SG a 4 años de 99,6 %, con la excepción de los pacientes con PET1 positivo, que tenían SSC inferior a 4 años (88 vs. 68,5 %). El uso de mediciones cuantitativas alternativas puede aumentar la precisión de la PET en el futuro, como el enfoque qPET que se usa actualmente en el ensayo EuroNet PHL-C2 ⁽¹⁸⁾.

Tratamiento

Planificación del Tratamiento

Los factores de la planificación del tratamiento para los pacientes con HL incluyen:

- El subtipo de la enfermedad-La etapa y la categoría de la enfermedad
- Enfermedad resistente al tratamiento o en recaída (si la enfermedad se presenta de nuevo después del tratamiento)

-La edad del paciente y las enfermedades o trastornos coexistentes.

Justificación del enfoque terapéutico y la adaptación de la respuesta en países de ingresos bajos y medianos

En muchos países de ingresos bajos y medianos, las instituciones de atención de la salud que carecen de acceso confiable a instalaciones de radiación, personal capacitado y modalidades de diagnóstico por imágenes tradicionalmente han preferido enfoques de solo quimioterapia. Los ensayos anteriores solo de quimioterapia prescribieron de seis a 12 ciclos de mecloretamina, vincristina, procarbazona y prednisona ; terapias híbridas que contienen agentes alquilantes, como clorambucilo, vinblastina, procarbazona y prednisona; o alternar regímenes sin resistencia cruzada, como COPP/ABVD , sesenta y cinco Híbridos COPP/ABV o sus combinaciones sin agentes de quimioterapia alquilantes. GATLA evaluó la quimioterapia sola versus la terapia de modalidad combinada de manera prospectiva para la enfermedad en etapa temprana (etapas I y II). La adición de IFRT mejoró las tasas de supervivencia libre de enfermedad para pacientes con más de dos áreas ganglionares afectadas, adenopatía periférica voluminosa (5 cm), adenopatía mediastínica voluminosa o enfermedad en etapa avanzada. ⁽¹⁹⁾

Se utiliza un enfoque adaptado a la respuesta para prescribir RT. Dado que el protocolo se comparte en América Central y del Sur, pero la PET-CT (tomografía computarizada) solo está disponible en algunos de los sitios de América del Sur, podremos comparar el impacto de una evaluación de respuesta anatómica versus una evaluación anatómica y funcional combinada. Evaluación de la respuesta sobre el número de pacientes que finalmente recibieron RT y las tasas de SSC de los enfoques respectivos. La tasa de curación en pacientes diagnosticados en la etapa I o la etapa II de HL supera el 95 por ciento. El enfoque de tratamiento actual es administrar quimioterapia con cantidades reducidas de radiación. Este enfoque ha tenido como resultado una menor toxicidad y mejores resultados. La ABVD (Adriamycin [doxorubicina], bleomicina, vinblastina y dacarbazina) es el tratamiento más eficaz y menos tóxico disponible en la actualidad. La ABVD presenta un riesgo menor asociado con la leucemia o esterilidad que otras combinaciones. Las pautas actuales de práctica para el tratamiento del HL de bajo riesgo en las primeras etapas sugieren que alrededor del 95 por ciento de los pacientes puede curarse con ABVD. Los pacientes en las etapas I y II con mayor riesgo generalmente requieren al menos de cuatro a seis ciclos de ABVD, seguidos por radioterapia del campo afectado. ⁽¹⁹⁾

El linfoma de Hodgkin es potencialmente curable en las etapas avanzadas. En general, a los pacientes con una enfermedad en etapa III o IV se les administra quimioterapia que incluye una combinación de fármacos, por ejemplo, de seis a ocho ciclos de ABVD o dosis escalonadas de BEACOPP (bleomicina, etopósido, Adriamycin [doxorubicina], ciclofosfamida, Oncovin [vincristina], procarbazona y prednisona). El tratamiento con dosis escalonadas de BEACOPP da como resultado una buena tasa de curación, pero conlleva un pequeño riesgo de leucemia u otros tipos secundarios de cáncer en el paciente. También presenta un riesgo mucho más alto de esterilidad. ⁽¹⁹⁾

La mayoría de los grupos o centros prefieren un enfoque de tratamiento adaptado al riesgo con el objetivo de reducir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo y maximizar las probabilidades de curación en los grupos de riesgo intermedio/alto. Las estratificaciones de riesgo también varían entre centros y grupos; sin embargo, en

general, el riesgo se puede dividir de la siguiente manera: los estadios IA y IIA con enfermedad no voluminosa se consideran de bajo riesgo, los estadios IIIB y IVB son de alto riesgo y todas las demás presentaciones son de riesgo intermedio. En la mayoría de los casos, el número de ciclos de tratamiento puede modificarse en función de la respuesta de la enfermedad, evaluada mediante PET, con el objetivo de reducir la toxicidad en los buenos respondedores. Para pacientes de bajo riesgo tratamiento con cuatro ciclos de VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato, prednisona), 4 ciclos de COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona). También se han utilizado otros regímenes que incluyen estos fármacos en diferentes combinaciones con resultados similares. Es importante mencionar que todos estos esquemas son seguidos de dosis bajas de radioterapia del campo involucrado (LD-IFRT) pero con diferentes dosis de RT según el esquema (VAMP + 15 Gy IFRT en pacientes con remisión completa (RC) o 25,5 Gy en pacientes con respuesta parcial, COPP + 21 Gy IFRT en pacientes aleatorios que lograron RC, ABVE + 25,5 Gy IFRT, OEPA y OPPA si se logró RC no se administró RT, si no hubo RC, las dosis de RT variaron entre 12 Gy para pulmones y hasta 35 Gy para masas tumorales de más de 50 mL). La omisión de la radioterapia aún está en investigación. El ensayo GPOH-HD95 mostró que los pacientes de bajo riesgo con respuestas completas después del tratamiento con OEPA/OPPA sin LD-IFRT tenían una SSC y una SG similares a las de los pacientes con IFRT. El ensayo Children's Oncology Group AHOD0431, en el que los pacientes recibieron tres ciclos de AVPC, casi la mitad no recibió radiación y tuvo una SG a los 2 años del 100 %; sin embargo, la SSC de los pacientes con RC que no recibieron RTCA en comparación con los que la recibieron fue del 87 % y el 96 %, respectivamente. Para pacientes con riesgo intermedio hay varios regímenes disponibles: seis ciclos de COPP/ABV, ABVE-PC (ABVE más prednisona y ciclofosfamida) de tres a cinco ciclos dependiendo de la respuesta; dos ciclos de seguimiento de OEPA/OPPA. Seguimiento de dos ciclos de COPP para mujeres o COPDAC (COP con dacarbazina en lugar de procarbazona) para hombres. Estos enfoques producen índices de SSC del 78 % al 88 % y SG del 95 al 100 %. En este grupo, la omisión de IFRT en respondedores rápidos (RC después de 4 ciclos de ABVE-PC) no afectó la SSC si los pacientes no tenían anemia o enfermedad voluminosa en el momento del diagnóstico.⁽²⁰⁾

En el grupo de alto riesgo, los protocolos pediátricos que reducen o eliminan alquilantes o antraciclinas han demostrado ser inferiores a los regímenes estándar para LH. Por lo tanto, los regímenes actualmente aceptados para este grupo incluyen: cuatro ciclos de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) con cuatro ciclos de COPP/ABV (para mujeres) o dos ciclos de ABVD (para hombres) para respondedores tempranos, o cuatro ciclos adicionales de BEACOPP para respondedores lentos; dos ciclos de OEPA/OPPA seguidos de cuatro ciclos de COPP/COPDAC; y de tres a cinco ciclos de ABVE-PC dependiendo de la respuesta temprana. Estos regímenes tienen un rango de SSC de 85 % a 94 % y una SG de 95 % a 97 %.⁽²⁰⁾

Adaptación de la respuesta para reducir o eliminar la RT

En los ensayos de HL en adultos, la RT sigue siendo un componente esencial del tratamiento, especialmente para los pacientes con enfermedad en estadio temprano que reciben quimioterapia ABVD. Por el contrario, los grupos de estudio de LH pediátrica equilibran la relación riesgo-beneficio de manera diferente. Aunque los

enfoques de modalidad combinada por lo general brindan altas tasas de respuesta con tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) de aproximadamente 90 %, el riesgo de segundos cánceres inducidos por la radiación, enfermedad cardiovascular y disfunción tiroidea en los sobrevivientes de LH pediátrica aumenta a lo largo de su vida. El ensayo CCG C5942, uno de los primeros ensayos pediátricos dirigidos a eliminar la RT, asignó aleatoriamente a pacientes que habían logrado una respuesta anatómica completa (RC) después de completar la quimioterapia híbrida COPP/ABV a IFRT o a ninguna otra terapia.³⁶ La tasa de SSC a 10 años, pero no la tasa de supervivencia general (SG), fue significativamente más baja entre los pacientes tratados con quimioterapia sola. Sin embargo, este ensayo se vio comprometido por el uso de quimioterapia menos intensiva que la que se usa en la mayoría de los ensayos contemporáneos. A pesar de las colaboraciones internacionales, los ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el beneficio adicional de la RT siguen siendo un desafío en el LH pediátrico porque el número limitado de pacientes dificulta el logro del poder estadístico. Por lo tanto, la mayoría de los consorcios de colaboración están adoptando una administración de RT basada en la respuesta en la que los pacientes con una respuesta temprana favorable a la quimioterapia se eligen para someterse a una RT reducida o renunciar a ella por completo. El consorcio St Jude, Stanford y Dana Farber evaluó la radiación basada en la respuesta en pacientes de bajo riesgo tratados con quimioterapia con vinblastina, doxorubicina, metotrexato y prednisona (VAMP). La RT se administró solo a los pacientes que no lograron una respuesta temprana, es decir, después de dos ciclos de VAMP, RC anatómico y metabólico. Las tasas de SSC a 5 años de los pacientes tratados con cuatro ciclos de quimioterapia VAMP sola y cuatro ciclos de quimioterapia VAMP más 25,5 Gy de IFRT eran similares. En el ensayo GPOH-HD95, se omitió la RT en pacientes que alcanzaron una RC anatómica después de la quimioterapia OEPA-COPP. La tasa de supervivencia libre de progresión (SLP) a 10 años para pacientes con enfermedad en estadio intermedio y avanzado (69 % y 83 %, respectivamente) fue significativamente más baja para pacientes con RC que para aquellos que no lograron una RC y recibieron IFRT. Las tasas de SLP para pacientes con enfermedad de bajo riesgo que recibieron y no recibieron RT fueron similares. Sin embargo, las tasas de SG de los pacientes en todos los grupos de tratamiento fueron excelentes y similares. Por lo tanto, la evaluación de la respuesta anatómica al finalizar la quimioterapia podría no ser adecuada para identificar a los pacientes que pueden recibir RT reducida sin aumentar el riesgo de recaída.⁽²⁰⁾

El papel del trasplante de células madre

Ahora está claro que un pequeño grupo de pacientes con LH sufrirá una recaída o incluso una enfermedad refractaria. La quimioterapia de dosis alta seguida de trasplante autólogo de células madre (ASCT, por sus siglas en inglés) es actualmente el estándar de atención para este grupo de pacientes. Dado que no existen estudios aleatorizados para evaluar el ASCT, la información en este contexto se basa en gran medida en los resultados derivados de estudios en adultos. Sin embargo, hay alguna información importante de estudios retrospectivos; en el reciente estudio de GiulinoRoth et al. , en el que 36 pacientes pediátricos fueron tratados con TACM entre 1989 y 2013, se observó una mediana de seguimiento de 9,6 años y una SG a los 10 años del 71,4 % y una SSC del 67,1 %. En el mismo estudio, los autores utilizaron la

puntuación de pronóstico internacional de Hodgkin para niños (CHIPS). Esta puntuación se calculó en el momento de la recaída (R-CHIPS). Enfermedad estadio IV, adenopatía mediastínica voluminosa, albúmina 1/3 del diámetro torácico medido en una CXR PA vertical con un agregado ganglionar > 6 cm en el diámetro transversal más largo. La fiebre se definió como una temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Una puntuación R-CHIPS más baja se correlaciona con un mejor sistema operativo. En general, se acepta que una carga tumoral baja y la sensibilidad a la quimioterapia son factores muy importantes a considerar en el contexto del TACM; de hecho, hay información sobre el impacto de la PET/TC pre-ASCT basada en los criterios de Deauville en el resultado post-ASCT, y esto debe considerarse un predictor independiente de progresión en el cHL en recaída o refractario. El trasplante alogénico de células madre (Alo-SCT) en pacientes con cHL sigue estando mal definido, pero los resultados de AlloSCT han mejorado con el tiempo. La mortalidad sin recidiva suele ser inferior al 15% y la tasa de recidiva tras el trasplante ronda el 15%. En un metanálisis reciente con 42 informes analizados, la SLR y la SG a 3 años fueron 31 (25–37) % y 50 (41–58) %, respectivamente. El uso de acondicionamiento de intensidad reducida ahora se considera muy útil en este entorno (21).

Nuevas opciones de inmunoterapia

Además de los medicamentos de quimioterapia generalmente efectivos, ha surgido una emocionante explosión de agentes dirigidos a la célula neoplásica de Reed-Sternberg y su medio inflamatorio. La mayoría de estas células expresan el antígeno CD30, un miembro del receptor celular TNF que prácticamente no tiene expresión en las células normales. Se ha demostrado que Bevacizumab (BV), un anticuerpo anti-CD30 vinculado a un agente citotóxico, la monometilaurostatina (MMA), es eficaz tanto en la configuración de la terapia inicial como en la recidiva. BV es capaz de matar las células neoplásicas CD30+ mediante la liberación intracelular de MMA, lo que daña la organización de los microtúbulos de la célula en división y conduce a la apoptosis. En adultos, el fármaco se ha utilizado después del fracaso de al menos dos regímenes de quimioterapia anteriores en pacientes que no son aptos para el trasplante autólogo de células madre (ASCT) o después del fracaso del ASCT. BV también tiene un papel valioso como mantenimiento después de ASCT en pacientes con riesgo de recaída. Recientemente, se ha demostrado que la BV añadida a AVD en lugar de bleomicina es útil en adultos recién diagnosticados con LH avanzado; 664 pacientes fueron aleatorizados a BV más AVD y 670 a la formulación clásica de ABVD. Con una mediana de seguimiento de 24,6 meses, la tasa de supervivencia libre de progresión modificada a los 2 años en el grupo BVAVD fue del 82,1 % frente al 77,2 % en el grupo AVBD. Los autores concluyeron que BV-AVD tuvo una eficacia superior en pacientes adultos con cHL avanzado, mientras que no se observó ningún beneficio en la SG; la neuropatía y la neutropenia febril fueron preocupaciones relevantes en el grupo BV-AVD (22).

El uso de BV en pacientes pediátricos ha mostrado resultados similares a los de los adultos. En un estudio abierto de fase 1/2 de aumento de dosis, se estudiaron 19 pacientes de 7 a 18 años de edad con cHL en recaída o refractario. La dosis recomendada fue de 1,8 mg/kg y el 47% de los pacientes lograron una respuesta

global. La toxicidad fue manejable y se encontró que los perfiles farmacocinéticos pediátricos eran similares a los observados en adultos ⁽²²⁾.

Trasplante autólogo.

La terapia de acondicionamiento mieloablativo (MAC) seguida de HSCT autólogo se considera tradicionalmente el estándar de atención en el LNH recidivante/refractario (Bradley & Cairo, 2008; Cairo y otros, 2013). En el estudio prospectivo del Children's Oncology Group (COG) diseñado para determinar la seguridad y eficacia del acondicionamiento con ciclofosfamida, carmustina y etopósido (CBV) y el HSCT autólogo de sangre periférica en niños con linfoma de Hodgkin (LH) y LNH en recaída o refractario, el estudio de 3 años La SSC desde el ingreso al estudio para pacientes con LNH fue solo del 30 % (Harris y otros, 2011). En el 6º Simposio Internacional sobre CAYA NHL, Burkhardt y otros (2018) presentó un gran estudio retrospectivo que analiza el papel del trasplante en el LNH recidivante/refractario en pacientes diagnosticados después del año 2000 menores de 18 años, en 24 países. Supervivencia de los 241 pacientes que no se sometieron a HSCT en el estudio de Burkhardt fue un pésimo 9% - 2%. La SG fue del 55 % al 5 % para los 153 pacientes tratados con HSCT autólogo. Las incidencias acumuladas de 5 años de mortalidad relacionada con el trasplante (TRM) y muerte por enfermedad fueron 7 - 2% y 31 - 4% en este grupo (Burkhardt y otros) ⁽²³⁾.

Trasplante alogénico

El alotrasplante de células madre en el LNH en recaída/ refractario capitaliza el potencial injerto-versus efecto de linfoma (GvL). Jones y otros (1991) fueron los primeros en establecer un efecto GvL y Woessmann y otros (2006) demostró este efecto en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) pediátrico. En un pequeño análisis retrospectivo del Centro para el Registro Internacional de Trasplantes de Médula Ósea, Grossy y otros (2010) mostró una SSC superior en pacientes con linfoma linfoblástico que recibieron alogénico versus TPH autólogo. Esta EFS superior, sin embargo, no fue demostrable en los otros subtipos de NHL (Grossy y otros, 2010). ⁽²³⁾

Inmunoterapia Celular

La expansión de las terapias celulares más allá del HSCT autólogo y alogénico brinda opciones curativas para los pacientes con LNH recidivante o refractario, en particular la enfermedad de células B. Los NHL derivados de linfocitos B expresan antígenos de diferenciación de linfocitos B en la superficie de las células malignas. CD20 es un objetivo bien establecido para la inmunoterapia en la enfermedad de células B maduras, al igual que CD30 para ALCL. CD19 se expresa en linfomas de células B, incluido el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), el linfoma de Burkitt (BL), el linfoma de células B mediastínico primario (PMBCL), el linfoma folicular (FL) y otros LNH indolentes. CD19 también se expresa en linfocitos B en maduración normal, pero no en otras células, esto lo convierte en un objetivo excelente para las terapias celulares, incluidos los anticuerpos bispecíficos y las células T modificadas con receptores de antígenos quiméricos. La terapia con células T también se puede dirigir contra los linfomas provocados por el virus Epstein-Barr (EBV), incluido el linfoma de células NK/T y la enfermedad linfoproliferativa posterior al trasplante (PTLD). La inmunoterapia celular también abarca el uso de terapias con células NK o CAR/NK para atacar las células malignas. ⁽²⁴⁾

Células T citotóxicas del virus de Epstein-Barr (EBV-CTL)

EBV es altamente inmunogénico y produce infecciones latentes moduladas por células T específicas de EBV del huésped. En condiciones de inmunidad gravemente suprimida, inmunodeficiencia genética o después de un trasplante de órgano sólido/TPH, la infección por VEB puede causar una enfermedad linfoproliferativa (latencia de tipo III). En un huésped inmunológicamente normal, las células malignas impulsadas por EBV expresan la proteína de membrana latente del antígeno (LMP) , LMP2 y EBNA (latencia de tipo II) de EBV. Las infusiones de linfocitos T citotóxicos (CTL) de EBV restauran la función inmunitaria después del HSCT con efectos secundarios mínimos. El CTL de EBV específico del paciente trata y previene el PTLD. Las infusiones de EBV CTL también se han estudiado en tumores que exhiben latencia de tipo II, incluidos DLBCL, linfomas NK/T y HL. EBV CTL aumenta la respuesta de células T ⁽²⁴⁾.

Terapia celular basada en NK y CAR NK

Las células NK son linfocitos citotóxicos derivados de la médula ósea que juegan un papel importante en el rechazo de tumores y células infectadas por virus, sin inmunización específica. Varios receptores inhibidores y activadores en la superficie de las células NK se involucran para regular las funciones de las células NK y para discriminar las células diana de las células 'propias' sanas. A diferencia de las células T, las células NK destruyen las células tumorales de una manera independiente del complejo principal de histocompatibilidad sin necesidad de sensibilización previa. ⁽²⁴⁾

Nuevos Agentes

En la última década, los esfuerzos se han centrado en estudiar nuevos fármacos y compuestos dirigidos a epítomos o vías de señalización de las células de Hodgkin y Reed/Sternberg o el microambiente tumoral en pacientes en recaída o refractarios. Dirigirse a la vía del factor B dependiente del receptor de células B con compuestos como bortezomib, un inhibidor del proteasoma que tiene efectos favorables in vitro, no ha demostrado ser eficaz en los ensayos de fase I y II. Actualmente, un ensayo pediátrico está evaluando panobinostat, un inhibidor de la histona desacetilasa, en pacientes con LH recidivante, aunque es probable que este agente sea más activo cuando se usa en combinación con otros agentes. CD30, un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral, que se expresa casi exclusivamente en las células HL, ha sido un objetivo atractivo para la terapia con anticuerpos. Los intentos iniciales de tratamiento con anticuerpos CD30 desnudos no tuvieron éxito, pero luego mejoraron cuando el anticuerpo se combinó con compuestos radiactivos o fármacos citotóxicos. Los pacientes con LH recidivante y refractario a los que se les administró brentuximab vedotina, un conjugado de anticuerpo y fármaco con el agente antitubulina monometil auristatina E, tuvieron tasas de respuesta general favorables ⁽²⁵⁾.

Nivolumab es otro agente nuevo actualmente bajo investigación que parece ser altamente eficaz en pacientes con LH en recaída y refractarios. Este anticuerpo puede bloquear la vía de muerte programada que se cree que utilizan las células de Hodgkin y Reed/Sternberg para evadir la detección inmunitaria. Los primeros resultados son alentadores y sugieren que nivolumab tiene un perfil excepcionalmente seguro, lo que lo convierte en un candidato atractivo para la evaluación temprana en pacientes pediátricos ⁽²⁵⁾.

Efectos secundarios a largo plazo del tratamiento

Debido a las mayores tasas de supervivencia de la enfermedad en el cHL en niños, es importante considerar los efectos secundarios a largo plazo del tratamiento que pueden afectar la calidad de vida (CdV) y la morbimortalidad de los pacientes. En este contexto, es importante centrarse en la cardiotoxicidad relacionada con el uso de doxorubicina y radioterapia, la toxicidad pulmonar relacionada con la bleomicina y/o la radioterapia, las neoplasias malignas secundarias y el riesgo de infertilidad relacionado principalmente con los alquilantes y la radioterapia. Las neoplasias malignas secundarias, incluso sólidas o hematológicas, después del tratamiento de LH, se han descrito ampliamente en los últimos años.]. Bhatia et al. informó un riesgo 18,5 veces mayor de desarrollar neoplasias malignas secundarias en pediatría con LH en comparación con la población general y una incidencia acumulada de cualquier neoplasia maligna secundaria a los 30 años del 26,3 %. Dado que el cáncer de mama es la neoplasia maligna secundaria más común, han surgido algunas pautas para detectar este cáncer. Los niños Oncology Group recomiendan una mamografía anual y una resonancia magnética de mama 8 años después de la RT o a los 25 años. Otro efecto secundario importante del tratamiento es la infertilidad, el uso de agentes alquilantes está relacionado con la disfunción gonadal que incluye azoospermia en pacientes masculinos e insuficiencia ovárica prematura en mujeres. Un estudio de GHSG que evaluó la fertilidad en pacientes femeninas después de haber sido tratadas con los ensayos HD7 a HD9, mostró que, a los 3,2 años de seguimiento, el 51 % de las pacientes que recibieron ocho ciclos de dosis escaladas de BEACOPP presentan amenorrea. Al comparar ABVD y BEACOPP en la fertilidad femenina, la amenorrea es más frecuente en esta última; a pesar de este hecho, un estudio reciente de un solo centro mostró que no existe una diferencia significativa entre las mujeres tratadas con ABVD o BEACOPP para lograr el embarazo. La Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica actualizó en 2018 las pautas para la preservación de la fertilidad en niños y adultos con cáncer. Para los niños pospúberes, las opciones incluyen la criopreservación de ovocitos o semen, pero para los niños prepuberales, la criopreservación de ovarios o testículos aún está en investigación. Después de la quimioterapia y (o) RT en niños con cHL, la miocardiopatía suele ser un riesgo común a largo plazo. Las recomendaciones armonizadas para la vigilancia de la miocardiopatía establecen que se sugiere para pacientes que fueron tratados con dosis altas (≥ 250 mg/m²) antraciclinas y/o dosis altas (≥ 35 Gy) radiación torácica. La vigilancia de la miocardiopatía para los sobrevivientes es razonable para comenzar a más tardar 2 años después de completar la terapia cardiotóxica, repetirse a los 5 años después del diagnóstico y continuar cada 5 años a partir de entonces ⁽²⁶⁾.

Sobrevivientes a largo plazo de linfoma de Hodgkin en niños, adolescentes y adultos jóvenes

Los últimos 30 años han visto mejoras sustanciales en el resultado de los pacientes con una variedad de enfermedades malignas. Esta mejora se ha debido a los avances en las técnicas de diagnóstico, tratamiento y manejo de las complicaciones. Como resultado de estas mejoras en la supervivencia, las complicaciones a largo plazo del tratamiento se han vuelto cada vez más importantes. Estas complicaciones incluyen efectos sobre la función endocrina y la fertilidad, morbilidad y mortalidad

cardiovascular, metabolismo óseo, función psicosocial y un mayor riesgo de una segunda enfermedad maligna. Crucial para esta mayor conciencia de los efectos tardíos del tratamiento ha sido la publicación de grandes revisiones de bases de datos clínicas de pacientes con linfoma de Hodgkin que han sido tratados de manera estándar y donde hay una alta proporción de sobrevivientes a largo plazo y seguimiento prolongado. Ahora entendemos que el tratamiento contra el cáncer de dosis convencional aumenta el riesgo general de un segundo cáncer, no solo tumores raros que están relacionados con modalidades de tratamiento específicas, como el sarcoma inducido por radiación. La carga general de segundos cánceres se debe principalmente a un aumento en el riesgo de enfermedades malignas epiteliales comunes ⁽²⁷⁾.

El cáncer infantil se ha convertido en una enfermedad curable. Actualmente, dos tercios de todos los niños con cáncer alcanzan la supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, se ha reconocido que los efectos a largo plazo del tratamiento en los sobrevivientes de cáncer infantil son de gran importancia. Se ha estimado que el 70% de los supervivientes han desarrollado al menos una de las secuelas a largo plazo resultantes del tratamiento. Un tercio de estos efectos incluso se han clasificado como graves o potencialmente mortales. En los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin, el 70 % informó al menos una afección crónica. El tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil consiste en quimioterapia, radioterapia o una combinación de ambas. En años anteriores, el tratamiento del linfoma de Hodgkin pediátrico a menudo incluía radioterapia de campo extendido en dosis altas, que se asociaba con varios efectos secundarios graves, como tumores malignos secundarios. En la actualidad, la mayoría de los centros de oncología pediátrica utilizan un programa de tratamiento adaptado al riesgo que consiste en quimioterapia y dosis bajas de radioterapia del campo afectado o incluso del ganglio afectado con una SSC alta. En unos pocos centros, se decidió tratar el linfoma de Hodgkin infantil con quimioterapia solo para minimizar el riesgo de efectos tardíos graves, como la infertilidad, al mismo tiempo que se conservaban buenas tasas de curación. Tanto la quimioterapia como la radioterapia tienen efectos secundarios potenciales graves, especialmente cuando se usan en niños. Tanto en estudios canadienses como estadounidenses, una alta prevalencia de problemas de salud somáticos autoinformados es seguida por un mayor riesgo de efectos psicosociales tardíos, como un menor nivel educativo, desempleo, bajos ingresos y menos amigos cercanos. Se han realizado varios estudios de seguimiento para investigar la incidencia de efectos secundarios a largo plazo (como función cardíaca anormal, disfunción auditiva y trastornos endocrinos) en todos los sobrevivientes de cáncer infantil. En general, los efectos secundarios a largo plazo de la quimioterapia dependen de las características del paciente (por ejemplo, la edad), el tipo de quimioterapia (por ejemplo, agentes alquilantes, antraciclinas) y la dosis acumulada, mientras que la toxicidad de la radioterapia está relacionada con la dosis y la extensión del campo irradiado ⁽²⁷⁾.

Crecimiento

En general, la reducción del crecimiento en los niños durante el tratamiento del cáncer es causada por la malignidad en sí misma o por la morbilidad relacionada con el tratamiento, como infecciones recurrentes, desnutrición durante el tratamiento y el tratamiento perse (cirugía, quimioterapia y radioterapia). El deterioro del crecimiento inducido por la quimioterapia podría ser, al menos en parte, el resultado de la

deficiencia de la hormona del crecimiento o interferencia directa con el recambio óseo. La irradiación de partes de la columna vertebral en los niños contribuye a un crecimiento deficiente al disminuir el crecimiento de los huesos individuales de la columna. Esto puede resultar en una altura final reducida, pero también en un crecimiento desproporcionado. La mayor parte de la pérdida de estatura después de la radioterapia o la quimioterapia afecta a la parte superior del cuerpo, lo que se refleja en la pérdida de estatura para sentarse. Esto no es sorprendente ya que la columna vertebral contiene una gran cantidad de epífisis y si la quimioterapia tiene un efecto directo sobre la placa de crecimiento epifisaria, parece probable que esto resulte en una mayor pérdida de altura para sentarse que de longitud de las piernas.

La mayoría de los datos sobre los efectos negativos del tratamiento del linfoma de Hodgkin infantil en el crecimiento se recopilan de sobrevivientes tratados con tratamiento de modalidad combinada. En un estudio de 124 sobrevivientes de linfoma de Hodgkin infantil, tratados a la edad de 9 a 16 años con MOPP con o sin ABVD, se describió una pérdida de altura de 13 cm (2 SD) más de 2 años después de la interrupción de la terapia (Willman et al., 1994). Esta pérdida fue más grave en los niños tratados antes de la pubertad que habían recibido dosis altas de radioterapia (≥ 33 Gy) a toda la columna (Willman et al., 1994). En los sobrevivientes tratados antes de los 14 años, una pérdida pequeña, pero significativa, de la altura final de 0,4 DE después de la doxorubicina, la procarbazona, la prednisona, la vincristina, la ciclofosfamida (MDP) y la radioterapia (a¹/₄69) se observó (Papadakis et al., 1996), que es una pérdida de altura bastante modesta en comparación con las pérdidas informadas en pacientes tratados por otras neoplasias malignas pediátricas comunes, como la leucemia aguda y los tumores cerebrales. Sin embargo, es probable que los pacientes tratados con quimioterapia y radiación a una edad más temprana y con dosis de radiación más altas sufran disminuciones clínicamente significativas en el potencial de estatura y, por lo tanto, se les debe informar en consecuencia. ⁽²⁷⁾

Osteoporosis y osteopenia

A medida que la masa ósea se adquiere durante la niñez y la adolescencia, la alteración de este proceso puede dar como resultado una masa ósea máxima más baja que posteriormente da como resultado osteoporosis y una mayor tasa de fracturas en la edad adulta. En general, la DMO está determinada por varios factores, como el sexo, la raza, la actividad física, la ingesta de calcio, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los corticosteroides, que se usan con frecuencia en el tratamiento del linfoma de Hodgkin, pueden causar osteopenia y osteoporosis al interferir con la función de los osteoblastos y los osteoclastos. Además de estos efectos directos, también los efectos indirectos de la quimioterapia, como el daño gonadal, pueden afectar el recambio óseo. El daño gonadal puede causar una producción deficiente de estrógeno necesaria para estimular la actividad de los osteoblastos y la adquisición de masa ósea durante la pubertad en las mujeres, pero también en los hombres. Algunos agentes quimioterapéuticos como la ciclofosfamida y el cisplatino pueden causar daño renal. Esto puede causar una desregulación del metabolismo del calcio y la vitamina D, lo que resulta en una DMO más baja. Además, se ha descrito que los pacientes durante la terapia, pero también los sobrevivientes de cáncer, generalmente son físicamente menos activos en comparación con los controles sanos. En niños con cáncer, la falta

de actividad física puede potencialmente causar una disminución de la DMO. Se informa una disminución de la DMO en mujeres sobrevivientes de linfoma de Hodgkin en adultos con POF, así como en sobrevivientes masculinos. ⁽²⁸⁾

Tiroides

Después de la irradiación de la región cervical, una gran proporción, hasta el 40%, de los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin infantil revelan trastornos de la tiroides, como hipotiroidismo, nódulos tiroideos y cáncer de tiroides. En la mayoría de los protocolos, la dosis media de radiación en la región tiroidea fue ≥ 35 Gy. Aunque el hipertiroidismo (principalmente enfermedad de Graves) puede ocurrir después de la radioterapia, es menos frecuente que el hipotiroidismo. En total, hasta el 40 % de los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin infantil tratados con quimioterapia tienen función tiroidea alterada. En pacientes menores de 17 años, la dosis de radiación ha demostrado ser el factor de riesgo más importante para desarrollar hipotiroidismo. El sexo femenino y la edad avanzada en el momento del diagnóstico se han informado como factores de riesgo predisponentes independientes que aumentan el riesgo de hipotiroidismo. Por el contrario, en estudios de sobrevivientes de linfoma de Hodgkin infantil tratados solo con quimioterapia, no se notificó hipotiroidismo. El riesgo de cáncer de tiroides después de la radioterapia también aumenta notablemente en comparación con la población por lo demás sana. Pacientes tratados por linfoma de Hodgkin duplican el riesgo actuarial de desarrollar un tumor sólido 25 años después del diagnóstico; los principales contribuyentes a este riesgo fueron los cánceres de pulmón, gastrointestinal y de mama. El mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres jóvenes que han sido tratadas por linfoma de Hodgkin ahora está bien definido, con un riesgo acumulativo de por vida de entre 25% y 33%. Existen estrategias para reducir el riesgo para los nuevos pacientes, para informar a los pacientes tratados sobre los riesgos y para ofrecer la intervención adecuada, incluida la detección. El riesgo de cáncer de pulmón subsiguiente también es alto, pero se reconoce menos. El efecto de la quimioterapia sobre el riesgo de cáncer de pulmón con el riesgo relativo más alto dentro de los primeros 10 años después del tratamiento del linfoma de Hodgkin, el riesgo relativo aumentó significativamente con el aumento del número de ciclos de tratamiento. Tanto la quimioterapia como la radioterapia están implicadas en el aumento del riesgo de cáncer de pulmón subsiguiente, y sus riesgos individuales parecen ser aditivos, sin evidencia clara de una interacción. ⁽²⁸⁾

JUSTIFICACION

Actualmente, existen dos medidas para evaluar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste, así como las de intervalo libre de enfermedad o eventos (SLE).

Es de interés para el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza describir la sobrevida obtenida en pacientes con Enfermedad de Hodgkin durante un periodo de 5 años, con el objetivo de analizar si los tratamientos por estadio han funcionado, así como ver los diversos cambios que han tenido este tratamiento de acuerdo con las guías internacionales y cuales ha sido sus resultados.

Sobrevida o supervivencia (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE), nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Tanto la SG como el SLE se expresan en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es relevante la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin con diversos tratamientos de quimioterapia recibidos con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad .

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin en el servicio de oncología de Centro médico La Raza?

HIPOTESIS GENERAL

La Sobrevida global a 5 años en niños con enfermedad de Hodgkin de grupo de bajo riesgo Estadios EIA y EIIA está arriba del 90%. Este cálculo es en base a la bibliografía históricamente reportada en la literatura. ^(20,27)

OBJETIVO GENERAL

Describir la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2015 al 2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir la Sobrevida Global de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin

Describir la Sobrevida Libre de Enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: En el servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de marzo del 2023, una vez que el estudio sea aprobado.

Diseño de estudio: Estudio analítico retrospectivo.

Población de estudio: Los expedientes de niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2015 al 2019.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Los expedientes de niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido de enero del 2015 a diciembre del 2019.

b) Criterios de exclusión: Los expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

c) Criterios de eliminación: Los pacientes que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los expedientes de niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2015 al 2019 se les realizó revisión de los datos clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos en expedientes de pacientes con Enfermedad de Hodgkin incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se

describirá la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos expedientes en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2015 al 2019.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis estadístico. El análisis estadístico se realizará describiendo las curvas de kaplan meier de la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad así como mediante la prueba de Log Rank y wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para describir si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes

Definición de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor	Indicador
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. (24,25,26)	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo con el aspecto genital del paciente	Cualitativa	Femenino, masculino	La registrada en el expediente clínico
Edad	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años. (24,25,26)	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa	Años/meses	La registrada en el expediente clínico
Tipo histológico	Variedad histológica de la enfermedad de hogking	Variedad histológica de la enfermedad de hodgkin de un paciente	Cualitativa	<i>Esclerosis nodular</i> <i>Celularidad mixta</i> <i>Rico en linfocitos</i> <i>Depleción linfocitaria</i> <i>Predominio linfocítico nodular</i>	La registrada en el expediente clínico
Estadificación	Extensión del linfoma	Extensión de la enfermedad	Cualitativa	I.-una región ganglionar afectada II.-dos o más regiones ganglionares afectadas III.-enfermedad arriba y abajo del diafragma IV.-metástasis A=asintomático B= con síntomas	La registrada en el expediente clínico
Fecha de inicio de quimioterapia	Fecha en la que el paciente pediátrico oncológico comienza su tratamiento de quimioterapia	Fecha de registro en la que comienza el tratamiento de quimioterapia de primera línea el paciente	Cuantitativa	En meses y año	La registrada en el expediente clínico
Estado actual del paciente	Fase de la enfermedad en la que se encuentra el paciente: Vigilancia, recaída, progresión,	Estado de la enfermedad en la que se encuentra el paciente: Vigilancia, recaída, progresión,	Cualitativo	<i>Vigilancia,</i> <i>recaída,</i> <i>progresión,</i> <i>estático,</i> <i>abandono, muerte</i>	La registrada en el expediente clínico

	estática, abandono.	estática, abandono.			
Esquema de Quimioterapia de primera, segunda o tercera Línea utilizado	Fármaco cito tóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo con un protocolo de primera, segunda, tercera línea establecido, que puede causar efectos adversos.	Fármaco citotóxico empleado para el tratamiento del cáncer de acuerdo con un protocolo de primera línea establecido al ingreso a Oncología Pediátrica	Cualitativa	AVBD BEACOPP DECAL ICE ICE RITUXIMAB	La registrada en el expediente clínico
Número de ciclos (de quimioterapia)	Cantidad referente a una serie de fases por las que pasa un fenómeno periódico.	Cantidad referente a medicamentos citotóxicos periódicos de acuerdo con protocolos y evolución de la enfermedad	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).	La registrada en el expediente clínico
Tratamiento de Radioterapia	Baño de electrones a través de un acelerador lineal para el control local de enfermedad.	Tratamiento loco regional con baño de electrones para el control de la enfermedad	Cualitativa	SI/NO	La registrada en el expediente clínico
Trasplante de progenitores hematopoyéticos	infusión de progenitores hematopoyéticos para el control y curación de la enfermedad.	Trasplante de medula ósea autólogo del paciente para el control de la enfermedad.	cualitativa	SI/NO	La registrada en el expediente clínico
Fecha de diagnóstico	Fecha en la que el paciente pediátrico se le diagnóstica cáncer	Fecha de registro del reporte de patología donde se confirma el diagnóstico de cáncer.	Cuantitativa	En meses y años	La registrada en el expediente clínico
Fecha de inicio de vigilancia	Fecha en la que el paciente pediátrico comienza vigilancia oncológica por tener estudios de extensión negativos a enfermedad	Fecha de registro en la que se confirma que se inicia vigilancia oncológica por tener estudios de extensión negativos a enfermedad	Cuantitativa	En meses y años	La registrada en el expediente clínico
Fecha de recaída	Fecha en la que el paciente pediátrico se confirma que tiene actividad tumoral después de haber estado en vigilancia oncológica.	Fecha en la que se confirma con estudios de extensión que el paciente tiene actividad tumoral después de haber estado en vigilancia oncológica.	Cuantitativa	En meses y años	La registrada en el expediente clínico
Fecha de la última cita	Fecha en la que el paciente pediátrico fue la última vez a cita oncológica o a control	Fecha en la que el paciente pediátrico fue la última vez a cita oncológica o a control	Cuantitativa	En meses y años	La registrada en el expediente clínico
Sobrevida Global	Es el tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida.	Se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.	Cuantitativa	En meses y años	La calculada en las curvas de Kaplan meier
Sobrevida Libre de Enfermedad	Es el espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición.	Se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia	Cuantitativa	En meses y años	La calculada con las curvas de Kaplan meier

ASPECTOS ÉTICOS

El riesgo de este protocolo de investigación de acuerdo con lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud en su ARTICULO 17, Capítulo I, Sección I, donde se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Este protocolo se considera como una investigación con riesgo Categoría I (sin riesgo): Como se trata de revisión de expedientes se garantiza la confidencialidad de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves que los investigadores identificamos, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este protocolo implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que no incluye riesgo de acuerdo con el reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo. No hay conflictos de interés. El beneficio de esta investigación implica conocer la sobrevida de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el Hospital Gaudencio Gonzalez Garza del CMN La Raza.

Por el nivel de riesgo de la investigación Categoría I (sin riesgo) y la manera de recolección de información, a través de revisión de expedientes clínicos, se incluirá la carta de excepción de consentimiento informado.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA:

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Se obtendrán los datos de expedientes clínicos y electrónicos, así como de los carnets de quimioterapia y se registrarán en la hoja de recolección de datos (anexo 1) por el doctor Agustín Bautista Sánchez y por la doctora Susana Elizabeth Anaya Aguirre, para posteriormente vaciarse en una base de datos electrónica, el doctor miguel ángel Villasis Keever participara en el análisis de los datos y la doctora Sandra Alicia Sanchez Felix en la discusión y conclusiones del estudio.

RECURSOS MATERIALES:

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

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos.

RESULTADOS

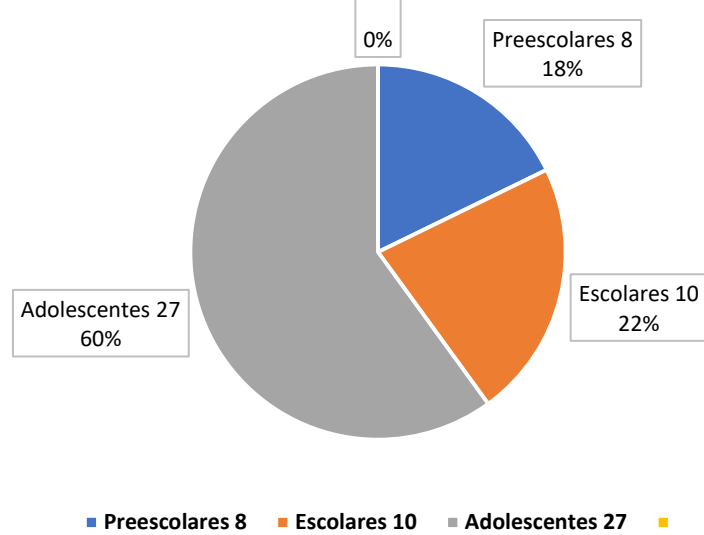
Los niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 2015 al 2019 fueron 45 y se muestran sus características de ellos en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los 45 pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Característica	n (%)
Edad	
Preescolares	8 (17.8)
Escolares	10 (22.2)
Adolescentes	27 (60.0)
Sexo	
Masculino	31 (68.9)
Femenino	14 (31.1)
Localización	
Cervical	1 (2.2)
Cervical, mediastino	17 (37.8)
Cervical, mediastino, retroperitoneal	14 (31.2)
Otro	13 (28.8)
Síntomas B	27 (60.0)
Histología	
Esclerosis nodular	32 (71.1)
Celularidad mixta	10 (22.2)
Rico en linfocitos	3 (6.7)
Estadificación	
Estadio I	1 (2.2)
Estadio II	17 (37.8)
Estadio III	14 (31.2)
Estadio IV	13 (28.8)
Grupo de riesgo	
Bajo	10 (22.2)
Intermedio	17 (37.8)
Alto	18 (40.0)

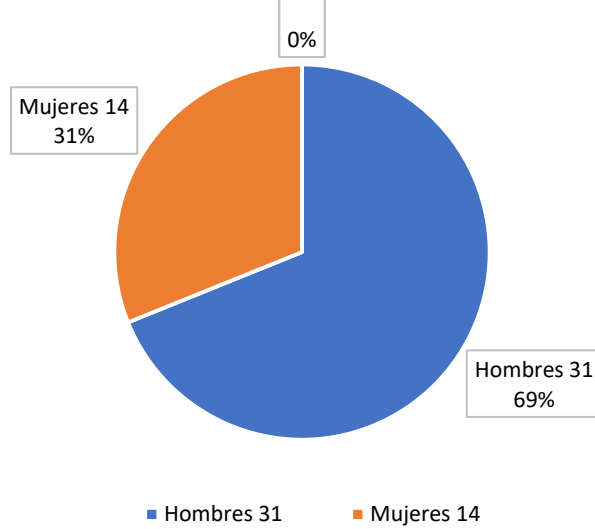
De los 45 pacientes la mediana de edad fue de 11 años; mínimo 2 y máximo 15 años. Fueron 8(18%) preescolares, 10(22%) escolares, 27(60%) adolescentes.

Niños con enfermedad de Hodgkin 2015-2019 de acuerdo a la edad al momento del diagnóstico.



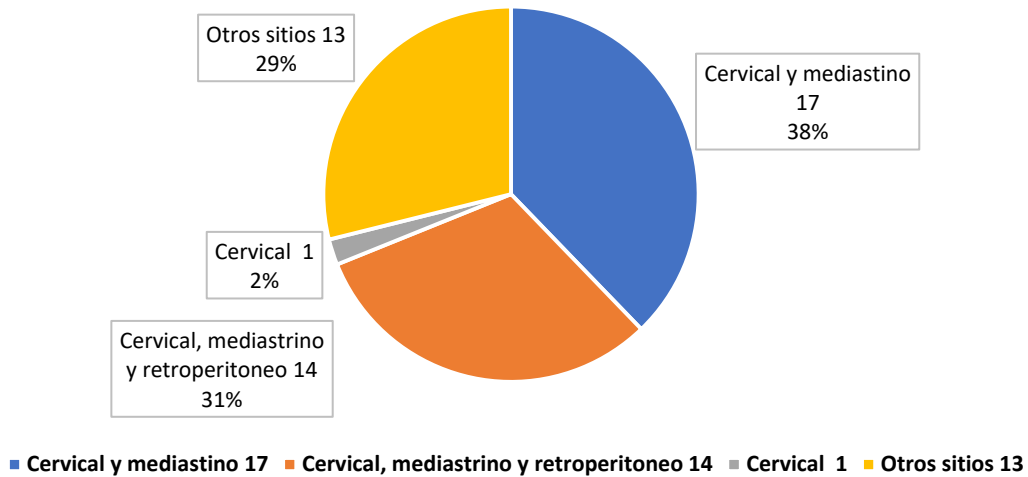
En cuanto al sexo fueron 31(69%) pacientes hombres y 14 mujeres (31%).

Niños con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin diagnosticados del 2015 al 2019 en el CMN La Raza

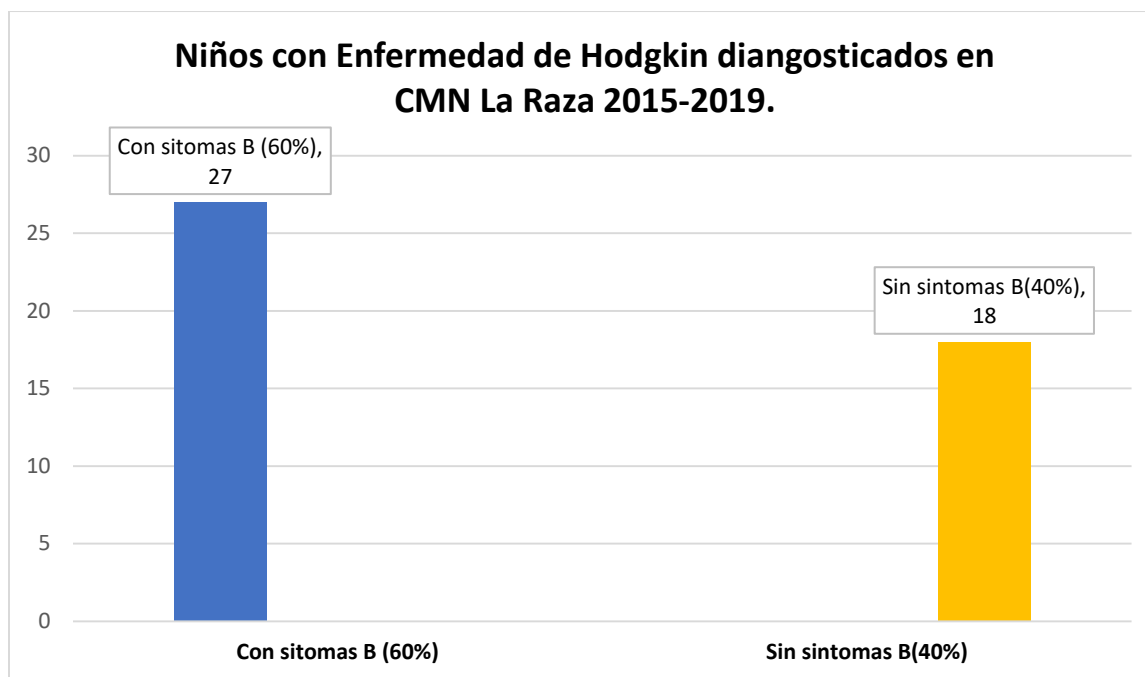


La localización de la enfermedad: 17(38%) cervical y mediastino, 14(31%) cervical, mediastino y retroperitoneo, 1(2%) cervical y 13(29%) otros sitios.

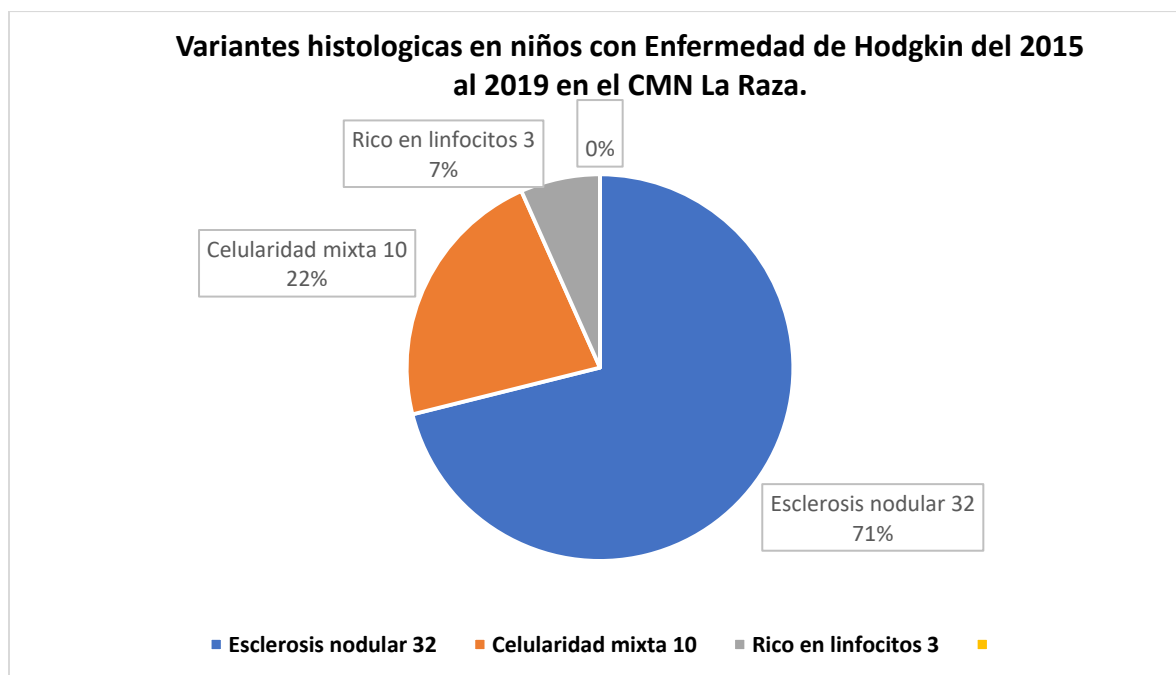
Localizacion de la Enfermedad de Hodgkin en niños diagnosticados en CMN La Raza 2015-2019.



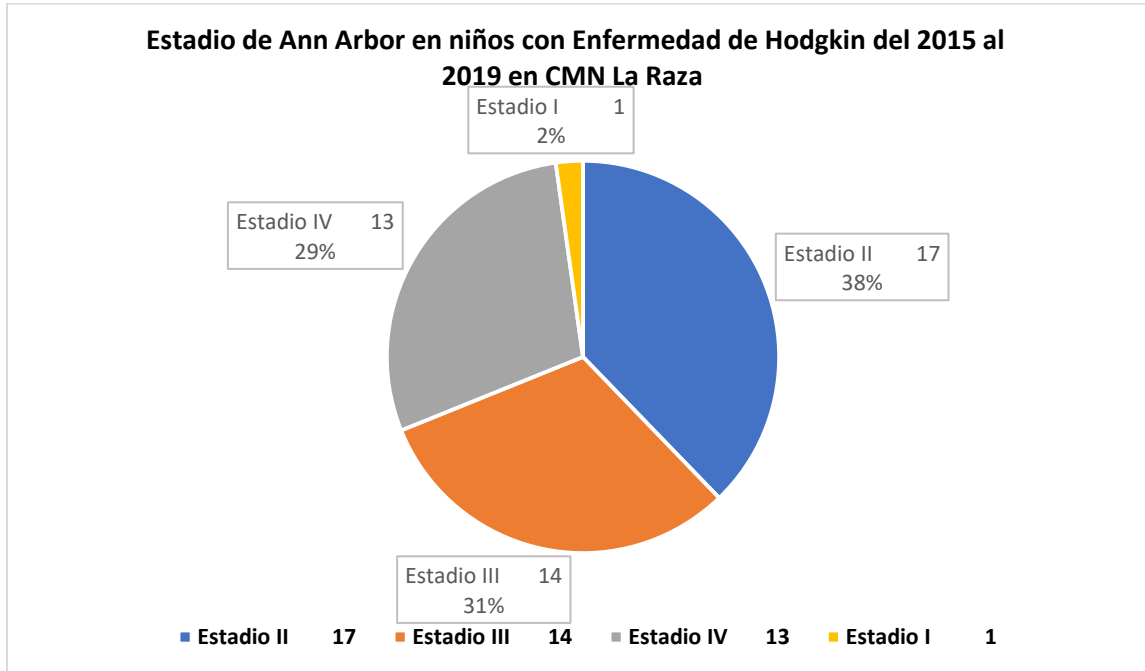
De los 45 niños diagnosticados, presentaron síntomas B: 27(60%) pacientes.



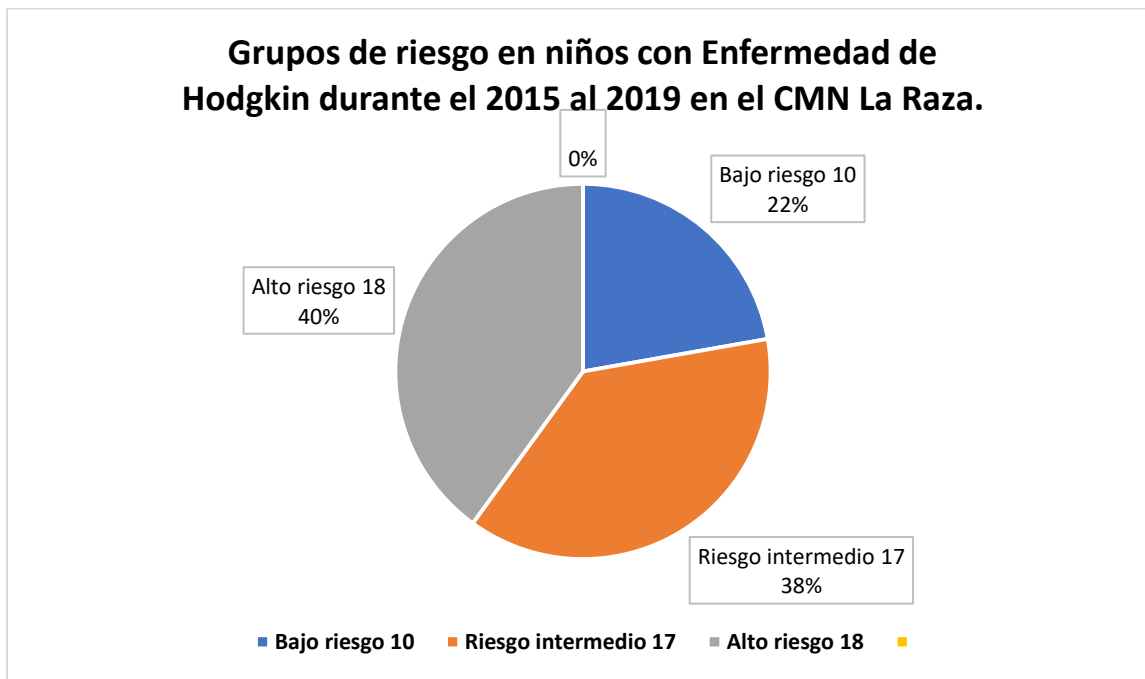
De acuerdo con la variante histológica 32(71%) pacientes fueron esclerosis nodular, 10(22%) celularidad mixta y 3(7%) rico en linfocitos.



Por estadificación de Ann Arbor, en Estadio II se encontraron 17(38%) pacientes, Estadio III 14(31%) pacientes, en Estadio IV 13(29%) y en Estadio I se encontró 1(2%) paciente únicamente.



Por clasificación de grupo de riesgo en bajo riesgo se encontraron 10(22%) pacientes, en grupo de riesgo intermedio 17(38%) y en grupo de riesgo alto 18(40%).



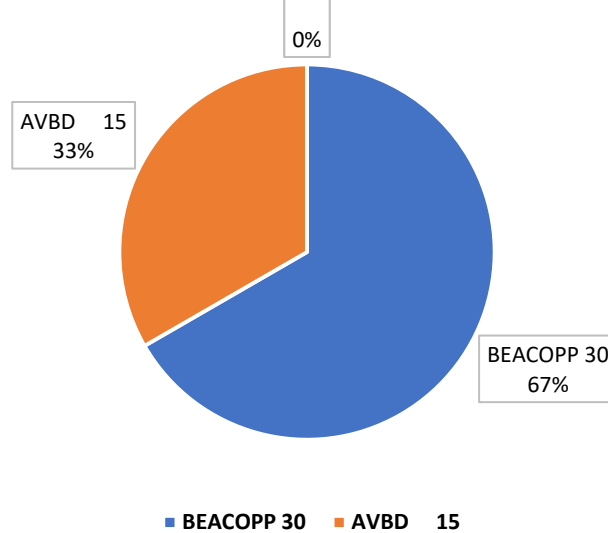
En tipo de tratamiento recibido de estos 45 pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin durante 2015 al 2019 en el CMN La Raza se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Tratamiento empleado en 45 pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Tratamiento	n (%)
QT primera línea	
Bleomicina + etopósido + doxorubicina + ciclofosfamida + vincristina + procarbazona + prednisona (BEACOPP)	30 (66.7)
Doxorubicina + bleomicina + vinblastina + dacarbazina (AVBD)	15 (33.3)
QT segunda línea (n=10)22.2%	
Ifosfamida + carboplatino + etopósido (ICE)	6 (60.0)
BEACOPP	4 (40.0)
QT tercera línea (n=2)4.4%.	
ICE	2 (4.4)
Radioterapia	42 (93.3)

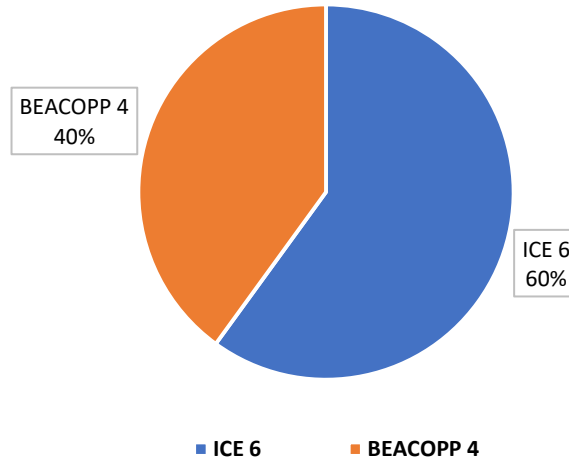
De quimioterapia de primera línea en 30(67%) pacientes se utilizó el protocolo BEACOPP(Bleomicina+etopósido+doxorubicina+ciclofosfamida+vincristina+procarbazona+prednisona). En 15(33%) pacientes se trataron con AVBD (Doxorubicina+Bleomicina+Vinblastina+Dacarbazina).

Quimioterapia de primera línea en niños con Enfermedad de Hodgkin tratados del 2015-2019 en el CMN La Raza



En 10(22.2%) pacientes fue necesario hacer el cambio a segunda línea; 6(60%) recibieron ICE (Ifosfamida, carboplatino y etopósido) y 4(40%) recibieron BEACOPP. La tercera línea con ICE fue necesaria en 2 pacientes.

Quimioterapia de segunda línea en niños con Enfermedad de Hodgkin tratados del 2015-2019 en CMN La Raza



La Radioterapia a campo involucrado fue utilizada en 42(93.3%) pacientes.

Pronóstico

De los 45 niños diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin del 2015 al 2019 en el CMN La Raza :

2 fallecieron

3 presentaron recaída (6.6%), de los cuales 1 falleció, 1 abandonó, 1 alcanzó nueva remisión

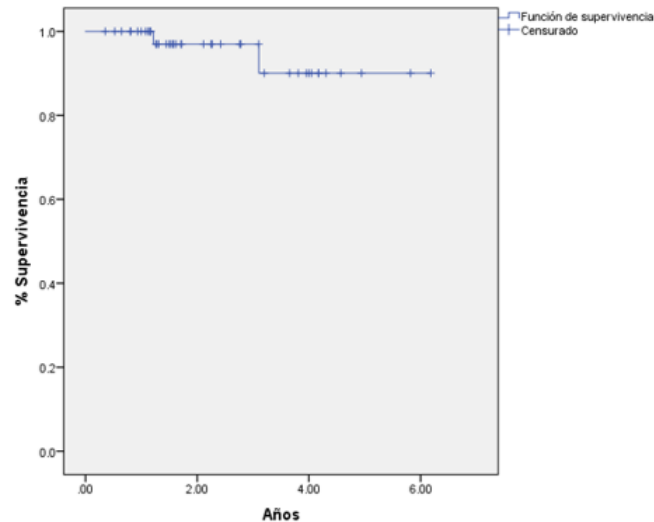
4 abandonaron (8.9%), a los 4, 6, 7 y 12 meses después del diagnóstico.

93.6% de supervivencia, o bien, 4.4% de mortalidad

Promedio de supervivencia global (*actuarial*): 5.8 años (IC95%: 5.3 – 6.3)

La Supervivencia libre de enfermedad fue del 93.3% , ya que solo 3 presentaron recaída.

Fig. 1 Supervivencia global pacientes con enf. Hodgkin (n=45)



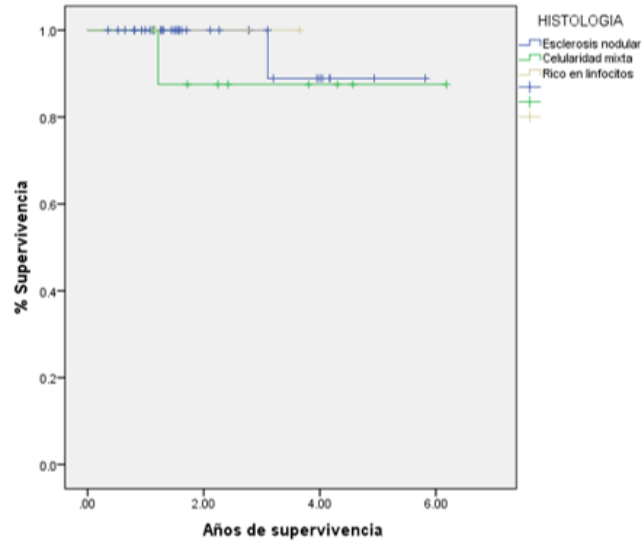
Comparación de tiempo de supervivencia global por algunos factores (Análisis estadístico: Log-rank test)

Supervivencia global por histología: Promedio (IC95%)

- Esclerosis nodular (Falleció 1/32: supervivencia 96.9%): 2.2 (1.7 – 2.7) años
- Celularidad mixta (Falleció 1/10: supervivencia 90%): 2.9 (1.8 – 3.9) años
- Rico en linfocitos (n=3: supervivencia 100%): 2.5 (1.1 – 3.9) años

P = 0.38

Fig. 2. Supervivencia global por histología (n=45).



Supervivencia global por estadio: Promedio (IC95%)

Estadio I (n=1; supervivencia 100%): 6.1 años

Estadio II (Falleció 1/17: supervivencia 94.1%): 2.0 (1.4 – 2.6) años

Estadio III (Falleció 1/14: supervivencia 92.9%): 2.1 (1.4 – 2.9) años

Estadio IV (n=13; supervivencia 100%): 2.9 (1.7 – 3.6) años

P = 0.64

Supervivencia global por grupo de riesgo: Promedio (IC95%)

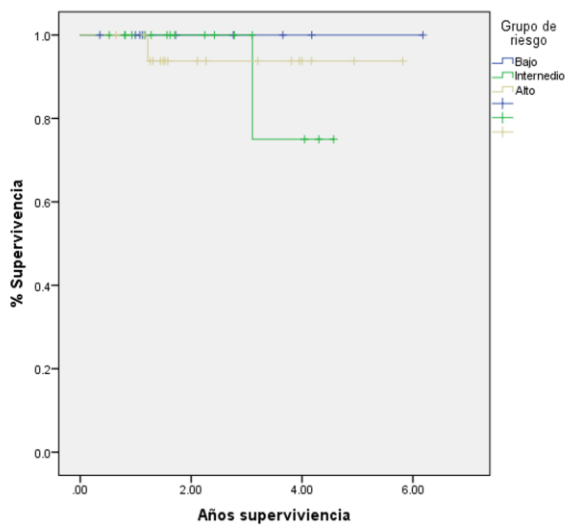
Bajo (n=10; supervivencia 100%): 2.3 (1.2 – 3.5) años

Intermedio (Falleció 1/17: supervivencia 94.1%): 2.2 (1.6 – 2.8) años

Alto (Falleció 1/18: supervivencia 92.9%): 2.5 (1.8 – 3.3) años

P = 0.79

Fig. 3. Supervivencia global por grupo de riesgo (n=45).



DISCUSION

Los factores pronósticos identificados en determinados estudios multinstitucionales son los siguientes:

En el estudio con análisis multivariante (GPOH)-95 de la Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, se observó que los síntomas B, el tipo histológico y el sexo masculino fueron factores pronósticos adversos para la Sobrevida:

En 320 niños con linfoma de Hodgkin estadificado clínicamente, tratados en el consorcio Stanford-St. Jude-Dana Farber Cancer Institute, el sexo masculino, la enfermedad en estadios IIB, IIIB o IV, el recuento de glóbulos blancos de 11 500/mm³ o más, y la hemoglobina inferior a 11,0 g/dl fueron factores pronósticos significativos de supervivencia sin enfermedad y supervivencia general (SG) más precaria.

En el estudio CCG-5942, la combinación de síntomas B y enfermedad con masa tumoral voluminosa se relacionó con un desenlace precario.

Los factores relacionados con desenlaces adversos, muchos de los cuales son colineales, se evaluaron, mediante análisis multivariante, en el ensayo del Children's Oncology Group (COG) [AHOD0031 \(NCT00025259\)](#) en 1734 niños con linfoma de Hodgkin de riesgo intermedio. Los factores predictivos de desenlace más sólidos en esta cohorte, que recibió tratamiento en forma homogénea, fueron la enfermedad en estadio IV, la fiebre, una masa mediastínica grande y una concentración baja de albúmina (<3,4 g/dl).

En nuestro estudio no hubo significancia estadística comparativa en la sobrevida global ni por tipo histológico, ni por estadio, ni por grupo de riesgo.

La rapidez de la respuesta a los ciclos iniciales de quimioterapia también parece ser importante para el pronóstico. La evaluación de la respuesta en generaciones previas de ensayos se basó en tomografía computarizada y captación de galio; Así como todavía lo realizamos en CMN La Raza, la tomografía por emisión de positrones (TEP) se utiliza en la actualidad de forma rutinaria para evaluar la respuesta temprana del linfoma de Hodgkin infantil.

Los factores pronósticos seguirán cambiando debido a la estratificación del riesgo y la elección del tratamiento, con el empleo de parámetros tales como el estadio de la enfermedad, el volumen tumoral, la sintomatología sistémica y la respuesta temprana a la quimioterapia para estratificar la asignación terapéutica

Cuando comparamos la sobrevida global obtenida en este estudio con otros países de América latina como Bogotá Colombia nos damos cuenta de que nuestra sobrevida es

más alta, p inclusive en los estadios IV de la enfermedad. Por ejemplo, en Perú la sobrevida global de niños con Enfermedad de Hodgkin es del 89%. Sin embargo, a lo reportado en estados unidos es del 90 al 95% similar a la nuestra. Y en Europa se reportan las sobrevidas globales más altas a nivel mundial con el 95%.

Lo cual nos motiva a continuar empleando tanto protocolos europeos como americanos en nuestros pacientes y seguir individualizando los tratamientos de acuerdo con cada paciente.

CONCLUSIONES

La sobrevida global a 5 años de niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en CMN La Raza del 2015 al 2019 fue del 93.6%.

La sobrevida libre de enfermedad a 5 años de los niños con Enfermedad de Hodgkin que fueron tratados en el CMN LA Raza del 2015 al 2019 fue del 93.3%

No hubo significancia estadística cuando se comparo la sobrevida por histología, por estadio o por grupos de riesgo.

Bibliografía

1. Addou, S., Sarkozy, C., Lazarovici, J., Champiat, S., Stamatoullas, A., Jardin, F., Ribrag, V., Marabelle, A., & Michot, J.-M. (2021). Relapsed and refractory classical Hodgkin lymphoma: could virotherapy help solve the equation? *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 17(10), 3502–3510.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1924521>
2. Lin, H.-C., Chang, Y., Chen, R.-Y., Hung, L.-Y., Chen, P. C.-H., Chen, Y.-P., Medeiros, L. J., Chiang, P.-M., & Chang, K.-C. (2021). Epstein-Barr virus latent membrane protein-1 upregulates autophagy and promotes viability in Hodgkin lymphoma: Implications for targeted therapy. *Cancer Science*, 112(4), 1589–1602. <https://doi.org/10.1111/cas.14833>

3. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma Krishna C. Thandra ,*, Adam Barsouk , Kalyan Saginala , Sandeep Anand Padala , Alexander Barsouk and Prashanth Rawla. *Med. Sci.* 2021, 9, 5. <https://doi.org/10.3390/medsci9010005>
4. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients Jesko Momotow 1 , Sven Borchmann 1 , Dennis A. Eichenauer , Andreas Engert and Stephanie Sasse.
5. Hodgkin Lymphoma An update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases Bradley M. Haverkos, MD1, Zenggang Pan, MD PhD2, Alejandro A. Gru, MD3, Aharon G
6. *Cánceres posteriores al linfoma de Hodgkin.* (s/f). Cancer.org. Recuperado el 22 de febrero de 2022, de <https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/despues-del-tratamiento/segundos-canceres.html>
7. Connors, J. M., Cozen, W., Steidl, C., Carbone, A., Hoppe, R. T., Flechtner, H.-H., & Bartlett, N. L. (2020). Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 61. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6>.
8. Hodgkin's lymphoma and its association with EBV and HIV infection. Ravnit Grewal ,Alexandra Irimie, Nasheen Naidoo , Nooroudien Mohamed , Bobo Petrushev , Manogari Chetty
9. Knight, S. W. E., Knight, T. E., Santiago, T., Murphy, A. J., & Abdelhafeez, A. H. (2022). Malignant peripheral nerve sheath tumors-A comprehensive review of pathophysiology, diagnosis, and multidisciplinary management. *Children (Basel, Switzerland)*.

10. Uccini, S., Al-Jadiry, M. F., Pepe, G., Pasquini, A., Alsaadawi, A. R., Al-Hadad, S. A., Di Napoli, A., Tripodo, C., & Ruco, L. (2019). Follicular dendritic cells display microvesicle-associated LMP1 in reactive germinal centers of EBV+ classic Hodgkin lymphoma. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 475(2), 175–180
11. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice Anders Fugl¹, Christen Lykkegaard Andersen
12. Pathogenesis of Hodgkin's lymphom. Ralf Küppers¹, Roland Schmitz, Verena . Distler, Christoph Renné, Andreas Bräuninger, Martin-Leo Hansmann
13. Piris, M. A., Medeiros, L. J., & Chang, K.-C. (2020). Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, 52(1), 154–165.
14. Single-Cell Transcriptome Analysis Reveals Disease-Defining T-cell Subsets in the Tumor Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma Tomohiro Aoki , Lauren C Chong Katsuyoshi Takata , Katy Milne , Monirath Hav
15. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. Marc A Weniger , Ralf Küppers
16. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification Bruce D Cheson, Richard I Fisher, Sally F Barrington, Franco Cavalli, Lawrence H Schwartz,
17. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. Manli Jiang , N Nora Bannani , Andrew L Feldman

18. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. Kathleen M McCarten , Helen R Nadel , Barry L Shulkin, Steve Y Cho
19. Gómez-Almaguer, D., González-Llano, O., Jiménez-Antolínez, V., & Gómez-De León, A. (2019). Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(10), 1227–1234.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1606212>
20. Louw, G., & Pinkerton, C. R. (2000). Interventions for early stage Hodgkin's disease in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD002035.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD002035>
21. Transplant strategies in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. Gunjan L. Shah and Craig H. Moskowitz
22. Hunter, B. D., Rogalski, M., & Jacobson, C. A. (2019). Chimeric antigen receptor T-cell therapy for the treatment of aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas: efficacy, toxicity, and comparative chimeric antigen receptor products. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 19(11), 1157–1164.
23. Autologous hematopoietic stem cell transplant in first remission in non-Hodgkin's lymphoma. Marcie Tomblyn , Jane N Winter
24. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: The Road Ahead Stephen M Ansell
25. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. Ann S LaCasce
26. *Efectos secundarios tardíos y a largo plazo del tratamiento del linfoma de Hodgkin.* (s/f). Cancer.org. Recuperado el 22 de febrero de 2022, de

<https://www.cancer.org/es/cancer/linfoma-hodgkin/despues-del-tratamiento/cambios-en-el-estilo-de-vida.html>

27. Excess mortality among 10-year survivors of classical Hodgkin lymphoma in adolescents and young adults. [Ana C Xavier](#) , [Narendranath Epperla](#) , [Jeffrey W Taub](#) , [Luciano J Costa](#)
28. Quality of life and socio-medical consequences in adolescent and young adult survivors following treatment for Hodgkin's lymphoma]. [S Y Semochkin](#), [E G Arshanskaya](#), [V M Sotnikov](#), [A G Rumyantsev](#)

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2015 AL 2019.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

FOLIO: _____

SEXO _____ EDAD _____

2.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____

TIPO DE HISTOLOGIA: _____

ESTADIFICACION _____

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

QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA: ESQUEMA _____ No. Ciclos _____

FUE TRASPLANTADO: SI () NO ()

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA O EL RESCATE: _____

Fecha 1era recaída: Zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 2da recaída: Zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

Fecha 3era recaída: Zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

TIPO DE TRATAMIENTO RADIOTERAPIA:

A) SI

B) NO

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

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN:

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

C) ALTA POR: 1) Por curación 2) egreso por edad.

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

Sobrevida global (fecha del diagnóstico---fecha del último control) _____

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnóstico-----fecha recaídas) _____