

BUAP



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

TÍTULO:

**PREVALENCIA Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES CON
LINFOMA DE HODGKIN DE 0 A 17 AÑOS EN EL HOSPITAL
PARA EL NIÑO POBLANO DE 2016 A 2021**

PRESENTA:

Dr. Fernando Cuéllar Huerta

ASESORES:

Dra. Cynthia Shanat Cruz Medina
Asesora experta

Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González
Asesor Metodológico

Heroica Puebla de Zaragoza; Febrero de 2023.

AGRADECIMIENTOS

A mi hermana, por el amor y apoyo incondicional. Por mantener en mi la ilusión, de continuar estudiando este camino que elegimos para nuestras vidas.

A mi padre, por encaminarme en esta hermosa profesión y enseñarme a no temer a las adversidades . A mi madre, por ser el motor incondicional que me ha impulsado durante toda la vida, siempre presente sin importar el momento y las condiciones.

A mis asesores, Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González y Dra. Cynthia Shanat Cruz medina, su por inagotable apoyo y paciencia, por confiar en mí, por todas las enseñanzas que me han dado, sin ustedes no hubiera sido posible este proyecto.

Al Hospital Para el Niño Poblano, por ser mi casa durante estos 3 años y permitirme formarme en esta hermosa rama de la medicina.

A mis compañeros y amigos, con quiénes pasé mucho momentos de frustración pero también muchas alegrías y risas, durante estos 3 años.

A los niños de Puebla, por enseñarme que la medicina es más que estudios y medicamentos, por esa sonrisa que te llena de ilusión y fortaleza en los momentos más difíciles. Gracias.

Fernando Cuéllar Huerta

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| 1. ANTECEDENTES..... | 1 |
| 1.1 ANTECEDENTES GENERALES | 1 |
| 1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS..... | 17 |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 19 |
| 2.1 PREGUNTA CIENTIFICA..... | 19 |
| 3. JUSTIFICACION | 20 |
| 4. OBJETIVOS | 21 |
| 4.1. GENERALES..... | 21 |
| 4.2. ESPECIFICOS..... | 21 |
| 5. HIPOTESIS..... | 22 |
| 6. MATERIAL Y METODOS | 22 |
| 6.1. TIPO DE ESTUDIO | 22 |
| 6.2. DISEÑO DEL ESTUDIO..... | 22 |
| 6.3. POBLACION | 22 |
| 6.4. MUESTRA | 23 |
| 6.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN | 23 |
| 6.6. VARIABLES..... | 23 |
| 6.8. ESTRATEGIA DEL TRABAJO | 25 |

| | |
|--|-----------|
| 6.9. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO | 26 |
| 7. RECURSOS | 26 |
| 7.1. HUMANOS | 26 |
| 7.2. MATERIALES..... | 26 |
| 7.3. FINANCIEROS | 27 |
| 7.4. TECNOLÓGICOS..... | 27 |
| 8. ASPECTOS ETICOS..... | 27 |
| 9. ASPECTOS FINANCIEROS | 28 |
| 10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 28 |
| 11. RESULTADOS..... | 29 |
| 12. DISCUSIÓN..... | 37 |
| 13. CONCLUSIONES | 40 |
| 14. PROPUESTA DE MEJORA. | 40 |
| 15. REFERENCIAS..... | 41 |
| 16. ANEXOS | 44 |

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

El origen del Linfoma de Hodgkin (HL) se consideró controversial por más de 100 años. El Dr. Thomas Hodgkin atribuyó su origen a una especie de agrandamiento linfático intrínseco (hipertrofia), Sternberg la identificó como un proceso infeccioso, y Reed lo describe como una enfermedad inflamatoria crónica. Hasta la década de 1960, con el avance tecnológico de la citogenética, se identifica como una enfermedad neoplásica.¹

A pesar de que el microscopio ya era utilizado en los tiempos de Hodgkin, no fue una de las herramientas preferidas para el estudio de la anatomía patológica debido a la falta de técnica histológica. Se les atribuye a Carl Sternberg y Dorothy Reed la descripción histopatológica definitiva característica de la enfermedad. En 1926 el Dr. Herbert Fox realizó cortes histológicos de los especímenes originales del St Guy, y confirmó el diagnóstico utilizando los criterios de Reed en 3 de los 6 pacientes que describió Thomas Hodgkin.¹

En los últimos 50 años hemos obtenido avances espectaculares en la comprensión de la patogenia de la enfermedad y logros terapéuticos extraordinarios. Esta enfermedad representa alrededor del 1% de las neoplasias y un 10% de las neoplasias linfoides, con una incidencia entre 1 y 2 por 100.000 habitantes. El LH es una neoplasia relativamente poco frecuente en pediatría que involucra el sistema linfático, principalmente los ganglios linfáticos y el bazo. Los principales sitios de involucro son; cervical y mediastinal. El involucro hepático es poco frecuente, menos del 5%.²

El Linfoma de Hodgkin clásico es la neoplasia maligna más común en adolescente y representa el 40% de todos los linfomas pediátrico.¹ Así mismo representa del 5 al 6% de todas las neoplasias malignas pediátricas³.

Es una neoplasia de origen linfoide. Se originan en los ganglios linfáticos; centro germinal, posterior al centro germinal en la célula B, o variable con reordenamiento de inmunoglobulinas.³

Se caracteriza por un número pequeño de células malignas solo en 0.1 a 10%, el resto son células inflamatorias, histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos, neutrófilos, fibrosis, como resultado de la producción de interleucinas. Se encuentran rodeadas de rosetas de linfocitos y polimorfonucleares que constituyen el gran tejido tumoral. Las células neoplásicas expresan moléculas específicas de las células de estirpe linfoide B; CD 19, CD 20, CD 79^a, cadenas j, PAX 5, inmunoglobulinas, BCL 6. Característicamente no expresan CD 15 (LUE M 1), CD 30 (Ki 1).⁴

Es una enfermedad bimodal, la media de edad de presentación es a los 20 años y la segunda a los 50 años. Epidemiológicamente se divide en; el tipo de adolescentes con media de presentación a los 14 años, adultos jóvenes con media de presentación de 15 a 34 años, la del adulto mayor de los 55 a 74 años.^{3,4}

Se asocia con alteraciones inmunológicas: síndrome nefrótico, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, se asocia a LES, alteraciones reumatológicas, ataxia telangiectasia, agamaglobulinemia. Las células NK se encuentran con títulos bajos en pacientes pobremente tratados y después del tratamiento la inmunidad humoral puede estar transitoriamente baja.⁴

Se presenta activación del sistema retículo endotelial, con incremento de la ferritina, VSG, anemia por movimiento de depósitos de He.⁴

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un agente infeccioso que tiene tropismo por células linfoides y ocasionalmente por células epiteliales. La Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (IARC, por su sigla en inglés) lo clasificó hace 20 años como carcinógeno de tipo I, porque durante la infección latente expresa diferentes proteínas o micro-ARN con capacidad oncogénica, por lo que las células infectadas tendrían el potencial de desarrollar cáncer. Esto se ha demostrado en algunos tipos de cáncer como linfomas, carcinoma nasofaríngeo y cáncer gástrico.

Según la estadística mundial, en países en vías de desarrollo 90 % de los niños se infectan con VEB desde edades tempranas (menos de 3 a 16 años); mientras que en países desarrollados, la infección primaria se presenta en más del 50 % de los casos a edades más tardías (adolescencia y adultez).⁴

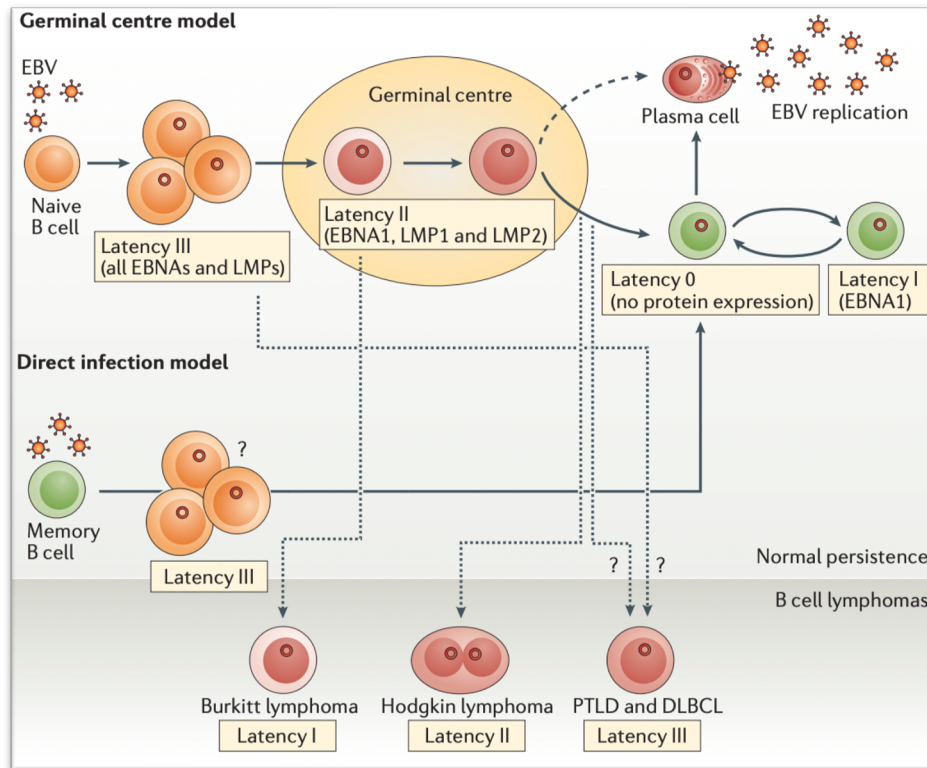
Existen más de 100 agentes infecciosos pertenecientes a la familia Herpesviridae, que se divide en tres subfamilias: Alfa-, Beta- y gamma-herpesviridae, esta última incluye el herpesvirus humano tipo 4 o virus de Epstein-Barr (VEB) que tiene un acentuado tropismo por linfocitos B, aunque también puede infectar células T, NK y epiteliales.⁵

Una vez en el interior celular, el virus es regulado por mecanismos epigenéticos y ha evolucionado para aprovechar la maquinaria epigenética de la célula huésped, establecer una infección latente y posteriormente avanzar a la fase productiva del ciclo lítico. Durante este proceso, el virus inmortaliza a la célula, estimula la proliferación, induce la expresión de BCL-2 y favorece la evasión de la apoptosis y la respuesta inmune. ⁶

La infección latente se caracteriza por la persistencia viral con expresión restringida, ya que el sistema inmune del hospedero inmunocompetente reduce la replicación viral después de la infección y el VEB permanece en el individuo por el resto de la vida, sin causar síntomas agudos de la infección ni dar lugar a antígenos detectables, aunque con el potencial de reactivación y replicación lítica. Los linfocitos B con infección latente dejan de proliferar, forman centros germinales⁶, se diferencian a linfocitos B de memoria que contienen el genoma del VEB en forma de episomas, y expresan determinadas proteínas latentes de membrana (LMP), proteínas de localización nuclear o antígenos nucleares (EBNA) y dos micro-ARN (EBER-1 y -2), dependiendo del programa de latencia en que se encuentren (I, II, III). Estas moléculas están implicadas en la alteración de las vías de señalización celular y pueden promover el desarrollo de diferentes tipos de tumores de origen epitelial, linfoide o mesenquimal. ⁷

VEB: las células de red Sternberg infectadas por VEB expresan proteínas latentes de membrana LMP1, LMP2, EBNA 1. La expresión de LMP 1 se asocia a algunos subtipos específicos de LH. Los tumores con VEB positivo son más frecuentes en niños menores de 10 años de edad, habitantes de países en vías de desarrollo. La asociación de LH y VEB es 93% para asiáticos, 86% a hispanos, 46% caucásicos, 17% africanos. (Fig.1)⁸

Fig.1. Persistencia de linfocitos B humanos como origen de linfoma asociado a VEB y programas de latencia ⁸



Actualmente más del 90% de los pacientes son curados y el índice de supervivencia a los 5 años es cerca del 100%, y el índice de supervivencia libre de eventos del 80 al 90%.^{9, 10}

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin en pacientes pediátricos se ha enfocado en minimizar la toxicidad y efectos tardíos y conservar la alta tasa de curación.¹¹

La NCCN establece la opción de tratamiento para adultos con el régimen (ABVD) que incluye doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina por 4-6 ciclos con o sin radioterapia. La terapia pediátrica de acuerdo al Children's Oncology Group (COG) usa una adaptación al riesgo basada en la respuesta con la dosis, con regímenes como ABVE-PC (doxorubicina, bleomicina, Vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida) o OEPA/COPDac (vincristina, etopósido, prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida y dacarbazina, con o sin radioterapia del campo involucrado (IFRT) para pacientes con riesgo más alto. Este esquema basado en la respuesta permite la omisión de radioterapia en un número significativo de buenos respondedores. La dosis estándar de radioterapia en pacientes pediátricos va de 15 a 25 Gy.¹²

Los efectos tardíos de la quimioterapia utilizada pueden afectar tiroides, pulmones, gónadas, función cardiovascular y cerebrovascular. Y la terapia curativa ha sido asociada a un riesgo elevado de desarrollar una segunda neoplasia maligna (SMN) ¹³

El uso de alquilantes se ha reducido y el número y composición de los ciclos de quimioterapia, Porcabazina ha sido gradualmente eliminada para reducir el riesgo de infertilidad, y reducir la dosis acumulativa de alquilantes. La meta para reducir las dosis acumulativas de antraciclinas a una dosis equivalente de doxorubicina es de <200mg/m² y de alquilantes <7g/m² (dosis equivalente de ciclofosfamida) ¹⁴

El Linfoma de Hodgkin afecta aproximadamente 2.9 de cada 100,000 hombres y 2.3 de cada 100,000 mujeres. El linfoma de Hodgkin es una neoplasia poco frecuente en México; no obstante, no se cuenta con datos estadísticos sólidos que permitan precisar su epidemiología, sin embargo se considera que abarca el 5% de las neoplasias de la infancia. ¹⁵

El LH se diferencia de la mayoría de las neoplasias malignas en su especial composición celular de forma que en la masa tumoral las células neoplásicas son minoritarias, estando el componente mayoritario constituido por células inflamatorias. Las células de Hodgkin y de Reed-Sternberg (HRS) y sus variantes constituyen menos del 1% de la celularidad total y el componente no neoplásico está constituido por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y plasmáticas. La presencia de este componente sugiere que en esta neoplasia la reacción inmunológica específica es una parte importante de la enfermedad. ¹⁶

PATOGENIA:

La asociación específica del VEB con HL está estrechamente relacionado al patrón de reconocimiento del VEB en enfermedades linfoproliferativas y está definido por los genes que se expresan o permanecen latentes; así, en la latencia tipo I se expresan predominantemente EBNA-1, EBER y BARF, como en el LB; la latencia tipo II se presenta cuando el VEB infecta linfocitos B primarios y se expresan principalmente EBNA-1, LMP-1, -2A y 2B, por ejemplo en el linfoma de Hodgkin y el linfoma de células T/NK; y la latencia tipo III se presenta cuando se expresan todos los genes latentes (EBNA-1, -2, -3A, -3B,-3C,-LP; LMP-1, -2A, -2B; EBER-1, -2, y BART), este patrón se encuentra típicamente en enfermedades linfoproliferativas postrasplante asociadas a VEB, linfomas asociados con el SIDA y líneas celulares linfoblastoides (tabla 1) (Fig. 2) ^{17,18}

Tabla 1. Tipos de latencia, moléculas del VEB y neoplasias asociadas²²

| Tipo de latencia | Moléculas expresadas | Tipos de cáncer asociados |
|------------------|-----------------------------|---|
| I | EBNA-1 EBER | Carcinoma gástrico Linfoma de Burkitt Linfoma de Células B grande difuso |
| II | EBNA-1 EBER LMP-1,2,3 | Linfoma de Hodgkin Linfoma de Células T/NK Carcinoma nasofaríngeo |
| III | EBNA EBER LMP | Enfermedades linfoproliferativas postrasplante Linfomas asociados con el VIH/SIDA |

EBER: ARN pequeños codificados por VEB. EBNA: antígenos nucleares del VEB.
LMP: proteínas latentes de membrana

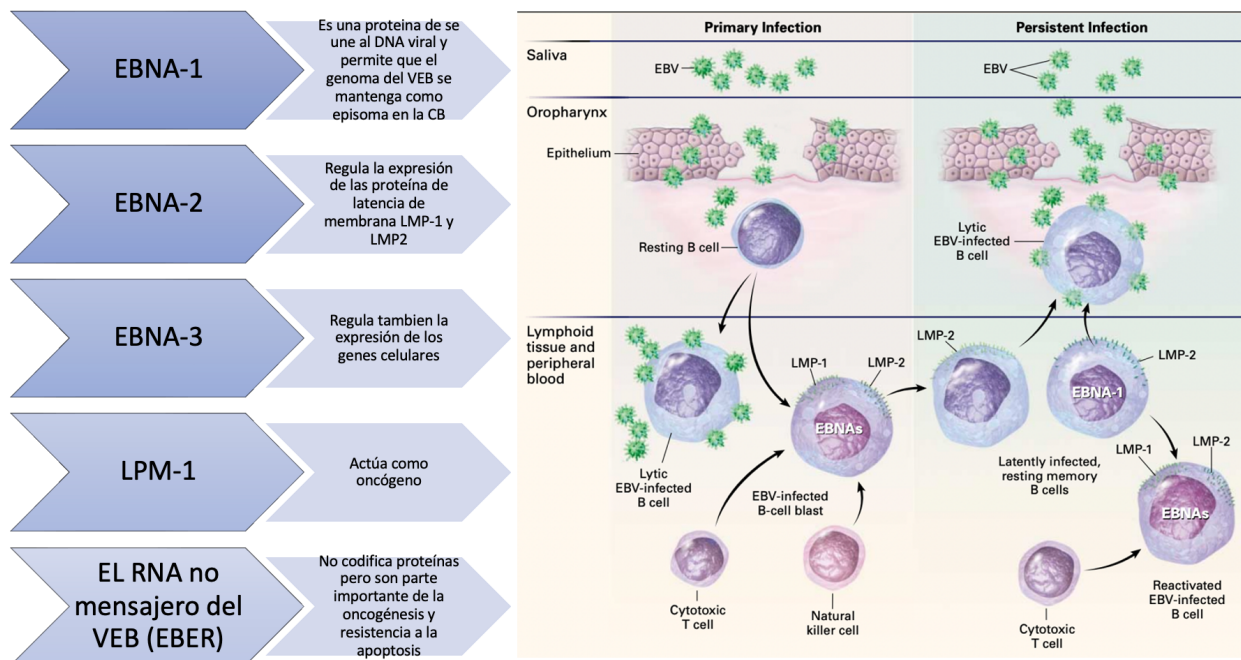


Fig.2. Modelo de infección del VEB; en la infección primaria el VEB se encuentra en la saliva e invade el epitelio, Desde ahí infecta las células B en reposo, para inducir una infección lítica. Así mismo la célula B puede sufrir una transformación blástica en la cual el VEB expresa el antígeno nuclear EBNA LMP1 y LMP 2, convirtiéndose en células B de memoria latentemente infectadas.¹⁷

EL VEB fue el primer virus asociado a tumores humanos al ser detectado en linfoblastos cultivados de Linfoma de Burkitt (LB). Posteriormente, las observaciones de cultivos celulares de LB, mediante microscopía electrónica, permitieron determinar la morfología y biología del virus. Más adelante, Zur Hausen y colaboradores corroboraron la presencia del VEB en biopsias de LB y, además, demostraron su presencia en carcinoma nasofaríngeo; y Weiss y colaboradores demostraron por primera vez la presencia de VEB en linfoma de Hodgkin, específicamente en células de Reed Sternberg que expresan EBER, EBNA-1, LMP-1 y 2.¹⁹

En 1997, Glaser y colaboradores hicieron un estudio epidemiológico internacional para hallar la relación entre el VEB y el linfoma de Hodgkin; el estudio contó con 1546 pacientes clasificados por sexo, edad, etnia, subtipo histológico, país de residencia y grado de infección por VEB (determinado por los niveles de expresión de EBER y LMP-1). Los resultados mostraron que 50 % de los pacientes eran positivos para VEB y que este se relacionó mayormente con hispanos, con el subtipo celular mixto, con niños de recursos económicos bajos y provenientes de regiones menos desarrolladas y con hombres jóvenes. Estos resultados mostraron la complejidad de la asociación entre el VEB y el cáncer, y la importancia de nuevos estudios para establecer variables epidemiológicas de mayor asociación.^{20, 21}

Se ha demostrado que el VEB es un cofactor importante en el linfoma de Burkitt endémico (africano) y que está presente en 65 % de los linfomas de Hodgkin; además, está implicado en 50 % de los linfomas sistémicos de linfocitos B, no Hodgkin, de células NK/T y en el total de los linfomas primarios del sistema nervioso central. El linfoma de Burkitt se clasifica en tres variantes clínicas, de las cuales la endémica y la esporádica se han asociado predominantemente a la infección por VEB, mientras que la tercera es la asociada al virus de la inmunodeficiencia humana. Estudios posteriores demostraron que el VEB actúa como un factor de crecimiento transformante en células B primarias; todos los casos de LB están relacionados con translocaciones cromosómicas que resultan en la activación constitutiva del oncogén c-MYC.²¹

En general, los linfocitos B y las células epiteliales infectados por el VEB mantienen una infección latente por la unión del virus al receptor CD21 y por la activación de CD23, lo que se relaciona con la inmortalización de las células B. Para evadir el sistema inmune, el virus expresa oncogenes como LMP-1 (receptor de CD40), que activa las vías de señalización NF- κ B, JAK/STAT y BCL-2 relacionadas con la producción de citocinas (IL-10) y que influyen en la proliferación celular, la angiogénesis y la respuesta inflamatoria. Por otra parte, el gen EBNA induce la expresión de genes celulares para la producción de ciclina D y de genes virales como vIL-10 (viroquina), que inhiben la activación de monocitos a través de células T, acción fundamental para la transformación maligna de los linfocitos B. Por último, EBER-1 y -2, presentes en el núcleo de las células infectadas,

se unen al ADN para proporcionar estabilidad y mantener la integridad del genoma viral en la división celular.²¹

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA:

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin clásico se basa en la identificación morfológica de la célula de R-S (o sus variantes) y el entorno inflamatorio celular, y en el inmunofenotipo de estas células. Por inmunohistoquímica la definición diagnóstica del linfoma de Hodgkin clásico es que las células de R-S sean positivas al CD30, al CD15 y negativas para el CD45 y el EMA, y en ocasiones positivas a marcadores B (vide-infra). Los linfocitos que rodean a estas células son linfocitos T (la mayoría son CD4+). Lo anterior ha promovido algunos cambios importantes en el conocimiento de la biología del linfoma de Hodgkin.²²

El primero es que muchos de los casos diagnosticados como linfoma de Hodgkin con disminución linfoide se han reclasificado como linfomas no Hodgkin variedad anaplásica de células grandes (LACG) (CD30+, CD15-, EMA +, Alk-1+). Lo segundo es que la variedad predominio linfocítico nodular se considera hoy una entidad diferente al linfoma de Hodgkin clásico, que expresa fenotipo CD30-/+ , CD15-, antígenos B +, antígenos T, EMA+ y Oct-2+.

Lo más característico en el diagnóstico inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin clásico, es la expresión del CD30 y CD15. Estos dos anticuerpos no son específicos de la célula de R-S; sin embargo, su expresión es positiva en un alto porcentaje de casos (98% el CD30 y 84% el CD15). Von Wasielewski, y col., informaron que el inmunofenotipo puede tener correlación pronóstica pues los pacientes con CD15 negativo tienen un curso clínico malo, comparado con los casos con expresión de CD15.³⁰ Estos dos marcadores (CD30 y CD15), aunque útiles para identificar a las células de R-S, no indican su origen.

²³

El CD30 es una glucoproteína transmembrana tipo I compuesta por 595 aminoácidos, de 120/105 kDa de peso molecular, y miembro de la familia de factor de necrosis tumoral (TNFP superfamily). La expresión de CD30 es característica pero no exclusiva de las células de R-S y consiste en la positividad en la membrana y en la zona del aparato de Golgi. Puede haber positividad al CD30 en diversos linfomas, con excepción del linfoma linfoblástico. La expresión de CD30 es una de las características principales de la papulosis linfomatoide y del linfoma anaplásico de células grandes (LACG). Hay positividad variable de CD30 en los linfomas con inmunofenotipo T, en los tipos

pleomórficos, en 30% de los inmunoblásticos, y en 25 % de los linfomas T asociados a HTLV-1. En los linfomas B la expresión de CD30 es baja (10-20%).²⁴

Algunos linfomas B inmunoblásticos y el linfoma de Burkitt pueden expresar CD30. El CD15 reconoce un glucolípido (lacto-N-fucopentosa III ceramida) conocido como hapteno X coexistente en diversas células entre las que se encuentran los granulocitos, monocitos, macrófagos tisulares y en diversas células epiteliales. En el linfoma de Hodgkin clásico, el CD15 marca las células de R-S en la membrana celular, en el citoplasma y en forma de "punto paranuclear" en la zona del aparato de Golgi. El CD15 puede ser positivo en pocas células e incluso estar restringido a escasos gránulos en la zona del aparato de Golgi.²⁴

Las células de R-S pueden expresar CD20, pero este es débil y en escasas células; si el CD20 es intenso y positivo en todas las células grandes, entonces debe considerarse el diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B (LDCG-B) (tipo linfoma B rico en células T e histiocitos) o el linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular. Aproximadamente 95% de las células de R-S son positivas al PAX5/BSAP, en el núcleo y la marcación es más débil que las células B reactivas adyacentes, característica que permite identificarlas fácilmente.²⁵

El linfoma de Hodgkin puede diagnosticarse con tinción de hematoxilina y eosina y algunos marcadores de inmunohistoquímica. El inmunofenotipo ayuda a caracterizar el infiltrado celular; posiblemente contribuye a formular el pronóstico (en linfoma de Hodgkin clásico) y ayuda a excluir dos linfomas agresivos: el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma B rico en células T-rico en histiocitos. La inmunomarcación y las técnicas de ADN han permitido establecer que el origen celular del linfoma de Hodgkin de predominio linfocítico nodular es un linfocito B modificado del centro germinal y que la célula de R-S proviene de un precursor que reside en el centro germinal.²⁶

Numerosos estudios señalan que el virus de Epstein-Barr participa en la patogénesis del linfoma de Hodgkin clásico; sin embargo, hay casos en los que no se le puede detectar y además la distribución en todos los subtipos histológicos es inconstante.²⁷

La clasificación actual del linfoma de Hodgkin se clasifica en dos subtipos: Linfoma de Hodgkin clásico y Linfoma de Hodgkin predominio linfocítico.⁶

El linfoma de Hodgkin clásico incluye las variedades histológicas esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria. El linfoma de Hodgkin clásico variedad esclerosis nodular es el subtipo más frecuente (60-80% de los casos).⁶

La variedad LH predominio de linfocitos (nodular), las células pop corn expresan CD 45, CD 20, CD 79^a, cadenas J, BCL 6, CD 15, CD 30. CD 30 es una glicoproteína de

membrana que pertenece a la superfamilia de TNFR, el dominio extracelular del receptor de la molécula une cada ligando CD 30, mientras la porción intracelular señala a través de factor TNFR que son vías de señalización para modular la transcripción de citosinas, la IL 13 de forma directa o a través de la activación de factor de transcripción NFKb, IL6. Los niveles séricos de CD 30 con la evolución, en estadios avanzados. CD 45 (receptor de IL 2) y CD 30 elevados en plasma, se asocian a estadios avanzados, con mala evolución y pobre sobrevida. ²⁶

Los niveles elevados de expresión de CD 30 y CD 40 por las células HRS pueden resultar en activación de vías de señalización de NF Kb y C jun N cinasa terminal que regulan la proliferación de células HRS, expresión de moléculas de adhesión y secreción de citocinas. (HRS) Estas células tienen una membrana nuclear espesa, cromatina pálida y dos nucléolos grandes eosinófilos iguales en tamaño a los linfocitos vecinos. La célula pop corn tiene la membrana nuclear delgada, el núcleo lobulado, cromatina pálida, de uno a varios nucléolos pequeños, basófilos, son células mononucleares.²⁶

CLINICA:

Linfoma de Hodgkin Clásico:

A. Esclerosis nodular

Se presenta hasta en 40%, en pacientes jóvenes, el 70% en adolescentes, es el subtipo más frecuente, se caracteriza por nódulos de células neoplásicas e inflamatorias. El ganglio linfático tiene una cápsula engrosada y bandas gruesas de colágeno que rodean completamente por lo menos un nódulo. Presentan una variedad de las células Reed Sternberg (células lacunares), hay dos variedades: NS1 (bajo grado), NS2 (alto grado), definidos en base a su grado de citología atípica y la cantidad relativa de linfocitos y células de Reed Sternberg. Son CD 15, CD 20 +, CD 45-. Comúnmente afecta ganglios supra diafragmáticos, con diseminación predecible a lo largo de las cadenas linfáticas, es frecuente encontrar tumor residual después de tratamiento, debido a que el colágeno no se contrae.

B. Celularidad mixta

Se observa en 35% de pacientes, es más común en menores de 10 años de edad y adultos mayores, es común de los países de bajos recursos, frecuentemente se presenta como enfermedad en estadio avanzado y con involucro extranodal, presenta crecimiento difuso y vagamente nodular y con fibrosis. Las células de Reed Sternberg consisten en linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Puede confundirse con Linfoma de células T periféricas. Son CD 15, CD 30+, 8% CD 20+. Tiene gran relación con VEB. Muchas veces se acompaña de presencia de síntomas B.

C. Pobre en linfocitos

Es rara en niños, se asocia a VIH y VEB, se caracteriza por numerosas células grandes extrañas, malignas, muchas HRS y pocos linfocitos, fibrosis difusa. Se confunde con LNH (generalmente anaplásico), se asocia a estadios avanzados, mal pronóstico.

D. Rico en Linfocitos

Comprende el 5%, la edad de presentación es alrededor de los 30 años, se caracteriza por células típicas HRS y cúmulos de linfocitos B pequeños, es frecuente la presentación mediastinal y estadios avanzados. Son CD 15, CD 30+.

Linfoma de Hodgkin Nodular con predominio de linfocitos:

La célula distintiva es el linfocito e histiocito (célula pop corn), rara vez se presentan las células de Reed Sternberg, se observa transformación progresiva de los centros germinales en los ganglios linfáticos, afecta 10 a 15%; es más común en hombres jóvenes (33% son menores de 15 años), se presenta frecuentemente con enfermedad localizada, evolución lenta. Las células son CD 20+, CD 15 – similares a los linfocitos B

Inicialmente los pacientes son evaluados por la presencia de síntomas “B”, fiebre $>38^{\circ}$ recurrente inexplicable en el mes previo, recurrente diaforesis nocturna en el mes previo y la pérdida inexplicable de peso de $>10\%$ del peso corporal base en los 6 meses previos. Los niños que no presentan ninguno de estos síntomas son considerados con síntomas “A”. Los que presentan síntomas “B” tienen un peor pronóstico que aquellos que presentan síntomas “A”.^{4,29}

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son; dolor supraclavicular o adenopatías cervicales, presencia de ganglios de aspecto y textura gomosa. 2/3 presentan involucro

mediastinal, con datos de síndrome de vena cava o mediastino superior, 3% se presenta con enfermedad infradiafragmática

Los síntomas sistémicos son inespecíficos: fatiga, hiporexia, pérdida ponderal. Los síntomas B; fiebre oral de 38 grados (La fiebre de Pel-Ebstein es un tipo poco frecuente de aumento de temperatura durante varios días, que desaparece durante otros varios días o semanas para volver de nuevo a reaparecer), pérdida ponderal no explicable, del 10% en los 6 meses previos al diagnóstico, diaforesis nocturna. Prurito, dolor al ingerir alcohol, se presenta minutos posteriores a la ingesta del mismo, en los sitios de afección nodal (Signo de Hoster).²⁹ (Tabla 2)

Tabla 2. Síntomas B

| SINTOMAS B | FNT, Linfotoxinas, IL 1, IL 6, (fiebre, pérdida ponderal del 10%, diaforesis nocturna, prurito) |
|---------------------|---|
| ESCLEROSIS | TGF beta, Factor inhibidor de leucemia, factor derivado de crecimiento plaquetario, IL, FNT |
| EOSINOFILIA | IL 5, M- CSF granulocitos, IL 2, IL 3 |
| INMUNO DEFICIENCIAS | TGF beta, IL 10 |

El involucro esplénico se presenta hasta 30 a 40% y el tamaño no correlaciona con el involucro de la enfermedad, la imagen se caracteriza por diferencias en las densidades y aumento de tamaño. El 5 a 20% se presentan con involucro óseo y este se debe evaluar con gamagrafía con T 99.

ESTADIFICACION:

La estadificación de la enfermedad se sigue utilizando la clasificación de Ann Arbor con las modificaciones de Cotswold.⁵

- Estadio I: Involucra un solo grupo de nódulos en una localización
- Estadio II: Involucra dos regiones de nódulos en el mismo sitio del diafragma
- Estadio III: Incluye áreas de nódulos en ambos sitios del diafragma
- Estadio IV: Involucra órganos sólidos como pulmones, huesos o hígado

Otro componente es la “E” para definir lesiones extranodales.^{28, 29}

Tabla 3. Estadificación de Linfoma de Hodgkin. 28,29

| | |
|-------------|---|
| ESTADIO I | Involucro de 1 región linfática ó 1 sitio u órgano extralinfático (1E= sitio) |
| ESTADIO II | Involucro de 2 ó + regiones linfáticas del mismo lado del diafragma o enfermedad localizada de un órgano extralinfático y 1 ó + regiones linfáticas del mismo lado del diafragma |
| ESTADIO III | Involucro de regiones ganglionares de ambos lados del diafragma, con involucro esplénico (III _s), o involucro de órganos extralinfáticos (III _e) o ambos (III _{se}) |
| ESTADIO IV | Involucro diseminado o difuso de 1 ó + órganos extralinfáticos o tejidos con o sin involucro de ganglios |




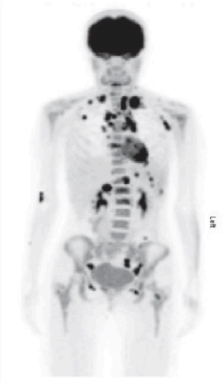
Se ha asociado con peor pronóstico y una más pobre EFS adenopatía mediastinal grande, estadio IV, albúmina <3.5 y fiebre.

La introducción de la tomografía computada permitió una nueva perspectiva de la visualización de múltiples grupos de nódulos y de órganos sólidos, eliminó la necesidad de laparotomía diagnóstica y se convirtió en el estándar para el diagnóstico. Sin embargo, actualmente la imagen funcional con 2-fluoro-2-deoxyglucose Positron emission tomography (FDG-PET) se ha vuelto el estándar en la evolución inicial y el manejo del linfoma de Hodgkin.⁵

Son considerados nódulos linfáticos positivos en FDG-PET con un diámetro > a 1cm como involucro del Linfoma de Hodgkin. Nódulos linfáticos <1cm no son considerados porque los nódulos pequeños no son pronósticos. El involucro del anillo de Waldeters es muy raro en población pediatría con Linfoma de Hodgkin.^{6, 29}

El abordaje imagenológico en los protocolos actuales incluye una radiografía posteroanterior y lateral de tórax, tomografía computada contrastada de cuello, tórax, abdomen y pelvis. Y FDG-PET de cráneo a abdomen. La resonancia magnética podría usarse para evaluación más detallada en hueso y tejidos blandos.^{6, 29 (tabla 3)}

Tabla 4. Clasificación de Ann Arbor ³

| Ann Arbor | Estadio 1 | Estadio II | Estadio III | Estadio IV |
|------------|---|---|--|---|
| Definición | Involucro de un solo nódulo linfático o un único sitio extralinfático | Involucro de >2 regiones de nódulos linfáticos en el mismo lado del diafragma | Involucro de regiones de nódulos linfáticos en ambos lados del diafragma (+/- lesiones esplénicas) | Múltiple o diseminación de órganos o tejidos extralinfáticos (+/- lesiones ganglionares) |
| Ejemplo |  |  |  |  |
| Involucro | Región cervical derecha superior | Región cervical superior e inferior y supraclavicular en ambos lados. Y en el mediastino superior | Región supraclavicular en ambos lados, mediastino superior, hilio derecho, receso esplénico y costodiafragmático izquierdo | Múltiples regiones ganglionares en ambos lados del diafragma y esqueleto, involucro esplénico y pleural |

Factores de mal pronóstico: enfermedad mediastinal, presencia de síntomas B, enfermedad voluminosa al diagnóstico, remisión por menos de 12 meses.

GRUPOS DE RIESGO:

- **GRUPO I (FAVORABLE) E IA/IIA**
 - Más de 4 ganglios afectados en el sitio primario o masa única menor de 6 cm
 - Masa mediastinal que no afecte más de 1/3 del total del mediastino. Sin presencia de síntomas B
- **GRUPO II (INTERMEDIO) E IB/ IIB y IA/IIA con**
 - Más de 4 ganglios afectados en el sitio primario de tumor o masa única mayor de 6 cm
- **GRUPO III (DESFAVORABLE) III/IV**
 - Adenopatías bilaterales que ocupen 1/3 de la longitud total del mediastino

TRATAMIENTO

El Tratamiento se basa en la modalidad de terapia combinada (CMT) con quimioterapia y radioterapia, logrando una Supervivencia libre de eventos (EFS) mayor al 80% y una supervivencia superior al 95%. Aunque la quimioterapia y radioterapia son asociadas con un riesgo aumentado de efectos tóxicos. ⁸

PROTOCOLO TECNICO NACIONAL ³⁰

GRUPO I

| Sem 1 | Sem 5 | Sem 10 | Evaluación | | Sem 15 |
|-----------|-----------|-----------|------------|-------------------------------|----------------------|
| AVBD 1/15 | AVBD 1/15 | AVBD 1/15 | | R= completa inicia vigilancia | R= parcial inicia RT |

GRUPO II

| Sem 1 | Sem 5 | Evaluación | Sem 10 | Sem 15 | Sem 20 | Evaluación |
|-----------|----------|------------|--------|-----------|----------|------------|
| AVBD 1/15 | COPP 1/8 | | RT | AVBD 1/15 | COPP 1/8 | |

GRUPO III

| Sem 1 | Sem 5 | Sem 10 | Evaluación | Sem 15 | Sem 20 | Sem 25 | Sem 30 | Evaluación |
|-----------|-----------|-----------|------------|--------|-----------|----------|-----------|------------|
| AVBD 1/15 | COP P 1/8 | AVBD 1/15 | | RT | AVBD 1/15 | COPP 1/8 | AVBD 1/15 | |

AVBD:

Tabla 5. Esquema de quimioterapia AVBD. ³⁰

| AVBD | Dosis | Vía de administración | Días de aplicación |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|
| Doxorrubicina (adriamicina) | 25 mg/m ² | IV | 1 y 15 |
| Bleomicina | 10 UI/ m ² | IV | 1 y 15 |
| Vinblastina | 6 mg/m ² | IV | 1 y 15 |
| Dacarbazina | 375 mg/m ² | IV | 1 y 15 |

BEACOPP:

Tabla 5. Esquema de quimioterapia BEACOPP. ³⁰

| BEACOPP | Dosis | Vía de administración | Días de aplicación |
|-----------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
| Bleomicina | 10 UI/ m ² | IV | 8 |
| Etopósido | 200 mg/m ² | IV | 1 a 3 |
| Doxorrubicina (adriamicina) | 35 mg/m ² | IV | 1 |
| Ciclosfosfamida | 1250 mg/m ² | IV | 1 |
| Vincristina | 1.4 mg/m ² | IV | 8 |
| Procarbazina | 100 mg/m ² | VO | 1-7 |
| Prednisona | 40 mg/m ² | VO | 1-14 |
| FEC-G | | SC | Desde el día 8 |

RADIOTERAPIA:

Tabla 6. Administración de radioterapia de acuerdo al grupo de riesgo. ¹¹

| ASOCIACIÓN | GRUPO DE RIESGO | RADIACIÓN (Gy) |
|---|-------------------|-----------------------------------|
| Children's Cancer Study Group | Bajo | RC después de ciclo 4: 21 IFRT |
| | Intermedio o alto | 21 IFRT |
| Pediatric Oncology Society | Bajo | RC: ninguna RP: 21 IFRT |
| | Intermedio o alto | 25.5 IFRT |
| German Society of Pediatric Oncology and Hematology | Bajo | RC: ninguna RP: 20-30 IFRT |
| | Intermedio o alto | 19.8-35 IFRT |
| French Society of Pediatric Oncology | Bajo | 20-40 IFRT |
| | Intermedio o alto | Todos 30 IFRT |
| Stanford, Dana Farber and St Jude Consortium | Bajo | RC: ninguna RP: 15-22.5 IFRT |
| | Intermedio o alto | RC: ninguna RP: 25 IFRT |

Adaptado de "Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index"¹¹ y "Pediatric Hodgkin lymphoma"¹¹

Abreviaturas: IFRT, involved field radiotherapy. RC, respuesta completa. RP, respuesta parcial.

1.2 ANTECEDENTES ESPECIFICOS

De acuerdo con el estudio de la Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) de 2020, el LH es el cáncer más común diagnosticado en adolescentes. Se encontró que la mortalidad es mayor en adultos jóvenes que en niños. ¹³

En los Estados Unidos se documentó una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 85% en todos los pacientes tratados. Se encontró que hay poblaciones que no presentan beneficio en el tratamiento convencional. Los niños y adolescentes de raza negra, etnia hispánica y nivel socioeconómico bajo tienen mayor probabilidad de presentar una enfermedad en etapa avanzada y menor probabilidad de recibir tratamiento con radioterapia. ^{13, 15}

En 2016 Rivas Vera, en su estudio, encontró que en México, se presentó una incidencia de 1.93 casos /100,000 habitantes. ³¹

De un total de 2278 casos reportados de Linfoma de Hodgkin en México, 17.38% correspondieron a niños y adolescentes. Se reportó una mayor incidencia en hombres que en mujeres, con una proporción de 1.32. En dicho estudio se encontró que el tipo histológico con mayor prevalencia en México fue de Esclerosis nodular con un 33.6% de incidencia. ³¹

El 77.3% presentó algún tipo de Linfadenopatía. Con respecto al tratamiento el 77.3% recibió quimioterapia y solo el 22.7% recibió radioterapia, es decir 518 de los 2278 casos.

Se encontró que en niños menores de <10 años la incidencia fue mayor comparada con la reportada en países desarrollados y relacionada con bajo nivel socioeconómico. ³¹

En el abordaje en pediatría del linfoma de Hodgkin la radioterapia se suele utilizar a dosis bajas entre 15-25 Gy y en áreas involucradas, la planificación de la radioterapia mejora con el uso de PET y TAC. ¹

El Consenso Mexicano para Linfoma de Hodgkin en su estudio de 2021 estableció el tratamiento en cuatro grupos:

- Grupo 1: ABVD 4 ciclos + 30 Gy de RT.
- Grupo 2: ABVD 4 ciclos + 20 Gy de RT.
- Grupo 3: ABVD 2 ciclos + 30 Gy de RT.
- Grupo 4: ABVD 2 ciclos + 20 Gy de RT.

En los que no encontró diferencia significativa en con respecto a la supervivencia libre de enfermedad. Pero si mayor incidencia de toxicidad y efectos adversos en los grupos que recibieron 30 Gy de radioterapia. ³⁰

Pronóstico a largo plazo:

En el estudio de Kusminsky de 2015 sobre Linfoma de Hodgkin en Centro y Sur América se encontró una tasa de mortalidad de 0.48 por cada 100,000 casos, lo cual es consistente con el estudio de Rivas Vera que reporto una tasa de mortalidad del 0.44. Se ha documentado una disminución de la mortalidad en México, lo cual concuerda con la reportada en estudios previos. Esto se podría correlacionar con la adopción de nuevos esquemas de tratamiento y el acceso a un sistema de salud. ^{31,32}

Sin embargo, estos datos podrían ser influenciados por la calidad del registro nacional de muertes, ya que en países como México se considera que estos registros son de baja o mediana calidad. ^{31, 32}

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Linfoma de Hodgkin afecta aproximadamente 2.9 de cada 100,000 hombres y 2.3 de cada 100,000 mujeres.

El linfoma de Hodgkin se clasifica en dos subtipos: Linfoma de Hodgkin clásico y Linfoma de Hodgkin predominio linfocitario.

Los Linfomas abarcan el 15% de los cánceres infantiles en México. El Linfoma de Hodgkin ocupa el 40% de los linfomas de la infancia, y se considera la segunda neoplasia de tejido retículo endotelial más frecuente de la infancia, precedido solo por las Leucemias.

El Hospital Para el Niño Poblano es un hospital de tercer nivel acreditado para diagnóstico y tratamiento de Leucemias, Tumores de Sistema Nervioso Central, tumores sólidos fuera de sistema nervioso central, Trasplante de progenitores hematopoyéticos y centro oncológico de referencia en el sur y centro del país.

En el Hospital para el Niño poblano, se diagnostican al año alrededor de 100 pacientes nuevos, con algún tipo de cáncer infantil.

La sobrevida global de los Linfoma de Hodgkin en menores de 20 años, tienen una sobrevida global de 96% en Estados Unidos.

2.1 PREGUNTA CIENTIFICA

¿Cuál es la prevalencia y sobrevida global de los pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en el Hospital Para El Niño Poblano en el periodo de tiempo comprendido de enero de 2016 a diciembre de 2020?

3. JUSTIFICACION

El Linfoma de Hodgkin es uno de los cánceres con más alta tasa de curación en Estados Unidos, con una tasa de cerca del 95%.

Por lo que el presente estudio busca dar a conocer la casuística de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, así como las características de este grupo de pacientes, la sobrevida que tienen los niños con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, así como posterior a este estudio, se permitirá evaluar mejoras en el diagnóstico oportuno y mantener las líneas de tratamiento actualizadas.

Se identificará el esquema de tratamiento que brinde la mayor tasa de curación, con la menor presencia de efectos adversos por toxicidad, así como identificar las dosis tóxicas y la presencia de respuesta al tratamiento.

Este estudio permitirá identificar la supervivencia y la incidencia real de esta enfermedad y por lo tanto favorecer la atención de los pacientes. Es de interés para el médico pediatra conocer la sintomatología debutante de la enfermedad para lograr un diagnóstico oportuno y temprano, conocer los esquemas de tratamiento implementados en la población pediátrica para lograr una mayor sobrevida y mejor pronóstico.

4. OBJETIVOS

4.1. GENERALES

-Identificar la prevalencia y sobrevida global de pacientes de 0 a 17 años con diagnóstico de linfoma de Hodgkin en el hospital para el niño poblano.

4.2. ESPECIFICOS

- Determinar la edad de debut más frecuente
- Determinar la prevalencia por género.
- Identificar las características clínicas del linfoma de Hodgkin
- Identifica el tipo y subtipo histológico más frecuente en la población del Hospital Para el Niño Poblano
- Estadificar a los pacientes con linfoma de Hodgkin al momento del diagnostico
- Determinar el esquema de quimioterapia más efectivo de acuerdo al tipo histologico y el grupo de riesgo
- Determinar la cantidad de radición administrada a los pacientes que requirieron radioterapia
- Identificar el porcentaje de sobrevivencia libre de eventos
- Identificar el porcentaje de sobrevida de los pacientes tratados en el hospital para el niño poblano

5. HIPOTESIS

- Este tipo de estudio no requiere la formulación de hipótesis

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio fue:

- Investigador: Observacional
- Temporalidad: Transversal
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Información: Retrolectivo
- Sede: Unicéntrico
- Población: Homodémico

6.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Descriptivo exploratorio.

6.3. POBLACION

Pacientes menores de 18 años, que se atendieron y diagnosticaron con Linfoma de Hodgkin en el Hospital Para El Niño Poblano, en el periodo de tiempo de Enero de 2016 a Diciembre de 2020

6.4. MUESTRA

No se requiere cálculo de la muestra, debido a que se trató de un estudio, retrospectivo, retrolectivo, descriptivo, acerca de los pacientes que fueron recibidos en el hospital para el niño poblano, en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2021.

Por lo cual la muestra se considera a conveniencia, ya que se incluirán todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de linfoma de Hodgkin.

6.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Se seleccionaron todos los pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin
- Expedientes clínicos que recibieron tratamiento de primera línea ABVD
- Expedientes clínicos que cuenten con diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin por histopatología

Criterios de Exclusión:

- Se excluyen a todos los pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que no se realizó el diagnostico en el Hospital Para El Niño Poblano
- Pacientes que tuvieron abandono de tratamiento

6.6. VARIABLES

Edad en meses, género, subtipos de linfoma de Hodgkin acorde a reporte histopatológico, protocolo de tratamiento, dosis y sitio de radioterapia, estadio de la enfermedad, sitio primario de presentación, enfermedad metastásica y sitios de metástasis, sobrevivencia global.

| VARIABLE | DEFINICIÓN OPERACIONAL | DEFINICIÓN CONCEPTUAL | TIPO DE VARIABLE | ESCALA DE MEDICION | MEDICION |
|---|--|---|---------------------------------------|--------------------|---|
| GENERO | Se revisara el expediente clínico | Característica sexual del individuo a nivel biológico. | Cualitativa Independient e Nominal | Dicotómica | 1. Hombre 2. Mujer |
| EDAD AL DIAGNOSTICO EN MESES | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Numero de meses de vida cronológica de los seres vivos al momento del diagnostico | Cuantitativa Independient e Intervalo | Continua | De 0 a 215 Meses |
| CLASIFICA-CIÓN | Se revisará el reporte de histopatología | Tipo histológico de Linfoma | Cualitativa Independient e Nominal | Dicotómica | 1. Clásico 2. Predominio Linfocitario nodular |
| SUBTIPOS DE LINFOMA DE HODGKIN ACORDE A REPORTE HISTOPATOLOGICO | Se revisará el reporte de histopatología | Subtipo histológico de Linfoma | Cualitativa Dependiente Ordinal | Politómica | 1. Rico en linfocitos 2. Esclerosis nodular 3. Celularidad mixta 4. Depleción linfocitaria |
| PROTOCOLO DE TRATAMIENTO | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Esquema de Quimioterapia que se administró | Cualitativa Independient e Nominal | Dicotómica | 1. Protocolo nacional 2. Protocolo alto riesgo ICE |
| SOBREVIDA GLOBAL | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Característica del paciente si se encuentra vivo o fallecido | Cualitativa Dependiente Razón | Dicotómica | 1. Si 2. No |
| RADIOTERA-PIA | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Característica de tratamiento | Cualitativa Dependiente | Dicotómica | 1. Si 2. No |
| DOSIS DE RADIOTERA-PIA | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Cantidad de radioterapia acumulada que recibió durante el tratamiento | Cuantitativa Dependiente Intervalo | Continua | 1. Dosis de radioterapia acumulada en Grays (Gy) |

| | | | | | |
|-----------------------------------|---|---|-----------------------------------|------------|--|
| SITIO DE RADIOTERAPIA | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Sitios anatómicos en los cuales se administró radioterapia | Cualitativa Dependiente Nominal | Politómica | 1. Local ganglionar 2. Supra e infradiafragmática 3. Axilar y supraclavicular 4. Mediastinal |
| ESTADIO DE LA ENFERMEDAD | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico | Estadificación de la enfermedad | Cualitativa Dependiente Nominal | Politómica | 1.Estadio IA 2.Estadio IIA 3.Estadio IB 4.Estadio IIB 5.Estadio IIIA 6.Estadio IIIB 7.Estadio IV |
| SITIO PRIMARIO DE LA PRESENTACION | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico y los estudios de Imagenología realizados al diagnóstico | Sitio anatómico donde se presentó la primera lesión. | Cualitativa Dependiente Nominal | Politómica | 1. Cervical 2. Axilar 3. Inguinal 4. Retroperitoneal 5. Mediastinal |
| ENFERMEDAD METASTASICA | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico y los estudios de Imagenología realizados | Característica de progresión de la enfermedad | Cualitativa Dependiente Ordinal | Dicotómica | 1. Si 2. No |
| SITIOS DE METASTASIS | Se revisaran las notas de evolución del expediente clínico y los estudios de Imagenología realizados | Sitios anatómicos en los cuales se presenta la enfermedad metastásica | Cualitativa Dependiente Nominal | Politómica | 1. Pulmón 2- Hígado 3. Ganglios 4. Médula ósea |
| EXTENSION RADIOLOGICA | Se revisaran los estudios de Imagenología realizados al diagnóstico | Realización de TAC de protocolo oncológico | Cualitativa Dependiente Intervalo | Dicotómica | 1. Si 2. No |

6.8. ESTRATEGIA DEL TRABAJO

Se acudió al servicio de Oncohematología para solicitar la base de datos de los pacientes con diagnóstico oncológico en el periodo de tiempo establecido, posteriormente se

corroboró la pase de datos con el sistema de expediente clínico del hospital para verificar expediente y diagnóstico.

Se revisó cada uno de los expedientes y se obtuvieron las variables de interés en base a un cuestionario específico para linfoma de Hodgkin. Posteriormente se realizó una nueva base de datos con los resultados obtenidos del cuestionario para agrupa y realizar el análisis estadístico.

6.9. UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL DEL ESTUDIO

- De Enero de 2016 a diciembre de 2021.

7. RECURSOS

- Se describen los recursos que se utilizaron para la realización de esta investigación

7.1. HUMANOS

Personal que labora en el Hospital Para El Niño Poblano

- Investigador: Dr. Fernando Cuellar Huerta
- Asesor experto: Dra. Cynthia Shanat Cruz Medina
- Asesor metodológico: Dr. Froylán Eduardo Hernández Lara González

7.2. MATERIALES

Equipo de cómputo e impresión
Equipo de oficina

7.3. FINANCIEROS

No se requirió financiación.

7.4. TECNOLÓGICOS

Suite officemática

Sistemas Operativos Windows 10 y MacOS 12.5 Monterey

8. ASPECTOS ETICOS

Se respetaron los principios científicos, éticos y regulatorios nacional e internacionalmente aceptados. Estos son: el Código de Núremberg (1947); la Declaración de Helsinki (1964) y sus enmiendas de Tokio (1975).

La Ley General de Salud, título quinto “Investigación para la Salud”, capítulo único, establecen los lineamientos y principios a los cuales debe someterse la investigación en materia de salud que involucre seres humanos o muestras biológicas derivadas de estos.

El título sexto de la Ley General de Salud en Materia de Investigación corresponde a la ejecución de la investigación en instituciones de atención a la salud, engloba las características, funciones, obligaciones y/o responsabilidades que debe poseer el investigador principal que estará a cargo de la investigación, como la presentación de un informe técnico ante el Comité de Ética en Investigación de la institución de atención a la salud; la publicación de informes debe de mantener la confidencialidad de los sujetos de investigación, así como la que se haya acordado con los patrocinadores del estudio

No se requirió firma de consentimiento informado ya que se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Todos los datos obtenidos del expediente clínico se manejaron de forma confidencial.

9. ASPECTOS FINANCIEROS

No se requiere financiamiento. Los gastos fueron costeados por el autor de esta investigación.

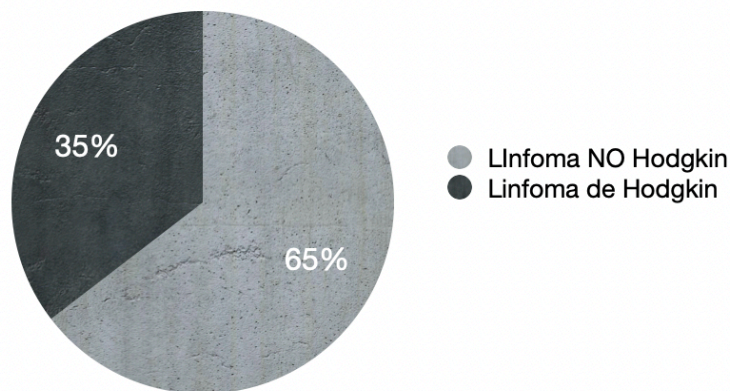
10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| Actividades | Febrero- Marzo 2021 | Abril- Mayo 2021 | Junio - Julio 2021 | Agosto- Septiembre 2021 | Octubre- Noviembre 2021 | Diciembre- Enero 2021- 2022 | Febrero- Marzo 2023 |
|---|---------------------------|------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| Identificación y formulación del problema | x | | | | | | |
| Revisión bibliográfica | x | x | | | | | |
| Elaboración de marco teórico | x | x | | | | | |
| Recolección de datos | | | x | x | x | | |
| Organización y procesamiento de datos | | | | x | x | | |
| Análisis de datos y resultados | | | | | x | x | |
| Redacción de informe | | | | | | x | |
| Presentación del informe | | | | | | | x |

11. RESULTADOS

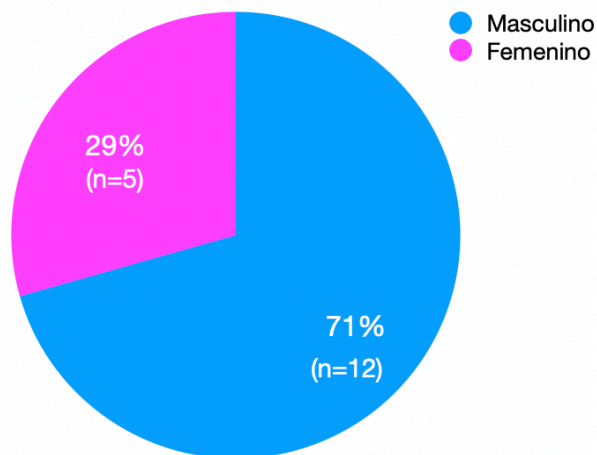
En el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2016 a diciembre de 2020 se diagnosticaron en el servicio de Oncohematología del Hospital para el Niño Poblano 48 pacientes con el diagnóstico de linfoma, de los cuáles 17 correspondieron a Linfoma de Hodgkin representando una prevalencia de 35% de los linfomas diagnosticados. (Gráfica 1).

Gráfica 1. Tipos de Linfomas

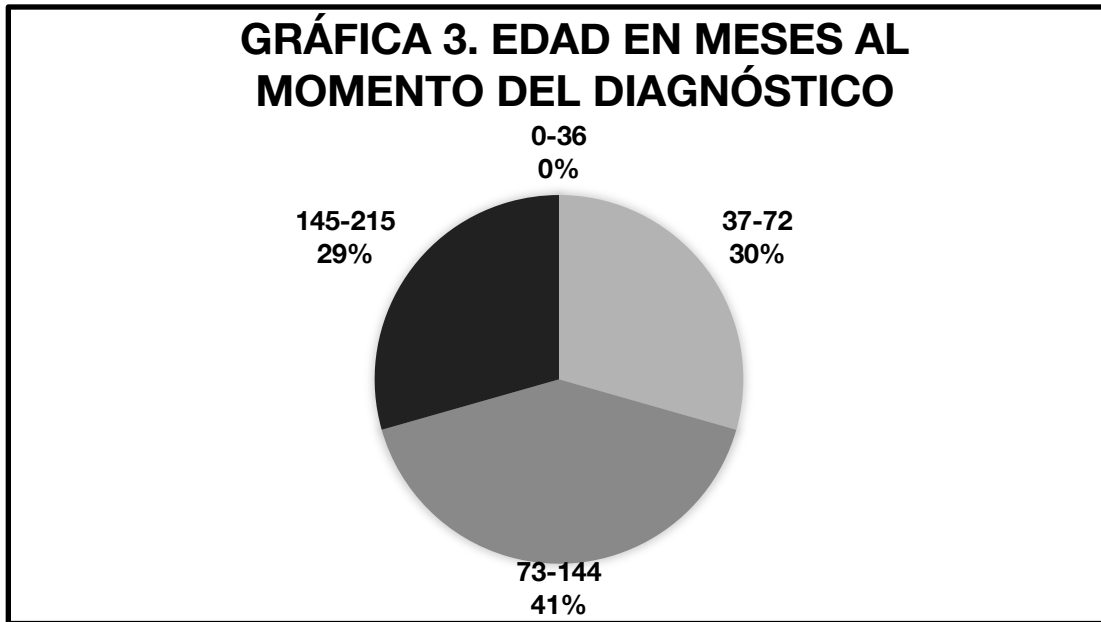


- De los 17 pacientes, 12 fueron de sexo masculino y 5 de sexo femenino, encontrando una mayor prevalencia del sexo masculino con un porcentaje de 71% y una relación de 1:2.4. (Gráfica 2).

Gráfica 2. Incidencia por género

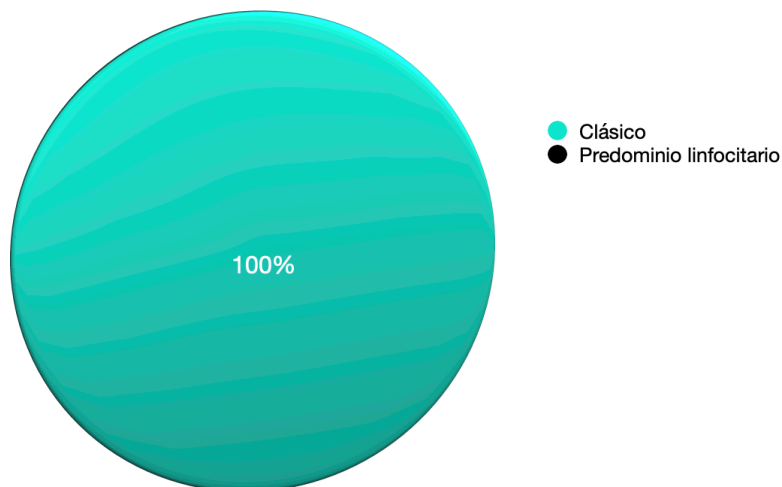


La edad media de presentación fue de 114 meses, es decir; 9 años y medio, con una mediana de 92 meses y una desviación estándar de 72.7960487. El grupo de edad de mayor incidencia con un 41% se encontró entre los 6 a 12 años. (Gráfica 3).

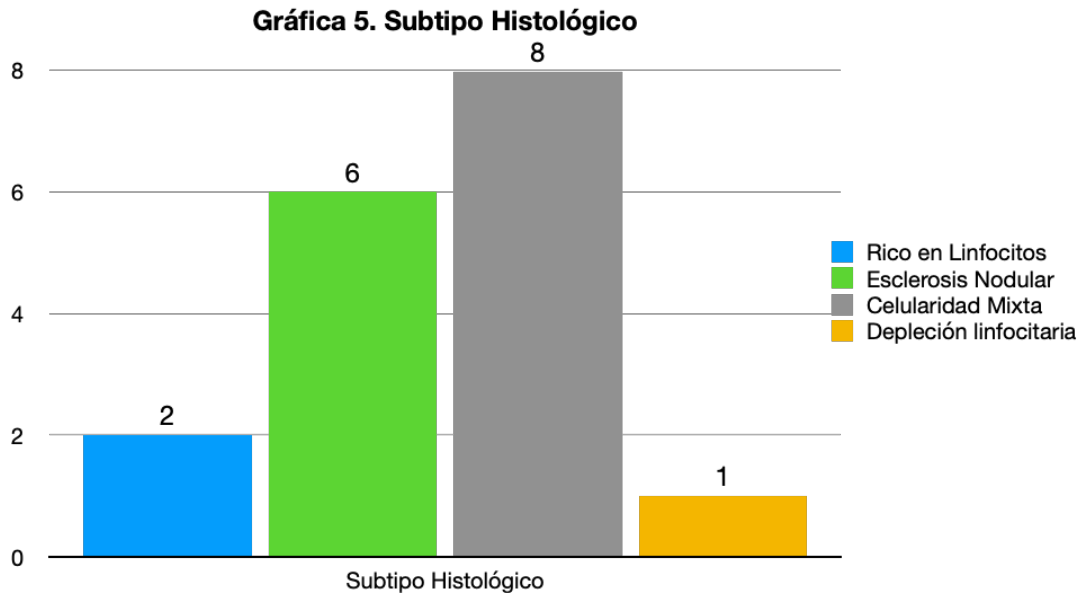


- A los 17 pacientes se les realizó diagnóstico histopatológico, encontrando que el 100% de los pacientes correspondieron a LH clásico, sin reportes de LH de predominio linfocitario en el periodo de tiempo comprendido en nuestro estudio. (Gráfica 4).

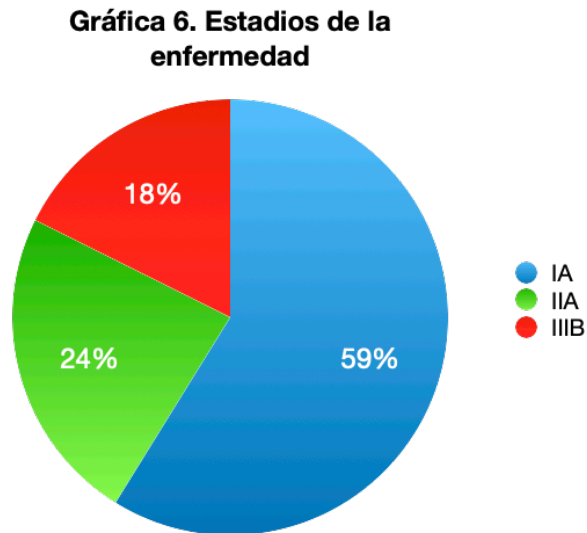
Gráfica 4. Tipo histológico



- Con respecto al subtipo histológico, correspondiente a la variedad LH clásico de los 15 pacientes, 6 correspondieron a esclerosis nodular, 8 de celularidad mixta, 2 rico en linfocitos, 1 depleción linfocitaria. (Gráfica 5)



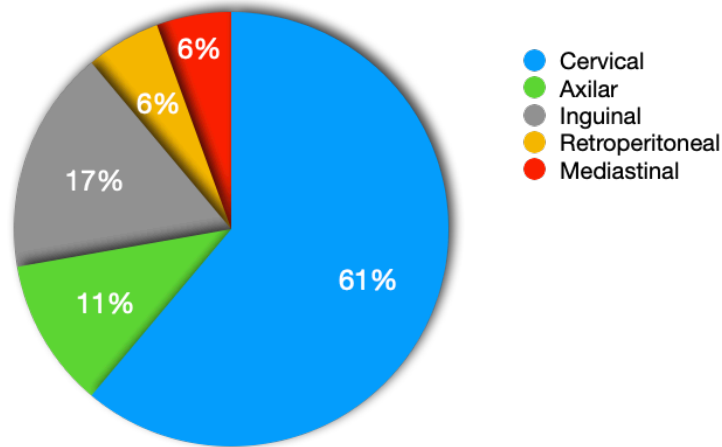
- Los pacientes se estratificaron al momento del diagnóstico reportando que 10 se encontraban en el estadio IA, 4 en el IIA, y 3 en IIIB, siendo el estadio IA el de mayor prevalencia, (Gráfica 6).



El estadio de presentación mas frecuente fue el IA, presentándose en el 59% de los casos

- Se identificó que el sitio primario de la presentación en 11 pacientes fue cervical, 2 axilar, 3 inguinal, 1 retroperitoneal y 1 mediastinal. (Gráfica 7).

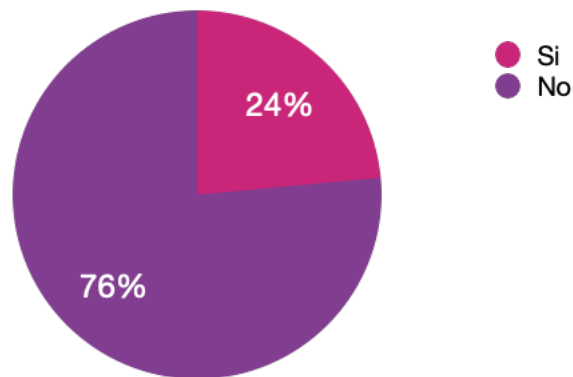
Gráfica 7. Sitio de presentación



El 61% de los paciente la región de presentación fue cervical.

- De los casos identificados y estadificados se observó que 4 presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, que corresponde al 24% de los casos de este estudio. (Gráfica 8).

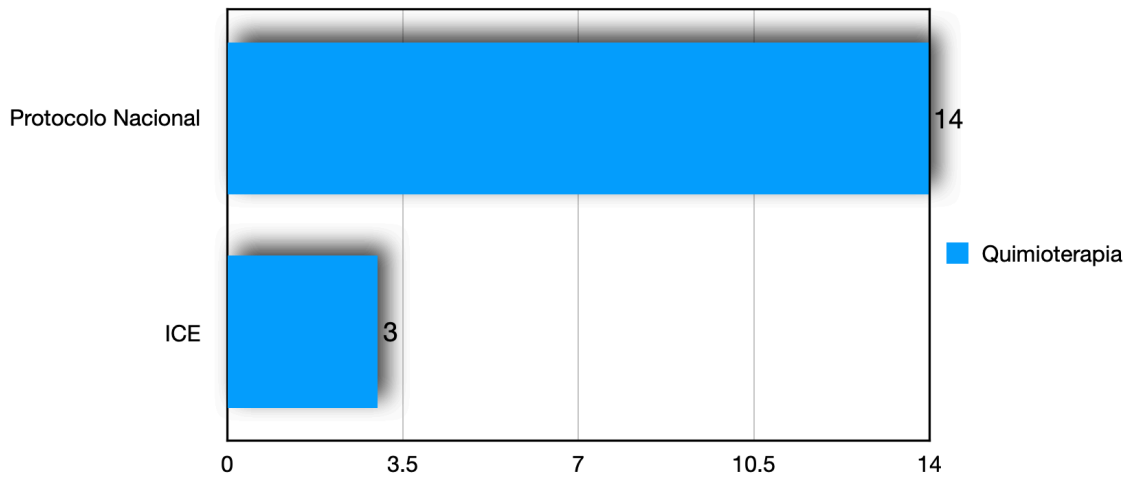
Gráfica 8. Metástasis



En el 24% de los pacientes se encontró con metástasis al momento del diagnóstico

- Todos los pacientes del estudio recibieron tratamiento con quimioterapia; sin embargo, 15 recibieron quimioterapia con el protocolo nacional y 2 con protocolo de alto riesgo ICE. (Gráfica 9).

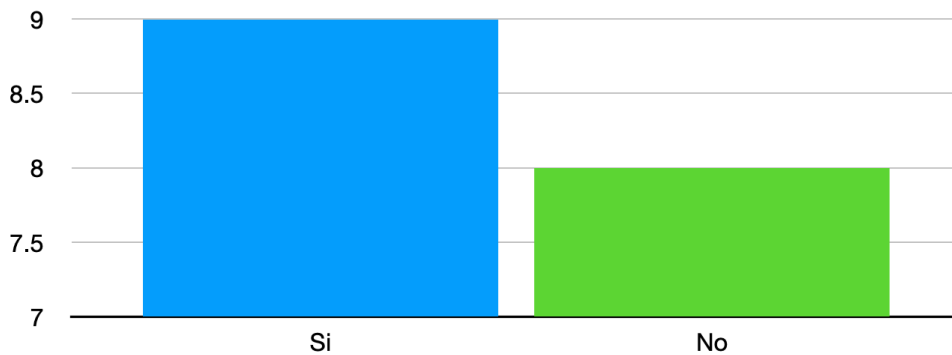
Gráfica 9. Esquema de Quimioterapia



El 88% de los pacientes recibió esquema de primera línea del Protocolo Nacional

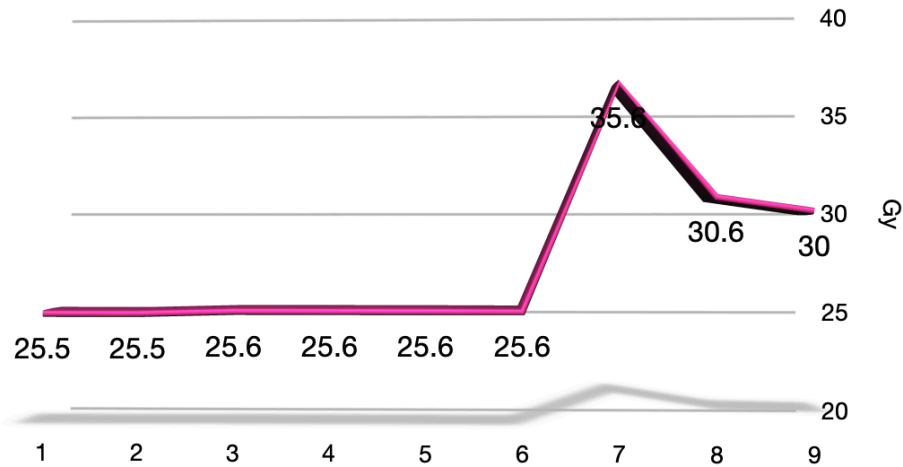
- Con respecto al tratamiento con Radioterapia fue administrada en 9 de 17 pacientes (Gráfica 10).

Gráfica 10. Radioterapia



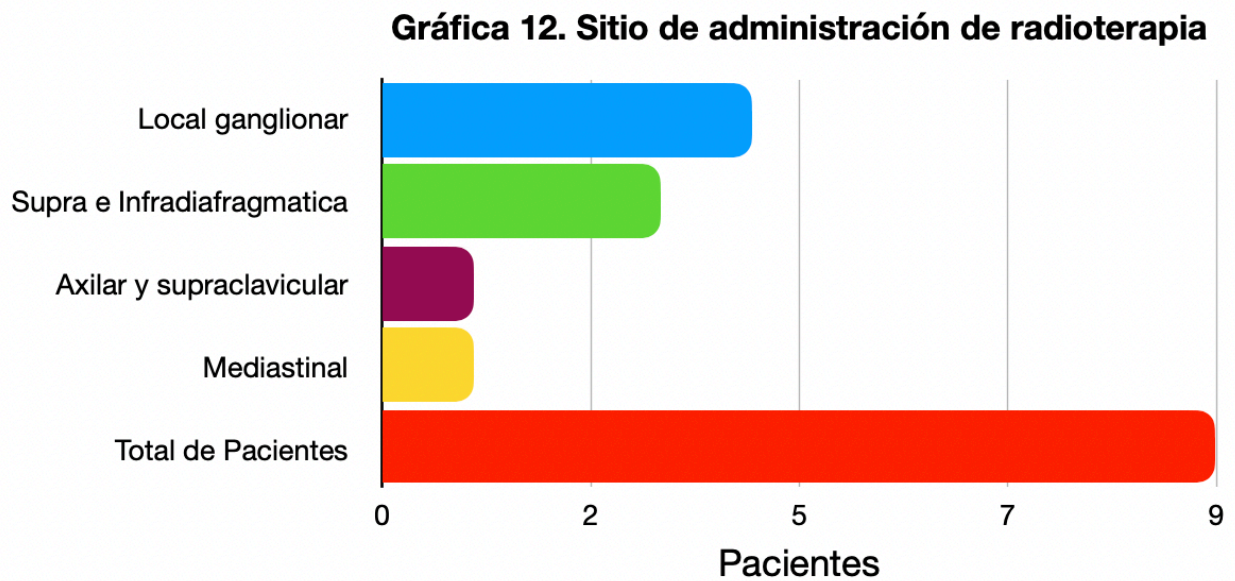
El 53% de los paciente recibió radioterapia

- Se identificó que se administró en promedio una dosis total de radioterapia en 26.6 GY a los pacientes que recibieron radioterapia (Gráfica 11).



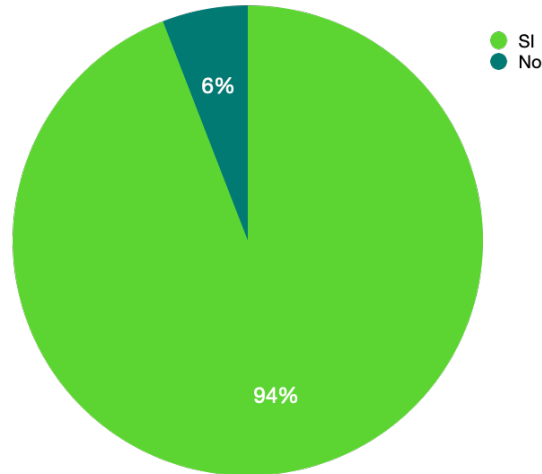
Gráfica 11. Dosis total de radioterapia

- Para la administración de radioterapia se administró en 4 pacientes local ganglionar, 3 supra e infradiafragmática, 1 axilar y supraclavicular, 1 mediastinal (Gráfica 12).



- A 16 pacientes se les realizo extensión radiológica con tomografía de protocolo oncológico, logrando un 94% de la cobertura de los casos (Gráfica 13).

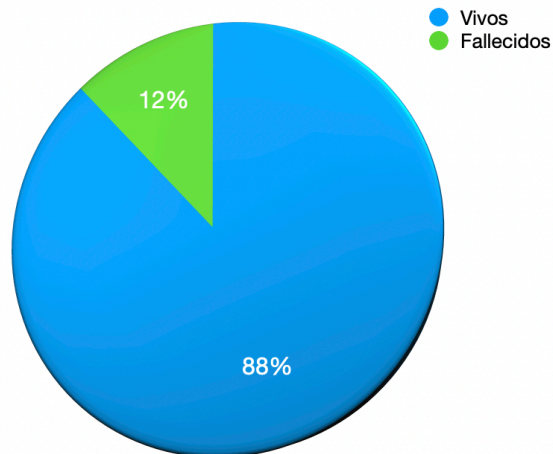
Gráfica 13. Estudio radiológico de extensión



Sólo el 6% de los pacientes no contó con estudio radiológico de extensión durante la duración del estudio

- Al final del estudio se encontró una sobrevida global de 15 de 17 pacientes, lo cual reporta una sobrevida del 88% de los casos. (Gráfica 14).

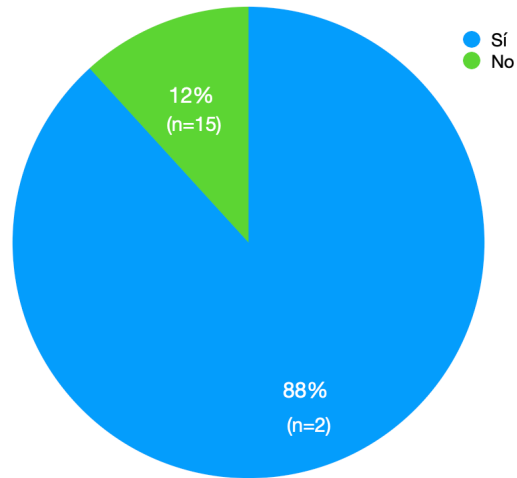
Gráfica 14. Sobrevida global



Se encontró una promedio de sobrevivencia global del 88%

- Se reportó una sobrevida libre de eventos en el periodo estudiado del 88%.
(Gráfica 15).

Gráfica 15. Sobrevida libre de eventos



12. DISCUSIÓN

De los pacientes diagnosticados con linfoma de Hodgkin se observó un pico de incidencia en el grupo de 6 a 12 años, concordante con lo reportado por Melanie M. Hagleitner, David Gomez en 2019 y Roberta Burnelli en 2020. La mediana de edad se reportó en 92 meses, y en nuestro estudio se reporta una desviación estandar de 72.79.

Con respecto a los tipos histológicos de LH, Marco Pizzi en su estudio realizado en 2020, documenta que LH clásico corresponde al 40% de los linfomas en los adolescentes, en nuestro estudio se reporta LH clásico en un 100% de los casos con este tipo de neoplasia, y corresponde al 35% de los casos de linfomas reportados en nuestra institución durante el periodo de tiempo comprendido en nuestro estudio.

Rivas Vera en 2016, reportó que el sexo masculino fue el de mayor prevalencia en México, lo cual concuerda con lo reportado en nuestro estudio, dónde de los 17 pacientes, 12 correspondieron al sexo masculino, siendo el 71% de los casos.

A todos los pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico se les hizo estudio histopatológico para identificar el subtipo histológico, encontrando que el subtipo de mayor prevalencia Respecto al subtipo histopatológico se encontró una mayor prevalencia de celularidad mixta 8 de los 17 casos, que representa el 47% de los pacientes.

Acorde a la literatura internacional el subtipo histológico en LH es esclerosis nodular, como se asienta en los estudios realizados por Rivas Vera en 2016, Gustavo Kusminsky en 2016 y el Consenso Mexicano de Linfoma de Hodgkin en 2021; donde se reporta que la variedad de esclerosis nodular es la más frecuente hasta en un 70% de los casos. Se considera que la variedad celularidad mixta es más frecuente en países subdesarrollados como menciona César Lara en su estudio de 2019, por lo cual consideramos concuerda con la situación epidemiológica de México, así mismo, esta variedad histológica se asocia con estadios de la enfermedad más avanzados al momento del diagnóstico y por ende sobrevidas más bajas.

Todos los pacientes se estadificaron al momento de su diagnóstico, el 59% se encontró en estadio IA, 24% en estadio IIA y 18% en estadio IIIB. Por lo cual la mayoría de los pacientes presentaron un grupo de riesgo favorable, mientras que el 18% presentó un riesgo alto y un pronóstico desfavorable. De acuerdo al estudio de Muhammad S. Ashraf de 2019 los pacientes con estadios I, II y III diagnosticados en etapas tempranas, el tratamiento con quimioterapia fue bien tolerado; sin embargo pacientes con estadio IIB a IV que presentaban enfermedad avanzada presentaron peor pronóstico con porcentajes

más bajos de supervivencia libre de eventos y sobrevida global. En nuestro estudio la mayoría de los pacientes se estadificaron en una etapa temprana de la enfermedad, lo cual a pesar de tener una variedad histológica desfavorable no generó un impacto significativo en la sobrevida de nuestros pacientes.

La presentación clínica más frecuente fue cervical en 11 casos, que representa el 61%, concordante con lo reportado en los estudios de César Lara Torres de 2009, Rivas Vera de 2006 y el Consenso Mexicano de Linfoma de Hodgkin en 2021, en donde se plasma que la presentación más frecuente de LH clásico es cervical hasta en un 70-80% de los casos.

Otro factor de riesgo a considerar en el pronóstico de nuestros pacientes, es el hecho de la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico por lo que se realizó estudio de extensión radiológica con tomografía de protocolo oncológico en el 94% de los casos; es decir, en 16 de 17 casos. Cabe mencionar que en el expediente clínico no se encontró justificación sobre la ausencia de realización de este estudio, por lo cual suponemos no se realizó por ausencia o falla del equipo en la unidad al momento de su diagnóstico o se realizó de forma externa, ya que todos los pacientes fueron estadificados en base de clasificación de Ann Arbor. Con la extensión radiológica se identificó que 4 pacientes presentaban enfermedad metástasis, lo que representa el 24% de los pacientes y que concuerda con nuestros datos obtenidos de los pacientes dentro del grupo de alto riesgo y pronóstico desfavorable.

Todos los pacientes recibieron quimioterapia logrando una cobertura del 100%, sin embargo, cada paciente se debe individualizar el tratamiento en base a su tipo histológico y grupo de riesgo, por lo que en nuestra unidad se administraron 2 esquemas de quimioterapia en base al protocolo nacional de Linfoma de Hodgkin. El 82% recibió el protocolo nacional con esquema ABVD y COPP, mientras que los 3 restantes que corresponden al grupo de riesgo alto recibieron quimioterapia bajo el esquema ICE.

Otro factor a considerar en el tratamiento de nuestros pacientes es el uso de radioterapia en base al estadio de la enfermedad y el protocolo de tratamiento, así como la respuesta a la quimioterapia. De acuerdo a lo reportado por Kara M. Kelly en 2015, se menciona que en pacientes pediátricos debemos usar dosis bajas de radioterapia, las cuales deben ser entre 15-25 Gy. Pero otras fuentes como la German Society of Pediatric Oncology and Hematology, nos indican que se han usado dosis de hasta 30 Gy sin efectos adversos. En nuestro estudio solo 9 de los 17 pacientes requirieron radioterapia, la dosis que recibieron osciló entre 25.5 Gy y 35.6 Gy, lo cual representa una media de 26.6 Gy de radiación, acorde al sitio que recibió dicho tratamiento. Esto concuerda con lo reportado de forma convencionales en los protocolos de tratamiento. Acorde al sitio de

presentación clínica más frecuente que fue local ganglionar se administró en 44% de los casos que recibieron radioterapia.

Se encontró un porcentaje de Supervivencia libre de eventos del 88%, lo cual se encuentra dentro de los rangos reportados en los estudios de David Gomez en 2019 y Justine M. Kahn en 2019, que es del 85-95%. A pesar de que en nuestro estudio en la serie de pacientes reportados el subtipo histológico reportado, celularidad mixta, se asocia con estadios de presentación avanzados y mal pronóstico.

El 12% de las defunciones correspondió al grupo de riesgo desfavorable, sin embargo; las defunciones no fueron causadas por LH, éstas fueron secundarias a choque séptico. Por lo tanto en nuestro estudio se reporta sobrevida global del 88%.

Observamos que nos encontramos por encima de los datos reportados en el Consenso Mexicano de Linfoma de Hodgkin con una respuesta completa y supervivencia global del 74% en 2021; sin embargo, este reporte abarca datos de pacientes no pediátricos por lo cual se deberá tomar con prudencia. Nuestra supervivencia global del 88% nos asemeja con la supervivencia global reportada internacionalmente en la que en países desarrollados es del 85-95%.

Finalmente consideramos que la brecha reportada entre la estadística en México y en países desarrollados se debe al nivel socioeconómico como se ha reportado en otros estudios, así como presentación de la enfermedad en estadios más avanzados y la disparidad en el subtipo histológico presentado en nuestros pacientes

13. CONCLUSIONES

- No se encontró diferencia en la incidencia de linfoma de Hodgkin de acuerdo al sexo
- El pico de edad fue entre los 6 a 12 años, no hubo diferencia con lo reportado en estudios internacionales
- El tipo de linfoma más frecuente es el tipo clásico, exactamente como se reporta en la literatura.
- El subtipo histológico más frecuente fue el de celularidad mixta, seguido del subtipo esclerosis nodular lo que difiere de lo reportado en la literatura.
- El estadio más frecuente de la enfermedad fue el IA, a pesar de ser un país en vías de desarrollo.
- EL 61% de los pacientes tuvo presentación cervical, concordante con lo reportado en la literatura.
- El 100% de los pacientes recibieron tratamiento completo acorde al protocolo técnico nacional.
- El 82% de los pacientes recibieron esquema de quimioterapia de acuerdo al protocolo nacional. El 18% fue de alto riesgo y recibió esquema ICE.
- Se logró una supervivencia libre de eventos del 88%, superior a la media nacional.
- Se logró una sobrevida global del 88% de los pacientes, superior a la media nacional.

14. PROPUESTA DE MEJORA.

Existen pocos estudios en México que hablen sobre la prevalencia y sobrevida de pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin por lo que se recomienda continuar con la investigación en un futuro y con una muestra más significativa, para identificar las variables que podrían influir en el tratamiento quimioterapéutico y la respuesta para mejorar el pronóstico de la enfermedad y lograr una mejor sobrevida global.

15. REFERENCIAS

1. Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2015(1):514–521.
2. Hagleitner MM, Metzger ML, Flerlage JE, Kelly KM, Voss SD, Kluge R, et al. Liver involvement in pediatric Hodgkin lymphoma: A systematic review by an international collaboration on Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Children, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL). *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2020;67(8):e28365. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.28365>
3. Kluge R, Kurch L, Georgi T, Metzger M. Current role of FDG-PET in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Semin Nucl Med*. 2017;47(3):242–57.
4. Medina-Ortega ÁP, Universidad del Cauca, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL, Dueñas-Cuéllar RA, et al. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. *IATREIA* [Internet]. 2017;30(2):131–45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17533/udea.iatreia.v30n2a03>
5. Ferrajoli A, Ivan C, Ciccone M, Shimizu M, Kita Y, Ohtsuka M, et al. Epstein-Barr Virus MicroRNAs are Expressed in Patients with Chronic Lymphocytic
6. Metzger ML, Mauz-Körholz C. Epidemiology, outcome, targeted agents and immunotherapy in adolescent and young adult non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;185(6):1142–57.
7. Azhar M, Din HU, Muhammad I, Hashmi SN, Akhtar F. Frequency of epstein-barr virus in classical hodgkin Lymphoma. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2016;28(2):271–5.
8. Murray PR, Pfaüer M. Virus herpes humanos. En: Murray RP. *Microbiología médica*. 7ª ed. Philadelphia: Elsevier; 2014. p. 461-7.
9. Rubin SD, Rubin E. Neoplasias. En: Rubin E, Rubin R, Strayer DS, editors. *Patología de Rubin: Fundamentos Clinicopatológicos en Medicina*. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2012. p. 200
10. Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. *Semin Radiat Oncol*. 2010;20(1):30–44.
11. Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, Schwartz CL, Castellanos ME, Dieckmann K, et al. Pediatric Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2975–85.
12. Twist CJ, Hiniker SM, Gratzinger D, Gutkin PM, Merriott DJ, Iagaru A, et al. Treatment and outcomes in classic Hodgkin lymphoma post-transplant lymphoproliferative disorder in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(8): e27803.
13. Burnelli R, Fiumana G, Rondelli R, Pillon M, Sala A, Garaventa A, et al. Comparison of hodgkin's lymphoma in children and adolescents. A twenty-year experience with MH'96 and LH2004 AIEOP (Italian association of pediatric hematology and oncology) protocols. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1620.

14. Kahn JM, Kelly KM, Pei Q, Bush R, Friedman DL, Keller FG, et al. Survival by race and ethnicity in pediatric and adolescent patients with Hodgkin lymphoma: A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):3009–17.
15. Castellino SM, Parsons SK, Kelly KM. Closing the survivorship gap in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2019;187(5):573–87.
16. Englund A, Glimelius I, Rostgaard K, Smedby KE, Eloranta S, Molin D, et al. Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults - a comparative study of clinical presentation and treatment outcome. *Acta Oncol.* 2018;57(2):276–82.
17. Jhawar SR, Rivera-Núñez Z, Drachtman R, Cole PD, Hoppe BS, Parikh RR. Association of combined modality therapy vs chemotherapy alone with overall survival in early-stage pediatric Hodgkin lymphoma. *JAMA Oncol.* 2019;5(5):689–95.
18. Kahn JM, Kelly KM. Adolescent and young adult Hodgkin lymphoma: Raising the bar through collaborative science and multidisciplinary care. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(7):e27033.
19. McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* 2019;49(11):1545–64.
20. Hagleitner MM, Metzger ML, Flerlage JE, Kelly KM, Voss SD, Kluge R, et al. Liver involvement in pediatric Hodgkin lymphoma: A systematic review by an international collaboration on Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Children, Adolescent, and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL). *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(8): e28365.
21. Lin SJ, Wu SW, Chou YC, Lin JH, Huang YC, Chen MR, et al. Novel expression and regulation of TIMP-1 in Epstein Barr virus-infected cells and its impact on cell survival. *Virology.* 2015 Jul; 481:24-33. DOI 10.1016/j.virol.2015.02.015.
22. Woellmer A, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus and host cell methylation: regulation of latency, replication and virus reactivation. *Curr Opin Virol.* 2013 Jun;3(3):260-5. DOI 10.1016/j.coviro.2013.03.005.
23. Pizzi M, Tazzoli S, Carraro E, Chaviano F, Massano D, Lovisa F, et al. Histology of pediatric classic Hodgkin lymphoma: From diagnosis to prognostic stratification. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67(5):e28230.
24. Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnostico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnostico diferencia. *Patología revista latinoamericana.* 2009;47(1):35-45.
25. Ashraf MS, Naz F, Yakoob MY. Characteristics and survival outcomes of children with Hodgkin lymphoma treated primarily with chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(6):452–6.
26. Gómez-Almaguer D, González-Llano O, Jiménez-Antolínez V, Gómez-De León A. Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(10):1227–34.

27. Spijkers S, Littooi AS, Humphries PD, Lam MGEH, Nievelstein RAJ. Imaging features of extranodal involvement in pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49(2):266–76.
28. Shankar A, Daw S. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma in children and adolescents--a comprehensive review of biology, clinical course and treatment options. *Br J Haematol*. 2012;159(3):288–98.
29. Ferrajoli A, Ivan C, Ciccone M, Shimizu M, Kita Y, Ohtsuka M, et al. Epstein-Barr Virus MicroRNAs are expressed in patients with chronic Lymphocytic leukemia and correlate with overall survival. *EBioMedicine* [Internet]. 2015;2(6):572–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.04.018>
30. Álvarez-Vera JL, Aguilar-Luevano J, Alcivar-Cedeño LM, Arana-Luna LL, Arteaga-Ortíz L, Báez-Islas PE, et al. Consenso mexicano de linfoma de Hodgkin. *Gac Med Mex* [Internet]. 2021;157(92). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.m21000500>
31. Rivas-Vera S, Ramírez-Ibarguen AF, Figueroa-Acosta R, Ledesma-Osorio Y de la C. Linfoma de Hodgkin: carga de la enfermedad en México. Construcción de una medida proxy con datos administrativos del Sistema Nacional de Salud. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2019;18(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.24875/j.gamo.19000268>
32. Kusminsky G, Abriata G, Forman D, Sierra MS. Hodgkin lymphoma burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2016;44 Suppl 1: S158–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2016.07.016>

16. ANEXOS

PREVALENCIA Y SOBREVIVENCIA DE PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS DE EDAD, CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN, EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Expediente: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa. Sexo M / F Edad al diagnóstico en meses: _____



ESTADIFICACION

SI

NO

RIESGO FAVORABLE

RIESGO INTERMEDIO

DESFAVORABLE

EXTENSION RADIOLOGICA (PROTOCOLO
ONCOLOGICO)

RECIBIO RADIOTERAPIA

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

PROTOCOLO ALTO RIESGO ICE

PROTOCOLO NACIONAL

SOBREVIVENCIA

VIVO

REPORTE HISTOPATOLOGICO

SITIOS DE METASTASIS

PULMON

HIGADO

GANGLIOS

SITIO PRIMARIO DE PRESENTACION
