

# GOBIERNO FEDERAL



**SALUD**

**SEDENA**

**SEMAR**

## Guía de referencia rápida

### Diagnóstico y Tratamiento del Linfoma no Hodgkin (LNH) en el paciente pediátrico

# GPC

Guía de Práctica Clínica

Número de Registro SSA-290-10



CONSEJO DE  
SALUBRIDAD GENERAL



**DIF**  
SISTEMA NACIONAL  
PARA EL DESARROLLO  
INTEGRAL DE LA FAMILIA



Vivir Mejor

CIE-10 C82 Linfoma no-Hodgkin folicular [nodular]  
C83 Linfoma no-Hodgkin Difuso  
C84 Linfoma de células T, periférico y cutáneo  
C85 Linfoma no-Hodgkin de otro tipo y el no especificado

GPC

## Diagnóstico y Tratamiento de Linfoma no Hodgkin en el Paciente Pediátrico

**ISBN en trámite**

### DEFINICIÓN

Es un grupo de neoplasias malignas heterogéneas que tienen su origen en una célula clonal del sistema reticuloendotelial; pueden ser de progenitores de linfocitos T o B o linfocitos NK y se caracterizan por tener una evolución aguda o subaguda y una presentación extranodal.

### EPIDEMIOLOGIA

El LNH ocupa el tercer lugar en frecuencia del cáncer en la edad pediátrica lo que representa aproximadamente el 10% de todos los cánceres.

Del total del cáncer pediátrico la frecuencia del LNH es del:

- 3% en menores de 5 años.
- 9% en niños de 15 a 19 años.

En México los estados con mayor incidencia son:

- Distrito Federal
- Nuevo León
- Jalisco
- Puebla
- Sinaloa
- Veracruz
- Coahuila

### FACTORES DE RIESGO

Los niños con un riesgo 50 veces mayor que la población general para desarrollar LNH son aquellos que tienen:

- Inmunodeficiencias congénitas
- Inmunodeficiencias adquiridas
- Síndromes de fragilidad cromosómica

Las **Inmunodeficiencias congénitas** con mayor riesgo de desarrollar LNH son:

- Inmunodeficiencia combinada severa
- Hipogamaglobulinemia
- Inmunodeficiencia común variable
- Deficiencia de IgA
- Síndrome de Hiper IgM
- Síndrome de Wiskott Aldrich
- Ataxia Telangiectasia

## CUADRO CLÍNICO

Los LNH son neoplasias de un crecimiento tumoral acelerado por lo que el tiempo en el que se presentan los primeros síntomas es corto.

El LNH se puede presentar en cualquier sitio que contenga tejido linfoide, como son los ganglios linfáticos, amígdalas, timo, brazo y placas de peyer.

Los síntomas y signos van a depender del sitio de presentación inicial de la enfermedad y del tipo de linfoma, en la mayoría de los casos existe una correlación clínica y el subtipo histológico.

En el LNH los **sitios afectados con mayor frecuencia** son:

- Mediastino 26%
- Ganglios linfáticos abdominales 31%
- Ganglios linfáticos cervicales y submandibulares 29 %
- Ganglios axilares
- Ganglios inguinales
- Hueso
- Médula ósea 18 %
- Sistema nervioso central 6%

**Sitios esporádicos:**

- Pulmón 5%
- Testículos 2%
- Senos paranasales

Los principales sitios afectados en las **subvariedades del LNH** son:

- **Linfoma Burkitt:**  
Masas abdominales, mandíbula y anillo de Waldeyer
- **Linfoma Linfoblástico:**  
Mediastino, ganglios, médula ósea
- **Linfoma Anáplásico:**  
Ganglios, piel, tejidos blandos y hueso
- **Linfoma Difuso de células B:**  
Ganglios, hueso y masas abdominales

En niños es más frecuente la **presentación extranodal** que en adultos.

En **abdomen** se puede presentar como:

- Cuadro doloroso agudo
- Invaginación intestinal

Puede dar **manifestaciones obstructivas** a nivel:

- Urinario ,pancreático ,intestinal y Vena Cava Inferior

En **tórax** puede haber compresión de:

- Vena Cava Superior
- Derrame pleural masivo

Los pacientes pueden presentar **síntomas sistémicos** como fiebre, astenia, adinamia y pérdida de peso. Lo cual se encuentra en relación al estadio de la enfermedad.

## TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES INICIALES

- El síndrome de lisis tumoral es una emergencia médica que ocurre en el 4 a 8% de los pacientes con LNH, debido a la destrucción rápida y masiva de las células tumorales. Esta puede ocurrir de manera espontánea o después de iniciar la terapia de citoreducción
- Se produce por una liberación rápida del contenido intracelular causando
  - Hiperuricemia
  - Hiperkalemia
  - Hiperfosfatemia
  - Hipocalcemia
- Estas anomalías metabólicas ponen al paciente en un alto riesgo de daño renal, arritmias cardíacas, edema pulmonar por sobrecarga de volumen e incluso la muerte.
- Una vez establecida la presencia de Lisis tumoral el tratamiento de los pacientes debe consistir en:
  - Hiperhidratación
  - Alcalinización de orina
  - Alopurinol

- En caso que los pacientes presenten alteraciones metabólicas específicas el tratamiento consiste en:
  - Hiperkalemia : Kayaxalate, gluconato de calcio e insulina
  - Hiperfosfatemia: Hidroxido de aluminio
  - Hipocalcemia: Gluconato de calcio en infusión solo en pacientes sintomáticos
- En caso que los pacientes no respondan al tratamiento médico se deberá recurrir a la diálisis en las siguientes situaciones:
  - Sobrecarga de volumen (derrame pericárdio y pleural)
  - Falla renal
  - Hiperfosfatemia, hiperuricemia e hipocalcemia.

### Síndrome de Vena Cava Superior y Mediastino Superior

- Se presenta hasta en el 70% de los pacientes con LNH con masa mediastinal sobre todo cuando esta ocupa más del 45% del diámetro transtorácico.
- Las manifestaciones son:
  - Disfagia/Ortopnea (63%)
  - Tos/Disnea (68%)
  - Sibilancias (31%)
  - Dificultad Respiratoria
  - Edema facial (12%)
  - Dolor torácico (6%)
  - Derrame pleural (50%)
  - Derrame pericárdico (19%)
- Otros síntomas menos frecuentes son: ansiedad, confusión, letargia, cefalea y síncope.
- Habitualmente los síntomas se exacerbaban cuando el paciente se encuentra en posición supina, presentando dificultad respiratoria
- El tratamiento del Síndrome de Vena Cava Superior (SVCS) consiste en:
  - Asegurar la estabilidad de la vía aérea.
  - Deberá evitarse la sedación de estos pacientes ya que disminuye el tono de los músculos respiratorios, aumenta el tono de los músculos abdominales, disminuye el movimiento caudal del diafragma, se relaja el músculo liso bronquial y disminuye el volumen pulmonar.

### TRATAMIENTO QUIRURGICO

- El manejo quirúrgico es parte esencial en el diagnóstico de los LNH
- Se recomienda realizar toma de biopsia que proporcione tejido en adecuada cantidad para su estudio. El tejido debe ser suficiente para realizarle estudios de morfología e inmunohistoquímica
- Solo en el LB abdominales los cuales puedan ser resecaos completamente sin comprometer órganos abdominales estará indicado el tratamiento quirúrgico de primera elección. En otros casos siempre se dará quimioterapia neoadyuvante.

- **TRATAMIENTO MÉDICO**

- El tratamiento con quimioterapia es diferente de acuerdo a la histología y estadificación de los Linfoma No Hodgkin

#### *Linfoma de Burkitt*

- El Linfoma de Burkitt (LB), es altamente curable si se emplean tratamientos multimodales intensos de quimioterapia que incluyan profilaxis al SNC. Aproximadamente del 60 al 90% de los pacientes pediátricos pueden alcanzar una remisión duradera.
- En la actualidad se recomiendan esquemas de tratamientos cortos e intensos, con los que han alcanzado supervivencias libres de evento de hasta el 98% con el empleo de Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida y Doxorubicina en pacientes con estadio I o II con enfermedad completamente reseca.
- Para estadios avanzados se requieren regímenes más intensos de quimioterapia, los cuales incluyan tratamiento profiláctico para enfermedad en SNC; por lo que muchos grupos cooperativos han evaluado intensificar la dosis de quimioterapia en estos pacientes.
- Se han empleado regímenes con Vincristina, Prednisona, Ciclofosfamida, Metotrexate y Citarabina a altas dosis con o sin Antraciclícos y Epipodofilotoxinas. Con estos regímenes se han alcanzado supervivencias libres de evento de entre 50-90% en pacientes con estadios III-IV.
- En pacientes con infiltración a SNC se reportan supervivencias de hasta el 70%, por lo que se recomienda que los pacientes con estadios avanzados reciban tratamiento profiláctico para enfermedad en SNC.

#### *Linfoma Anaplásico de Células Grandes (LACG)*

- Los tratamientos en pacientes con LACG no han sido uniformes, se han reportado supervivencias de hasta del 90% en pacientes con estadios I y II que reciben tratamiento a base de 3 ciclos de Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Prednisona,
- Para pacientes con estadios avanzados III y IV se han empleado tratamientos a base de 6 ciclos de quimioterapia con altas dosis de Metotrexate, Dexametasona, Ifosfamida, Ciclofosfamida, Etoposido, Citarabina, Doxorubicina y Terapia Intratecal alcanzando una supervivencia libre de evento de hasta 75%
- Otros regímenes han empleado Doxorubicina, Vincristina, Prednisona, 6-Mercaptopurina y Metotrexate reportando supervivencias libres de evento de 71.8%.

### *Linfoma Linfoblástico (LL)*

- El empleo de protocolos intensos de mayor duración en cuento a tiempo (hasta 24 meses), diseñados para el tratamiento de leucemia aguda linfoblástica de estirpe B o T han probado ser útiles para pacientes con LL aun en estadios tempranos.
- El Children Oncology Group ha alcanzado supervivencias libres de evento de hasta 84% para pacientes con estadios localizados I y II empleando Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.
- Para pacientes con estadios avanzado III y IV el régimen de tratamiento debe incluir una inducción con al menos cuatro drogas, consolidación con Metotrexate a altas dosis, tratamiento pre sintomático a SNC y mantenimiento como los sugiere el grupo BFM, quienes han alcanzado supervivencias de hasta 82% en estos estadios.

### *Radioterapia*

- El empleo de Radioterapia Profiláctica para SNC está en desuso ya que se ha demostrado la misma supervivencia libre de evento para pacientes con Linfoma Linfoblástico estadios III y IV con SNC negativo al diagnóstico tratados con RT más quimioterapia contra aquellos tratados solo con quimioterapia. Por lo que no se recomienda su empleo de manera profiláctica
- Actualmente el empleo de Radioterapia en pacientes con LNH ha quedado limitado solo aquellos con Linfoma Linfoblástico que presenten enfermedad positiva en SNC, se han empleado dosis de 12 Gy para pacientes menores de 2 años y 18 Gy para pacientes mayores.
- En pacientes con enfermedad testicular solo se administra radioterapia si se demuestra persistencia de la enfermedad por biopsia después de haber recibido tratamiento de inducción con quimioterapia.
- Otras indicaciones especiales del empleo de radioterapia para algunos pacientes seleccionados con LNH es la presencia de urgencias compresivas a nivel espinal, como acondicionamiento para pacientes con recaída que recibirán trasplante de médula ósea o como tratamiento paliativo.

### *Trasplante de Células Hematopoyéticas*

- El Trasplante de Células Hematopoyéticas es una herramienta terapéutica que se emplea en pacientes con LNH con enfermedad refractaria o recurrente.
- Se han alcanzado las siguientes supervivencias libres de evento a 5 años con trasplante autólogo en pacientes con LNH:
  - LDCG 52%
  - LB 27%
  - LACG 35%
  - LL 4%
- La supervivencia libre de evento a 5 años con trasplante alogénico es la siguiente:
  - LDCG 50%
  - LB 31%
  - LACG 46%
  - LL 40%
- Las supervivencias libres de eventos han sido similares para LDCG, LB y LACG con los dos tipos de trasplante, solo en LL el trasplante alogénico ha mostrado superioridad contra el autólogo

## **EFFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO**

Se ha reconocido que desde hace varias décadas las tasas de supervivencia de algunos cánceres pediátricos han mejorado de manera importante. Debido a que los tratamientos en los niños se han dirigido a obtener una mejor supervivencia y de igual manera disminuir los efectos secundarios a los mismos. Esta mejora en la supervivencia ha llevado a considerar la morbilidad y mortalidad a largo plazo asociada con los tratamientos responsables del incremento en la supervivencia. Aproximadamente 1 de cada 640 individuos en los Estados Unidos entre 20 a 39 años es un sobreviviente del cáncer infantil. Para la mayoría de los niños con cáncer, la curación es lo más probable, de tal forma que la probabilidad global de supervivencia a 5 años ha cambiado del 30% en 1960 a un 70% en 1990.

Las tasas de supervivencia a largo plazo varían de acuerdo al tipo de cáncer y frecuentemente por características demográficas, como la edad, género, raza; y por características del tumor, como localización, extensión, morfología y alteraciones genéticas.

Los supervivientes están en mayor riesgo de desarrollar efectos adversos en distintos grados, incluyendo muerte temprana, segundas neoplasias, disfunción de órganos (ej., cardíaca, gonadal) disminución del crecimiento y desarrollo, disminución de la fertilidad, función intelectual deteriorada, dificultades en la obtención de empleos y seguros de atención médica y calidad de vida globalmente reducida. En lo referente a efectos cardíacos se encontró que pacientes que recibieron dosis mayores a 200 mg/m<sup>2</sup> tienen un 27% de presentar alteraciones cardíacas.

La recurrencia del cáncer original parece ser la causa principal de muerte, contribuyendo con 67% de las muertes. Tasas de mortalidad altas se encontraron relacionadas al tratamiento, incluyendo segundos y subsecuentes cánceres y condiciones cardíacas y pulmonares.

El riesgo para obesidad fue mayor entre las mujeres diagnosticadas antes de los 4 años de edad y tratadas con dosis de radiación de 20 Gy (RR 3.81; IC 95%, 2.34-5.99; P0.001) con un riesgo incrementado para enfermedad cardiovascular, por lo que es muy importante que todos los profesionales al cuidado de la salud reconozcan este riesgo y desarrollen estrategias para el control del peso entre esta población altamente susceptible.

El conocimiento de los efectos tardíos asociados con el cáncer en niños y adolescentes continúa incrementándose. Sin embargo, mucha de la información disponible es sobre resultados entre la primera década después del tratamiento con una falta de datos acerca de los resultados a largo plazo y de aquellos que ocurren después de la tercera década de la vida, siendo muy importante que en México mejoremos nuestro conocimiento acerca del impacto a largo plazo de la terapia del cáncer y así poder ofrecer estrategias efectivas de intervención para prevenir o minimizar el impacto de los efectos adversos tardíos.

## EFFECTOS TARDÍOS SECUNDARIOS AL TRATAMIENTO

La tasa de incidencia estandarizada para segundas neoplasias es de 6.38 (IC 95%, 5.69-7.13) y fue mayormente observada para tumores óseos y cáncer de mama. Un riesgo 10 veces mayor fue también observado para cánceres subsecuentes de sistema nervioso central y tiroides. Los factores de riesgo independientes para segundas neoplasias (ajustado para exposición a la radiación) incluye al género femenino, cáncer diagnosticado en edades tempranas, diagnóstico original de linfoma de Hodgkin o sarcoma de tejidos blandos y exposición a agentes alquilantes.

El déficit intelectual es más comúnmente visto en los niños con leucemia aguda o tumores de SNC que recibieron radiación craneal y/o quimioterapia intratecal por lo que es recomendable dar una información completa y adecuada a los pacientes que recibieron alguna de estas modalidades.

En cuanto a la información recibida, los sobrevivientes de tumores de sistema nervioso central (SNC) y neuroblastoma tuvieron una probabilidad significativamente menor de conocer su diagnóstico de cáncer y en general una alta proporción (91%) de adultos supervivientes de cáncer infantil saben qué tipo de cáncer tuvieron existiendo un déficit importante de conocimiento dentro de los supervivientes a largo plazo, situación que debe ser primordial para el médico que realiza el seguimiento de estos pacientes sobretodo haciendo énfasis en los riesgos de salud potenciales a largo plazo asociados al tratamiento.

## CRITERIOS DE REFERENCIA

- Se deberán enviar al segundo nivel de atención médica todos los pacientes con diagnóstico no oncológico para recibir tratamiento médico y/o quirúrgico en los que sea factible.
- Se deberá enviar a la especialidad correspondiente de tercer nivel de atención médica todos los pacientes que no cuenten con enfermedad maligna y que no pueden ser tratados en un segundo nivel de atención.

## IMPORTANTE

Los Linfomas no Hodgkin son la segunda patología neoplásica sólida en los niños siendo de relevancia realizar un diagnóstico precoz y certero para la posibilidad de una supervivencia óptima.

### Cuadro 1. Clasificación Organización Mundial de la Salud 2008 para los principales Subtipos de Linfoma No Hodgkin

Subtipo	Frecuencia
<b>Precusores de Neoplasias Linfoides</b>	
Linfoma Linfoblástico de células T	15-20 %
Linfoma Linfoblástico de células B	3%
<b>Neoplasias de Células B Maduras</b>	
Linfoma de Burkitt	35-40%
Linfoma Difuso de células B	15-20%
Linfoma Primario de Mediastino B	1-2%
Linfoma Pediátrico Folicular	Raro
Linfoma Pediátrico Nodal de la Zona Marginal	Raro
<b>Neoplasias de Células T Maduras</b>	
Linfoma de Células Grandes Anaplásico, ALK positivo	15-20%
Linfoma de Células T periférico	Raro

### Cuadro 2. Estadificación Sistema de San Judas

Estadio	Descripción
I	Tumor localizado único (extranodal) o un área ganglionar única con excepción de tórax y abdomen.
II	Tumor localizado único extranodal con involucro ganglionar regional. Dos o más aéreas ganglionares de un solo lado del diafragma. Dos tumores únicos (extranodal) con o sin afección ganglionar regional, del mismo lado del diafragma.
III	Dos tumores (extranodales) de ambos lados del diafragma. Dos o más áreas nodales por arriba y por abajo del diafragma. Enfermedad primaria abdominal extensa. Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura o timo). Todos los tumores epidurales o paraespinales.
IV	Cualquiera de los anteriores con involucro de sistema nervioso central o médula ósea.

## Diagnóstico y Tratamiento de Linfoma no Hodgkin en el Paciente Pediátrico

