



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA**

**SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

**REGISTRO R 2014-3502-106**

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CMN LA RAZA  
DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

**T E S I S   D E   P O S G R A D O**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:**

**ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA**

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

**DRA. ELVIRA APARICIO CRUZ\***

**INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**INVESTIGADORES ASOCIADOS**

**DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX**

**DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEVEER**

**México, Distrito Federal a 31 de Julio del 2014.**

**\*Residente de 2do. Año de Oncología Pediátrica del HG CMN La Raza.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por guiarme al lugar correcto y el momento correcto.

A los niños por ser fuente de inspiración en esta locura.

A mi familia; Jorge, María, Erika, Jessica y Fátima, por siempre estar conmigo en cada instante a pesar de mis ausencias.

A mis amigos y amigas que siempre me han apoyado; Jazmín, Suemy, Leydi, Mariana, y Sr Carlos Hernández.

A la Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre, y al Dr. Miguel Ángel Villasis Keveer por su profesionalismo y empeño en el desarrollo de ésta Tesis.

A mis maestros y a todas aquellas personas que han contribuido con mi formación.

## **IDENTIFICACION DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

#### **Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

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

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

#### **Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix**

Enc. de la División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

#### **Dra. Elvira Aparicio Cruz**

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

E-mail: 3108elvisaparicio@gmail.com

Teléfono: 5540904276

#### **Dra. Ana Berenice Aguilar Román**

Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN La Raza

E- mail:

Teléfono: 55 39 77 92 02

#### **Dr. Miguel Angel Villasis Keever**

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail:miguel\_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32





**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 16/07/2014

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

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

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 2002 AL 2012**

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

|                         |
|-------------------------|
| <b>Núm. de Registro</b> |
| <b>R-2014-3502-113</b>  |

ATENTAMENTE

  
**DR. (A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
HOJA DE FIRMAS**

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD  
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"**

---

**DRA SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX  
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRIA ENC. DE LA DIVISION DE PEDIATRIA  
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"**

---

**DRA SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE  
MEDICO ONCOLOGO PEDIATRIA ENC. JEFATURA DE ONCOLOGIA  
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"**

---

DRA ELVIRA APARICIO CRUZ  
MEDICO RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE PEDIATRIA  
DEL HG "DR GUADENCIO GONZALEZ GARZA" U.M.A.E. "LA RAZA"

---

DR MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER  
INVESTIGADOR TITULAR A UNIDAD DE INVESTIGACION DE EPIDEMIOLOGIA CLINICA CMNSXXI



## **INDICE**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| INDICE                     | 7  |
| RESUMEN                    | 8  |
| ANTECEDENTES               | 9  |
| JUSTIFICACION              | 30 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 31 |
| HIPOTESIS GENERAL          | 31 |
| HIPOTESIS ESPECÍFICAS      | 31 |
| OBJETIVO GENERAL           | 31 |
| OBJETIVOS ESPECÍFICOS      | 31 |
| MATERIAL Y MÉTODOS         | 32 |
| DESCRIPCION DEL ESTUDIO    | 32 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO       | 33 |
| RECURSOS                   | 33 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS     | 33 |
| RESULTADOS                 | 33 |
| DISCUSIÓN                  | 39 |
| BIBLIOGRAFIA               | 40 |
| ANEXOS                     | 47 |

## **RESUMEN**

### **SOBREVIDA DE NIÑOS CON ENFERMEDAD DE HODGKIN EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

**Autores:** Susana Anaya-Aguirre, Sandra Alicia Sánchez Félix, Elvira Aparicio Cruz, José Marcos Félix-Castro, Ana Berenice Aguilar-Román, Miguel Angel Villasis-Keever.

#### **Introducción:**

El Linfoma de Hodgkin es un proceso maligno del sistema reticuloendotelial, de linaje B, que se caracteriza por la clonalidad de la célula tumoral ya sea la típica célula de Red-Steinberg o la célula Histiocítica y Linfocítica, las cuales se encuentran inmersas en células de tipo reactivo inflamatorio (1,2, 3,15) ). 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 (2)

#### **Objetivo:**

Se determinó la sobrevida global (SG) y la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

#### **Material y métodos:**

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los 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 2002 al 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con Enfermedad de Hodgkin documentándose edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

*Análisis estadístico.* El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se comparó si había significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hubo algún factor que determinara mayor supervivencia para este tipo de pacientes, o bien identificar cuáles fueron aquellos factores pronósticos que influyeron en la supervivencia para este tipo de pacientes.

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos, electrónicos y carnet de quimioterapia, de los niños ingresados con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2002 al 2012; las variables consideradas fueron: Edad, sexo, localización de la enfermedad, presencia o no de metástasis, histología, tipo de quimioterapia empleada.

Los pacientes fueron estudiados con ultrasonido doppler cervical, abdominal, así como también, tomografía de cuello, tórax y abdomen, serie ósea metastásica, gammagrama con galio 67, aspirado de médula ósea, biopsia de hueso y gammagrama óseo con tecnecio 99. Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa; urea, creatinina, examen de orina, química sanguínea, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica.

Fueron 85 pacientes (10.5 años); 60 hombres y 25 mujeres, 7. Se obtuvieron los siguientes datos en cuanto a estadificación en EI: 32 pacientes, en EII: 32 pacientes, en EIII: 14 pacientes y en EIV: 7 pacientes. La variedad histológica fue; Esclerosis Nodular 63 pacientes, Celularidad Mixta 18 pacientes, Depleción linfocitaria 1, predominio linfocítico nodular 3 pacientes. Por grupo de riesgo; bajo riesgo 37 pacientes, riesgo intermedio 34 pacientes, y riesgo alto 14 pacientes. El esquema de quimioterapia empleado de primera línea para los 85 pacientes fue AVBD, de los cuales 11 tuvieron enfermedad persistente por lo que se les otorgó una segunda línea con BEACOPP y de estos 11 pacientes 2 tuvieron respuesta parcial por lo que se les otorgó una tercera línea con DECAL y trasplante de progenitores hematopoyéticos. En cuanto a la radioterapia ésta solo se otorgó a 70 pacientes, con dosis de 15 a 25 Gys y máximo de 40 Gys. La supervivencia global a 6 años de los 85 pacientes fue de 96.5%. La supervivencia global por estadio fue; en EI=100%, para el EII=100%, para el EIII=93.8%, y para el EIV=92.9%. La supervivencia libre de enfermedad fue del 88.23%.

## **ANTECEDENTES**

### **DEFINICIÓN.**

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 (1, 2,3).

Considerada como una enfermedad maligna desde 1960. Fue descrita por primera vez por Thomas Hodgkin en 1832, atribuyéndose en ese entonces la sintomatología a un proceso inflamatorio, en su trabajo titulado “Sobre la insuficiencia mórbida de los ganglios absorbentes y el bazo”. Sin embargo éstas observaciones habían quedado en el olvido hasta 1856 en el que Sir Samuel Wilks retomó el trabajo de Hodgkin en su libro “Casos de crecimiento de los ganglios linfáticos o enfermedad de Hodgkin, recuento histórico de la enfermedad de Hodgkin”, en la cual añade a la descripción original la invasión frecuente del hígado, riñones y pulmones. Separando la entidad clínica de las leucemias (1, 2, 3, 4, 5).

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

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

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

Fox en 1926 agregó a la definición que ésta sólo se presentaba en pacientes jóvenes (1, 4, 5).

Finalmente se llega a la definición actual de la enfermedad de Hodgkin-Paltauf-Sternberg, describiéndose como una inflamación crónica proliferante granulomatosa específica desarrollada a partir del sistema reticular y predominantemente localizado en los ganglios

linfáticos, bazo, y médula ósea, así como de cualquiera de los elementos reticuloendoteliales (4,5).

Fue en la primera mitad del siglo XX que los linfomas malignos fueron divididos en dos grandes grupos, debido al descubrimiento de la célula de Reed Sternberg como definitoria de Linfoma de Hodgkin. Desde entonces se establecen los dos grandes grupos cada uno con sus características distintivas; Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin (4,5).

Los linfomas de Hodgkin se clasifican desde 1965 según lo propuesto por Lukes y Bulter en varios subtipos histológicos; esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción de linfocitos, y predominio linfocitario (5,6)

La primera clasificación fue dada por Jackson y Arker en 1944, designando tres subtipos; paragranuloma, granuloma y sarcoma, posteriormente fueron seis categorías, y finalmente Rye modifico a cuatro subcategorías; predominio linfocitario, esclerosis nodular, depleción linfocitaria y celularidad mixta. En 1971 se estableció la estadificación en cuatro categorías con y sin síntomas B; A, B, respectivamente, con o sin involucro de órganos extranodales (E), y diversos estadios clínicos y patológicos (4,6).

La clasificación anatómica hace referencia a si el tumor era localizado o diseminado, realizándose las primeras referencias en 1966, posteriormente se adoptó la clasificación llevada a cabo en Ann Arbor en 1971, la cual marco el valor de la planificación terapéutica y pronóstico de ésta enfermedad (2, 4, 5).

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

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

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Existen diferencias geográficas en la presentación del Linfoma de Hodgkin, con una alta incidencia en el Norte de América y Europa (2). 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 (2)

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

Esto es consecuencia principalmente de la variedad Celularidad Mixta la cual decrece con la edad, pero es muy frecuente a edades tempranas (10)

De acuerdo a la clasificación de la OMS este se subdivide de acuerdo a la presencia de las células Reed Stenberg en Linfoma de Hodgkin clásico y en Linfoma Hodgkin inmunofenotipo poco usual o linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular si las células Linfocíticas e Histiocíticas estaban presentes (1,2, 3, 5).

El Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico nodular se llega a presentar del 10-15% de los casos y el Linfoma de Hodgkin variedad clásica comprendiendo del 85-90% de los Linfomas Hodgkin (5, 11).

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

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

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

En México se reporta una incidencia de 3238 casos de cáncer en menores de 15 años en el periodo comprendido del 2007 al 2014, del cual los linfomas representan el 10.8% del total de las neoplasias por 1 000 000 de niños/año. En México se describe un patrón similar al estadounidense respecto a los Linfomas de los cuales el Linfoma de Hodgkin ocupa el 4.6% del total de éstos. Con un predominio en sexo masculino que femenino a

razón de 2.4:1, observándose una tasa mayor en el grupo atareó de 10-14 años y ningún caso reportado en menores de 1 año, coincidiendo con lo reportado en la literatura (14).

## **BIOLOGIA MOLECULAR Y PATOLOGIA**

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 (1,2, 3,15)

La célula Reed de Sternberg deriva del centro germinal de las células B, las cuales sufrieron una mutación en la inmunoglobulina V, la cual le confiere la propiedad de sobrevivir a la apoptosis (15).

La desregulación en la clonalidad es secundaria a los cambios en la cadena pesada y ligera de la inmunoglobulina de cadena variable; IgV (3,15)

El Linfoma de Hodgkin variedad clásica debe su microambiente a las citocinas liberadas por las células de Reed-Stemberg (HRS), contribuyendo a su vez a que las células malignas evadan la respuesta inmune (3,15).

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

En el Linfoma de Hodgkin clásico las células tumorales de Red y Stemberg (HRS), son también células B del centro germinal pero que han sufrido mutaciones adicionales en el rearrreglo de la inmunoglobulina común variable. Se sugiere que la célula HRS tiene su origen en la célula del centro germinal- B preapoptótica la cual escapa de la apoptosis por varios mecanismos entre ellos la activación de la vía NF-kB, o activación de la NOTCH-1, así como de la función aberrante del STAT 3, 5 y 6, asimismo de otros factores de transcripción como el AP-1. En estas células tumorales se ha asilado sobreexpresión del CD30 lo que implica que ésta juega un papel importante en la patogénesis. Existe una regulación a la baja de CD19, CD20, CD79a Oct2, BOB 1 y PU1, con una expresión marcada de PAX-5/BSAP (2,3, 15).

Las células HRS expresan el CMH clase II el cual se asocia a una variedad de péptidos (CLIP) moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígenos que se encuentran involucradas en la macropinocitosis, las cuales se encuentran sobre expresadas en la Enfermedad de Hodgkin (2, 3, 15).

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

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

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

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

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



El VEB se ha asociado con el desarrollo de Linfoma de Hodgkin ya que secuencias de DNA viral han sido aislados en las células Red-Stenberg en porcentajes que van del 24-40% hasta un 90-95% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (19, 20).

Así también el genoma del VEB ha sido aislado en secuencias genéticas de las células de Red-Stenberg hasta en el 100% en el subtipo depleción linfocitaria, mientras que se ha aislado hasta en el 75% en el Linfoma de Hodgkin clásico variedad Celularidad Mixta, y del 40-45% en la variedad Esclerosis Nodular (2).

El virus de Epstein Barr, induce o contribuye a la oncogénesis y formación del Linfoma a través de la expresión de ciertos genes tales como los EBERS los cuales son responsables de promover el fenotipo maligno de los linfocitos, además de conferir resistencia a la apoptosis (19,20). Induce traslocaciones recíprocas de los cromosoma 8, en el cual se encuentra el c-myc y los cromosomas 14 y 2. El virus de Epstein Barr induce una respuesta inmune que hace que las células de carácter inflamatorio se presenten en el estroma en el cual está inmerso las células Linfocíticas e Histiocíticas y las células de Langerhans. Aquellos pacientes con infección demostrada a VEB exhiben alta celularidad CD14+ y CD163+. La expresión alta de CD163+ se asocia a mal pronóstico en aquellos Linfomas de Hodgkin con serología negativa para VEB ya que se asocia a progresión, contrario a lo demostrado en población adulta (21).

## **CITOGENETICA**

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

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

El Linfoma de Hodgkin clásico expresa CD30+, CD20 $\pm$ , CD79a $\pm$ , mientras que el Linfoma poco usual o Linfoma de Hodgkin de predominio Linfocítico Nodular expresa, cadena J, CD20+ y CD79a (2,4).

|                   | CD15 | CD30 | CD45 | CD20 | CD79a | Pax5 |
|-------------------|------|------|------|------|-------|------|
| <b>LH Clásico</b> | +/-  | +    | -    | -/+  | -/+   | +    |
| <b>NLPHL</b>      | -    | -    | +    | +    | +     | +    |

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

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

El factor de transcripción hélix-loop-helix E12 y E47, se expresa fuertemente en las HRS, existen además dos factores de expresión ID2 y ABF1. Otro factor que se expresa es Pax5.

Notch 1 expresa la regulación a la baja se une a Pax5. Recientemente el factor de transcripción STAT5 ha sido implicado en la reprogramación de las células (15).

## CUADRO CLINICO

Los pacientes con Linfoma de Hodgkin generalmente se presentan con adenopatías superficiales en más del 90% de los casos, generalmente debutan con un cuadro de infección de vías aéreas superiores el cual no cede con la administración de antibióticos. Habitualmente la adenopatía es cervical (60%). En algunos pacientes puede haber involucro mediastinal definido como una masa mayor a 10cm del diámetro máximo torácico, o una masa torácica con radio >0.33 o más de un tercio del diámetro interno transversal del tórax a nivel de T5-6 (25%), generalmente éstos presentan datos de afección respiratoria (10%), puede haber esplenomegalia (25%). (1) Los otros síntomas y signos están en relación al sitio de afección, generalmente pueden presentar signos de afección sistémica como fiebre (inexplicable de más de 38°C por más de 3 días), pérdida de peso (pérdida ponderal del 10% del peso basal en 6 meses previos al diagnóstico), y sudoración nocturna profusa (sudoración que suele empapar la ropa y sábanas del paciente); llamados síntomas B (20%), en ocasiones se reporta prurito (15%), el cual no necesariamente está asociado a diseminación de la enfermedad (22).

El involucro óseo se encuentra presente en el 2% de todos los casos de los cuales la peor complicación es la afección vertebral con colapso vertebral o extensión del tumor a la epidural (1).

La afección a Médula ósea se reporta en el 5% de todos los casos, generalmente se aprecia anemia, leucopenia o trombocitopenia, siendo indicativo de toma de biopsia ósea múltiple ya que el LH tiende a hacer un involucro focal en la médula ósea (1).

### **ABORDAJE DIAGNOSTICO:**

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

En el linfoma de Hodgkin: generalmente se observan células Reed Sternberg inmersas en un infiltrado de células inflamatorias normales usualmente linfocitos (1, 2, 5).

La biopsia ganglionar puede ser realizada por aspiración con aguja fina pero podría no ser concluyente por lo que se prefiere biopsia excisional (1, 2, 5).

### **ESTADIFICACIÓN:**

La estadificación de los Linfomas se basa en el consenso realizado en Ann Arbor en 1971, con las modificaciones realizadas en Costwold en 1989 (23).

| <b>Etapa</b> | <b>Definición</b>   |
|--------------|---|
| <b>I.</b>    | Involucra una sola región o un solo ganglio linfático (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE).  |
| <b>II.</b>   | Involucra 2 o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (II) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático y uno o más regiones de ganglios linfáticos del mismo lado del diafragma (IIE). |
| <b>III.</b>  | Involucra regiones de ganglios linfáticos de ambos lados del diafragma (III), lo cual puede acompañarse de afectación a bazo (IIIa) o afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIb) o ambos (IIIc).            |
| <b>IV.</b>   | Afectación diseminada o difusa de uno o más órganos extralinfáticos o tejidos con o sin afectación de ganglios linfáticos asociada.   |

Tabla 2. Etapas Linfoma de Hodgkin

Para realizar una adecuada estadificación es necesario realizar estudios de imagen y poder establecer todos los sitios anatómicos afectados, para lo cual nos podemos valer de la tomografía de cuello cráneo tórax abdomen y pelvis. Adicionalmente si se sospecha de afección ósea se podrá realizar en gammagrama óseo o MRI (1, 2, 4, 5).

Algo que ha venido revolucionando la estadificación es el PET-CT el cual es más sensible y específico que la tomografía convencional, nos ayuda a detectar los sitios extranodales afectados y así poder planear la radioterapia, tal como lo demuestra el meta análisis realizado por Cheng y cols. El PET-CT es una herramienta específica y sensible para estadificación inicial y seguimiento de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin (24, 25).

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

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

## **DIANOSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial se debe realizar dentro de los proceso malignos con el Linfoma no Hodgkin Linfoblástico, en especial el Linfoma Anaplasico de células B principalmente por la presentación clínica, sin embrago la evolución del Linfoma no Hodgkin es más rápida en comparación con el linfoma de Hodgkin, aunado a que los primeros suelen acompañarse de DHL elevada y ácido úrico elevado al momento del diagnóstico (1,2).

Dentro de otras neoplasias se debe realizar el diagnóstico diferencial con sarcoma de tejidos blandos, tumor de células germinales, carcinoma nasofaríngeo. Y como diagnóstico diferencial de padecimientos no neoplásicos se deberá descartar principalmente procesos infecciosos; Infección por VEB, micobacterias atípicas, Histoplasmosis y toxoplasmosis (1,2).

## **FACTORES PRONOSTICOS:**

La clasificación internacional de puntaje pronóstico fue desarrollada para definir los factores de alto riesgo en linfomas principalmente para la población adulta. Se desarrollo por Hasenclever & Diehl en 1998 para valorar si se podía ofrecer mayor beneficio con la intensificación del tratamiento estándar. La cual estaba constituida por 7 factores pronósticos asociados a alto riesgo; albumina sérica <40g/l, hemoglobina <105g/l,

masculino, edad >45, estadio IV de la enfermedad, leucocitosis >15 000 y linfopenia < 0.6x10<sup>9</sup>/l y o menos de 8% del total de los leucocitos, y posteriormente se estudiaron otros factores , más recientemente el Children’s Oncology Group (COG), en el 2011. El COG tomo en cuenta factores tales como el estadio al diagnóstico, la presencia de fiebre, masa mediastinal, y niveles bajos de albúmina sérica así como la respuesta temprana valorada por tomografía (28). La definición de masa mediastinal para el COG es un gran tumor de más de 1/3 del diámetro del tórax, o en la presentación nodal hilar que abarque el diámetro máximo del mediastino o tumor grande extramediastinal; conglomerado mediastinal de más de 6 cm en el plano axial y en el área nodal, nódulos microscópicos esplénicos definidos como defectos esplénicos detectados por MR, CT, PET. Así también la definición de síntomas B varía de acuerdo a la referencia el COG: a) Pérdida inexplicable de peso de >10% del peso basal en 6 meses, b) fiebre recurrente intermitente de >38°C en un mes previo al diagnóstico o c) sudoración profusa nocturna (1,8, 28).

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

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

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

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

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

|                    | <u>Respondedores rápidos</u>                      | <u>Respondedores lentos</u>      | <u>Respuesta completa</u>                               | <u>Respuesta parcial</u>                        |
|--------------------|---|----------------------------------|---|---|
| <b>Bajo riesgo</b> | PET negativo después de un ciclo de quimioterapia | PET positivo después de un ciclo | PET negativo y $\geq$ 80% de reducción en SPPD por CT y | PET negativo o <80% y >50% de reducción en SPPD |

|                          | quimioterapia  | PET negativo   | por CT  |
|--------------------------|--|--|---|
|                          |  | después de cuatro ciclos de quimioterapia                                |   |
| <b>Riesgo intermedio</b> | ≥60% de reducción comprobado por CT después de dos ciclos de quimioterapia | < 60% de reducción en SPPD por CT después de dos ciclos de quimioterapia | ≥80% reducción por SPPD con CT y PET negativo después de cuatro ciclos de quimioterapia |
| <b>Riesgo alto</b>       | PET negativo y sin afección micronodular esplénico por CT                  | PET positivo, o lesiones macronodulares esplénicas en CT                 | PET positivo y sin visualizarse nódulos macronodulares o macronodulares por CT          |

**Tabla3. Clasificación de riesgo como factor pronóstico de acuerdo a la respuesta a tratamiento evaluada por CT, y PET según COG**

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

Tal y como se describe el hallazgo de las células de Reed Sternberg típicamente comprende el 1% de las células las cuales están rodeadas por células reactivas inflamatorias y el hallazgo del receptor JAK-STAT , receptor de Tirocin kinasa y el factor nuclear NF-kB pueden ser expresados por éstas células (32, 33). Lo que podría ser de ayuda para valorar la respuesta a tratamiento y carga tumoral, aunado al marcaje de las sustancias que dichas células producen para mantenerse muy reactivas. Sin embargo el uso de estos biomarcadores está muy limitado para los Linfomas de Hodgkin en edad pediátrica (34).

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

Los niveles séricos de la quimiocina TARC, CCL17 se ha asociado con la enfermedad activa, por lo que el descenso de los niveles séricos de ésta se correlaciona con la respuesta al tratamiento, sin embargo éste no se correlacionó en todos los estudios (37).

Recientemente el CCG AHOD0031 da un tratamiento estándar de 4 ciclos de doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona y ciclofosfamida, seguido de

radioterapia, con base a si son respondedores rápidos a dos ciclos de quimioterapia, se establece el riesgo. Para aquellos que muestran una respuesta adecuada a dos ciclos de quimioterapia, documentado por PET-FDG o Gamagrama con Galio después de 4 ciclos de quimioterapia no reciben RT, mientras que los respondedores lentos si son candidatos a la misma, no encontrando una significancia relevante entre cada grupo para la SLE (30).

## **TRATAMIENTO**

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

### **Quimioterapia:**

Uno de los primeros esquemas en mostrar efectividad es el llamado protocolo de Stanford los cuales propusieron el esquema AVBD (Adriamicina, Vinblastina, Bleomicina y Dacarbacina), posteriormente sugirieron propuestas para disminuir el campo de exposición a la radiación, y la dosis de radiación. Reportándose una sobrevida actual con este esquema es del 85-90% a 10 años del tratamiento (38).

Se han desarrollado otros esquemas con modificaciones del AVBD, uno de ellos es el COP-AVBD el cual consta de Ciclofosfamida a 500mg/m<sup>2</sup>/día, días 1 y 8, vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup>/día, los días 1 y 8, prednisona 40mg/m<sup>2</sup>/día vía oral por 14 días (COP), adriamicina 25mg/m<sup>2</sup>/día días 1 y 15, bleomicina 10U/m<sup>2</sup>/día IV, vinblastina 6mg/m<sup>2</sup>/día IV días 1 y 15, dacarbazina 375mg/m<sup>2</sup>/día IV los días 1 y 15 (ABVD), con un intervalo de 3 a 4 semanas (39).

Así las clínicas de Norteamérica tienen como estándar de tratamiento el ABVD por lapso de 6 ciclos sin radioterapia adyuvante. Mientras que Alemania utiliza para los Linfomas de Hodgkin de alto riesgo el BEACOPP, el cual en la población Alemana ha mostrado mejor efectividad que el COPP con un incremento de hasta el 11% en la sobrevida a 10 años. La radioterapia se utiliza para aquellos pacientes con masa mediastinal importante que no haya respondido a la quimioterapia. Y más recientemente la radioterapia se administra para aquellos con persistencia de enfermedad documentada por PET- FDG, aún posterior a terminar los ciclos planeados (40).

En la población pediátrica la radioterapia adyuvante es importante para el manejo integral en la población pediátrica para consolidar el tratamiento. En el estudio DAL-HAD-90 la SLE a 5 años para los pacientes de alto riesgo fue del 86%, únicamente con la quimioterapia convencional (41).

En el siguiente protocolo GPOH-HD-95 se adicionó la radioterapia como parte del tratamiento de los LH de riesgo alto e intermedio; obteniéndose una SLE del 90%, en comparación con el grupo que no la recibió que fue del 80%, y para los pacientes con riesgo intermedio mostro una mejoría en la SLE más no en la sobrevida global (42).

En el protocolo GPOH-HD-2002 la administración de la radioterapia en pacientes con riesgo alto mostro una SLE a 5 años del 87% y una sobrevida global del 95% (43).

Estudios realizados en la India apoyan el uso de radioterapia en aquellos pacientes con riesgo alto etapas III y IV de la Enfermedad de Hodgkin para el grupo que recibió radioterapia concomitante con quimioterapia se observó una SLE del 78% y una sobrevida global del 100%, mientras que el grupo que recibió solo quimioterapia la SLE fue del 59% (44,45)

El grupo de Stamford/ St Jude/ Dana Farber investigó el uso de vinblastina, doxorubicina, metrotexate, prednisona/ ciclofosfamida, vincristina, procarbacin, (VAMP/COP)y radioterapia para el grupo de alto riesgo , todos los pacientes recibieron al menos 6 ciclos de quimioterapia: 3 ciclos de VAMP alternado con tres ciclos de COP, para los pacientes con riesgo bajo se utilizo RT Dosis bajas de 25.5 a 15 Gy en respondedores completos, estimando una SLE a 5 años del 75.6% y una sobrevida global del 92.7% (46).

En contraste el estudio Rotterdam- HD 84 encontró buenas respuestas para los pacientes con estadios IIB, a IV con el uso únicamente de quimioterapia con el esquema EBVD/MOPP por 3-4 ciclos, con una SLR del 87% y SG del 91%, sin embargo este estudio no fue randomizado (46)

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



los de alto riesgo la SLE fue del 91%. En este estudio se observó que el subtipo histológico de linfoma influye en la respuesta de los grupos de Radioterapia y quimioterapia vs el grupo de solo quimioterapia, observándose que para el linfoma de Hodgkin de tipo esclerosis nodular se asocia a recaída cuando se da únicamente quimioterapia, en comparación con el Linfoma de Hodgkin variedad celularidad mixta y predominio linfocitario (38).

Otro régimen que se ha utilizado para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin es el ABVE-PC (Doxorrubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona y ciclofosfamida) administrado cada 3 semanas, con un total de 3 a 5 ciclos dependiendo de la respuesta, seguido de radioterapia hiperfraccionada. Este esquema mostro una SLE del 84% para los Linfomas de Hodgkin de riesgo alto y de 85% para los linfomas de Hodgkin de riesgo intermedio (47, 38).

El primer grupo Internacional para el Linfoma de Hodgkin Clásico en Niños y Adolescentes ha propuesto otras líneas de quimioterapia tratando de disminuir la toxicidad y efectos a largo plazo de la quimioterapia utilizando el esquema OEPA (Vincristina, etoposido, prednisona, doxorrubicina) y el COPDAC (Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazina ) y solo los pacientes con remisión completa recibieron radioterapia hiperfraccionada (48).

El GITIL (Grupo Italiano de Terapia Innovadora para el Linfoma de Hodgkin) está evaluando el escalar a BEACOPP para aquellos pacientes que a pesar de dos ciclos de ABVD no tengan una adecuada respuesta (48)

| Grupo de estudio  | Tamaño de muestra | Quimioterapia   | Radioterapia | SLE% | SG%          | Seguimiento en años |
|-------------------|-------------------|---|--------------|------|--------------|---------------------|
| <b>CCG-59704</b>  | 98                | 4BEACOPP+M<br>RER;2ABVD RER4<br>COPP/ABV SER:4<br>BEACOPP | 21Gy IFRT    | 94   | 97           | 6                   |
| <b>POG P94425</b> | 163               | 3 DBVE-PC±DBVE-PC   | 21Gy IFRT    | 85   | No Reportada | 5                   |
| <b>CCG-5942</b>   | 141               | COPP/ABV+CHOP+  | +21Gy IFRT   | 82   | 93           | 3                   |

| ARAC/VP-16                                  |     |                        |            |      |             |   |  |
|---|-----|------------------------|------------|------|-------------|---|--|
| <b>Stanford/St<br/>Jude/Dana<br/>Farber</b> | 159 | 3 VAMP/3COP            | 15-25.5 Gy | 75.8 | 92.7        | 5 | IFRT   |
| <b>GPOH HD-<br/>95</b>                      | 341 | 2 OPPA/OEPA+4COPP      | 20-35 Gy   | 83   | No Reportad | 3 | IFRT(No RT (Respuesta a completa a con Respuesta completa) Respuesta Parcial 79; Respuesta 91) |
| <b>GPOH HD-<br/>2002</b>                    | 239 | 2OPPA/OEPA+4COPA<br>DC | 19.8-35 Gy | 87   | 95          | 5 | IFRT   |

**Tabla 4. Comparación de los diferentes regímenes en LH Alto Riesgo. COPP, Ciclofosfamida, Vincristina, procarbazona; DBVE-PC, Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etoposido, prednisona, ciclofosfamida; CHOP, Ciclofosfamida, doxorubicina,; COPDAC; Ciclofosfamida, vincristina, prednisona, dacarbazona, IFRT Radioterapia delimitada.**

Ahora para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin estadios tempranos I y IIA, se han incursionado varios protocolos de tratamiento. Algunos protocolos únicamente utilizan radioterapia como terapia local. Debido a esto es necesario estadificar correctamente a los pacientes con ésta patología utilizando linfangiograma. El tratamiento administrado fue de 30-40Gy con involucro al área nodal involucrada y el primer relevo ganglionar, sin embargo ésta se asocia a riesgo de segundas neoplasias en el área irradiada (49).

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

El involucro de la masa mediastinal, la presencia de síntomas B, y la velocidad de sedimentación globular, así como la cuenta leucocitaria, y hemoglobina aunado a los niveles de albúmina sérica, han sido utilizados para clasificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo (50). Esto sobre todo ha sido incluido recientemente por el Children's Oncology Group; llamado Sistema de Puntaje Internacional Pediátrico para Linfomas de Hodgkin (CHIPS). Este sistema otorga un punto por cada uno de los siguientes factores: Estadio IV de la enfermedad, masa mediastinal, albúmina <3.5g/dL, y fiebre. Dicho

puntaje se incrementa de 0 a 4 correlacionándose con la Sobrevida Libre de Enfermedad (51).

El Children Oncology Group reafirma que el BEACOPP es un régimen efectivo para el tratamiento de niños y adolescentes con Linfoma de Hodgkin de alto Riesgo. Desde siempre se han implementado estrategias dosis-intensificación de acuerdo al estadio de la enfermedad, siendo éstas efectivas sin embargo mostrándose riesgo para toxicidad a largo plazo. Se ha observado que el uso de alcaloides posterior a recibir 6 ciclos, incrementa el riesgo de infertilidad de un 9.2% hasta 16.8% en hombres, mientras que para las mujeres se asocia a un 9.2% para padecer cáncer de mama (52,53).

Generalmente la quimioterapia que se ha utilizado para los estadios no avanzados y de manera inicial es el ABVD, sin embargo secundario a los efectos adversos observados con el uso de antraciclicos, el estudio piloto CCG-59704 ha estudiado la factibilidad de usar el BEACOPP de manera inicial teniendo en cuenta los factores de riesgo para los estadios IIB,IIIB o IV, y para los respondedores tempranos la intensidad de la quimioterapia se reducía en la consolidación minimizando el riesgo de toxicidades (53).

## **RADIOTERAPIA**

Desde 1995 el Children's Cancer Group evaluó la respuesta a dosis pequeñas de Radioterapia en los Linfomas, observando un incremento de la SLE si se administraba posterior a la quimioterapia. Hoy en día aproximadamente el 95% de los niños con Linfoma de Hodgkin ha recibido radioterapia, de los cuales más del 85% curso con enfermedad avanzada, pudiéndose observar efectos secundarios tales como neuropatía y cardiotoxicidad, por lo que se ha propuesto reducción de las dosis de Radioterapia (RT), e incluso se ha tratado de solo brindar RT a aquellos estadios avanzados de la Enfermedad de Hodgkin o aquellos que no hayan logrado una respuesta adecuada únicamente con la quimioterapia. Se han realizado estudios en los cuales se trata de minimizar los efectos secundarios de la radioterapia, principalmente con reducción del campo de irradiación así como de la dosis, los primeros estudios datan desde 1995 realizados por el Cancer Oncology Group (CCG), los cuales no fueron concluyentes (54).

Se retoma esta propuesta en el CCG 5942 en el cual se retoma la misma línea de seguimiento, se dividieron los pacientes en dos grupos; aquellos que recibieron de 4 a 6 ciclos con ciclofosfamida, vincristina y procarbazona, prednisona y doxorubicina, bleomicina y vinblastina y aquellos que ameritaron intensificación de la quimioterapia con

dosis altas de citarabina y etoposido. Aquellos pacientes con respuesta favorable fueron los que mostraron una reducción de más del 70% e la masa tumoral. Los pacientes con respuesta completa a la QT se subdividieron en dos grupos: los que recibieron dosis pequeñas de radioterapia y los que no recibieron radioterapia. Aquellos con respuesta parcial fueron candidatos a radioterapia a dosis bajas. Al igual que aquellos con respuesta parcial. La radioterapia se administró a la tercera semana de haberse concluido el ciclo de quimioterapia recibiendo dosis de 21Gy en once fracciones de 1.75Gy utilizando la técnica antero posterior y posteroanterior, aquellos pacientes con metástasis pulmonares recibieron dosis de 10.5 Gy a pulmón, y los pacientes que posterior a haber completado la quimioterapia, en cuyas metastectomías se reportaba viabilidad del tumor, se daba un Boost de 14Gy para un total de 35Gy.

Para el grupo que recibió QT y RT se observó una SLE de 89.7% a 10 años, y para el grupo que no recibió RT fue de 83.8% ( $p= 0.048$ ). La sobrevida global se situó para aquellos pacientes con Radioterapia y Quimioterapia a 10 años en 97.1% y para aquellos que no recibieron RT fue de 95.9% (30,55).

El estudio realizado por la Asociación Alemana de Oncología Pediátrica (GPO-HD 95), en el cual también se compararon dos grupos de pacientes, aquellos que recibieron RT y QT y aquellos que recibieron solo QT, se observó en aquellos pacientes con riesgo bajo que solo el 22% experimentó una remisión completa, y el 3% presento progresión de enfermedad aun con quimioterapia. Para aquellos con QT y RT se observó una respuesta completa hasta en el 75% de los pacientes. Para los pacientes con riesgo intermedio y riesgo alto; mostraron una alta incidencia de de recaída. Este grupo tomo como respuesta completa una reducción de más del 95% de la masa tumoral(56).

El subtipo histológico también influye en la respuesta terapéutica ya que los pacientes con Linfoma de Hodgkin subtipo Esclerosis Nodular presentaron un alto porcentaje de recaída si se trata únicamente con quimioterapia y no se otorga el beneficio de la radioterapia, en comparación con los pacientes con celularidad mixta, y predominio linfocitario. En los pacientes con celularidad mixta, o predominio linfocitario que fueron tratados únicamente con quimioterapia se mostró una SLE del 96% (56).

En general se ha observado que la combinación de radioterapia y quimioterapia si reduce el riesgo de recaída pero no brinda mayor beneficio en la SLE (30).

Los actuales protocolos de manejo están dirigidos a disminuir la intensidad de la quimioterapia de combinación y disminuir el campo de radiación y la dosis, sin que se modifiquen los resultados obtenidos con los esquemas estándares con la intención de minimizar los efectos adversos de la quimioterapia y/o radioterapia.

Así mismo varios estudios han reportado que el uso de radioterapia sola o en combinación con quimioterapia reportan una SLE similar a la reportada hasta el momento en la literatura global.

Efectos tardíos secundarios a radioterapia principalmente se ha asociado a infertilidad, cardiotoxicidad, y segundas neoplasias. Siendo las segundas neoplasias las que causan la muerte en los pacientes sobrevivientes a Linfoma de Hodgkin principalmente la leucemia, pudiéndose presentarse de 10 a 15 años posteriores a terminar la terapia (57).

Otras segundas neoplasias registradas, con el cáncer de tiroides, y de mama hasta 30 años posteriores a término de la quimioterapia.

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

En cuanto a la infertilidad esta es secundaria principalmente asociada a la radiación de órganos reproductores así como al uso de agentes alquilantes principalmente la ciclofosfamida (58).

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

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

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

con una respuesta posterior a estos ciclos se catalogaron como respondedores lentos (38).

Una respuesta temprana a la quimioterapia es un fuerte predictor para el seguimiento de los pacientes en edad adulta. Estudios han mostrado que una respuesta completa después de 1-3 ciclos de quimioterapia, usualmente dos ciclos, tienen un excelente pronóstico, y aquellos con algún residual tumoral generalmente tienen mal pronóstico. Para el seguimiento de éstos pacientes se recomienda el FDG-PET ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad; >90% respectivamente (59).

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

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

### **Trasplante de células madre hematopoyéticas.**

El trasplante de células hematopoyéticas está indicado para aquellos pacientes con enfermedad refractaria a tratamiento o en aquellos en los cuales la enfermedad se encuentre con progresión, comprendiendo alrededor del 20% de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin (60)

Es importante para que el trasplante de células hematopoyéticas tenga éxito la extensión del tumor se encuentre con menos de 10 cm, ya que un diámetro mayor a éste se asocia a falla del trasplante (61).

En el Reino Unido se ha utilizado el régimen de acondicionamiento denominado ESHAP (Etoposido, Metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino), logrando una respuesta de un 60-85%, sin embargo con considerable toxicidad (62,63).

Con la finalidad de disminuir la carga tumoral previo al trasplante de células hematopoyéticas de tipo autólogo se han desarrollado varios esquemas de quimioterapia, dentro de éstos se ha propuesto por Wadebra et-al, el uso de Busulfan (14mg/Kg), Etoposido (50-60mg/kg) y Ciclofosfamida (120mg/kg), reportándose una SLE de 48%  $\pm$  5% (64).

Otros regímenes propuestos con finalidad de trasplante autólogo es el GemCis (Gemcitabina, Cisplatino, y Dexametasona) logrando una SLE a 2 años del 88%. Con uso

de gemcitabina (1000mg/m<sup>2</sup> iv los días 1,8 y 15), cisplatino (75mg/m<sup>2</sup> IV el día 1), y dexametasona a 20mg una vez cada 24hrs del día 1-4 del día 28 de cada ciclo. El factor estimulante de granulocitos se administra en el día 9 de cada ciclo (65).

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

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

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

Se ha reportado el uso de nuevos agentes tales como la gemcitabina y la vinorelbina con otras drogas para el manejo de los Linfomas refractarios, pero generalmente el uso de dichas drogas se encuentra en fase II para la población pediátrica con una respuesta hasta del 68%- 76% CR/VGPR (66).

La bendamustina es un agente alcaloide la cual ha mostrado una respuesta del 50-58% y remisión completa del 22 al 33% de los pacientes. Se realizó un estudio en una cohorte de 13 pacientes de los cuales lograron realizarse un trasplante de células alogénicas hasta en el 75% de los casos (67). Recientemente se están desarrollando drogas de terapia blanco mediante el trasplante autólogo de células citotóxicas dirigidas contra el VEB, en aquellos pacientes que muestren positividad para VEB (67, 68).

Otras drogas dirigidas que se están desarrollando con el Brentuximab-vedotin un anticuerpo monoclonal anti CD30 conjugado con un potente factor antitubulina (68).

A sí también se han explorado otras opciones para el manejo del Linfoma de Hodgkin uno de ellos es el estudio realizado por Wadebra et-al 2006, en el cual utilizaron un régimen a base de altas dosis de Busulfan, etoposido, ciclofosfamida, seguidos de trasplante autólogo. En este grupo el seguimiento a 5 años reportó una SLE a 5 años fue de 48± 5%, y una sobrevida global a 5 años de 51± 5%. El tiempo de espera para el trasplante se asocia de manera directamente proporcional a la sobrevida y al éxito del trasplante, así como la masa mediastinal mayor de 10cm (64).

Estudios iniciales demuestran que el Busulfan a dosis de 16mg/kg y Ciclofosfamida a 120mg/mg (BuCy2) tiene una respuesta favorable sin embargo mostraron alta toxicidad hepática veno-oclusiva, incrementando la mortalidad (69).

En el 2009 surgió un grupo de pacientes tratados con Mecloretamina, reintroduciendo éste fármaco. Se administró Mecloretamina a dosis de 6mg/m<sup>2</sup>. La sobrevida libre de enfermedad registrada a 2 años fue del 75% para aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida y del 88% para aquellos que recibieron mecloretamida con una  $p=0.01$  (70). Otros regímenes recientemente estudiados es el ChIVPP; para el cual se compararon dos grupos; el control retrospectivo y el experimental prospectivo. Para el grupo de ChIVPP se administraron las siguientes drogas; clorambucilo a dosis de 6mg/m<sup>2</sup> vía oral del día 1-14, vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1 y 8, procarbazona 100mg/m<sup>2</sup> en el día 1-14, llamado régimen ChIVPP, administrado cada 28 días, con un total de cursos administrados de 6 a 10, dependiendo del tiempo en el cual se alcanzara la remisión, aquellos con masa mediastinal recibieron RT como consolidación a mediastino a dosis de 20-35Gy a 6 semanas posterior a haber terminado la quimioterapia un paciente recibió el régimen VEEP. Llegando a reportar una Sobrevida libre de enfermedad del 86 y 100% y una sobrevida global a 10 años del 97% (95% CL 78-100%), para estadios I y II, y para los estadios III y IV del 89% (95% CL 75-95%), (71).

## **TERAPIA BLANCO**

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

Este se encuentra en fase II d (72). Otra terapia blanco que puede ser de utilidad es la HDAC que es la histona de acetilasa que se utiliza para los pacientes con Linfoma de Hodgkin de alto riesgo, este inhibe al mTOR (73).

Otro es el Lenadidomine el cual induce la muerte de los linfocitos B malignos pero aun s encuentra en fase I en niños (74).

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



## **JUSTIFICACION**

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar 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 importante haber determinado la sobrevida obtenida en pacientes con Enfermedad de Hodgkin durante el periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de haber analizado si los tratamientos por estadio han funcionado, así como ver los diversos cambios que han tenido estos tratamiento de acuerdo a las guías internacionales y cuales han 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. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos etarios, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, 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.

Con Intervalo Libre de Enfermedad, de Eventos, o simplemente ILE, nos referimos al espacio de tiempo que media entre la erradicación clínica de un tumor por cualquier método terapéutico y su reaparición. Este, igual que la sobrevida puede medirse de forma global o en relación con los parámetros señalados. 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 necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con Enfermedad de Hodgkin con diversas tratamientos de quimioterapia recibidos con la finalidad de evaluar cuál de ellos es el que otorga más SG y SLE en este tipo de pacientes de acuerdo al estadio y/o grupo de riesgo.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál es 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**

El uso de drogas del esquema AVBD es el que más sobrevida ha ofrecido en los Estadios I y II, de la Enfermedad de Hodgkin.

## **OBJETIVO GENERAL**

Se determino la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2002 al 2012.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Se determino la Sobrevida Global de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin

Se estableció la Sobrevida Libre de Enfermedad de pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin.

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Lugar donde se desarrolló el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) del periodo comprendido del mes de julio y agosto del 2014.

**Diseño de estudio:** Estudio descriptivo retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin que recibieron tratamiento en esta unidad durante los años 2002 al 2012.

### **Criterios de selección**

**a) Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

**b) Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

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

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los 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 2002 al 2012 se les realizo revisión de los expedientes

clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con Enfermedad de Hodgkin incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad de estos pacientes, en el servicio de oncología pediátrica en el periodo del 2002 al 2012.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

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

### **ASPECTOS ETICOS**

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implicó una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se determinó la SG y SLE de niños con Enfermedad de Hodgkin y se comparó cual tipo de tratamiento citotóxico ofreció más SG y SLE.

### **FACTIBILIDAD**

RECURSOS HUMANOS:

Pacientes pediátricos con cáncer (Enfermedad de Hodgkin) que recibieron tratamiento citotóxico en CMN la Raza en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

RECURSOS MATERIALES:

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

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

### **MATERIAL Y METODOS**

La muestra se obtuvo a través de una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos, electrónicos y carnet de quimioterapia, de los niños ingresados con el diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin en el periodo comprendido del 2002 al 2012; las variables consideradas fueron: Edad, sexo, localización de la enfermedad, presencia o no de metástasis, histología, tipo de quimioterapia empleada.

Los pacientes fueron estudiados con ultrasonido doppler cervical, abdominal, así como también, tomografía de cuello, tórax y abdomen, serie ósea metastasica, gamagrama con galio 67, aspirado de medula ósea, biopsia de hueso y gamagrama oseo con tecnesio 99. Dentro de los exámenes de laboratorio se incluyeron biometría hemática completa; urea, creatinina, examen de orina, depuración de creatinina en 24 hrs, pruebas de función hepática, deshidrogenasa láctica.

## RESULTADOS

Fueron 85 pacientes, la edad media de presentación de la enfermedad fue de 129 meses (10.75 años) fueron 60 hombres y mujeres 25 (Figura 1). De los cuales 7 pacientes se encontraban en estadio I, 32 pacientes en estadio II, 32 pacientes en estadio III y 14 pacientes en estadio IV (Figura 2). La estirpe histológica de los pacientes fue: Esclerosis nodular 63 pacientes, Celularidad mixta 18 pacientes, Depleción linfocitaria un paciente, Predominio linfocitico nodular 3 pacientes.

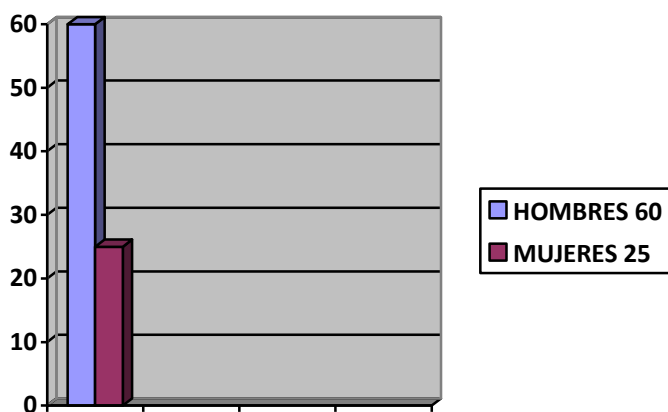


Figura 1. Distribución por sexo de pacientes con Enfermedad de Hodgkin en el periodo 2002-2012 en CMN La Raza.

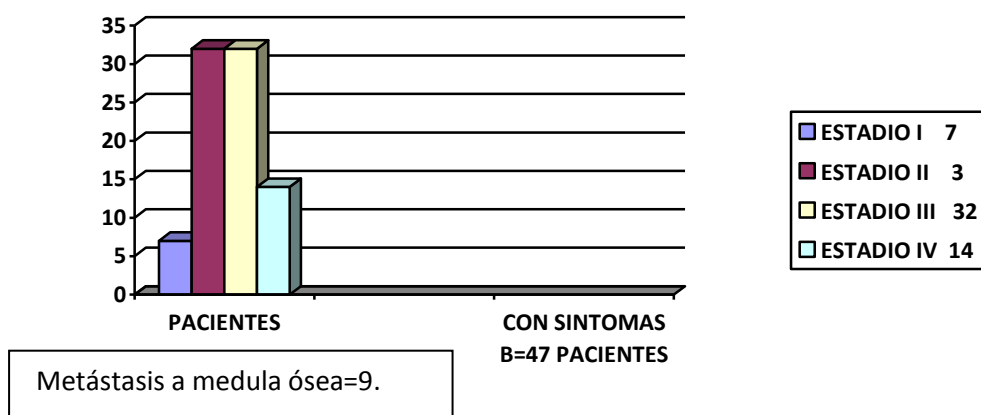


Figura 2. Estadificación de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

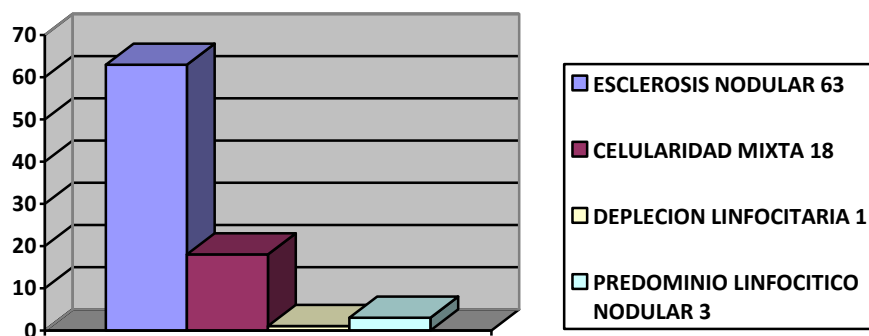


Figura 3. Estipe Histológica de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

Los pacientes fueron clasificados en grupos de riesgo; bajo, intermedio y alto. De los 85 pacientes 37 fueron catalogados como de bajo riesgo, 34 como de riesgo intermedio y 14 de riesgo alto.



Figura 4. Grupos de riesgo de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

## Quimioterapia

Al confirmar el diagnóstico histopatológico por biopsia ganglionar los pacientes, recibieron quimioterapia consistente en AVBD (Adriamicina 25mg/m<sup>2</sup>, Bleomicina 10mg/m<sup>2</sup>, Vinblastina 6mg/m<sup>2</sup> y Dacarbacina 375mg/m<sup>2</sup>) como esquema de primera línea, BEACOPP (Bleomicina 10UI/m<sup>2</sup> día 1, Etoposido 100mg/m<sup>2</sup> día 1,2,3, Adriamicina 50mg/m<sup>2</sup> día 1, Ciclofosfamida 1800mg/m<sup>2</sup> día 1, Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> día 1, prednisona 40mg/m<sup>2</sup>/día 1-14, Procarbazona ) como esquema de segunda línea, DECAL (Dexametasona 10mg/m<sup>2</sup> a la hora 0, 12, 24, y 36hrs, etoposido 100mg/m<sup>2</sup>, CDDP 90mg/m<sup>2</sup>, ARAC 3000mg/m<sup>2</sup> a la hora 0,12,24,y 36, L-Asparaginasa 25000 UI/m<sup>2</sup> a la hora 39) como tercera línea pre-acondicionamiento previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes recibieron radioterapia a dosis de 15 a 25 Gys, en algunos casos hasta 40 Gys.

La quimioterapia empleada de primera línea fue ABVD en 85 pacientes, BEACOPP en 11 pacientes como quimioterapia de segunda línea, DECAL en 2 pacientes previo a su trasplante de progenitores hematopoyéticos. (Figura 5).

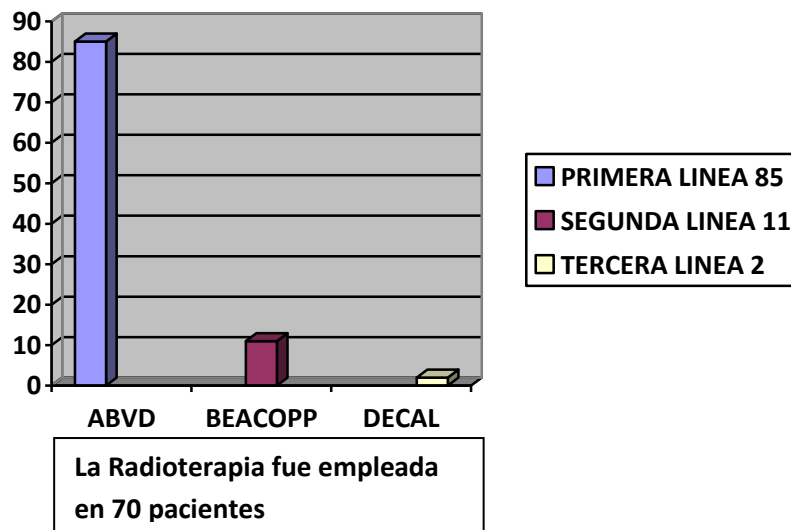


Figura 5. Esquema de quimioterapia de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

La supervivencia global a 6 años de los 85 pacientes analizados fue del 96.5%, con el tiempo promedio de supervivencia de 6.9 años, IC 95%=6.6.-7.2 años. La supervivencia por estadio fue: En estadio I del 100%, en estadio II 100%, En estadio III 93.8%, En estadio IV 92.9%. (Tabla 1).

**Supervivencia global** a 6 años: 96.5% (N = 85)

Tiempo promedio de supervivencia: 6.9 años, IC95% = 6.6 – 7.2 años

**Por estadio: P = 0.44**

| ESTADIO | N  | %    | Número fallecimientos |
|---------|----|------|-----------------------|
| I       | 7  | 100  | 0                     |
| II      | 32 | 100  | 0                     |
| III     | 32 | 93.8 | 2                     |
| IV      | 14 | 92.9 | 1                     |

Tabla 5. Supervivencia Global a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

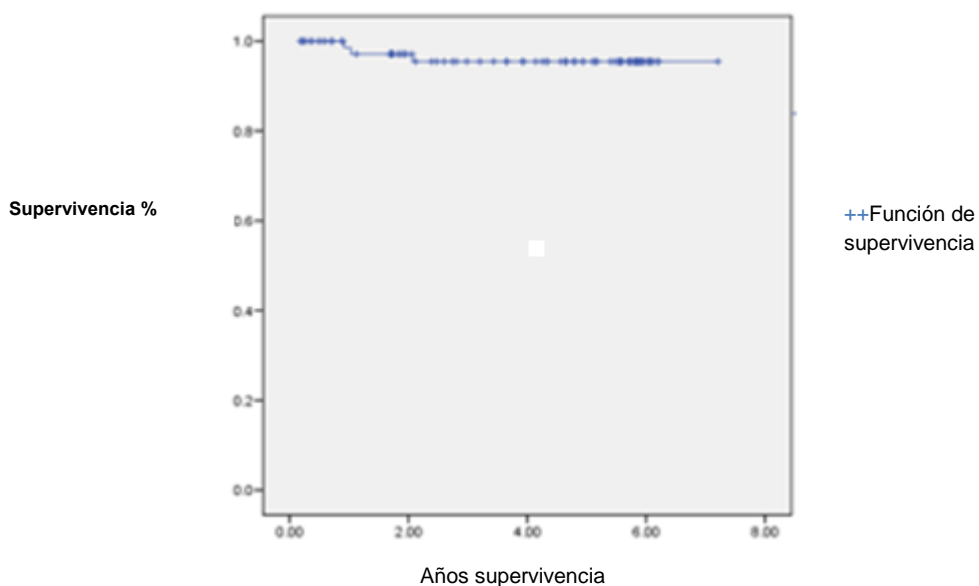


Figura6. Sobrevida Global a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

La sobrevida libre de enfermedad, desde el inicio de la vigilancia hasta el momento actual fueron 75 niños vivos sin tratamiento, tiempo promedio de supervivencia: 3.9 años, IC 95%=3.3-4.4 años.

**Supervivencia libre de enfermedad (desde inicio vigilancia hasta momento actual=:**

**N = 75 niños vivos sin tratamiento (SLE 88.23%).**

Tiempo promedio de supervivencia: 3.9 años, IC95% = 3.5 – 4.4 años

| ESTADIO | N  | PROMEDIO<br>(años) | INTERVALO CONFIANZA<br>95%<br>(años) |
|---------|----|--------------------|--------------------------------------|
| I       | 7  | 3.1                | 1.6 – 4.6                            |
| II      | 31 | 3.7                | 3.0 – 4.4                            |
| III     | 26 | 4.1                | 3.3 – 5.0                            |
| IV      | 11 | 4.6                | 3.7 – 5.4                            |

Tabla6. Sobrevida libre de enfermedad por estadio de enfermedad a 6 años en pacientes con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

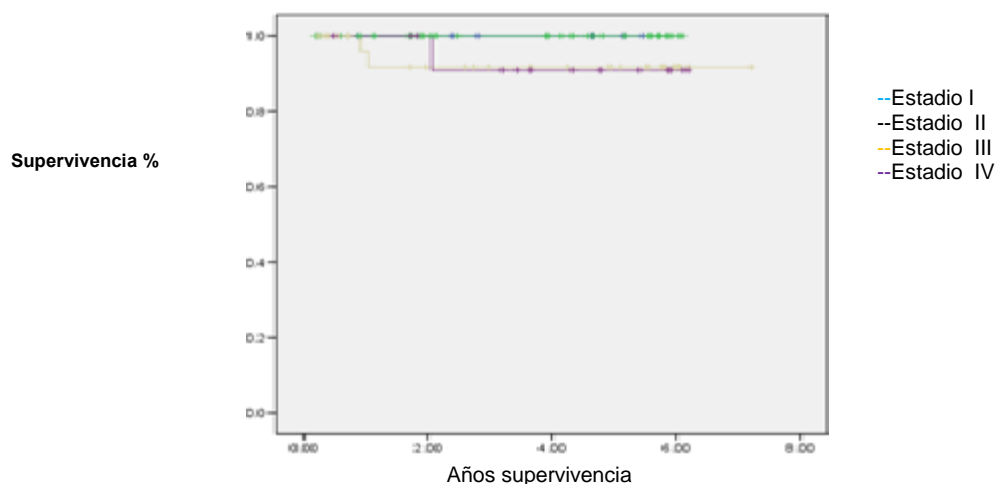


Figura 7. Supervivencia por estadio a 6 años de los pacientes con Enfermedad de Hodgkin en CMN La Raza 2002-2012.

El tiempo para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia global fue de 25.8 meses IC 95% =22.4-29.2 meses.

De acuerdo al estadio de la enfermedad el tiempo promedio para alcanzar la remisión o para el inicio de la vigilancia se muestra en la Tabla 7.

|               | PROMEDIO<br>(meses) | INTERVALO CONFIANZA 95%<br>(meses) |
|---------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>GLOBAL</b> | 25.8                | 22.4 – 29.2                        |

Tabla 7. Tiempo promedio para alcanzar la remisión en los niños con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.

| ESTADIO    | PROMEDIO<br>(meses) | INTERVALO CONFIANZA 95%<br>(meses) |
|------------|---------------------|------------------------------------|
| <b>I</b>   | 19.4                | 12.9 – 25.8                        |
| <b>II</b>  | 25.1                | 19.3 – 30.9                        |
| <b>III</b> | 26.3                | 20.1 – 32.4                        |
| <b>IV</b>  | 30.2                | 22.9 – 37.5                        |

**P = 0.27**

Tabla 8. Tiempo promedio para alcanzar la remisión por estadios en los niños con Enfermedad de Hodgkin del CMN La Raza 2002-2012.



## DISCUSION

La sobrevida global para Enfermedad de Hodgkin en la literatura internacional es arriba del 90%, en etapas I y II, situación semejante a lo que ocurre en nuestro hospital (SG: 96.5%) durante 6 años de seguimiento de un total de 85 pacientes en diferentes estadios. La sobrevida global a 5 años reportada en la literatura internacional para EI es del 100% igual que nuestro reporte, la SG a 5 años para EII esta reportada en el 95% y en nuestro estudio fue del 100%, la SG en EIII la literatura internacional lo reporta en el 85% y en este estudio fue del 93.8%, en Estadios IV se reporta en la literatura internacional una SG 70% 5 años y en este estudio fue del 92.9%.

Es de vital importancia reconocer que en años anteriores el esquema de quimioterapia empleado fue a base de AVBD (epirrubicina, vinblastina, bleomicina, dacarbazina) en nuestro servicio, lo usábamos de primera línea independientemente del estadio, es decir se lo administramos de primera línea a los 85 pacientes sin embargo 11 pacientes que eran estadio III y IV presentaron respuesta parcial y persistencia de la enfermedad por lo que tuvimos que cambiar a una segunda línea con BEACOPP (bleomicina, etoposido, epirrubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y dacarbazina) e inclusive de estos 11 pacientes, 2 de ellos tuvieron que recibir una tercera línea de quimioterapia con DECAL (Dexametasona, Etoposido, Cisplatino, AraC y L-asparaginasa). Por lo cual se tomó la decisión desde entonces otorgar tratamiento en nuestro servicio en los pacientes con Enfermedad de Hodgkin EIII y EIV el BEACOPP como quimioterapia de primera línea.

El advenimiento de nuevas drogas como el Rituximab, este anticuerpo se adhiere al CD20 que se encuentra en enfermedad de Hodgkin predominio linfocítico nodular, han logrado mantener mejor respuesta terapéutica en estos pacientes y remisiones completas de la enfermedad por lo que en nuestro hospital lo utilizamos actualmente.

Si la Enfermedad de Hodgkin reaparece después del tratamiento inicial (primera línea) con AVBD o BEACOPP, existen varias segundas líneas de tratamiento. Muchos de estos tratamientos se brindan en preparación para un trasplante autólogo de células madre pero también para controlar la enfermedad y sus síntomas:

ICE: Ifosfamida, carboplatino y etoposido

ESHAP o DHAP: Etoposido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino. O bien dexametasona, citarabina a dosis alta y cisplatino.

GVD: Gemcitabina, dexametasona, cisplatino

IV: Ifosfamida vinorelbina

Vgem; Vinorelbina, gemcitabina.

DECAL: Dexametasona, etoposido, cisplatino, AraC y L-asparaginasa.

Las alternativas en tratamiento existen y la sobrevida lograda ha mejorado a través de los años, para la Enfermedad de Hodgkin.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### BIBLIOGRAFIA:

1. – Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5th ed. London: Elsevier; 2011. p. 599-623.
2. – Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 638-62.
3. - Reiter A, Ferrando AA. Malignant lymphomas and lymphadenopathies. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG. Oncology of infancy and childhood. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 417-505.
4. - Donaldson SS. Introducción and historical background: pediatric Hodgkin lymphoma. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). Pediatric lymphomas. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p.1-5.
- 5.- Wuani H. Enfermedad de Hodgkin. Recuento histórico, definición y sinonimias. Infor Med 2009; 12:109-15.
- 6.- Lukes RJ, Butler JJ. The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease. Cancer Res 1966; 26:1063-83.
- 7.- Pusey WA. Cases of sarcoma and of Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays: a preliminary report. JAMA 1902;38:166-9.
- 8.- Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. Curr Pediatr Rep 2014;2:50-9.
- 9.- Shenoy P, Maggioncalda A, Malik N, Flowers CR .Incidence patterns and outcomes for Hodgkin lymphoma patients in the United States. Adv Hematol 2011;72:1-11.
- 10.- Belgaumi A, Al-Kofide A, Joseph N, Jamil-Malik R, Khafaga Y, Sabbah R. Hodgkin lymphoma in very young children: clinical characteristics and outcome of treatment. Leuk Lymphoma 2008;49: 910-6.
- 11.- Percy CL, Smith MA, Linet L, Gloekler Ries LA, Friedman DL. Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999. p. 35-49.
- 12.- O'Leary M, Sheaffer J, Keller F, Shu XO, Chenson B. Lymphomas and Reticuloendothelial neoplasms. In: Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): Cancer

Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006. p. 25-38.

13.- Mrozek K, Heerema NA, Blomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev* 2004;18:115-36.

14. - Fajardo-Gutiérrez A, Rendón-Macías ME, Mejía-Aranguré JM. Epidemiología del cáncer en niños mexicanos. Resultados Globales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011;49(Supl 1):s43-s70.

15.- Hutchinson RE, Uner A. Biology and pathology of Hodgkin's disease. In: Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP, (eds). *Pediatric lymphomas*. Germany: Springer Berlin Heidelberg; 2007.p. 7-33.

16.- Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma--molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004;5:11-8.

17.- Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, Bommert K, Mapara MY, Arnold W, et al. Constitutive nuclear factor- $\kappa$ B-RelA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *J Clin Invest* 1997;100:2961-9.

18.- Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I, Hacker C, Krappmann D, Mathas S, et al. Nuclear factor  $\kappa$ B-dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity. *J Clin Exp Med* 2002;196:605-17.

19. - Hjalgrim H, Engles EA. Infectious aetiology of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas; a review of the epidemiological evidence. *J Intern Med* 2008;264:537-48.

20.- Ramos Niembro F. Infecciones y cáncer. Una revisión de las neoplasias malignas inducidas por virus, bacterias, parásitos y micotoxinas. México: Editorial Panamericana; 2013. p. 17-29.

21.- Barros MH, Hassan R, y Niedobitek Gerald. Tumor-associated macrophages in pediatric classical Hodgkin lymphoma: association with Epstein-Barr virus, lymphocyte subsets, and prognostic impact. *Clin Cancer Res* 2012;18:3762-71.

22.- Belgaumi AF, Al-Kofide AA. Pediatric Hodgkin lymphoma: making progress. *Curr Pediatr Rep* 2013;2:50-9.

23.- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's Disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.

24.- Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18)F-fluoro-2 deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography scan versus diagnostic contrast computed

tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:737-42.

25.- Cheng G, Alavi A, Value of <sup>18</sup>F-FDG PET versus iliac biopsy in the initial evaluation of bone marrow infiltration in the case of Hodgkin's disease: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2013;34:25-31.

26.- Purz S, Mauz-Korholz C, Korholz D, Hasenclever D, Krausse A, Sorge I, et al. [<sup>18</sup>F]Fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection of bone marrow involvement in children and adolescents with Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:3523-8.

27.- Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology* 2007;244:257-62.

28.- Schwarz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, et al. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood* 2011;114:2051-9.

29.- Kelly KM. Management of children with high-risk Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2012;157:3-13.

30. – Friedman DI, Wolden S, Constine L, Chen L, McCarten KM, Fitzgerald J, et al. AHOD0031: a phase III study of dose-intensive therapy for intermediate risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):766.

31.- Steidl, C, Connors JM, Gascoyne RD. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol* 2011;29:1812-26.

32.- Emmerich F, Meiser M, Hummel M, Demel G, Foss HD, Jundt F, et al. Overexpression of I kappa B alpha without inhibition of NF-kappaB activity and mutations in the I kappa B alpha gene in Reed-Sternberg cells. *Blood* 1999;94:3129-34.

33.- Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A, Gloghini A, Carbone A, et al. Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer* 2008;122: 769-76.

34.- Qi L, Cazares L, Johnson C, de Alarcon P, Kupfer GM, Semmes OJ. Serum protein expression profiling in pediatric Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:216-21.

- 35.- Horton TM, Sheehan A, Lopez-Terrada D, Hutchison R, Narendra S, Wu MF, et al. Coordinate regulation of NF- $\kappa$ B subunit expression in pediatric Hodgkin lymphoma patients with rapid early response to therapy, but not slow early response to therapy.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):2680.
36. - Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;362:875–85.
- 37.- Plattel W, Van Den Berg A, Van der Graaf AM, Vos H, Visser L, Diepstra A, et-al. Mid-treatment plasma levels of thymus activated and regulated chemokine (TARC) predict treatment outcome in classical Hodgkin lymphoma patients.[abstract] *Blood* 2010;116(Suppl):748.
- 38.- Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;117:2596-603.
- 39 - Yeh JM, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short-and long-term mortality risks. *Blood* 2012;120:2195-202.
40. - Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin. Oncol* 2009;27:4548-54.
- 41.- Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thomson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3765-72.
- 42.- Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139–45.
- 43.- Mauz-Korholz C, Hasenclever D, Dorffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28: 3680–6.
- 44.- Arya LS, Dinand V, Thavaraj V, Bakhshi S, Dawar R, Rath GK, et al. Hodgkin's disease in Indian children: outcome with chemotherapy alone. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:26–34.

- 45.- Laskar S, Gupta T, Vimal S, Muckaden MA, Saikia TK, Pai SK, et al. Consolidation radiation after complete remission in Hodgkin's disease following six cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine chemotherapy: is there a need? *J Clin Oncol* 2004;22:62–8.
- 46.- Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, et al. Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2004;22:4541-50.
- 47.- Tebbi CK, Mendenhall N, London WB, Williams JL, de Alarcon PA, Chauvenet AR. Treatment of stage I, IIA, IIIA1 pediatric Hodgkin disease with doxorubicin, bleomycin, vincristine and etoposide (DBVE) and radiation: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:198–202.
- 48.- Keller FG, Castellino SM, Nachman JB. What is the best treatment for children with limited-stage Hodgkin lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep* 2009; 4:129–35.
- 49.- Ng AK, Mauch PM. Radiation therapy in the treatment of hematologic malignancies. In: Hoffman R, Benz EJ Jr, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology: basic principles and practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2013. p. 844-52.
- 50.- Schwartz CL, Friedman DL, McCarten K SL, Voss L, Constone LS, Chen L. et-al. Predictors of early response and event-free survival in Hodgkin lymphoma (HL): PET versus CT imaging.[abstract] *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl):8006.
51. - Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, et al. Prognostic factors for children with Hodgkin disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2003;21:2026-33.
- 52 - Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1998;16:536-44.
- 53.- Sieniawski M, Reineke T, Josting A, Nogova L, Behringer K, Halbsguth T, et al. Assessment of male fertility in patients with Hodgkin's lymphoma treated in the German Hodgkin Study Group (GHSG) clinical trials. *Ann Oncol* 2008;19:1795-801.
- 54.- Nachman JB, Sposto R, Herzog P, Gilchrist GS, Wolden SL, Thompson J, et al. Randomized comparison of low-dose involved-field radiotherapy and no radiotherapy for children with Hodgkin's disease who achieve a complete response to chemotherapy. *J Clin Oncol* 2002;20:3765-71.
- 55.- Wolden SL, Chen L, Kelly MK, Herzog P, Gilchrist GS, Thomson J, et-al. Long-term results of CCG 5942: a randomized comparison of chemotherapy for children with Hodgkin lymphoma--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30:3174-80.

- 56.- Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215:139-45.
- 57.- Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Blood* 2011; 117: 1806–16
- 58.- Schellong G, Potter R, Bramswig J, Wagner W, Prott FJ, Dorffel W, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German-Austrian multicenter trial DAL-HD-90. The German-Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3736–44.
- 59- Ziakas PD, Poul LS, Voulgarelis M, Thanos L. The Gordian knot of interim 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and commentary on published studies. *Leuk Lymphoma* 2012;53:2166-74.
60. - Donaldson SS, Link MP, Weienstein HJ, Rai SN, Brain S, Billett AL, et al. Final results of a prospective clinical trial with VAMP and low-dose involved-field radiation for children with low-risk Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2007;25:332–7.
61. - Kiruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2011;117:4208–17.
62. - Aparicio J, Segura A, Garcera S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999;10:593-5.
- 63.- Akhtar S, El Weshi A, Abdelsalam M, Hussaini H, Janabi I, Rahal M, et al. Primary refractory Hodgkin's lymphoma; outcome after high-dose chemotherapy and autologous SCT and impact of various prognostic factors on overall and event-free survival, A single institution result of 66 patients. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:651-8.
- 64.- Wadehra N, Farag S, Bolwell B, Elder P, Penza S, Kalaycio M, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1343-9.
- 65.- Todd T, Raj S, Camilleri D, Stafford G, Bulusu R, Follows G, et al. Intermediate dose gemcitabine-cisplatin combination chemotherapy without treatment delay for cytopenia followed by autografting--a new standard of care in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma? *Ann Hematol* 2009;88:1107-12.
- 66.- Cole PD, Schwartz CL, Drachtman RA, de Alarcon PA, Chen L, Trippett TM. Phase II study with recurrent or refractory Hodgkin's disease: a children oncology group report. *J Clin Oncol* 2009;27: 1456-61.

- 67.- Moskowitz AJ, Hamlin PA, Perales MA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar MJ, et al. Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2013;31:456-60.
- 68.- Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et-al. Results of pivotal phase II study of brentuxumab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30:2183-9.
- 69.- Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, Avalos BR, Goormastic M, Andresen SW, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:1243-8.
- 70.- Metzger ML, Billet A, Link MP. The impact of drug shortages on children with cancer--the example of mechlorethamine. *N Engl J Med* 2012;367:2461-3.
- 71.- Stoneham S, Ashley S, Pinkerton R, Hewitt M, Wallace WH, Shankar AG, et al. Hodgkin's lymphoma in children age 5 years or less - The United Kingdom experience. *Eur J Cancer* 2007;43: 1415-21.
- 72.- Fanale MA, Forero-Torres A, Rosenblatt JD, Advani RH, Franklin AR, Kennedy DA, et al. A phase 1 weekly dosing study of brentuximab vedotin in patients with relapsed/refractory CD30- positive hematologic malignancies. *Clin Cancer Res* 2011;18:248-55.
- 73.- Fouladi M, Laningham F, Wu J, O'Shaughnessy MA, Molina K, Broniscer A, et al. Phase I study of everolimus in pediatric patients with refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2007;25 4806-12.
- 74.- Berg SL, Cairo MS, Russell H, Ayello J, Ingle AM, Lau H. Safety, pharmacokinetics, and immunomodulatory effects of lenalidomide in children and adolescents with relapsed/refractory solid tumors or myelodysplastic syndrome: a Children's Oncology Group Phase I Consortium report. *J Clin Oncol* 2011;29:316-23.



## 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 2002 AL 2012.**

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

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

NOMBRE \_\_\_\_\_ AÑO DE

NACIMIENTO \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_

##### 2.-CUADRO CLINICO:

TOPOGRAFIA:

##### 3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del

diagnostico \_\_\_\_\_

TIPO DE BIOPSIA \_\_\_\_\_ USG CUELLO Y

ABDOMEN \_\_\_\_\_

TAC DE

TORAX \_\_\_\_\_

TAC DE

ABDOMEN \_\_\_\_\_

GAMAGRAMA CON GALIO

67 \_\_\_\_\_

TIPO DE

HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_

SINTOMAS B : SI ( ) NO ( ).

AFECCION OSEA : SI ( ) NO ( )

\_\_\_\_\_

ESTADIFICACION \_\_\_\_\_ GRUPO DE

RIESGO \_\_\_\_\_

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

QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA :

ESQUEMA \_\_\_\_\_ No.Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA:

ESQUEMA \_\_\_\_\_ No.Ciclos \_\_\_\_\_

QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA:

ESQUEMA \_\_\_\_\_ No.Ciclos \_\_\_\_\_

FUE TRASPLANTADO : SI ( ) FECHA \_\_\_\_\_ NO ( )

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA O EL  
RESCATE: \_\_\_\_\_

Fecha 1era 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) TOPOGRAFIA \_\_\_\_\_

B) DOSIS \_\_\_\_\_

C) FECHA DE INICIO \_\_\_\_\_

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

VIVO A) SIN ENFERMEDAD

B) CON ENFERMEDAD EN:

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

PALIATIVA

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

MUERTO A) POR ENFERMEDAD B) POR COMPLICACION C)

OTRO \_\_\_\_\_

Sobrevida global (fecha del diagnostico----fecha del último control)

Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnostico----fecha recaídas)