

P. 147

B. 167



**Universidad del Valle**

**FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE SALUD PUBLICA  
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA**

**LINFOMAS NO HODGKIN  
EN NIÑOS COLOMBIANOS  
FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA**

*Protocolo*

**PROYECTO DE TESIS**

**ELABORADO POR**

**MARGARITA QUINTERO DE CHARRY, M.D.**

**JUNIO DE 2001**

R-11271



**Universidad del Valle**

**FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE SALUD PUBLICA  
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA**

**LINFOMAS NO HODGKIN  
EN NIÑOS COLOMBIANOS  
FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA**

**CARTA DE PRESENTACIÓN**

**JUNIO DE 2001**



**Universidad del Valle**

Santiago de Cali, julio 11 de 2000

Doctor  
HECTOR POSSO  
Comité de Investigaciones  
Instituto Nacional de Cancerología  
Santa Fe de Bogotá

Apreciado Doctor.

Atentamente me permito someter a su consideración el Proyecto de Tesis "LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS COLOMBIANOS. FACTORES PRONÓSTICO Y SOBREVIVENCIA", para su realización con pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Quedo a su disposición para cualquier aclaración o información adicional que sea requerida por el Comité de Investigaciones.

Agradezco inmensamente su atención y colaboración.

Cordialmente,

Margarita Quintero de Charry  
Pediatra Hemato-Oncóloga

**UNIVERSIDAD DEL VALLE  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE SALUD PUBLICA  
MAGISTER EN EPIDEMIOLOGIA**

**LINFOMAS NO HODGKIN  
EN NIÑOS COLOMBIANOS  
FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA**

**PROYECTO DE TESIS**

**ELABORADO POR**

**MARGARITA QUINTERO DE CHARRY, M.D.**

**JUNIO DE 2001**

# LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS COLOMBIANOS FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA

## PROYECTO DE TESIS

### CONTENIDO

I. Introducción .....	1
II. Marco Conceptual .....	2
III. Justificación.....	8
IV. Objetivos.....	9
V. Metodología.....	10
VI. Criterios de Exclusión.....	11
VII. Tamaño de la Muestra.....	13
VIII. Variables.....	17
IX. Definiciones.....	17
X. Análisis Estadístico.....	19
XI. Consideraciones Éticas.....	28
XII. Cronograma.....	29
XIII. Presupuesto.....	30
XIV. Bibliografía.....	34
XV. Tablas.....	37
Apencice 1. Cuestionario	

JUNIO DE 2001

# LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS COLOMBIANOS

## FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA

### INTRODUCCION

Los linfomas constituyen cerca del 10% de todas las neoplasias pediátricas en los países más desarrollados, ocupando un tercer lugar después de las leucemias y los tumores cerebrales. En los países en desarrollo especialmente en Africa y en el mediterráneo oriental son las neoplasias más frecuentes en niños <sup>1</sup>.

Los linfomas son un grupo heterogéneo de condiciones malignas que reflejan los diversos estadios de diferenciación de las células linfoides de las cuales se originan<sup>2</sup>. Existen dos tipos principales: la enfermedad de Hodgkin y los linfomas no Hodgkin. Estos últimos comprenden aproximadamente el 60%. Son 1.5 veces más comunes que la enfermedad de Hodgkin en niños menores de 15 años.

Aunque hubo una amplia variación en la incidencia mundial de linfomas no Hodgkin en niños reportada durante 1970-79, las tres tasas más extremas se observaron en registros de América Central y Suramérica (Fortaleza, Brasil 17.8 por millón; Sao Paulo, Brasil 17.6; Cuba 14.5)<sup>3</sup>. En los Estados Unidos la incidencia anual promedio es 9 casos por millón en niños de raza blanca y 5 casos por millón en niños de raza negra. El pico de incidencia ocurre entre los 5 y 7

años, el compromiso antes de los 3 años es infrecuente. Existe una predominancia del sexo masculino sobre el femenino de 3:1.

A diferencia de la enfermedad de Hodgkin, la cual tiene una distribución bimodal con un pico temprano y otro tardío en la enfermedad adulta, la incidencia de los linfomas no Hodgkin aumenta sostenidamente a lo largo de la vida y los niños menores de 15 años, constituyen solo el 3% de los casos de linfomas no Hodgkin<sup>4</sup>.

El registro poblacional de Cáncer de Cali reporta una incidencia anual aproximada de 6 casos por millón<sup>5</sup> y en el Instituto Nacional de Cancerología de Santa Fé de Bogotá, se presentan aproximadamente 20 casos nuevos al año de linfomas no Hodgkin en niños.

## **MARCO CONCEPTUAL**

Durante las dos últimas décadas, se han hecho progresos espectaculares en la comprensión de la biología de los linfomas no Hodgkin en niños. Recientes estudios biológicos e inmunológicos han contribuido a una mejor clasificación<sup>6,7</sup>, aunque la superposición de las clasificaciones inmunológica, citogenética y molecular pueden dar origen a confusión.

Los linfomas no Hodgkin se dividen en tres subtipos histológicos e inmunológicos:

1.- Originados en células B (células pequeñas no clivadas, indiferenciadas)

2.- Originados en células T ( la mayoría de los linfomas linfoblásticos)

3.- Linfomas de células grandes( de origen B y T, o anaplásicos con células Ki-1 positivas).

De acuerdo con los esquemas de clasificación más ampliamente aceptados, pueden dividirse en tres grandes categorías histopatológicas( Tabla 1.)

La presentación clínica de los linfomas no Hodgkin en niños es muy variada y depende del subtipo histológico, el grado de la enfermedad y el sitio primario del tumor. Con sus múltiples manifestaciones, tienen una historia natural agresiva: aproximadamente el 75% de los pacientes se presentan con enfermedad extensa al momento del diagnóstico. Los tumores de células B, que comprenden del 40-50%, ocurren predominantemente en el tracto gastrointestinal, la cavidad abdominal y el anillo de Waldeyer.

En contraste, los linfomas linfoblásticos que comprenden del 30-40% y son principalmente tumores de células T, tienden a presentarse en el mediastino y en las regiones ganglionares supradiafragmáticas. Los linfomas de células grandes pueden presentarse en tórax o en abdomen, pero es frecuente el compromiso de piel, hueso, pulmón y tejidos blandos (linfomas Ki-1 positivos.)

En niños con linfomas no Hodgkin, los sistemas de clasificación por estadíos reflejan predominantemente el volumen del tumor. El más ampliamente utilizado

es el sistema St. Jude, el cual es modificado a partir del sistema propuesto en Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin<sup>8</sup>( Tabla 2 ).

La carga tumoral se refleja también en la presencia de niveles elevados de moléculas secretadas por las células tumorales o que se acumulan como consecuencia de la destrucción celular(deshidrogenasa láctica[LDH], ácido úrico.)

La clasificación exacta del estadio es esencial debido a las marcadas diferencias en intensidad y duración de la terapia, así como a las diferencias en pronóstico para los pacientes con enfermedad localizada y avanzada.

Se ha demostrado en múltiples estudios que el estadio clínico es el más importante factor pronóstico, y que un valor elevado de LDH es un factor pronóstico negativo<sup>9</sup>. Sin embargo, ha sido planteado por otros investigadores que factores tales como el género, el recuento de linfocitos y el estado nutricional podrían explicar significativamente el riesgo de fallar al tratamiento<sup>10,11</sup>.

Por otra parte, está claramente establecido que la infiltración de medula ósea predice una tasa de supervivencia libre de eventos más baja en pacientes con linfomas indiferenciados (Burkitt y no Burkitt), y que el compromiso de sistema nervioso central está asociado a un peor pronóstico en pacientes con linfomas linfoblástico o indiferenciado<sup>12</sup>. En el caso de los linfomas anaplásicos Ki-1, se ha encontrado que el compromiso de piel es el más importante predictor negativo<sup>13</sup>.

Durante la década del sesenta solo el 15% de los niños con linfoma no Hodgkin sobrevivían más de dos años<sup>14</sup>. El pronóstico de estos niños ha mejorado dramáticamente durante los últimos 20 años, debido principalmente al establecimiento de regímenes quimioterapéuticos con múltiples drogas.

Numerosos estudios colaborativos multicéntricos en Europa (Berlin-Frankfurt-Munster, United Kingdom Children's Cancer Study Group y LMB) y en Norte América(National Cancer Institute, Children's Cancer Study Group, St. Jude y Pediatric Oncology Group) han conducido a notables progresos en el tratamiento de esta neoplasia pediátrica.

El primer estudio colaborativo (CCG-551) para el tratamiento del linfoma no Hodgkin empezó en 1977. Este estudio fue diseñado para evaluar 2 tratamientos diferentes(LSA2L2 o COMP). El protocolo LSA2L2( Tabla 4), una combinación de 10 drogas administradas durante 18 meses, demostró ser altamente efectivo especialmente en el tratamiento del linfoma linfoblástico y produjo una sobrevida libre de eventos de aproximadamente 70% en los pacientes tratados. El protocolo COMP(Tabla 3) fue más efectivo en los linfomas no linfoblásticos (indiferenciado tipo Burkitt, indiferenciado pleomórfico e histiocítico)<sup>15</sup>.

Este estudio demostró que los niños con enfermedad localizada tenían un pronóstico favorable con cualquiera de los 2 tratamientos, pero que los pacientes con linfoma linfoblástico diseminado tenían una mejor sobrevida libre de eventos cuando recibían el protocolo LSA2L2.

Sin embargo, el pronóstico de los niños con linfomas no Hodgkin de los subtipos no linfoblásticos en estadíos avanzados, especialmente aquellos con compromiso inicial de médula ósea o sistema nervioso central, han sido menos favorable<sup>16</sup>.

Durante los últimos 15 años se han empleado combinaciones más intensivas de drogas sistémicas e intratecales, con la intención de ejercer un impacto favorable en la sobrevida libre de eventos de los niños con linfomas no Hodgkin.

En 1986 Murphy y colaboradores reportaron los resultados de una nueva terapia para pacientes con estadíos avanzados de linfomas de células B y leucemias de células B. Con este régimen, denominado Total Therapy B (Tabla 5), se obtuvo una sobrevida actuarial a 2 años del 81% en los pacientes con estadío III y 17% en los pacientes con estadío IV<sup>17</sup>.

Algunos estudios abogan por un tratamiento más corto que el utilizado en los primeros informes de terapias exitosas en linfomas no Hodgkin avanzados.

La Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica con su protocolo LMB 84 administrado a pacientes con linfomas de células B en un tiempo relativamente corto, logró una sobrevida del 78% a 5 años en los pacientes con estadíos III y IV sin compromiso de sistema nervioso central<sup>18</sup>. Este protocolo fue adoptado por el United Kingdom Children's Cancer Study Group en 1990, reportando una sobrevida global libre de eventos del 87% a 4 años en estadíos avanzados.<sup>19</sup> El grupo germano-austriaco BFM condujo 4 estudios consecutivos BFM 81, 83, 86 y 90, los cuales con su tratamiento (Tabla 6) produjeron una mejoría en la tasa de

curación de las neoplasias de células B. La sobrevida alcanzada por estos estudios fue del 97% en pacientes con estadio I, 90% con estadio II, 73% con estadio III y 60% con estadio IV o leucemia de células B<sup>20</sup>.

No se ha demostrado que la radioterapia sea un factor significativo en el logro de la remisión en estos pacientes. De igual forma, la comparación de la sobrevida libre de eventos, entre los pacientes irradiados y no irradiados no ha mostrado significancia estadística<sup>21</sup>. Se han llevado a cabo múltiples estudios que demuestran claramente que la mayoría de los niños con linfoma no Hodgkin abdominal extenso, pueden curarse con terapias intensivas sin irradiación al tumor primario<sup>22</sup>.

La radioterapia no ofrece ningún beneficio en pacientes con enfermedad localizada. Un ensayo clínico controlado realizado por el POG en el cual los pacientes con enfermedad localizada fueron asignados aleatoriamente a recibir irradiación o no recibirla, no mostró diferencias en los resultados. Por el contrario, el uso de radioterapia sí evidenció claras desventajas incluyendo toxicidad local al órgano irradiado y toxicidad aditiva con ciertas drogas como las antraciclinas y el methotrexate<sup>23</sup>.

Probablemente no existe indicación rutinaria para radioterapia en los linfomas no Hodgkin en pediatría, y su uso debe limitarse a circunstancias excepcionales.

La cirugía beneficia a los pacientes con linfomas indiferenciados de células pequeñas no clivadas y probablemente a aquellos con linfomas de células

grandes. Los pacientes en quienes el tumor puede ser completamente resecado antes de la quimioterapia tienen un pronóstico excelente, significativamente mejor que el de aquellos con linfomas abdominales no resecables<sup>24</sup>.

Sin embargo, excepto en los casos en que la enfermedad se presenta como una emergencia abdominal, solo es apropiado intentar resección completa en situaciones en las que no es posible brindar una quimioterapia adecuada, como ocurre en algunos países en desarrollo. Algunas veces se recomienda la cirugía de segunda mirada en aquellos pacientes que tienen masa residual al terminar la quimioterapia, aunque en recientes estudios del grupo alemán esto no parece ofrecer ninguna ventaja<sup>25</sup>.

## **JUSTIFICACION**

- No existen hasta el momento en Colombia análisis de sobrevida en niños con linfomas no Hodgkin.
- Es importante determinar los factores pronóstico asociados a los linfomas no Hodgkin pediátricos en nuestro medio. Existe la posibilidad de que factores diferentes al estadio del tumor y a los valores de LDH y ácido urico, como la edad, el género y el estado nutricional de los niños al momento del diagnóstico, puedan predecir la evolución de la enfermedad en los países en desarrollo.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar los factores pronóstico que inciden en la sobrevida de los niños con linfomas no Hodgkin que consultan al Instituto Nacional de Cancerología.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. - Hacer el seguimiento de una cohorte histórica de niños con linfomas no Hodgkin con diferentes subtipos histológicos.
2. - Establecer la frecuencia de los linfomas no Hodgkin en los niños que consultan Al Instituto Nacional de Cancerología.
3. - Validar el estadío del tumor y los valores de LDH y ácido úrico, como factores Pronóstico en Linfomas no Hodgkin en niños colombianos.
4. - Determinar la asociación entre el estado nutricional (medido en términos de peso y talla), la edad, el género, el estadío del tumor y los valores de LDH y ácido úrico al momento del diagnóstico, con la presencia de recaídas y muerte.
5. - Evaluar la efectividad de los tratamientos de quimioterapia utilizados en el Instituto(LSA2L2, COMP, BFM y Total Therapy B) mediante la determinación de la sobrevida libre de eventos para cada uno de los grupos.

## **METODOLOGIA**

Los estudios de factores pronóstico constituyen una extensa parte de la literatura en Oncología. Pueden ser prospectivos, a los cuales ingresan pacientes recién diagnosticados y son seguidos por un período de tiempo adecuado para permitir una comparación de los resultados entre grupos con diferentes valores de los factores de interés.

Más a menudo los estudios de factores pronóstico son retrospectivos. En este caso la medición de interés se hace en muestras almacenadas. La ventaja de los estudios retrospectivos es que la información a cerca del seguimiento a moderado y largo plazo está disponible inmediatamente, pero la desventaja es que la información clínica puede estar incompleta.

Este será un estudio de factores pronóstico retrospectivo. Se revisarán las historias clínicas de todos los niños con linfomas no Hodgkin que hayan ingresado al Instituto Nacional de Cancerología en el período comprendido entre Enero de 1994 y Diciembre de 2000. La revisión estará a cargo de dos pediatras oncólogas que laboran en el instituto. La recolección de los datos se realizará en el cuestionario previamente diseñado para tal fin (ver anexo), utilizando el programa Epi-Info.

Los pacientes se estratificarán de acuerdo con la edad, el género, el estado nutricional, el sitio primario, el estadio del tumor, el diagnóstico histopatológico, los niveles séricos de deshidrogenasa láctica y ácido úrico y el protocolo de tratamiento al cual fueron asignados.

La determinación del estadio del tumor incluirá el examen físico completo, el cuadro hemático, la evaluación del aspirado de medula ósea y del líquido cefalorraquídeo y los procedimientos imagenológicos especializados que se requieran (radiografía de tórax, escanografía, gamagrafía, resonancia magnética etc.) El estadio de la enfermedad se definirá de acuerdo al sistema de clasificación de St. Jude (Tabla 2.)

Los especímenes de patología serán revisados de nuevo por un solo equipo, con el fin de confirmar el diagnóstico previo y estandarizar el método diagnóstico. La clasificación histopatológica se hará de acuerdo con la clasificación de Rappaport Y sus modificaciones.

Por tratarse de un estudio retrospectivo en el cual se revisan los registros hospitalarios de los niños con linfomas no Hodgkin, pueden surgir dificultades que dependen de la calidad de las historias clínicas de la institución, del énfasis particular que hizo el médico en cada caso, o de los conocimientos previos que pudiera tener quien elaboró la historia, dando lugar a sesgos de observación, de selección, de búsqueda de la información.

De igual manera, cuando la información de la exposición se obtiene a partir de registros clínicos elaborados antes de la ocurrencia de los eventos, existe el riesgo de que se presente el sesgo de clasificación, originado en la inexactitud y falta de los datos.

Una importante fuente de sesgos es el seguimiento de los individuos por un período de tiempo para determinar el desarrollo del evento de interés. En aquellos casos de pérdida de seguimiento deberá hacerse una evaluación muy detallada de la causa de la pérdida con el fin de aclarar si está relacionada con la exposición o con el evento final.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Edad: menor de 15 años.
- Diagnóstico confirmado de Linfoma no Hodgkin.

Este diagnóstico se hace sobre la base del informe del departamento de Patología del Instituto mediante biopsia convencional y estudios de histoquímica e inmunofenotipo, de acuerdo con la metodología previamente descrita.

- Los pacientes no podrán haber recibido tratamiento con quimioterapia antes del ingreso al Instituto.
- Los pacientes deberán haber completado su tratamiento con quimioterapia y radioterapia en caso necesario.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Edad mayor de 15 años.
- Diagnóstico confuso o diferente a linfoma no Hodgkin.
- Historia de tratamiento previo con quimioterapia.
- Pacientes que no hayan completado su tratamiento

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

La mayoría de los estudios de factores pronóstico no son diseñados prospectivamente como los ensayos clínicos controlados, con especificación de hipótesis y determinación del tamaño de muestra para asegurar un adecuado poder estadístico. Mientras se han aceptado ampliamente principios metodológicos para guiar el diseño, la conducción, el análisis y el reporte de los resultados de los ensayos clínicos<sup>26, 27, 28</sup> no existen guías similares para los estudios de factores pronóstico.

El cálculo del tamaño de muestra es tan importante en los ensayos clínicos como en los estudios de factores pronóstico porque deben considerarse los problemas de comparaciones múltiples en la selección de variables, la evaluación de su significancia y la comparación de los modelos<sup>29</sup>.

Los cálculos del tamaño de muestra con datos de sobrevida son complejos debido a varios factores, entre ellos la longitud del seguimiento y la prevalencia del factor de riesgo en la población de pacientes. La determinación del tamaño de muestra para obtener resultados binarios con datos de sobrevida puede efectuarse usando el método descrito por Schoenfeld en 1981<sup>30</sup>. El número requerido de eventos es aproximadamente:

$$(Z_{(1-\alpha)} + Z_{(1-\beta)})^2 / (\log HR)^2 w(1-w)$$

en donde "HR" corresponde al **hazard ratio** (razón de tasas de falla) del efecto pronóstico, en este caso recaída o muerte; "w" es la **prevalencia** del factor pronóstico y las constantes  $Z_{(1-\alpha)}$  y  $Z_{(1-\beta)}$  son 1.96 y 1.28 para un nivel de **significancia** del 5 % en dos colas y un **poder** estadístico del 90%. (El log se entiende como el logaritmo natural en base e.)

El número de pacientes requerido es igual aproximadamente al número de eventos requeridos dividido por la tasa promedio de eventos esperado.

De acuerdo con múltiples estudios, el factor pronóstico más importante en linfomas no Hodgkin es el estadio del tumor<sup>31, 32, 33</sup> y aproximadamente el 70% de los pacientes se presentan con estadios avanzados<sup>21, 34</sup>. Partiendo de esta base, se calcula el tamaño de muestra teniendo en cuenta el estadio como principal factor pronóstico con su prevalencia (w)=0,7.

Si tenemos en cuenta que la sobrevida a 5 años en los pacientes con enfermedad localizada es aproximadamente del 80%, y que los resultados para los pacientes con enfermedad diseminada dependen del subtipo histológico: 65% para los Linfomas linfoblásticos y 50% para los de células grandes<sup>12</sup>, podemos tomar este último valor como probabilidad de sobrevida en los estadios avanzados. A partir de este punto se concluye entonces que la probabilidad de no sobrevivir en estos pacientes es aproximadamente del 50%. Esto determina que la tasa de eventos esperada para el cálculo del tamaño de muestra sea del 0.5%.

Se ha demostrado en diferentes estudios que la probabilidad de recaer o morir es el doble en los estadios avanzados comparados con la enfermedad localizada en linfomas no Hodgkin<sup>35, 36, 21</sup>. Podemos asumir entonces el valor del hazard ratio (razón de tasas de falla) como igual a 2.

De acuerdo con lo anterior, para este estudio se requieren:

$$n(\text{eventos}) = \frac{(1.96 + 1.28)^2}{\ln(2)^2 \times 0.7(1-0.7)} = \frac{10.5}{0.48 \times 0.7 \times 0.3} = \frac{10.5}{0.10}$$

$$n(\text{eventos}) = 105$$

$$n(\text{pacientes}) = \frac{n(\text{eventos})}{\text{tasa promedio de eventos esperada}}$$

$$n(\text{pacientes}) = \frac{105}{0.5} = 210$$

**El tamaño de muestra requerido será de 210 pacientes.**

Cuando se investigan muchas variables deben hacerse otras consideraciones. Algunos autores<sup>44</sup> han desarrollado modelos de regresión para múltiples factores pronóstico y posteriormente han evaluado el grado al cual se deteriora la discriminación pronóstica en un conjunto de datos de un test independiente.

A partir de esta observación, se ha concluido que para modelar la regresión el número de eventos debería ser por lo menos 10 veces el número de potenciales variables pronóstico que pudieran ser incluidas en el modelo.

Teniendo en cuenta lo anterior, el dato obtenido de 105 eventos requeridos se ajusta a la relación 10:1 sugerida, dado que en este estudio hay 10 potenciales factores pronóstico en investigación.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Edad (continua)
- Género (categórica, dicotómica)
- Desnutrición (categórica, dicotómica)
- LDH (continua)
- Acido úrico (continua)
- Estadío del tumor (categórica, politómica)
- Protocolo LSA2L2 (categórica, dicotómica)
- Protocolo COMP (categórica, dicotómica)
- Protocolo Total Therapy B (categórica, dicotómica)
- Protocolo BFM(categórica, dicotómica)

## **VARIABLES DEPENDIENTES**

- Recaída (categórica, dicotómica)
- Muerte (categórica, dicotómica)

## **DEFINICIONES**

- Se define “desnutrición” de acuerdo a la siguiente clasificación:

Grado I: peso corporal entre el 76 y el 90% del promedio para la edad del niño.

Grado II: peso corporal entre el 61 y el 75% del promedio para la edad del niño.

Grado III: peso corporal menor del 60% del promedio para la edad del niño.

- Se define "compromiso de medula ósea" cuando se detectan células malignas linfóides en un número mayor al 5% en el aspirado de médula ósea.
  
- Se define "infiltración del sistema nervioso central" con el hallazgo de células malignas en la citología del líquido cefalorraquídeo o parálisis de nervios craneales.
  
- Se define "remisión completa"(RC) como la desaparición de todas las masas tumorales, sin ninguna evidencia de células linfoides malignas en la medula ósea o en el líquido cefalorraquídeo.
  
- Se define "remisión parcial"(RP) cuando hay disminución o desaparición de más del 50% de las masas tumorales, o si existen del 5-25% de células malignas en la medula ósea sin evidencia de infiltración del sistema nervioso central.
  
- Se define "no-respuesta" como la evidencia inequívoca de persistencia o progresión del tumor.
  
- Se define "recaída" como la reaparición inequívoca de enfermedad documentada por la presencia de células malignas en la medula ósea, en el líquido

cefalorraquídeo, o de masas tumorales en cualquier sitio.

- Se define "remisión sostenida" cuando el paciente permanece en remisión completa hasta el momento en que finaliza el estudio.
  
- Se define "sobrevida" como el periodo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta el final del periodo de observación.
  
- Se define "sobrevida libre de eventos" como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de un evento, incluyendo recaídas de cualquier tipo, progresión de la enfermedad, muerte por cualquier causa, abandono o último contacto con el paciente vivo.

## **ANALISIS ESTADISTICO**

Para analizar datos de supervivencia es necesario utilizar métodos estadísticos especiales debido a dos razones principales:

1. - Algunos individuos pueden no haber presentado el evento de interés en el momento en que se analizan los datos o el estudio se termina. Para estas personas, solamente sabemos que estaban a riesgo para un periodo determinado de tiempo y que el evento de interés todavía tiene que ocurrir. Así, su evento de tiempo se denomina "censurado".

2. - No todos los sujetos entran al estudio o empiezan el tratamiento al mismo tiempo.

Existen varios métodos para determinar la experiencia de sobrevivencia de una cohorte. Algunos de ellos hacen pocos supuestos a cerca de la distribución de probabilidad de los tiempos de falla y se denominan "no paramétricos".

Para datos "censurados" la técnica de análisis más común es la **Tabla de Vida**<sup>37</sup> y se conoce como método **actuarial**. Históricamente, las tablas de vida fueron utilizadas por primera vez por el astrónomo Edmund Halley en el siglo XVII para describir tiempos de sobrevivencia de los residentes de una aldea.

En este método, los eventos (fallas o muertes) y los tiempos a los cuales ellos ocurren, se agrupan en intervalos (ej. Meses o años) y se calcula la probabilidad de falla durante cada intervalo.

El método actuarial comprende 2 supuestos a cerca de los datos. El primero es que todos los retiros durante un intervalo dado, ocurren en promedio, en el punto medio del intervalo. Este supuesto es de menores consecuencias cuando se analizan intervalos de tiempo cortos, sin embargo puede haber sesgos considerables si los intervalos son largos, si hay muchos retiros y si los retiros no ocurren en el punto medio del intervalo.

El segundo supuesto es que aunque la sobrevivencia en un período de tiempo dado depende de la sobrevivencia en todos los períodos de tiempo previos, la probabilidad de sobrevivencia en un período de tiempo es independiente de la probabilidad de sobrevivencia en otros períodos.

El método del producto límite de **Kaplan Meier**<sup>38</sup> es similar a la técnica actuarial excepto en que el tiempo desde la entrada al estudio no se divide en intervalos para el análisis. Por esta razón es apropiado especialmente en estudios con un número pequeño de individuos.

Con el fin de evitar la agrupación de los eventos en intervalos y el manejo de cohortes pequeñas, se utilizan tiempos de falla individuales. Primero se ordenan los eventos observados o tiempos de falla del más corto al más largo. A cada tiempo de falla, denominado "i", el número de sujetos que fallan se denomina "di" y el número de sujetos a riesgo justo antes del evento se denomina "ni".

Para un evento arbitrario de tiempo, la probabilidad de falla en el intervalo desde el último tiempo de falla es:

$$p_i = \frac{d_i}{n_i}$$

La probabilidad de sobrevivir el intervalo es  $1 - p_i = 1 - d_i/n_i$ . Por lo tanto la probabilidad acumulada de sobrevivir todos los intervalos anteriores hasta el tiempo de falla k es:

$$\hat{S}(t_k) = \prod_{i=0}^{k-1} (1 - d_i/n_i) = \prod_{t_i} [(n_i - d_i) / n_i]$$

En donde el producto es tomado sobre todos los diferentes tiempos de evento. Para eventos censurados el anterior producto se multiplica por 1 y en ausencia del evento el estimado de sobrevivida permanece constante, dándole a la curva su característica apariencia de función por pasos.

Para discutir los estimados de sobrevivida no paramétricos cuantitativamente es necesario estar de acuerdo en un punto de referencia en el tiempo o tener disponible toda la curva de sobrevivida. Este inconveniente puede evitarse a menudo usando el riesgo de falla global (**hazard function**), que es la probabilidad de que una persona muera en un intervalo de tiempo "i" hasta "i "+1, dado que la persona ha sobrevivido hasta el tiempo "i". La función hazard también se ha denominado la **tasa de falla condicional**, o "fuerza de mortalidad".

Si asumimos que la tasa de falla es constante durante el tiempo (ej: que los tiempos de falla se originan de una distribución exponencial), la siguiente formula puede usarse para estimar el hazard rate, simbolizado por la letra H, en donde hay observaciones censuradas:

$$H = \frac{d}{\sum f + \sum c}$$

en donde "d" es el número total de fallas, f es la suma de los tiempos de falla y "c" es la suma de los tiempos censurados.

Esta es la tasa de eventos por persona-tiempo de exposición y resume toda la experiencia de sobrevida.

El recíproco del hazard rate es un estimado del tiempo promedio de sobrevida, es decir:

$$\bar{X} = 1 / H$$

En donde  $\bar{X}$  es el tiempo de sobrevida promedio. Se pueden establecer intervalos de confianza tanto para el hazard rate como para el tiempo de sobrevida promedio. El intervalo de confianza del 95% para el verdadero tiempo promedio de sobrevida es:

$$\bar{X} \pm 1.96 \times SE(\bar{X})$$

Porque la distribución de H con un tamaño de muestra grande es aproximadamente normal. Aunque la fórmula para el error estándar usada en el cálculo del intervalo de confianza es bastante compleja, una aproximación razonable es:

$$\sqrt{\frac{\bar{X}^2}{d}}$$

En muchas circunstancias no se puede asumir razonablemente que el riesgo sea constante en el tiempo. Los métodos paramétricos pueden ser muy útiles cuando se estudian características finas de los datos, por ejemplo la cola de una distribución de sobrevivida; y en algunos casos se necesitan programas de computador especializados para este tipo de análisis.

Cuando se comparan dos distribuciones de sobrevivida, se puede esperar que la variación en las muestras ocurra simplemente por azar. Para probar la hipótesis de que las diferencias entre las dos cohortes es mayor que la esperada por azar, se necesitan métodos estadísticos apropiados de acuerdo con la naturaleza de las observaciones. Si no existen observaciones censuradas el test de **Wilcoxon**<sup>39</sup> es el más indicado.

El segundo método frecuentemente utilizado para comparar distribuciones de sobrevivida es el **log-rank test**<sup>40</sup>. En este método se compara el número de fallas observadas en cada grupo con el número de fallas que se esperarían en los grupos combinados. La siguiente fórmula puede ser usada para probar la hipótesis nula de que las distribuciones de sobrevivida son las mismas en los dos grupos:

$$X = \frac{(O_1 - E_1)}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)}{E_2}$$

En donde  $O_1$  es el número total de las fallas observadas en el grupo 1,  $E_1$  es el número total de las fallas esperadas en el grupo 1,  $O_2$  es el número total de las fallas observadas en el grupo 2 y  $E_2$  es el número total de las fallas esperadas en el grupo 2.

El estadístico  $X$  sigue una distribución aproximada de chi cuadrado con 1 grado de libertad. El estimado del OR se calcula fácilmente por:

$$O_1 / E_1 \text{ dividido por } O_2 / E_2$$

Cuando existen observaciones censuradas dependientes del tiempo y se desea investigar el efecto simultáneo de varias variables en la duración de la sobrevida, se utiliza la técnica de regresión desarrollada por Cox, denominada **Regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales**<sup>41</sup>.

En esencia, este modelo permite que las variables independientes en la ecuación de la regresión varíen con el tiempo. La variable dependiente es el tiempo de sobrevida y pueden usarse variables numéricas y nominales. Los coeficientes de regresión se usan para determinar el riesgo relativo entre cada variable independiente y la variable resultado, ajustado por el efecto de todas las demás variables en la ecuación.

Se acostumbra usar análisis de regresión paso a paso (stepwise regression) para seleccionar el modelo. Si se hace "selección hacia delante" la primera variable incluida en el modelo es aquella que por si sola haya mostrado asociación

estadísticamente significativa con el pronóstico del paciente. La siguiente variable incluida es aquella más significativamente asociada con el pronóstico del paciente después de ajustar por el efecto de la primera variable etc.

Alternativamente, con la “eliminación hacia atrás” todas las variables entran en el modelo y luego las variables menos estadísticamente significativas son removidas una a una hasta que todas las variables que quedan sean realmente importantes.

Las dos aproximaciones pueden conducir a diferentes modelos.

Los resultados de la selección paso a paso pueden ser difíciles de interpretar y prestarse a confusión. La principal dificultad es que los coeficientes de regresión en el modelo final seleccionado estén sesgados y que los niveles de significancia asociados con estos coeficientes no sean estrictamente válidos.

Es importante determinar si el nuevo factor que se investiga añade información pronóstica a aquella ya contenida en los factores previamente establecidos y esto no debe evaluarse con regresión paso a paso. En su lugar debe utilizarse un modelo de regresión que contenga solamente los factores estándar y luego un modelo que contenga tanto los factores estándar como el nuevo factor que se investiga.

La diferencia en el ajuste de los dos modelos a los datos proporciona una medida de significación estadística con relación a sí el nuevo factor contiene información pronostica adicional. Si existen múltiples factores, esta aproximación brinda una manera de tenerlos en cuenta para el cálculo, ya que se debe probar en primer

lugar la hipótesis general de que ninguno de los factores añade información importante (hipótesis nula.)

Otra dificultad con los modelos de regresión múltiple, se usen o no los procedimientos de regresión paso a paso, es cómo manejar los datos faltantes. Esto puede ser un problema serio especialmente en estudios retrospectivos, si el porcentaje de sujetos con datos completos es muy bajo. Existen varias estrategias para manejar los datos que faltan y son consideradas en diferentes publicaciones<sup>42</sup>.

En este estudio el análisis de la respuesta al tratamiento se enfocará en el tiempo transcurrido desde el comienzo de la quimioterapia hasta el primer evento adverso. Los eventos definidos como adversos son: recaídas de cualquier tipo, muerte por cualquier causa, abandono o último contacto. Los pacientes vivos en el último contacto serán considerados censurados con respecto a la sobrevida.

La probabilidad de sobrevida libre de eventos será estimada usando el método de Kaplan y Meier. La significancia estadística de las diferencias observadas en las distribuciones de la sobrevida libre de eventos será evaluada con el test de log-rank. Todos los valores de "p" reportados serán de 2 colas.

Las variables categóricas serán analizadas utilizando la prueba clásica de chi cuadrado y el test exacto de Fisher<sup>43</sup>. La evaluación de los factores pronóstico y los riesgos relativos serán calculados como exponentes de los coeficientes correspondientes en el modelo de regresión de riesgos proporcionales(Cox).

El análisis estadístico se llevará a cabo con el programa STATA, versión 6.0.

## **CONSIDERACIONES ETICAS**

- Las consideraciones éticas de este estudio se ajustan a las normas establecidas por la Asociación Médica Mundial en la declaración de Helsinki (Tokio, Japón 1975) y a las normas nacionales para la investigación en salud reglamentadas en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud
- El protocolo del estudio deberá ser aprobado por el comité de ética de la Universidad del Valle y el comité de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología.
- No existen riesgos para el paciente en ningún momento del estudio.
- Los datos recolectados en este estudio serán guardados en un archivo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad del Valle y del Instituto Nacional de Cancerología. Todos los datos serán confidenciales y el acceso estará restringido solamente a los investigadores.

## **CRONOGRAMA**

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>DURACION</b>	<b>RESPONSABLE</b>
1- Diseño		
Elaboración del protocolo	4 meses	Investigador Ppal.
Aprobación del protocolo	1 mes	Comité Univalle Comité INC
2- Recolección de los datos	8 meses	Pediatras Oncólogas INC
3- Análisis de los datos	4 meses	Investigador Ppal.
4- Presentación de Resultados	2 meses	Investigador Ppal.

## PRESUPUESTO

**DISEÑO** (4 meses)

### FUENTES DE FINANCIACION

	Univalle	INC	Recursos Propios
<b>RECURSO HUMANO</b>			
Director de Tesis	\$1.185.035		
Asesor		\$ 640000	
Investigador Principal			\$ 3.720.384
<b>SUMINISTROS</b>			
Artículos de Oficina			\$ 50.000
Papelería			\$ 100.000
Tinta para Impresora			\$ 200.000
<b>DOTACION</b>			
Computador			\$ 3.500.000
Impresora			\$ 300.000

**BIBLIOGRAFIA**

Libros		\$ 500.000
Compra de Artículos		\$ 100.000
Fotocopias		\$ 100.000
Internet		\$ 200.000

Subtotal                      \$1.185.035      \$ 640.000

**COSTO TOTAL FASE DE DISEÑO: \$ 10.595.419**

**RECOLECCION DE LOS DATOS (8 meses)**

**FUENTE DE FINANCIACION**

INC

**RECURSO HUMANO**

Pediatras Oncólogas                      \$ 4.800.000

**SUMINISTROS**

Papelería                                      \$ 100.000

**COSTO TOTAL FASE DE RECOLECCION DE LOS DATOS:      \$ 4.900.000**

**ANALISIS (4 meses)**

**FUENTES DE FINANCIACION**

	Univalle	INC	Recursos Propios
<b>RECURSO HUMANO</b>			
Director de Tesis	\$ 908.526		
Asesor		\$ 640.000	
Investigador Principal			\$ 6.417.662
<b>SUMINISTROS</b>			
Papelería			\$ 100.000
Tinta para Impresora			\$ 200.000
Artículos de Oficina			\$ 50.000
Subtotal	\$ 908.526	\$ 640.000	

**COSTO TOTAL FASE DE ANALISIS: \$ 8.316.188**

**PRESENTACION DE RESULTADOS (2 meses)**

**FUENTES DE FINANCIACION**

	Univalle	Recursos Propios
<b>RECURSO HUMANO</b>		
Director de tesis	\$ 227.131	
Investigador Principal		\$ 2.139.220
<b>SUMINISTROS</b>		
Papelería		\$ 100.000
Bibliografía		\$ 50.000
Encuadernación		\$ 100.000
Subtotal:	\$ 227.131	\$2.389.220

**COSTO TOTAL FASE DE PRESENTACION DE RESULTADOS: \$ 2.616.351**

**COSTO TOTAL DEL PROYECTO: \$ 26.427.958**

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Ries LAG, Miller, B.A., Hankey, B.F., Kosary, C.L., Harras, A., Edwards B.K eds (1994). SEER cancer statistics review, 1973-1991: tables and graphs. Bethesda. Md: National Cancer Institute. (NHI publication no:94-2789).
- <sup>2</sup> Greaves MF: Differentiation-linked leukemogenesis in lymphocytes. *Science* 234:697-704, 1986.
- <sup>3</sup> Parkin, D.M., Stiller, C.A., Draper, G.J., Bieber, C.A., Terracini, B. & Young, J.L., eds (1988<sup>a</sup>) International Incidence of childhood Cancer (IARC Scientific Publications No. 87), Lyon, IARC
- <sup>4</sup> West R: Childhood cancer mortality: international comparisons 1955-1974. *World Health Stat* 1984; 37:98.
- <sup>5</sup> IARC Scientific Publications No.144. International Incidence of childhood cancer. Vol. II:71-713, 1998.
- <sup>6</sup> Rolink A., Melchers F: Molecular and cellular origins of B lymphocytoid diversity. *Cell* 1991;66:1081.,
- <sup>7</sup> Clevers HC, Owen MJ: Towards a molecular understanding of T-cell differentiation. *Immunology today* 1991;12:86.
- <sup>8</sup> Murphy, S.B: Classification, staging and results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas in adults. *Seminars in Oncology*, 7, 332-9, 1980.
- <sup>9</sup> Shipp MA, Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood* 5:1165-1173, 1994.
- <sup>10</sup> Donaldson SS, Lenon RA. Alterations of nutritional status; impact of chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*:43:2036-52, 1979.
- <sup>11</sup> De Andrea L, De Camargo B, Melaragno R: A new treatment protocol for childhood Non-Hodgkin's lymphoma: preliminary evaluation. *J Clin Oncol* 8:666-671,1990.
- <sup>12</sup> Anderson JR, Jenkin RDT, Wilson JF, Kjeldsberg CR, Sposto R, Chilcote RR, Coccia PF, Exelby PR, Siegel S, Meadows AT, Hammond GD: Long term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood Non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 11:1024-1032, 1993.
- <sup>13</sup> Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, Parwaresch R, Zimmermann M, Yakisan E, Dopfer R, Bucksy P, Mann G, Gadner H, Riehm H: Successful treatment strategy for Ki-1 anaplastic large cell lymphoma of childhood: a prospective analysis of 62 patients enrolled in three consecutive Berlin-Frankfurt-Munster Group studies. *J Clin Oncol*, 12: 899-908, 1994.
- <sup>14</sup> Jenkin RDT. The management of malignant lymphomas in childhood. In: Deeley TJ, ed. *Malignant diseases in children*. London: Butterworths, 1974:319-59.
- <sup>15</sup> Anderson JR, Wilson JF, Jenkin DT, Meadows AT, Kersey J, Chilcote RR, Coccia P, Exelby P, Kushner J, Siegel S, Hammond D: Childhood non-Hodgkin's lymphoma: the results of a randomized therapeutic trial comparing a 4-drug regimen (COMP) with a 10-drug regimen (LSA2L2). *N Engl J Med* 308:559-565, 1983.
- <sup>16</sup> Patte C, Philip T, Rodary C, Bernard A, Zucker J-M, Bernard J-L, Robert A, Railland X, Benz-Lemoine E, Demeocq F, Bayle C, Lemerle J : Improved survival rate in children with stage III and IV B cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multi-agent chemotherapy: results of a study of 114 children from the French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 4: 1219-1226, 1986.
- <sup>17</sup> Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, Mirro J, Ochs J, Rivera G, Pui C-H, Fairclough D, Berard CW: Results of treatment of advanced stage Burkitt's lymphoma and B cell (Sig+) acute lymphoblastic leukemia with high dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 4: 1732-1739, 1986.
- <sup>18</sup> Patte C, Philip T, Rodary C, Bernard A, Zucker J-M, Behrendt H, Genter J-C, Lamagnere J-P, Otten J, Duffillot D, Pein F, Caillou B, Lemerle J: High survival rate in advanced stage B cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy:

- results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 9:123-132, 1991.
- <sup>19</sup> Atra A, Imeson JD, Hobson R, Gerrard M et al: Improved outcome in children with advanced stage B cell Non-Hodgkin's lymphoma(B-NHL): results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group(UKCCSG) 9002 protocol. *Br J Cancer* 82(8), 1396-1402, 2000.
- <sup>20</sup> Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD et al.: Favourable outcome of B cell ALL in childhood, a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 80; 2471-2478, 1992.
- <sup>21</sup> Sullivan M, Boyett J, Pullen J, Crist W, Doering EJ, Trueworthy R, Hvizdala E, Ruymann F, Steuber P: Pediatric Oncology Group experience with modified LSA2L2 therapy in 107 children with non-Hodgkin's lymphoma(Burkitt's lymphoma excluded). *Cancer* 55:323-336, 1985.
- <sup>22</sup> Toogood IRG, Tiedemann K, Stevens M, Smith P: Effective multi-agent chemotherapy for advanced abdominal lymphoma and FAB L3 leukemia of childhood. *MPO* 21: 103-110, 1993.
- <sup>23</sup> Link MP, Donaldson SS, Berard CW, et al: Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Eng J Med*; 322:1169, 1990.
- <sup>24</sup> Magrath IT, Lwanga S, Carswell W et al. Surgical reduction of tumour bulk in management of abdominal Burkitt's lymphoma. *Br Med J*; 2:308, 1974.
- <sup>25</sup> Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence: results of a treatment stratified for biological subtypes and stage- a report of the BFM group. *J Clin Oncol* 1995; 13:359.
- <sup>26</sup> Piantadosi S: *Clinical trials. A Methodologic Perspective.* John Wiley&Sons, INC. 1997.
- <sup>27</sup> Meinert CL: *Clinical Trials. Design, conduct and analysis.* Oxford University Press, Inc. 1986.
- <sup>28</sup> Spilker B: *Guide to Clinical Trials.* Lippincott-Raven, 1996.
- <sup>29</sup> Simon R.& Altman DG: Statistical aspects of prognostic factors studies in Oncology. *Br J Cancer* 69, 979-985, 1994.
- <sup>30</sup> Schoenfeld D: The asymptotic properties on non parametric tests for comparing survival distributions. *Biometrika* 68, 316-319, 1981.
- <sup>31</sup> Wollner N, Exelby PR, Leibman PH: Non Hodgkin's lymphoma in children. A progress report on the original patients treated with LSA2L2 protocol. *Cancer* 44: 1990-1991, 1979.
- <sup>32</sup> Hvizdala C, Berard T, Callihan J, Falleta H. Lymphoblastic Lymphoma in children. A randomized trial comparing LSA2L2 with the A-COP+ therapeutic regimen: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Onc*, vol 6 No. 1 26-33, 1988.
- <sup>33</sup> Tubergen DG, Kraila MD, Meadows AT, Rosenstock J: Comparison of Treatment Regimens for pediatric Lymphoblastic Non Hodgkin's lymphoma: A Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* vol. 13, No. 6 13-68-1376, 1995.
- <sup>34</sup> Rivera-Luna R, Martinez Guerra G, Martinez Avalos A. Treatment of Non-Hodgkin's lymphoma
- <sup>35</sup> GL, Felice MS, Zubizarreta PA.. Results of a BFM based protocol for the treatment of childhood B-Non Hodgkin's lymphoma and B-Acute Lymphoblastic Leukemia in Argentina. *MPO* 28: 333-341, 1997. Chantada
- <sup>36</sup> Mott MG, Eden OB, Palmer MK. Adjuvant low dose radiation in childhood non-Hodgkin's lymphoma (Rep. ort from the United Kingdom Children's Cancer Study Group-UKCCSG). *Br J Cancer* 50: 463-69, 1984
- <sup>37</sup> Kalbfleisch JD, Prentice RL: *The Statistical analysis of Failure Time Data.* New York, NY, Wiley 1980.
- <sup>38</sup> Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53: 457-481, 1958.
- <sup>39</sup> Dawson-Saunders B, Trapp Robert G, in *Basic & Clinical Biostatistics.* Prentice Hall International (UK) Limited, London. PP 197-200, 1994.
- <sup>40</sup> Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG: Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II Analysis and examples. *Br J Cancer* 35: 1-39, 1977.
- <sup>41</sup> Cox DR: Regression models and life tables. *JR Stat Soc B34*: 187-220, 1972.

- 
- <sup>42</sup> George SL. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol.* 15, 462-471, 1988.
- <sup>43</sup> Agresti, A, Wackerly D, Boyett JM. Exact conditional tests for cross-classifications approximation of attained significance levels. *Psychometrika* 44: 75-83, 1979.
- <sup>44</sup> Harrell, F.E. Lee, KL., Matchar, DB. & Reichter, TA: Regression models for prognostic prediction: advantages, problems, and suggested solutions. *Cancer Treat. Rep.*, 69, 1071-1077, 1985.

**Tabla 1. Clasificación Histopatológica de los Linfomas No Hodgkin**

<b>Esquema</b>	<b>Linfoblástico</b>	<b>De células B</b>	<b>De células grandes</b>
Rappaport	Linfoma Linfoblástico	Burkitt No Burkitt	Linfoma Histiocítico
Kiel	Linfoblástico Convoluta y No clasificado	Linfoblástico Burkitt Otras células B	Inmunoblástico Centroblástico
Working Formulation	Linfoblástico	De células peque- ñas, no clivadas	Difuso de células grandes Inmunoblástico
REAL	Linfoblástico T	Burkitt Linfoma de células B de alto grado	De células grandes Anaplásico

**Tabla 2. Clasificación St. Jude para los Linfomas No Hodgkin**

Estadío I:	Tumor único (extraganglionar) o de un área anatómica única (Ganglionar) con la exclusión del mediastino o el abdomen.
Estadío II:	Tumor único (extraganglionar) con compromiso ganglionar regional. Dos o más áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma. Dos tumores únicos (extraganglionares) con o sin compromiso ganglionar regional en el mismo lado del diafragma.
Estadío III:	Dos tumores únicos (extraganglionares) en lados opuestos del diafragma. Dos o más áreas ganglionares por encima o por debajo del diafragma. Todos los tumores intra-torácicos primarios (mediastinal, pleural, tímico). Todos los tumores intra-abdominales primarios extensos, no resecables. Todos los tumores paraespinales o epidurales, independientemente de la localización.
Estadío IV:	Cualquiera de los anteriores con compromiso inicial del Sistema Nervioso central o de la medula ósea.

### **TABLA 3**

#### **Régimen I (COMP)**

##### **Inducción**

Ciclofosfamida 1.2 g/m<sup>2</sup> IV día 1

Vincristina 2.0 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima, 2.0 mg) IV días 3, 10, 17, y 24.

Methotrexate 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT en días 5, 31, y 34

Methotrexate 300 mg/m<sup>2</sup> IV (60% de la dosis en bolo, 40% en infusión de 4 horas) en día 12

Prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima, 60 mg) por vía oral diariamente en cuatro tomas, los días 3 a 30, disminuyendo la dosis hasta 0 desde el día 31 al 37

##### **Mantenimiento**

Ciclofosfamida 1.0 g/m<sup>2</sup> IV día 1

Vincristina 1.5 mg/m<sup>2</sup> IV (dosis máxima 2 mg)

Prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 60 mg) por vía oral los días 1 al 5 (se excluye del primer ciclo de mantenimiento)

Methotrexate 300 mg/m<sup>2</sup> IV (60% de la dosis en bolo, 40% en infusión de 4 horas) en día 15

Methotrexate 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT el día 1 (se excluye del primer ciclo de mantenimiento)

Repetir el ciclo de mantenimiento cada 28 días hasta un total de 18 meses de tratamiento.

---

## **TABLA 4**

### **Régimen II ( LSA2L2 Modificado )**

#### **Inducción**

Ciclofosfamida 1.2 g/m<sup>2</sup> IV día 1

Vincristina 2.0 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima, 2.0 mg) IV los días 3,10,17 y 24

Methotrexate 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT los días 5,31 y 34

Daunomicina 60 mg/m<sup>2</sup> IV los días 12 y 13

Prednisolona 60 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima, 60 mg) por vía oral diariamente en cuatro tomas los días 3 al 30 , disminuyendo la dosis hasta 0 del día 31 al 37

#### **Consolidación**

Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> IV diariamente por 5 días (lunes a Viernes) por 2 semanas  
Tioguanina 50 mg/ m<sup>2</sup> por vía oral 8 a 12 horas después de la inyección de citarabina

Asparaginasa 6.000 IU/m<sup>2</sup> IM diariamente por 14 días después de completar la citarabina y la tioguanina.

Methotrexate 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT, por 2 dosis, con un intervalo de 3 días, comenzando 2 a 3 días después de la última dosis de asparaginasa

Carmustina 60 mg/m<sup>2</sup> IV dosis única administrada 2 a 3 días después de completar el methotrexate.

#### **Mantenimiento**

1. Tioguanina 300 mg/m<sup>2</sup> por vía oral los días 1 a 4  
ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> IV día 5

2. Hidroxyurea 2.4 g/m<sup>2</sup> por vía oral los días 1 a 4  
daunomicina 45 mg/m<sup>2</sup> IV día 5

3. Methotrexate 10 mg/m<sup>2</sup> por vía oral los días 1 a 4  
BCNU 60 mg/m<sup>2</sup> IV día 5

4. Citarabina 150 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 a 4  
vincristina 2.0 mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2.0 mg) IV día 5

5. Methotrexate 6.25 mg/m<sup>2</sup> IT, 2 dosis con un intervalo de 3 días

Repetir el ciclo de mantenimiento 1 a 5 hasta un total de 18 meses de tratamiento.

**Tabla 5**

**Regimen Total Therapy B**

DIA	1	2	3	4	5	11	
HORA	0	12	24	36	48	60	72
MTX IT 12 mg/M2 + Ara-C 50 mg/M2 (max=12 & 50 mg repectivamente)	↓						↓ *
CICLOFOSFAMIDA 300 mg/M2 IV en bolo	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
DOXORUBICINA 500 mg/M2 IV							↓
VINCRISTINA 1.5 mg/M2 IV (max=2.0 mg)							↓

\* Esta IT solamente con el primer ciclo

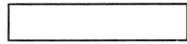
**INFUSION FASE SECUNDARIA**

DIA	1	2	3	4	5	11
HORA	0	24	42	54	66	78
MTX IT 12mg/M2 (max=12 mg)	↓					

MTX IV  
200 mg/M2



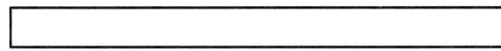
MTX IV  
800 mg/M2



Ara-C IT  
50 mg/M2  
(max=50 mg)



ARA-C\*\* IV  
400 mg/M2



Leucovorin IV



30 mg/M2

3 mg/M2

3 mg/M2

3 mg/M2

**TABLA 6.**

**PROTOCOLO BFM**

DROGAS	DOSIS	DIAS DE ADMINISTRACION
<b>INDUCCION I</b>		
Prednisona (oral)	60mg/m <sup>2</sup>	1-28
Vincristina (IV)	1.5 mg/m <sup>2</sup> (máximo, 2 mg)	8, 15, 22, 29
Daunorubicina(IV)	40 mg/m <sup>2</sup>	8, 15, 22, 29
Asparaginasa (IM)	10,000 IU/m <sup>2</sup>	19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40
Ciclofosfamida (IV)	1,000 mg/m <sup>2</sup>	43,71
Citarabina (IV)	75 mg/m <sup>2</sup>	45-48, 52-55, 59-62, 66-69
Mercaptopurina (oral)	60 mg/m <sup>2</sup>	43-70
MTX (IT) #	12 mg	1, 45, 59+
<b>CONSOLIDACION protocolo M</b>		
Mercaptopurina (oral)	25 mg/m <sup>2</sup>	1-56
MTX (Infusión de 24 horas) S	5 g/m <sup>2</sup>	8, 22, 36, 50
MTX (IT) #	12 mg	8, 22, 36, 50
<b>REINDUCCION protocolo II</b>		
Dexametasona (oral)	10 mg/m <sup>2</sup>	1-21
Vincristina (IV)	1.5 mg/m <sup>2</sup> (máximo, 2 mg)	8, 15, 22, 29
Doxorubicina (IV)	30 mg/m <sup>2</sup>	8, 15, 22, 29
Asparaginasa (IM)	10,000 IU/m <sup>2</sup>	8, 11, 15, 18
Ciclofosfamida (IV)	1000 mg/m <sup>2</sup>	36
Citarabina (IV)	75 mg/m <sup>2</sup>	38-41, 45-48,
Tioguanina (oral)	60 mg/m <sup>2</sup>	36-49
MTX (IT) #	12 mg	38, 4

+ Dosis adicionales los días 8, 15, 22, y 29 para los pacientes con SNC positivo

# Dosis se ajustan para niños < 3 años

S Con rescate de ácido fólico

**APENDICE 1.**

**LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS COLOMBIANOS**

**FACTORES PRONOSTICO Y SOBREVIDA**

**CUESTIONARIO**

Nombre : \_\_\_\_\_

Historia clínica : \_\_\_\_\_

Edad(años) \_\_\_\_\_

Género: 0= femenino

1= masculino

Fecha de ingreso : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Día Mes Año

Evolución de la enfermedad(días) : \_\_\_\_\_

Peso(kg) : \_\_\_\_\_

Talla(cms.) : \_\_\_\_\_

LDH : 0= Mayor de 500

1= Menor de 500

Acido úrico(mg/dl) : \_\_\_\_\_

Cirugía previa : 0= no

1= si

Estadío : 0= I

1= II

2= III

3= IV

Masa mediastinal : 0= no

1= si

Líquido cefalorraquídeo : 0= negativo

1= positivo

Patología : \_\_\_\_\_

Inmunopatología : \_\_\_\_\_

Tratamiento: 0= COMP

1= LSA2L2

2= Total Therapy B

3= BFM

4= Otro

Remisión Completa : 0= no

1= si

Radioterapia : 0= no

1= si

Recaída : 0= no

1= si

Sitio de Recaída : 0= medula ósea

1= SNC

2= combinada

3= otra

Fecha de recaída : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Día Mes Año

Muerte : 0= no

1= si

Causa de muerte : 0= enfermedad

1= infección

2= sangrado

3= otra

Fecha de muerte : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Día Mes Año

Fecha último control : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Día Mes Año

Instituto Nacional de Cancerología



INC002931