

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, E.S.E  
Grupo de Oncología Pediátrica

Características de los Linfoma No Hodgkin de Célula Grande en niños en el  
Instituto Nacional de Cancerología Bogotá Colombia. 1980-2001

PROTOCOLO

Autores:

Iliana del Carmen De los Reyes Valencia  
Pediatra - Especialista en Entrenamiento de Oncología Pediátrica

Tutor Temático: Dr Marta Vizcaíno  
Hemato-Oncóloga Pediatra

Carlos Moreno  
Hematopatólogo

Tutor Metodológico: Teresa Martínez P.  
Grupo de Epidemiología, Registro e Investigación Clínica

Bogotá D.C. Diciembre de 2002

i. Título

Características de los Linfoma No Hodgkin  
de Célula Grande en Niños del Instituto  
Nacional de Cancerología Bogotá Colombia  
1980-2001

# CONTENIDO

## *I. TITULO*

## *II. CONTENIDO*

	PAG.
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1 - 4
2. MARCO TEORICO	5 - 17
3. OBJETIVOS	18
4. VARIABLES	19 - 30
5. DISEÑO METODOLÓGICO	31- 32
6. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS	33
7. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD	34- 35
8. CRONOGRAMA	36
9. BIBLIOGRAFÍA	37 - 45
10. ANEXOS	46 - 54

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los Linfomas No Hodgkin (LNH) en la población pediátrica mundial presentan una tasa de incidencia estandarizada de acuerdo a la edad 0 - 14 años de 3.6% y de 15 - 19 años de 16.8% (1). El programa Surveillance, Epidemiology End Results (SEER) ha notificado un aumento en la incidencia del 8.9 x 100.000 (1973 - 1977) al 12.4 x 100.000 (1983 - 1987 ) (2).

Los LNH constituyen el 10-15% de todos los cánceres en países desarrollados. En Estados Unidos ocupan el tercer lugar después de las leucemias y los tumores cerebrales (1,3,4); representan aproximadamente el 60% del grupo de los linfomas, con 500 casos nuevos anuales (5) y para 1996 constituyeron el 6.4% en menores de 20 años (1).

En Colombia la incidencia de los LNH en hombres es de 5.6 x 100.000 y en mujeres de 3.7 x100.000, con una mortalidad de 385 (2.5 x100.00) y 280 (1.6 x 100.00) respectivamente (6). En la población pediátrica colombiana ( menores de un año a 15 años), la incidencia de LNH entre 1989-1991 fue de 3.3 - 1.5 x 100.000 en los niños y en las niñas de 2.6 - 1.3 x 100.000 (7).

En el Instituto Nacional de Cancerología (INC) en el período de 1980 - 1999 los Linfomas fueron la tercera causa de consulta 9.8% ( 357 casos), después de los tumores óseos 12.7% (462 casos) y las leucemias 28.6%(1043 casos) (8).

Es evidente el significativo progreso en el tratamiento de los LNH de niños y adultos jóvenes.

En los años 70's la mayoría de los pacientes con este desorden morían (3, 9,10,11,34 ), ya que el tratamiento se adaptó inicialmente al sitio de la lesión , tratados con radiación , cirugía y un único agente de quimioterapia , alcanzando una sobrevida del 18% (10,1) . Actualmente usando regímenes de combinación de quimioterapia (Ciclofosfamida , Vincristina, Methotrexate, Prednisona, Doxorubicina, Daunorubicina, Arabinósido de Citosina, 6 -Tioguanina, L - Asparginasa, Hidroxiurea, BCNU) (10,13, 14,15), se ha obtenido porcentajes de sobrevida entre 70% - 90%, pero varían de acuerdo con los diferentes estados clínicos (1) .

Estos resultados se deben a factores relacionados con un mejor diagnóstico y tratamiento:

Introducción de la clasificación sistemática pre-tratamiento (10) a partir de 1975 (11); la estandarización de protocolos de tratamiento con multiagentes (16) de acuerdo al estadio y la histología; la mejoría en el cuidado de soporte y aumento de la destreza y experiencia a través de los años (10), y la inmunotipificación (17) y la estratificación de pacientes en diferentes grupos de riesgo (16).

Dado que nuestro servicio de oncología pediátrica inició labores a partir de 1979, momento en el cual habían sucedido avances significativos en el manejo de los LNH, nos hemos beneficiado del conocimiento y experiencia de estos grupos

líderes . Es así como se asimilaron los protocolos internacionales CHOP(9,15), LSA2L2 y el protocolo COMP (14) ; estos fueron el producto de la transferencia en primera instancia de la escuela Americana, dada su accesibilidad y costo (18).

Los pacientes fueron considerados dentro de un estudio clínico y manejados en el área de pediatría por oncólogos pediatras (1,16). En el INC durante los últimos 18 años se ha aplicado el protocolo LSA2L2 (14) para Linfoma Linfoblástico (LBL), el COMP(14) para el Linfoma de Célula Pequeña No Clivada (SNCC) y ambos junto con el CHOP (9,15) para Linfoma de Célula Grande (LCL) (18).

Los linfomas de célula grande son un grupo pequeño ( 15- 26%) de todos los linfomas, heterogéneos, con poca información de su historia natural (1,2,3,4,5,11,12,9,16,19,20,21,22,23,24,25,26,27). Avances en cuanto a la clasificación ha permitido un cambio en el manejo (28), reflejado en una mejor sobrevida libre de enfermedad, con valores del 44 al 90% (5, 13, 14, 29,30).

Desde el año 2000 se han realizado modificaciones de acuerdo a la tendencia internacional en definir los LNH como entidades clinicopatológicas (23,31) en relación con el sitio primario (11), estadio (11,24) histología (11), y características biológicas (16).

En el INC hasta la fecha no se ha realizado una revisión de las características clínicas y sobrevida de los linfomas de célula grande, excepto en los linfomas abdominales en estadios avanzados (32).., que permita conocer el

comportamiento global de los niños con diagnóstico de LNH que han sido tratados en el INC.

El objetivo de este trabajo es caracterizar y establecer la sobrevida de los pacientes con LNH de célula grande que asistieron al INC de 1980-2001.

## 2. MARCO TEORICO

Los Linfomas No-Hodgkin (LNH) en los niños son un grupo heterogéneo de neoplasias (13,19,25,26) de alto grado (1,2,3,24), agresivos, rápidamente progresivos (3,19,24,33), de patrón difuso, comúnmente diseminados al diagnóstico y a menudo tienen manifestaciones leucémicas (34).

Comprenden tres tipos histológicos: Linfoma de Célula Pequeña No Clivada (SNCC), el Linfoblástico (LBL) y el Linfoma de Célula Grande (LCL), representan el 30-50%, 20%, y el 15-26% respectivamente (1,2,3,4,5,11,9, 16,19,20, 21,22,23,24).

Las características clínicas y los factores que afectan el tratamiento de los Linfomas de Célula Pequeña no Clivada ( SNCC ) y los Linfomas Linfoblásticos (LBL) han sido bien caracterizado en los niños, no así los Linfomas de Célula Grande(LCL) cuyos factores han sido bien definidos en adultos. (1,3,19,32).

Linfoma de Célula Grande es un grupo heterogéneo tanto citológico como clínico ( 12, 20,27,28,35 ).

Constituido por células grandes, con núcleo que es dos veces el tamaño de un pequeño linfocito o de mayor tamaño que un histiocito normal de contornos variables. La cromatina es vesicular el nucleolo prominente y citoplasma basófilo o eosinófilo (10,11,16,17).

La clasificación de las enfermedades neoplásicas hematológicas y del tejido linfoide ha variado a lo largo del tiempo.

Las primeras aproximaciones a una clasificación morfológica de las lesiones no-neoplásicas y neoplásicas primarias de los órganos linfoide, reflejan el carácter reticular del componente estromal del tejido linfoide. La clasificación histológica de Robb-Smith describe las lesiones benignas como 'reticulosis' y su contraparte maligna como "reticulosarcoma" (36), este último término fue restringido por Gall y Mallory para dos tipos de tumores: los compuestos de células indiferenciadas grandes, que debido a la presunción de que se trataba de células pluripotenciales recibieron el nombre de células "stem" y los compuestos por células relativamente bien diferenciadas, de mayor tamaño que los linfocitos, semejantes a monocitos y plasmacitos, a las que se les atribuían potencialidades fagocíticas (37).

En los años 60, las neoplasias linfoides se clasificaron por el compromiso inicial del "sistema de producción de inmunoglobulinas o el sistema timo-dependiente"(38), a pesar de los avances en el campo de la inmunología para esta época aún se le confería importancia al carácter reticular, y la definición de linfoma maligno incluía el sarcoma de células reticulares y los derivados histiocíticos.

Rappaport justificó la subdivisión de sarcoma de células reticulares en linfoma maligno de tipo indiferenciado e histiocítico por que este último exhibía variaciones citológicas (39).

Los avances en el conocimiento de la estructura del ganglio linfático, permitió conceptos más precisos de los tipos citológicos. Las células reticulares entran a formar parte del sostén del tejido linfoide, y el histiocito de una población mayor de células linfoides (40).

El inventario de los desarrollos en la interpretación de las neoplasias linfoides derivados de la aplicación de técnicas inmunológicas a su estudio durante la década de los años 70, llevó a Lukes y colaboradores a afirmar que los linfomas denominados sarcomas de células reticulares o linfomas histiocíticos parecían corresponder a linfomas de células linfoides transformadas. En apoyo de esta aseveración estaban los cambios morfológicos que tienen lugar cuando una célula linfoide pequeña era estimulada para pasar a ser una célula blástica en división por su exposición a un agente mito génico no-específico o a un antígeno específico; las características citológicas de las células linfoides transformadas, con su tamaño cuatro a seis veces el de una célula linfoide pequeña, cromatina finamente distribuida, uno o más nucleolos notable semejanza observable cuando se comparaban cortes de células linfoides transformadas *in vitro* con las células grandes de los tejidos linfoides reactivos y de los linfomas malignos, las cuales recibieron los nombres prominentes y un citoplasma abundante; y la de células grandes clivadas, células grandes no-clivadas transformadas y células linfoides grandes transformadas interfoliculares (41,42).

Por la misma época en que Lukes y Collins esbozaban una nueva aproximación inmunológica para los linfomas con la intención de relacionar estas enfermedades con la células de origen en los sistemas de células B o T y con alteraciones en la transformación linfoide (43,44).

Lennert, Stein y Kaiserling hacían lo propio intentando aplicar los resultados de la investigación de las células linfoides y separar los linfomas entre los derivados de las células B y T. Estos autores desarrollaron el concepto de linfomas de células centro-germinales con su propuesta de que las células que proliferan o se desarrollan en los centros germinales ( centroblastos y centrocitos ) podían producir linfomas y demostraron que la mayor parte de los sarcomas de células reticulares eran sarcomas inmunoblásticos de células B.

Los dos grupos desarrollaron sus clasificaciones -de Lukes-Collins y Kiel- de los linfomas no-Hodgkin basándose en conceptos inmunológicos y en el estudio por métodos inmunológicos de los tipos citológicos definiéndolos como B o T (45).

En 1982 aparecía el resumen y la descripción de una clasificación de trabajo para el uso clínico ( 'Working Formulation for Clinical Usage' ) como resultado del proyecto de clasificación patológica de los linfomas no- Hodgkin auspiciada por el National Cancer Institute, en la cual el término "célula grande"reemplazaba definitivamente el término 'histiocítico' y lo que fuera la categoría de linfoma histiocítico difuso se dividía en el linfoma difuso de célula grande y el linfoma de célula grande inmunoblástico; con las subcategorías de célula clivada y célula no clivada para el linfoma difuso de célula grande y, plasmocitoide, célula clara, polimorfo y con componente celular epiteliode para el inmunoblástico (46).

No obstante el reconocimiento de variantes citológicas, inmunofenotípicas, clínico-patológicas y topográficas para los linfomas no-Hodgkin de célula grande (47) y la aceptación de algunas de estas variantes en la clasificación de los linfomas de célula grande en niños (48) en conjunto estos linfomas son agrupados como linfomas difusos de célula grande B y linfoma de célula grande anaplásico ( tipo célula T o null ) (19, 49).

Clasificación de las enfermedades neoplásicas y del tejido linfoide según World Health Organization (WHO) (50) es:

**. Neoplasia Linfoide de Célula B Madura**

- Leucemia Linfocítica Crónica-Linfoma Linfocítico de Célula Pequeña
- Leucemia Prolinfocítica de Células B
- Linfoma Linfoplasmocítico
- Linfoma esplénico de la Zona Marginal
- Leucemia de Células Peludas
- Mieloma de Células Plasmáticas
- Plasmocitoma Solitario de Hueso
- Plasmocitoma Extraóseo

-Linfoma B de la zona marginal extranodal del tejido linfoide asociado a mucosas(MALT-Linfoma)

-Linfoma B de la zona marginal nodal

-Linfoma Folicular

-Linfoma de células del Manto

### **Linfoma Difuso de Célula Grande y Variantes:**

-Linfoma Centroblástico:

-Linfoma Inmunoblástico

-Linfoma B de Célula Grande Rico en Células T e Histiocitos

-Linfoma Anaplásico de Célula Grande

-Linfoma Primario Mediastinal de Célula Grande (Tímico)

-Linfoma B de Célula Grande Intravascular

-Linfoma de Efusión Primaria

-Leucemia Linfoma Burkitt

-Proliferaciones de células B de potencial maligno indeterminado:

-Granulomatosis Linfomatoide Pulmonar asociado a Linfoma de Célula B Grande

-Desorden proliferativo post-transplante polimórfico

### **Neoplasias Linfoide Maduras de Células T**

-Leucemia prolinfocítica de células T

-Leucemia linfocítica de células T grande granular

-Leucemia de células Natural Killer Agresivas

-Leucemia Linfoma de Células T del adulto

-Linfoma de células T Natural killer Extranodal , tipo nasal

-Linfoma enteropático de células T

-Linfoma de células T subcutáneo (Paniculitis like)

-Mycosis fungoides de syndrome de sezary

-Linfoma de células grande primario cutáneo anaplásico

-Linfoma T periférico no especificado

-Linfoma de células T Angioinmunoblástico

-Linfoma de célula grande anaplásico

## **Proliferación de células T de potencial maligno incierto**

-Papulosis linfomatoide

Los LCL Inmunofenotípicamente se clasifican en ( 1, 19,21, 25,35 ).

-LCL células B ( 50-60%)

-LCL células T ( 5-10% )

-LCL Null ( 5% )

Expresan antígenos positivos para (CD19, CD20, CD22) y positivos / negativos para (CD45, CD5, CD10) El CD30(+) o Ki- 1 es específico para Linfoma de Célula Grande Anaplásico (ALCL) (24).

A diferencia con los otros linfomas el LCL el compromiso a SNC y MO es poco frecuente al diagnóstico (25,31); el compromiso abdominal ocurre en un 31% (21) siendo este el primer sitio de manifestación de LNH de células B en América Latina (22). El mediastino 27% (20) sitio de afectación más frecuente en mujeres, asociado con síndrome de vena cava superior (27,28,29). Cabeza y Cuello 29% (20) incluye el anillo de Waldeyer's y nódulos linfáticos cervicales. Los nódulos linfáticos periféricos se afectan en un 6%.

Otros sitios de presentación menos comunes, 7% (20) son :

Hueso (25,26) asociado a t (3;22)(q27;q11).

Piel manifestada con signos de inflamación y lesiones papulosas linfomatoides asociadas con Linfoma de Célula Grande Anaplásico (ALCL) (12) las cuales regresan espontáneamente (22,29).

El tratamiento de los linfomas se inició empíricamente desde los tempranos 70's cuando muchos pacientes con este desorden morían ( 3,9,10,11,34,), se adaptó inicialmente al sitio de la lesión , tratados con radiación , cirugía y un único agente de quimioterapia , alcanzando una sobrevivida del 18% (10,1). Antes de 1975, modalidades de quimioterapia combinada " Total Therapy" V3 y " Total Therapy VIII4" fueron utilizadas para linfosarcomas localizados y diseminados respectivamente .

Entre 1975-1978, pacientes con diagnóstico de LNH de todos los estados e histología recibieron una misma modalidad de quimioterapia (LNH 75)\*. Desde 1978 el tratamiento se asignó de acuerdo a estados e histología y se incluyeron dentro del protocolo (LNH 78)\* (51) los estados I-II se redujo la intensidad de la quimioterapia y se eliminó la radioterapia, estados III-IV, se subdividieron de acuerdo a la histología.

Los linfomas linfoblásticos se trataron con protocolos de leucemia linfoide aguda de alto riesgo( Linaje T) (11,51, 52).

A partir de 1979, el tratamiento se acortó a 6 meses para LNH No Linfoblástico, usando altas dosis de Ciclofosfamida, Methotrexate, Citárbina y quimioterapia intratecal para estados localizados (53).

Los mayores avances en el manejo de los linfomas han sido un resultado de la innovación de métodos de clasificación Clínica, precisión en la clasificación inmunohistológica y el desarrollo de terapias intensivas para los estados avanzados (34).

El tratamiento para LCL se han determinado de acuerdo al estadio.

**Para los I-II** el esquema **CHOP\***, utilizado desde 1978 (Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona) incluía 6 ciclos cada 21 a 28 días, más radioterapia en campos comprometidos 25 -40 Gy para tumores localizados o mediastinal, pero no para pacientes con enfermedad diseminada.(9,11,15,51).

**COMP\*** : ( Ciclofosfamida, Vincristina, Methotrexate, Prednisona) cinco ciclos de inducción y 14 de mantenimiento, más radioterapia en campos comprometidos por 6 meses lograron Sobrevida Libre de Enfermedad entre 86-98% (14,52,53).

**Estados III-IV** el tratamiento en el pasado ha sido generalmente el mismo que para otros tipos de LNH de la misma etapa. Los más nuevos enfoques subrayan las estrategias terapéuticas específicamente para el LCL (54).

**Esquema COMP\***: Cuatro drogas ( Ciclofosfamida: 1.2 g/m<sup>2</sup>, Vincristina: 2.0 mg/m<sup>2</sup>, Methotrexate: 300 mg/m<sup>2</sup>, Prednisona:60 mg/m<sup>2</sup> )(14,52, 53,55).

**LSA2L2\*** (14,52,55): Díez drogas(Las dosis de Ciclofosfamida , Vincristina y prednisona no se modificaron en relación con el protocolo COMP, pero la dosis de Methotrexate se disminuyó a 6,25 mg/m<sup>2</sup>, se adicionaron la Daunomicina:

(60 mg/m<sup>2</sup>), Citarabina(100mg/m<sup>2</sup>) Tioguanina(50 mg/m<sup>2</sup>), Asparginasa (6000 IU/m<sup>2</sup>) y el Carmustine(BCNU) (60 mg/m<sup>2</sup>).

El protocolo LSA2L2 fue más efectivo que el COMP en pacientes con Enfermedad Linfoblástica Diseminada Sobrevida Libre de Falla (FFS) de 76% Vs 26%, mientras el COMP fue más efectivo que el LSA2L2 en enfermedad no linfoblástica Sobrevida Libre de Falla (FFS) 57% Vs 28% (52).

En general FFS para COMP y LSA2 L2 en estados III-IV a 3 años es de 46% Vs 44% respectivamente (33).

El **LSA2 L2 modificado** , descrito del protocolo original , con modificaciones para pacientes con marcada Linfadenopatía , hepatoesplenomegalia y altos niveles de ácido úrico, la administración de Ciclofosfamida se realizaba entre el segundo y quinto día, la Daunorrubicina se iniciaba en la tercera semana de la inducción. En la consolidación se redujeron las dosis de Arabinósido de Citosina y tioguanina y el BCNU fue sustituido por Daunorrubicina durante el ciclo tres de mantenimiento (55).

Con este esquema de quimioterapia se alcanzó Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS) para los estados III a los 3 años fue del 70% (33).

El **Protocolo APO\*** (13) ( Adriamicina, Prednisona , Oncovin), aparece como superior a los regímenes COMP- LSA2 L2 en los linfomas histiocíticos diseminados(41) alcanzando, para los estados III-IV EFS 65% (33).

El régimen **ACOP** alcanzó DFS del 67% para estados II-IV, y el segundo tumor más frecuente fue Leucemias No Linfoides (33,54).

Actualmente el tratamiento está orientado a el inmunofenotipo, el **protocolo LSA4\*** (Ciclofosfamida, Daunomicina, Citarabina, Vincristina, Methotrexate, Dexametasona, Citrovorum, Etopósido) alcanzó Sobrevida Total de 75% (28).

El Grupo del BFM propone para los K1 ALCL un corto pulso de quimioterapia de 2-5 meses sin radioterapia local (30).

La radioterapia para los LNH en general está indicada en pacientes con compromiso al ingreso del SNC o en urgencias como el síndrome de vena cava superior y la cirugía en pacientes con abdomen agudo quirúrgico y estados tempranos I-II fácilmente resecables y para diagnóstico(1).

Los factores pronósticos de los LNH en niños están en relación con (56,57) :

Característica	Favorable	No Favorable
Sitio	Extralinfático	Linfático
Sitio Primario Abdominal	Cabeza y cuello y nódulos	Mediastinal- linfáticos periféricos
Estado Clínico compromiso a SNC y MO	I-II locoregional	III-IV generalizado,
Histología	Nodular	Difuso
Marcadores de roseta + Superficie	Null	Sig+,

En los LCL los factores pronósticos en niños no han sido bien definidos (33).

El sitio primario a nivel de mediastino está asociado a buena respuesta (33, 58) así el compromiso a MO (35,56) y el sistema gastrointestinal con masa mayor de 10 cms (56).

La edad menor de tres años está asociada con pobre respuesta (59) en otros estudio la edad menor de 5 años fue predictivo de un incremento de riesgo de falla como variable independiente o en relación con otra.

Los niveles de LDH( mayor o igual a 500 U/L ) están asociados a pobre respuesta al tratamiento, aunque esta variable está ajustada con la de edad y estado de la enfermedad (33).

La respuesta al tratamiento es otro factor pronóstico, pacientes con refractariedad primaria son de mal pronóstico, en relación con los que han alcanzado una repuesta parcial (56).

La expresión de Ig+ (35) es de mal pronóstico en cambio los que expresan CD4+ son de buen pronóstico (60).

Los CD30- tienen pronóstico favorable en cambio los CD30+ Linaje T tienen un alto porcentaje de recurrencia (28).

\* Ver Anexo 1

### 3. OBJETIVOS

#### **General:**

Caracterizar y establecer la sobrevida de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin de Célula Grande que asistieron al INC durante el período de (1980-2001).

#### **Específicos:**

-Determinar la frecuencia de casos de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande en el periodo de estudio.

-Establecer las características clínicas, histopatológicas y de tratamiento de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Célula Grande.

-Establecer la Sobrevida Libre de Evento y Global, y de acuerdo con el estadio y los tratamientos recibidos en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Célula Grande.

#### 4. VARIABLES

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la fecha de ingreso al INC	Numérica	Fecha actual - Fecha de Nacimiento
Sexo	Definición de Género	Nominal	Femenino - Masculino
Natural	Lugar de nacimiento	Nominal	Nombre de la Ciudad o Municipio
Procedencia	Lugar de residencia habitual	Nominal	Nombre de la Ciudad o Municipio
Fiebre	Elevación de la temperatura corporal, registrada en grados centígrados. Se considera fiebre si la temperatura axilar es mayor o igual a 37.5°C	Nominal	Si- No

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Referencia de Pérdida Peso	Pérdida de masa corporal en Kgs Información suministrada por el acudiente o el paciente en términos de Kgs	Nominal	Si- No
Localización de la Masa	Sitio de compromiso de la lesión	Nominal	Sistema Nervioso Central Anillo de Waldeyer's Cabeza y cuello Tórax Abdomen Hueso
Tamaño de la masa	Dimensión en cms de la lesión	Numérica	Diámetro mayor dado en cms
Complicaciones al ingreso	Efecto adverso al ingreso relacionado con la enfermedad	Nominal	Sangrado Infección Síndrome Vena Cava Superior Lísis Tumoral

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Estado Clínico	Estado clínico según la clasificación Murphy. * ver anexo 2	Nominal	Estado I - II - III - IV
Inmunofenotipo	Determinación del linaje celular - Linaje B: CD19(+), CD20(+), CD22(+), CD438(+) CD45 RB +/- , CD5+/- CD10-/+ TdT(-) - Linaje T: CD3(+), CD5(+), CD7(+), CD45Ro(+), CD43(+) -Null : No expresa linaje T ni B	Nominal	Linaje B,T, Null,
Histopatología	Características histológicas de las células neoplásicas de Linfomas No Hodgkin de Célula Grande <u>Inmunoblástico:</u> Más del 90% de las células está constituido por inmunoblastos que corresponden a células de aspecto plasmacitoide con	Nominal	Inmunoblástico, Centroblástico, Anaplásico, Rico en linfocitos T y Linfocitos Burkitt's Like.

	<p>prominente nucleolo central y citoplasma basófilo</p> <p><u>Centroblástico:</u> Células con características centroblásticas de tamaño mediano a grande (10-14 micras ) núcleo vesiculoso redondo u ovoide, cromatina granular fina, presencia de 2 - 4 nucleolos en la superficie interna de la membrana nuclear</p> <p><u>Anaplásico:</u> Células neoplásicas grandes con morfología bizarra anaplásicas, ovales poligonales con patrón de crecimiento sinusoidal.</p> <p><u>Rico en Linfocitos T y Linfocitos</u></p> <p>Constituida por un 75% de linfocitos T reactivos, entre los que se identifican células grandes neoplásicas linfoides de linaje B al menos el 10% de la población total, pueden tener características</p>		
--	--	--	--

	<p>citológicas de células linfoides (L&amp; H), centroblásticas, inmunoblásticas o semejantes a el patrón difuso con, histiocitos reactivos (47).</p> <p><u>Burkitt's Like:</u> Células de mediano tamaño con prominente nucleolo central, y patrón de cielo estrellado (47).</p>		
Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Quimioterapia	Esquema de quimioterapia administrado	Nominal	LSA2- L2 (14,52,53, 55). COMP (14,52,55). CHOP (9,15). LNH-94 TTB (33).
Radioterapia	Emisión de ondas gamma expresada en Grays (Gy en relación al estado clínico, en forma curativa sobre el campo comprometido	Nominal	Curativa- Profiláctica (1,11,13)

	o profiláctica a Sistema Nervioso Central		
Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Cirugía	Procedimiento quirúrgico realizado para diagnóstico ( Biopsia Trucut-Laparatomía) o como tratamiento (Abdomen Agudo quirúrgico)	Nominal	Diagnóstico: Trucut-Laparatomía Tratamiento
Toxicidad * Hematológica	<u>Severa</u> Blancos (x 10/mm) : 1.0 –1. 9 <u>Inaceptable</u> Blancos(x 10/mm) : <1  <u>Severa</u> Neutrófilos absolutos 0.5-0. 9 <u>Inaceptable</u> Neutrófilos absolutos (x10/mm): <0.5 <u>Severa</u> Plaquetas(x10mm): 10 - 49.9 <u>Inaceptable</u> Plaquetas(x10mm): <10	Numérica	Grado 3-4

	<u>Severa</u> HBg/dl: 6.5- 7.9  <u>Inaceptable</u> HB g/dl: <6.5		
Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Toxicidad Renal	<u>Severa</u> Bun mg/dl : 60-79  <u>Inaceptable</u> Bun mg/dl : >80  <u>Severa</u> Creatinina: mg/dl : 3.1-6.0  <u>Inaceptable</u> Creatinina: mg/dl : >6.0	Numérica	Grado 3 –4

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Toxicidad Cardíaca	<u>Severa</u> Falla que responde a medicamentos  <u>Inaceptable</u>  Falla que requiere ITO	Nominal	Grado 3 - 4
Toxicidad Gastrointestinal	<u>Severa</u> Mucositis: No bebe ni come.  <u>Inaceptable</u> Requiere parenteral  <u>Severa</u> Constipación: Requiere enemas  <u>Inaceptable</u> Obstrucción  <u>Severa</u> Diarrea : >7 deposiciones /día  <u>Inaceptable</u> UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)  <u>Severa</u> Náuseas: Requiere hidratación	Nominal	Grado 3-4

	<p><u>Inaceptable</u></p> <p>Náuseas: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)</p> <p><u>Severa</u></p> <p>Vómito: &gt;6 veces al día</p> <p><u>Inaceptable</u></p> <p>Vómito: UCI (Unidad de Cuidados Intensivos)</p>		
<b>Variable</b>	<b>Definición clínica</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel Operativo</b>
Hemorragia	<p><u>Severa</u></p> <p>Epíxtasis/melenas Hemóptisis Hematemésis: Transfusión</p> <p><u>Inaceptable</u></p> <p>Epíxtasis/melenas Hemóptisis Hematemésis: Hemorragia drástica</p> <p><u>Severa</u></p> <p>Hematuria : Macroscópica</p> <p><u>Inaceptable</u></p> <p>Hematuria : Cirugía</p> <p>Petequias: Generalizadas</p>	Nominal	Grado 3-4

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Infeción	<p><u>Severa</u></p> <p>Con Neutropenia: Presente</p> <p><u>Inaceptable</u></p> <p>Con Neutropenia : Sepsis, Shock séptico</p> <p><u>Severa</u></p> <p>Sin Neutropenia : Infección sistémica</p> <p><u>Inaceptable</u></p> <p>Sin Neutropenia : Sepsis, Shock séptico</p>	Nominal	Grado 3-4
Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Remisión Remisión : Completa	<p><b>Remisión Completa (RC):</b> Desaparición de todas las masas tumorales sin evidencia de células linfoides malignas en la médula ósea o el líquido cefalorraquídeo al finalizar la inducción</p> <p><b>Remisión Parcial(RP):</b> Disminución o desaparición de más de 50% de las masas tumorales o si existen del 5-25% de las células malignas en la médula ósea sin evidencia de infiltración al sistema nervioso central</p> <p><b>No Respuesta:</b> Evidencia inequívoca de persistencia mayor de 50% de las masas tumorales</p> <p><b>Progresión :</b> Crecimiento de la masa</p>	Nominal	Remisión : Completa Parcial No respuesta Progresión

	tumoral a pesar de la quimioterapia en cualquier momento		
<b>Variable</b>	<b>Definición clínica</b>	<b>Tipo</b>	<b>Nivel Operativo</b>
Evento	<p>Recaída: Reaparición inequívoca de enfermedad documentada por la presencia de células malignas en médula ósea, en líquido cefalorraquídeo o de masas tumorales en cualquier sitio posterior a la remisión</p> <p>Muerte: Evento relacionado con la enfermedad o complicaciones del tratamiento que produjo la muerte</p> <p>Abandono: Incumplimiento con la aplicación de la próxima quimioterapia formulada posterior a la remisión</p>	Nominal	<p>Recaída Muerte Abandono</p>
Sitio donde Ocurrió la Recaída	Localización de la recaída	Nominal	Sitio de recaída

Variable	Definición clínica	Tipo	Nivel Operativo
Estado Actual	Condición actual del paciente	Nominal	Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad Muerto por enfermedad, toxicidad Abandono
Sobrevida Global	Período transcurrido desde la fecha del diagnóstico y muerte o el último control	Numérica	Fechas: Muerte o el último control menos la fecha del diagnóstico
Sobrevida Libre de Eventos	Fecha de la remisión en la inducción, menos la fecha recaída o muerte o abandono	Numérica	Fechas: Fecha del evento menos la fecha de la remisión

\* Según la OMS . Ver Anexo N° 3.

## 5. DISEÑO METODOLÓGICO

### a) Tipo de Estudio:

Estudio de serie de casos, retrospectivo, longitudinal, en pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande del Instituto Nacional de Cancerología, de 1980-2001.

### b) Población de Estudio:

Todos los pacientes pediátricos con edad igual o menor de 15 años y diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande, del Instituto Nacional de Cancerología, entre 1980-2001.

### c) Muestra:

Todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande que cumplen con los criterios de inclusión del Instituto Nacional de Cancerología, de 1980 hasta 2001.

### d) Criterios de inclusión:

-Edad entre 0-15 años.

-Pacientes con diagnóstico confirmado por Histopatológica y/o inmunohistoquímica de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande del INC ,

-Pacientes que ingresaron de 1980 hasta 2001.

-Diagnóstico primario de Linfoma No Hodgkin de Célula Grande

- Pacientes que recibieran tratamiento en el INC.

Nota: Se inicia el estudio en esta fecha por que a partir de ésta comenzó a funcionar el servicio de Pediatría.

**e) Criterios de Exclusión:**

-Pacientes con tratamiento previo al ingreso a la institución

**f) Método**

Revisión de las historias clínicas a partir del año 1980 hasta Diciembre 2001. Revisión de placas por el hematopatólogo. Registro de la información en el formato de recolección diseñado y luego se construirá una base de datos para el análisis de la información.

**Instrumento:** Formulario ( Anexo Nº 4)

**g) Procedimiento**

La información será recolectada por la Especialista en Entrenamiento de Oncología Pediátrica, una vez aprobado el protocolo. Se consultaran la base de datos del Grupo de Pediatría de los pacientes con Linfoma No Hodgkin de Célula Grande. Se solicitará al archivo las historias correspondientes a estos pacientes y se aplicaran los criterios de inclusión y exclusión. Se registraran los datos en el formulario diseñado para el estudio y posteriormente se dará la información de los pacientes al Hematopatólogo para que realice una reclasificación o confirmación del tipo de linfoma.

Finalmente se construirá una base de datos.

## 6. PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

En la descripción de las variables se realizarán medidas de agrupación y dispersión para las variables numéricas, y para las variables nominales y ordinales se establecerá diferencia de proporciones.

Luego se establecerá asociaciones (prueba de chi-cuadrado, Spearman o no paramétricas de acuerdo con el comportamiento de la variable) entre el estado clínico, inmunofenotipo y la histología con la respuesta al tratamiento y la presencia de recaídas.

Para el análisis de la Sobrevida se utilizará el método de Kaplan Meier y el test de Log Rank para establecer diferencias de acuerdo al estadio clínico, inmunofenotipo, histología y el tipo de tratamiento.

Se utilizará una  $P=0.05$ , IC 95% y para el análisis de la información el programa SPSS versión 90.

La base de datos se hará Access.

## 7. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD

El presente estudio es factible en cuanto a la disposición de recursos; se cuenta con las historias clínicas de los pacientes en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología y las placas histológicas.

No hay restricciones de tiempo por parte de la especialista en entrenamiento y los Doctores de Oncología pediátrica, Patología, y Epidemiología.

### **PRESUPUESTO:**

- **Insumos** :Papelería. Lápices, tinta del computador, legajadores \$200.000

- **Recurso Humano:**

Dr Moreno (Hematopatólogo):

Realización del protocolo 72 horas totales(\$990.000).1 hora al día, tres veces en la semana por 6 meses.

Revisión de láminas de histología: 24 horas(\$330.000), 1 hora al día , tres veces en la semana por 2 meses.

Dra Vizcaíno: (Oncóloga pediatra)

Realización del protocolo 72 horas totales (\$990.000).1 hora al día , tres veces en la semana por 6 meses.

Revisión de historias clínicas: 24 horas(\$330.000)1 hora al día , tres veces en la semana por 2 meses.

Dra De los Reyes:

Realización del protocolo 72 horas totales.1 hora al día , tres veces en la semana por 6 meses(\$990.000)

Revisión de historias clínicas: 24 horas(\$135.000)1 hora al día , tres veces en la semana por 2 meses.

Dra Teresa Martínez:

Tutoría epidemiológica 50 horas (\$350.000)

TOTAL: \$ 4.315.000

## 8.CRONOGRAMA

2002

2003

Ajuste del Protocolo	Marz xx	Abril xxxx	Mayo xxxx	Jun xxxx	Jul xxxx	Agos xxx	Sep xxxx	Oct xxxx	Nov	Dic	Ener	Febr	Mar	Abril	May
Presentación y aprobación Oncopediatría						x									
Presentación y Aprobación por el comité									x						
Recolección de la Información										xxxx	xxxx				
Lectura-placas de histología										xxxx	xxxx				
Análisis de la información												xxxx			
Preparación del informe final													xxxx	xxxx	
Presentación Del Trabajo															x

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Magrath IT. Malignant Non Hodgkin's Lymphomas In Children. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles And Practice Of Pediatric Oncology. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams e Wilkins; 2001 p. 661-706.
2. Greiner TC, Medeiros LJ, Jaffe ES. Non - Hodgkin's Lymphoma. Cancer 1995; 75 : 370- 380.
3. Sandlund JT, Downing JR. Non- Hodgkin's Lymphoma in Childhood. New England Journal of Medicine 1978; 299 : 1446-1448.
4. Cebrian A , Schvartzman E, Garcia C, Pependieck C, Sackmann M, Ojeda F, et al. Non -Hodgkin's Lymphoma in Children. Cancer 1978; 41: 2372-2378.
5. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgking'ns Lymphoma in Childhood. New England Journal of Medicine 1996; 334: 1238-1248.
6. ASRW: Age Standarized Rate World Population. Tasas Ajustadas x 100.000 habitantes. Fuente Globocan 2000.
7. Cuello C. Cali Cancer Register, 1997-1981. In: Cancer Incidence in Five Continentes. Vol 6, Lyon Francre: IARC Scientific Publications N° 120. p. 119-121;1992.
8. Terselich G, Ramon V. Cáncer en Niños y adolescentes en el INC Bogotá Colombia: Revisión de dos décadas. Revista Colombiana de Cancerología 2002;6: 50-65.

9. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS. Treatment of Children and Young Adults with Early-stage Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1259-1266.
10. Murphy SB. Management of Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Treatment Reports* 1977; 61: 1161-1173.
11. Murphy SB, Fairclough DL, Hutchison RE. Non-Hodgkin's Lymphomas of Childhood: An Analysis of the Histology, Staging, and Response to Treatment of 338 Cases at a Single institution. *Journal Clininal Oncology* 1989; 7: 186-193.
12. Jenkin RD, Anderson JR. The Treatment of localized non-Hodgkin's lymphoma in children: a report from the Children's Cancer Study Group. *Journal Clinical Oncology* 1984; 2 : 88-97.
13. Weinstein HJ, Lack E E, Cassady JR. APO Threrapy for Malignant Lymphoma of Large Cell " Histiocytic" Type of Chilhood : Analysis of Treatmente Results for 29 Patients. *Blood* 1984;64:422-426.
14. Anderson JR, , Jenkin DT, Wilson JF, Kielsberg CR, Sposto R, Robert R et al. Long- Term Follow Up of Patients Treated with COMP or LSA2 L2 Therapy for Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma : A Report of CCG -551 From the Children's Cancer Group. *Journal Clininical Oncology*1993;11 : 1024-1032.
15. Armitage JO, Dick FR, Corder MP, Predicting therapeutic Outcome in Patients with Diffuse Histiocytic Lymphoma Treated with Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine and Prednisone (CHOP). *Cancer* 1982; 50 : 1695-1702.
16. Shad A, Magrath I. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 863-890.

17. Hutchison RE, Berard CW, Shuster JJ. B-Cell Lineage Confers a Favorable Outcome Among Children and Adolescents With Large-Cell Lymphoma: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal Clinical Oncology* 1995;13: 2023-2032.

18. Entrevista Personal con la Dra Gretti Terselich. *Pediatra Oncóloga del INC.*

19. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Classification of Non-Hodgkin's Lymphomas in Children. *Seminars in Diagnostic Pathology* 1995;12 : 303-113.

20. Frizzera G, Krishman J. Neoplasms Of The Lymphoid System in: Stocker JT, Askin FB.J, editors. *Pathology of Solid Tumors in Children*. 3rd. Ed. London: Chapman Hall Medical; 1998 P.129-144.

21. Lilleyman JS, Hann IM. *Pediatric Hematology*. 2 nd. London: Churchill Livingstone ;1999.

22. Collins RD, Swerdlow SH. *Pediatric Hematopathology*. 1 nd. New York: Churchill Livingstone; 2001.

23. Chan JK , Peter M, Banks PM, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peeters C, et al. A Revised European - American Classification of Lymphoid Neoplasms Proposed by the International Lymphoma Study Group. *American Journal of Clinical Pathology* 1995;103 : 543-560.

24. Wollner N, Burchenal JH, Lieberman PH. Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. A Comparative Study of Two Modalities of Therapy. *Cancer* 1976; 37: 123-134.

25. Berard CW, Jaffe ES, Braylan RC. Immunologic Aspects and Pathology of the Malignant Lymphomas. *Cancer* 1978; 42 : 911- 921.
26. Lukes RJ, Taylor CR, Parker JW, Lincoln TL. A morphologic Surface Marker Study of 299 Cases of Non- Hodgkin's Lymphomas and Related Leukemias.. *Am J pathol* 1978 ; 90: 461.
27. Nathwani BN, Griffith RC, Kelly DR, Shuster JJ, Hvizdala E, Sullivan MP, et al. A Morphologic Study of Childhood Lymphoma of the Diffuse "Histiocytic" Type.The Pediatric Oncology Group Experience. *Cancer* 1987; 59 : 1138-1142.
28. Mora J, Filippa DA, Thaler HT. Large Cell Non -Hodgkin Lymphoma of Childhood. *Cáncer* 2000;88: 186-197.
29. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze Günther, Müller-Weihrich S, Sauter S, et al. Non - Hodgkin's Lymphoma of childhood and Adolescence : Results of treatment Stratified for Biologic subtypes and Stage -A Report the Berlin - Frankfurt-Münster Group. *Journal Clininical Oncology* 1995; 13 : 359-372.
30. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakisan E, et al. Successful Treatment Strategy for K1 Anaplastic Large - Cell Lymphoma of Chidhood : A Prospective Analysis of 62 Patients Enrolled in Three Consecutive Berlin - Frankfurt Münster Group Studies. *Journal Clininical Oncology* 1994;12 : 899-908.
31. Rosenberg SA, Berad CW, brown BW, Burke J, Dorfman RF, Glatsein E, et al. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non- Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.

32. Amparo B , Gretti T. Outcome in Extensive Abdominal Small Non- Cleaved Cell Lymphoma (SNCCL) in Children. Results With COMP Therapy. (abstract). Medical and Pediatric Oncology 1998; 31: 266

33. Sandlund JT, Santana V, Abromowitch M, Ribeiro R, Mahmoud H, Ayers GD, et al. Large Cell Non-Hodgkin Lymphoma of Childhood: Clinical Characteristics and Outcome. Leukemia 1994; 8 : 30-34.

34. Wilson JF, Jenkin RD, Anderson JR, Chilcote RR, Coccia P, Exelby PR, et al. Studies on the Pathology of Non-Hodgkin's Lymphoma of Childhood. I The role of routine histopathology as a prognostic factor. A report from the Children's Cancer Study Report. Cancer 1984; 53: 1695-1704.

35. Horning SJ, Doggett RS, Warnke RA. Clinical Relevance of Immunologic Phenotype in Diffuse Large Cell Lymphoma. Blood 1984; 63 :1209-1215.

36. Robb-Smith, AHT. Reticulosis and Reticulosarcoma: a histological classification. J Path Bact 1938; 47: 457-480.

37. Gall EA, Mallory TB. Malignant Lymphoma: a clinicopathologic survey of 618 cases. Am J Pathol 1942;18: 381-395.

38. Cooper MD, Peterson RDA, Gabrielsen AE. Lymphoid Malignancy and Development, Differentiation, and Function of the Lymphoreticular System. Cancer Res 1966; 26 (Pt 1) : 1165-1169.

39. Rappaport H. Tumors of the Hematopoietic System. In: Atlas of tumor pathology, section III. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

40. Cottier M, Turk J, Sobin L. A Proposal for a Standardized System of Reporting Human Lymph Node Morphology in Relation to Immunological Function. *Journal Clinical Pathology* 1973; 26: 317-331.

41. Lukes RJ, Collins RD. Lukes-Collins Classification and its Significance. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 971-979.

42. Lukes RJ, Parker JW, Taylor CR. Immunologic Approach to Non-Hodgkin Lymphomas and Related Leukemias. Analysis of the results of multiparameter studies of 425 cases. *Sem Hematol* 1978; 15: 322-351.

43. Lukes RJ, Collins RD. A Functional Approach to the Classification of Malignant Lymphoma. *Cancer Res* 1974; 46 : 18-30.

44. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic Characterization of Human Malignant Lymphomas. *Cancer* 1974; 34 : 1488-1503.

45. Lennert K, Collins RD, Lukes RJ. Concordance of the Kiel and Lukes-Collins Classifications of non - Hodgkin's Lymphomas. *Histopathology* 1983; 7: 549-559.

46. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-2135.

46. Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Stein H. Diffuse Large Cell Lymphomas. In: Knowles DM editors. *Neoplastic Hematopathology*. 2 nd. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001 p. 855-913.

47. Wright D, McKeever P, Carter R. Childhood non-Hodgkin Lymphomas in the United Kingdom: findings from the UK Children's Cancer Study Group. *Journal Clinical Pathology* 1997; 50: 128-134.
48. Perkins SL, Segal GH, Kjeldsberg CR. Classification of non-Hodgkin Lymphomas in Children. *Sem Diagn Pathol* 1995; 12: 303-313.
49. Zutter MM, Hess JL. Guidelines for the Diagnosis of Leukemia or Lymphoma in Children. *Am J Clin Pathol* 1998, 109 Suppl 1: 9-22.
50. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink K, Vardiman J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal Clinical Oncology* 1999; 17: 3835-3849.
51. Link MP, Donaldson SS, Berard C. Results Of Treatment Of Childhood Localized Non-Hodgkin's Lymphoma With Combination Chemotherapy Or Without Radiotherapy. *New England Journal of Medicine* 1990; 322 : 1169- 1174.
52. Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT, Meadows AT, Kersey J, Chilcote RR, et al. The Results of a Randomized Therapeutic Trial Comparing a 4 -Drug Regimen (COMP) with 10-Drug Regimen (LSA2 L2). *New England Journal Of Medicine* 1983; 308 : 559- 565.
53. Meadows AT, Sposto R, Jenkin RD, Chilcote RR, Coccia PF, Rosentock J , et al. Similar Efficacy of 6 and 18 Months of Therapy With Four Drugs (COMP) for Localized Non-Hodgkin's Lymphoma of Children: A Report From the Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 1989; 7 : 92-99.

54. Pick T, Weinstein H, Schwenn M, Hvizdaldá, Tarbell N, Shuster J, et al. Treatment of advanced large cell non-Hodgkin's lymphoma in childhood: a Pediatric Oncology Group (POG) study. *Blood* 1993; 82 (10 Suppl 1): 333.

55. Sullivan M, Boyett J, Pullen J, Pullen J, Crist W, Doering E, et al. Pediatric Oncology Group Experience With Modified LSA2L2 Therapy in 107 Children With Non-Hodgkin's Lymphoma (Burkitt's Lymphoma Excluded). *Cancer* 1985;55 : 323-336.

56. Murphy SB. Prognostic Features and Obstacles to Cure of Childhood Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Oncology* 1977; 4 : 265-271.

57. Fisher RI, DeVita VT, Johnson BL. Prognostic Factors for Advanced Diffuse Histiocytic Lymphoma Following Treatment with Combination Chemotherapy. *American Journal Of Medicine* 1977; 63 : 177-182.

58. Lones M A, Perkins SL, Sposto R, Kadin M, Kjeldsborg CR, Wilson JF, et al. Large Cell Lymphoma Arising in the Mediastinum in Children and Adolescents Is Associated With Excellent Outcome: A Children's Cancer Group Report. *Journal Clinical Oncology*. 2000;18 : 3845-3853.

59. Hutchison RE, Pui CH, Murphy SB. Non Hodgkin's Lymphoma in Children Younger Than 3 Years. *Cancer* 1988; 62 : 1371-1373.

60. Ansell S M, Stenson M, Habermann TM. CD4+ TCELL immune Response to Large B -Cell Non Hodgkin's Lymphoma Predicts Patient Outcome. *Journal Clinical Oncology* 2001; 19 : 720-726.

61. Murphy SB. Current concept in cancer: Childhood non-Hodgkin's Lymphoma.  
New England Journal Medicine 1978; 299 :1446.

## 10. ANEXOS

### ANEXO N° 1

#### PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

##### NHL-75 (11)

Induction(4-6 wks )

Stages I and II:

Vincristine :1. 5 mg/m<sup>2</sup> IV on Days 0, 7,14, 21, 28, 35

Cyclophosphamide: 1.200 mg/m<sup>2</sup> IV on Days 0, 21, 42

Prednisone: 40 mg/m<sup>2</sup> orally daily for 4 wks

Involved field radiotherapy (3500-4000 rads)

Stages III-IV

Vincristine: Cyclophosphamide, and prednisone (as above)

Adriamycin: 45 mg/m<sup>2</sup> IV on Days 0,21,42

CNS prophylaxis(2-3 wks)

Stages I: None

Stages II-IV: Cranial irradiation (2400 rads)+ MTX, 12 mg/m<sup>2</sup> intrathecally

Maintenance: (18 months)

6-Mercaptopurine : 75 mg/m<sup>2</sup> orally daily

Methotrexate: 30 mg/m<sup>2</sup> orally daily

## **LNH 78 POG (51,52)**

### Inducción

Vincristine : 1.5 mg /m<sup>2</sup> IV weekly for 6 doses

Doxorrubicin: 40 mg/m<sup>2</sup> IV days 1 and 22

Cyclophosphamide : 750 mg/m<sup>2</sup> IV days 1 and 22

Prednisone: 40 mg/m<sup>2</sup> p.o daily for 28 days

Radiotherapy : 27 Gy to the involved field, in 15 fractions of 180 cGy  
initiated with induction chemotherapy

### Consolidation ( 3 wk):

Vincristine: 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1

Cyclophosphamide: 750 mg/m<sup>2</sup> IV on day 1

Prednisone: 40 mg/m<sup>2</sup> p.o daily for 5 days

### Maintenance(24 wk)

Mercaptopurine: 50 mg/m<sup>2</sup> p.o daily

Methotrexate: 25 mg/m<sup>2</sup> p.o weekly

Central nervous system prophylaxis

### **CHOP (9,11,15,51)**

Induction and Consolidation ( therapy 9 weeks)

Vincristine: 1.5 mg/m<sup>2</sup> weekly for 7 weeks

Doxorubicin: 40 mg/ m<sup>2</sup> days 1, 22, and 43

Cyclophosphamide: 750 mg/m<sup>2</sup> days 1, 22, and 43

Prednisone: 40 mg/m<sup>2</sup> daily days 1-28 and 43-47

Continuation therapy (24 weeks)

Mercaptopurine: 50 mg/ m<sup>2</sup> daily

Methotrexate: 25 mg/m<sup>2</sup> weekly

Central nervous system therapy

### **COMP (14,52,53)**

Induction

Cyclophosphamide 1.2 g/m<sup>2</sup> on day 1

Vincristine : 2 mg/m<sup>2</sup> IV on days 3,10,17 and 24

Methotrexate : 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT on days 5,31, and 34

Methotrexate: 300 mg/m<sup>2</sup> IV ( 60% of dose as IV push , 40% as 4 hour infusion) on day 12

Prednisone: 60 mg/m<sup>2</sup> by mouth daily in four divided doses on days 3 to 30

Maintenance

Cyclophosphamide 1 g/m<sup>2</sup> IV on day 1

Vincristine : 1. 5 mg/m<sup>2</sup> on days 1 and 4

Methotrexate: 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT on day 1

Methotrexate 300 mg/ m<sup>2</sup> IV on day 15

Prednisone: 60 mg /m<sup>2</sup> by mouth on days 1 to 5(excluded from first maintenance cycle)

Repeat maintenance cycle every 28 days to a total of 18 months of therapy

## LSA2L2 (14,52,55)

### Inducción

Cyclophosphamide: 1.200 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 1

Vincristine: 1.5 - 2.25 mg/m<sup>2</sup> IV on Day 3,10,17, 24

Prednisone: 60 mg/m<sup>2</sup> Orally daily on Days 3-31

Daunorubicin: 60 mg/m<sup>2</sup> IV Days 12,13

### Consolidación

ARA-C: 150 mg/m<sup>2</sup> IV daily x 15 doses

6-Thioguanine: 75 mg/m<sup>2</sup> orally daily x 15 doses

L-asparaginase: 6000U/m<sup>2</sup> x 12 doses

Methotrexate : 6. 25mg IT x 2 doses

BCNU: 60 mg/m<sup>2</sup> IV

### Maintenance

6-Thioguanine: 300 mg/2 x 4 +Cy 600mg/m<sup>2</sup> x 1

Hydroxyurea: 2.400 mg/m<sup>2</sup> x 4 + daunorubicin 45 mg/m<sup>2</sup> x 1

Methotrexate: 10 mg/m<sup>2</sup> x 4 + BCNU 60 mg/m<sup>2</sup> x 1

ARA-C: 150 mg/m<sup>2</sup> x 4 + V 1.5 mg/m<sup>2</sup> x 1

Methotrexate : 25 mg IT x 2

### **APO (13)**

#### Induction:

Vincristine: 1.5 mg/ m<sup>2</sup> days 1,8,15,22 ,29

Adriamycin: 75 mg/m<sup>2</sup> days 1, 22

Prednisone: 40 mg/ m<sup>2</sup> days 22 and taper days 22 to 29

#### Consolidation:

Adriamycin: 30 mg/ m<sup>2</sup> on days 1

Vincristine: 2 mg/ m<sup>2</sup> on day 1

Prednisone: 120 mg/ m<sup>2</sup> orally days 1 to 5

Mercaptopurine: 225 mg/ m<sup>2</sup> d orally days 1 to 5

L-ASP: 56.000 IV / m<sup>2</sup> for patients < 6 years

## LSA4 (28)

### Inducción:

Ciclofosfamida	2100mg/M2	Intravenoso.
Daunorrubicina	60 mg/M2	Infusión continua. Día 2 y3.
Vincristina	2,25 mg/M2	Intravenoso. Días 5 y12.
Methotrexate	Dosis por edad	Días 1,5, 12.
Dexametasona	25 mg/M2	Intravenoso . Días 5-19.

### Consolidación:

Citarabina	1 mg/M2	Intravenoso. Días 20 y 25.
Methotrexate	6 gr/M2	Intravenoso. Día 21.
Citrovorum	10 mg/M2	Oral. 4 dosis por día.
Etopósido	250 mg/M2	Intravenoso. Días 28-31.

### Mantenimiento:

Methotrexate	6 gr/M2.	Intravenoso, por 4 horas. Día 1
Citrovorum	10 mg/M2	Oral. 4 dosis por día. Días 3-4.
Methotrexate	Dosis según edad	Intratecal . Día 2.
Ciclofosfamida	1200 mg/M2	Intravenoso. Día 12.
Vincristina	2.25 mg/M2	Intravenoso. Día 12.
Citarabina	1 gr/M2	Intravenoso. Día 24
Etopósido	250 mg/M2	Intravenoso . Día 25.
Daunorrubicina	30 mg/M2	Intravenoso. Día 34.
Dexametasona	9 mg/M2	Oral. Días 34-41.

Día 50 se inician otras drogas en curso.

## ANEXO Nº 2

### CLASIFICACIÓN DE MURPHY (61)

- I: Tumor único (Extraganglionar) o un área ganglionar única con excepción de mediastino y abdomen
  
- II: Tumor único (Extraganglionar) con compromiso de ganglios linfáticos regionales.  
Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma  
Dos tumores (Extraganglionares) con o sin compromiso de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma  
Tumor del tracto gastrointestinal (generalmente del área ileocecal) resecado completamente con o sin compromiso de ganglios mesentéricos asociados únicamente
  
- III: Dos tumores ( Extraganglionares) ubicados a ambos lados del diafragma  
Dos o más áreas ganglionares a ambos lados del diafragma  
Todos los tumores primarios intratorácicos( Mediastino, Pleura, y Timo)  
Toda enfermedad intraabdominal extensa  
Tumor paraespinal o tumor epidural, independientemente de otro sitio tumoral
  
- IV: Cualquier estado con compromiso inicial o de sistema nervioso central, médula ósea o ambos

TOXICIDAD HEMATOLOGICA	GRADO 0	GRADO 1 Leve	GRADO 2 Moderada	GRADO 3 Severa	GRADO 4 Inaceptable
1.G.Blancos: (x10/mm)	4.0	3.0 - 3.9	2.0 - 2.9	1.0 - 1.9	1
2.N. Absolutos: (x10/mm)	2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.4	0.5 - 0.9	0.5
3.Plaquetas: (x10 <sup>9</sup> /mm)	150 - 400	75.2 - 149.9	50 - 74.9	10 - 49.9	10
4.Hemoglobina: g/dl	12	10.0 - 11.9	8.0 - 9.9	6.5 - 7.9	6.5
TOXICIDAD RENAL	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
1. BUN:	20	20 - 39	40 - 59	60 - 79	80 :
2. Creatinina:	0.6 - 1.4	1.5 x N	1.5 - 30 x N	3.1 - 60 x N	60 x N
3. D. Creatinina:	Mayor 70 - ml/min	52.5 - 69.9	35 - 52.4	17.5 - 34.9	17.5
4. Proteinuria:	Mayor 0.15 - g/24h	0.15 - 1.0 - g/24h	1.0 - 3.5 - g/24h	3.5 - g/24h	S. Nefrótico.
5. F. Glomerular:	90 ml/min/1.73mt <sup>2</sup>				70ml/min/1.73mt <sup>2</sup>
TOXICIDAD CARDIACA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Función Cardíaca	Valor Normal	Asintomática Reducción de FB 10 a 20% del valor basal F. Acortamiento 24% y 30%	Asintomática Reducción de FB Mayor del 20% del valor basal F. Acortamiento 24%	Falla Cardíaca que responde a medicación	Falla cardíaca severa o refractaria o requiere IOT(Intubación Orotraqueal)
TOXICIDAD OTICA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
1. Objetiva:	No Cambios	Pérdida de 20 a 40 db 4kt <sup>2</sup>	Pérdida 40db	Pérdida de 40db 2kt <sup>2</sup>	Pérdida 40db 2kt <sup>2</sup>
2. Subjetiva:	No Cambios	Pérdida únicamente en la audiometría	Tinnitus Lenguaje verbal	Pérdida corregible con ayuda del auditorio	Pérdida Auditiva sin corrección
TOXICIDAD G.I.	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
1. Mucositis	Ausente	Eritema, leve dolor	Mayor dolor	Incapacidad comer/beber	Requiere NPT
2. Constipación	No Cambios	Cambios en dieta	Requiere Laxantes	Requiere Enemas	Obstrucción/megacolon
3. Diarrea	Ausente	2-4 Deposiciones / día	4-6 Deposiciones/día	Mayor 7 Deposiciones/día	Requiere UCI
4. Náuseas	Ausente	Ingestión razonable.	Ingesta muy disminuída	Requiere Hidratación	
5. Vómito	Ausente		2-3 Veces/día	6 Veces/día	Requiere NPT/UCI
HEMORRAGÍA	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
1. Epistaxis / Melenas	Ausente	No requiere		Se requiere	Hemorragia drástica
Hematémesis/GI.		Transfusión		Transfusión	
Hemoptisis					
2. Hematuria	Normal	MIC	MAC	MAC	Cirugía
3. Petequias	Ausencia	Ocasionales	Moderado	Generalizadas	
INFECCIÓN	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
1. Con Neutropenia.	Ausencia			Presente	Sepsis, Snock Séptico
2. Sin Neutropenia	Ausencia	Leve	Moderada Localizada	Infección Sistémica	Sepsis, Snock Séptico

Edad	Sexo	Natural	Procedencia	Fiebr		
	0			<input type="checkbox"/>		
Perd Peso	Masa en SNC	Masa en Anillo de Waldeyer	Masa en Cabeza y Cuell	Mas		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Masa en Abdomen	Masa en Hueso	Tamaño de la masa en c	Sangrado al ingres	Infec		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Síndrome de vena cava superior	Lísis tumoral	Otro	Estado I	Estado I	Estado II	Estado I
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Imunofenotip	Immunofenotipo B	Immunofenotipo T				
<input type="checkbox"/>						
Imunofenotipo Null						
Histo patología I						
Histo patología II						
Quimioterapia	Protocolo CHO	Protocolo LSA2L	Protocolo COM	Protocolo LNH-94		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Fecha inicio Quimioterapi	Fecha fin Quimioterapi	Radioterapia				
		<input type="checkbox"/>				
Extensión de la radioterapi	Fecha inicio Radioterapi	Fecha fin Radioterapi	Cirugía			
			<input type="checkbox"/>			
Ex extra institucional	Cx institucional	Toxicidad hematológica				
Toxicidad renal	Toxicidad cardiaca	Toxicidad gastrointestinal				
Hemorragia	Infección	Remisión	Fecha de la remisión			
		<input type="checkbox"/>				
Remisión parcia	No respuesta	Progresión	Recaída	Sitio de la recaída		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Fecha de la recaída	Muerte	Causa de muerte	Fecha de la muert	Abandono		
	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		
Fecha del abandon	Vivo sin enfermeda	Vivo con enfermeda	Fecha del último contr			
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				



Instituto Nacional de Cancerología



INC002732