



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**¿ES LA DESNUTRICION FACTOR
PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA EN
LINFOMA LINFOBLASTICO?**

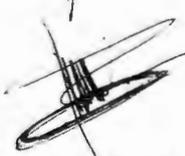
**TRABAJO DE FIN DE CURSO
QUE PRESENTA:
DRA. INGRID CAROLINA ARAMBU ELVIR
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGIA MEDICA PEDIATRICA**



**¿ES LA DESNUTRICION FACTOR PRONOSTICO DE SUPERVIVENCIA
EN LINFOMA LINFOBLASTICO?**



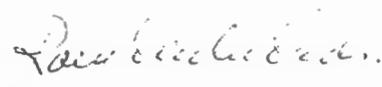
**DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO INP**



**DR. ROBERTO RIVER LUNA
JEFE DE LA SUB DIRECCION DE HEMATO ONCOLOGIA INP
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO
TUTOR DE TESIS**



**DRA. ROCIO CARDENAS CARDOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGIA**

¿Es la Desnutrición Factor Pronóstico de Supervivencia en Linfoma Linfoblástico?

*Dra. Ingrid Carolina Arambú Elvir,

**Dr. Roberto Rivera Luna.

*Residente de 5to año de Oncología Médica Pediátrica

**Jefe de la Sub Dirección de Hemato-Oncología Pediátrica
Instituto Nacional de Pediatría. SS

RESUMEN

Antecedentes: En México y el Mundo los pacientes con Linfoma Linfoblástico tienen una baja supervivencia. Se ha descrito el estadio clínico como factor pronóstico más importante de supervivencia. En otras patologías de la infancia se ha considerado el estado nutricional como un factor que puede influenciar en la supervivencia. En los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de Células T se ha observado que la morbi- mortalidad se aumenta en pacientes con desnutrición. Por lo tanto, partiendo de que son enfermedades oncológicas que tienen una semejanza histopatológica, genética y molecular y el hecho de que no existen a la fecha estudios en México y el mundo que evalúen si la desnutrición es un factor pronóstico de supervivencia en Linfoma Linfoblástico se evaluó este factor, con el propósito de poder identificar en forma temprana a los pacientes con mayor riesgo y encaminar medidas para prevenir dicho proceso.

Objetivo: Determinar si la desnutrición es un factor pronóstico de supervivencia en Linfoma Linfoblástico.

Material y Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y observacional, el cual incluyó un total de 40 expedientes clínicos de pacientes comprendidos en la edad de 0 a 18 años que fueron atendidos en el Servicio de Oncología Médica Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico histopatológico de Linfoma Linfoblástico desde Enero de 1980 hasta Diciembre del 2002. Se obtuvieron las características clínicas, exámenes para-clínicos, inmunofenotipo, tratamiento recibido y estado actual. En base a su antropometría se realizó la determinación del estado nutricional al diagnóstico y se analizó la relación de estas variables con la supervivencia.

Análisis Estadístico: Se realizó estadísticas descriptivas para todas las variables para conocer las características de la población y se realizó un análisis univariado con Kaplan Meier y Prueba de Log Rank para las variables de edad, inmunofenotipo, estadio clínico, desnutrición y quimioterapia recibida, para poder conocer si existe relación de dichas variables con la supervivencia. No se corrieron análisis multivariado porque ninguna de las variables antes mencionada resultó significativa para la supervivencia.

Resultados: Se evaluaron 40 expedientes clínicos de pacientes atendidos desde Enero de 1980 a Diciembre del 2002 con Linfoma Linfoblástico, de los que sólo 34 reunieron los criterios de inclusión, encontrándose la edad en meses al diagnóstico con un rango de 20 a 179 (media 99.12, mediana 108.50, Des. Std. 44.58) con una distribución bimodal tal como la describe la literatura internacional. Se encontró que 26 (76.5 %) correspondieron al Inmunofenotipo T, 7 (20.5 %) B y 1(3%) no T no B, similar a la literatura mundial. La sobrevida Global a 5 años fue de 58.85%. No se encontró

significancia estadística con respecto a la desnutrición como factor que influenciara la supervivencia de los pacientes con linfoma linfoblástico.

Conclusiones: La mayoría de los Linfomas Linfoblásticos son Etapas Avanzadas (III y IV). La mayoría son de Inmunofenotipo T. La presencia de Masa Mediastinal y Síndrome de Compresión de Vena Cava Superior no influyen en la supervivencia. El tipo de quimioterapia intensa empleada en estos pacientes no tiene que ver con la supervivencia. La desnutrición no juega un papel importante en la supervivencia de los pacientes con Linfoma Linfoblástico.

INDICE

- I. INTRODUCCION
- II. JUSTIFICACION
- III. OBJETIVOS
 - III.a. GENERAL
 - III.b. ESPECIFICO
- IV. HIPOTESIS
- V. MATERIAL Y METODOS
 - V.a. CRITERIOS DE INCLUSION
 - V.b. CRITERIOS DE EXCLUSION
 - V.c. CRITERIOS DE ELIMINACION
 - V.d. UBICACIÓN DEL ESTUDIO
 - V.e. VARIABLES DEL ESTUDIO
 - V.f. ANALISIS ESTADISTICO
 - V.g. CONSIDERACIONES ETICAS
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. BIBLIOGRAFIA
- X. ANEXOS

I. INTRODUCCION

El linfoma linfoblástico es una variedad de los linfomas no Hodgkin. El Linfoma Linfoblástico consiste en una variedad de enfermedades fenotípicamente similares y que estas son morfológicamente indistinguibles. Los linfomas tanto Hodgkin como no Hodgkin ocupan el tercer lugar en orden de incidencia dentro del cáncer de la infancia: el linfoma no Hodgkin representa aproximadamente el 7% de los casos de cáncer en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los linfomas linfoblásticos constituyen aproximadamente el 30% de los linfomas no Hodgkin en la edad pediátrica, son tumores que se originan predominantemente de los timocitos (células T) [1,2].

Las células neoplásicas del linfoma linfoblástico son histológica, citológica e inmunofenotípicamente indistinguibles de los linfoblastos de la leucemia aguda linfoblástica. El índice de diferenciación entre estos es arbitrario y se basa en el porcentaje de infiltración a la médula ósea de los linfomas. La mayoría de la literatura usa el criterio de que hasta el 25% de linfoblastos en médula ósea hacen la diferencia entre linfoma linfoblástico y leucemia aguda linfoblástica respectivamente sin embargo este criterio no es utilizado en el linfoma del adulto, quienes consideran en ocasiones como línea divisoria 30%. En algunos eventos esta división puede ser únicamente numérica y puede ser solamente operacional y arbitraria.

Esta claro que las leucemias agudas linfoblásticas y los linfomas son neoplasias que descienden de diferentes estadios de maduración de células en ambos linajes tanto T como B. Los diferentes estadios de diferenciación de estas células están localizados en diferentes sitios anatómicos y su complemento sirve de espejo en las diferencias topográficas en su presentación clínica. De esta manera las células pre B radican primariamente pero no exclusivamente en la médula ósea. Los precursores de células T descienden de la médula ósea y migran al timo y viajan secundariamente a los ganglios linfáticos en su porción para-cortical así como a la médula ósea.

Aunque los linfomas linfoblásticos involucran los linajes tanto pre B y T, el fenotipo T es claramente dominante en un 85%, los demás pueden ser pre B (10 a 15%) y no T no B [3-6]. A pesar del fenotipo, casi todos los linfomas linfoblásticos expresan la enzima deoxiribonucleotidil transferasa terminal (TdT), quizás solo 5% son negativos [7]. Esta propiedad es consistente con un origen de células precursoras de linfocitos, porque el TdT está involucrado en la generación de diversidad de receptores de antígenos en ambas células B y T. Las anomalías cromosómicas no están bien caracterizadas en los pacientes con linfoma linfoblástico.

Los linfomas linfoblásticos ocurren en todo el mundo pero comprenden una fracción variable de todos los linfomas no Hodgkin en diferentes regiones geográficas. La casuística puede ser algo engañosa porque la distinción arbitraria entre leucemia y linfoma puede variar de un país a otro [8].

De 338 niños con linfoma no Hodgkin evaluados en St Jude Children's Research Hospital, 28.1% fueron clasificados como linfomas linfoblásticos [9], en contraste menos del 10% de los adultos con linfomas no Hodgkin del adulto son del tipo linfoblástico.

La relación en cuanto a género es de 2:1 para el masculino, con una distribución bimodal con relación a la edad, siendo sus dos picos principales en la segunda y séptima década de la vida. Estos datos se han obtenido más de estudios en adultos [10]. En los linfomas linfoblásticos no se han encontrado correlación con el incremento asociado a síndromes de inmunodeficiencia [3].

Dentro de las características clínicas de los pacientes con linfoma linfoblástico más frecuentemente se presentan con tumor mediastinal anterior (50-70%) [11]; en algunos casos puede a empañarse de derrame pleural y a veces derrame pericárdico [3,9].

Los síntomas asociados pueden incluir disnea, disfagia y dolor. El síndrome de compresión de vena cava superior (S.C.V.C.S) se caracterizara además de insuficiencia respiratoria, edema del cuello, cara y extremidades superiores. El síndrome de *tamponade* cardíaco esta condicionado por derrames pericárdicos. Usualmente las adenopatías localizadas en el cuello, región axilar y supraclavicular ocurren en el 50 - 80% de todos los pacientes. Además de nódulos linfáticos localizados en el hígado, bazo, riñones o ganglios para-aórticos en casos más diseminados. La enfermedad abdominal aislada o masiva es muy inusual. Otros sitios potenciales de involucro incluyen la faringe, hueso, piel y testículos. [3,9]

La infiltración difusa a la médula ósea es común en este tipo de linfomas. La invasión a la médula ósea puede generar una confusión diagnóstica si el paciente tiene un linfoma o una leucemia. Se considera tradicionalmente que los pacientes que presentan más de 25% de linfoblastos en médula ósea tienen leucemia y que los que tienen menos de este porcentaje tienen linfoma. La afectación a Sistema Nervioso Central es una presentación infrecuente pero es más común en los pacientes que tienen involucro a médula ósea [12,13].

El involucro a Sistema Nervioso Central está manifestado por el hecho de tener infiltración meníngea (líquido cerebroespinal con pleocitosis) o infiltración de un nervio craneal (oftálmico o facial) o alguna combinación de estas.

Es importante destacar el hecho de que si no se realiza tratamiento presintomático (profilaxis) a sistema nervioso central como componente del tratamiento es muy probable que ocurra enfermedad diseminada a sistema nervioso central principalmente en aquellos pacientes con sitio primario en mediastino.

El sistema de estadificación para linfoma linfoblástico en niños es el usado por St Jude Children's Research Hospital [14], conocida como la clasificación propuesta por Sharon Murphy, la cual es una modificación del Sistema de Ann Arbor que originalmente se realizó para el linfoma de Hodgkin. Esta clasificación se utiliza para todos los linfomas no Hodgkin en la edad pediátrica.

Esta clasificación consiste en cuatro estadios los cuales se detallan a continuación:

Estadio I: Tumor simple (extranodal o área anatómica simple-nodal) con la exclusión del mediastino o abdomen.

Estadio II: Tumor simple (extranodal) con afectación ganglionar regional
Dos o más áreas nodales del mismo lado del diafragma.
Dos tumores extranodales simples, con o sin afectación regional del mismo lado del diafragma.

- Localización primaria gastrointestinal que puede ser totalmente resecable, con o sin afectación de los ganglios mesentéricos.
- Estadio III: Dos tumores simples (extranodales) en lugares opuestos del diafragma.
 Dos o más áreas nodales en lugares opuestos del diafragma.
 Todos los tumores primarios intratorácicos (mediastino, pleura, timo).
 Toda enfermedad abdominal primaria diseminada.
 Todo tumor epidural o para espinal
- Estadio IV: Cualquiera de los casos anteriores con afectación de SNC y/o médula ósea (< 25% de linfoblastos).
 Se considera afectación a Sistema Nervioso Central la presencia de células patológicas en LCR y/o presencia de signos clínicos seguros de afectación neurológica por células tumorales.

Una vez teniendo la sospecha diagnóstica de linfoma linfoblástico se deben realizar estudios de ayuda diagnóstica para así poder realizar una adecuada estadificación y luego iniciar tratamiento.

Dentro de los estudios diagnósticos que deben realizarse en un paciente con linfoma linfoblástico tenemos: Biometría hemática, química sanguínea que incluya parámetros de lisis, biopsia de la lesión, aspirado de médula ósea, citopatológico de líquido cefalorraquídeo, rayos X de tórax AP y lateral, TAC de mediastino, TAC de abdomen (opcional según la literatura para enfermedad abdominal). De existir masa mediastinal deberá evaluarse el estado clínico del paciente para la realización previa de cualquier procedimiento que conlleve anestesia pues esta puede poner en riesgo la vida del mismo. El USG testicular en el caso del género masculino, así como estudio de inmunofenotipo en el espécimen de la biopsia y en médula ósea cuando esta última está involucrada. Puede ser necesario realizar resonancia magnética en algunos casos de compromiso medular.

Hecho el diagnóstico y habiendo estadificado al paciente con linfoma linfoblástico se debe iniciar tratamiento con quimioterapia. Manejo que dependerá en un inicio además de la condición clínica del paciente. Si el paciente debuta con un síndrome de compresión de vena cava superior o un síndrome de lisis tumoral entre otros, se deben considerar como verdaderas urgencias. Estas entidades necesitarán de manejo médico inmediato. Se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia por diferentes grupos de investigación, todos ellos encaminados a ofrecer una respuesta completa o mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Existen diferentes esquemas de quimioterapia como ser: Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Prednisona, 6-Mercaptopurina y Metotrexato [15], CHOP más Metotrexato: Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona, alternando con infusión de Metotrexato [16] y COMP: Ciclofosfamida, Vincristina, Metotrexato y Prednisona [17]. Existen además opciones de tratamiento estándar como ser BFM-LNH 90: prednisona, dexametasona, vincristina, daunorubicina, doxorubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, irradiación a SNC [18] y el régimen LSA2L2 [19]. Existen además opciones de tratamiento como Trasplante alogénico de médula ósea. Se utilizan varios métodos de profilaxis a Sistema Nervioso Central como son irradiación al SNC además de terapia triple intratecal (metotrexato, Ara-C e hidrocortisona).

En general se han observado resultados de supervivencia libre de eventos en los estadios etapa I y II del 85% utilizando los diferentes enfoques de tratamiento. la supervivencia general es superior del 80% con terapia agresiva como el BFM 90 [15]. Para las etapas III y IV se han observado tasas de supervivencia a largo plazo de un 50% según informes del BFM con uso de Radioterapia a SNC en caso de infiltración, pero siendo menor en otras series [15,21].

En linfoma linfoblástico en niños en comparación con adultos el factor pronóstico identificado es el estadio clínico [9]. En adultos con linfomas linfoblásticos se ha considerado como factor pronóstico además la edad así como la cuenta de leucocitos en sangre periférica al diagnóstico [20], al igual que en las leucemias agudas linfoblásticas en las que la edad, sexo, carga tumoral, inmunofenotipo son factores pronósticos de importancia [22].

Se ha demostrado que en países subdesarrollados como México, Brazil e India los pacientes con desnutrición tienen una supervivencia más corta al ser comparados con pacientes con estados nutricionales normales debido a que se asocian con mayor morbimortalidad [23], así mismo en leucemias se ha demostrado que tanto la recaída tardía como la mortalidad tardía en niños desnutridos es mayor durante la fase de mantenimiento de quimioterapia y que parece estar relacionada con la poca tolerancia a la quimioterapia por los pacientes desnutridos [24]. En a base con lo anterior en este proyecto se pretende identificar si la desnutrición es un factor pronóstico de supervivencia en linfoma linfoblástico.

II. JUSTIFICACION

En México se tiene una población pediátrica importante con linfoma linfoblástico, aunado al hecho de ser un país en vías de desarrollo. no existe un estudio orientado a determinar si el factor nutricional juega un papel importante en la supervivencia de los pacientes con estos linfomas. Lo cual nos podría indicar en el caso de estar presente, la necesidad de implementar medidas encaminadas a mejorar dicha situación.

Lo anterior surge como inquietud debido a que en el caso de otras patologías como las leucemias agudas linfoblásticas se han descrito factores pronósticos con relación a su edad, sexo, carga tumoral y al estado nutricional, es por ello que con este trabajo se pueda determinar si es factor pronóstico de supervivencia.

Se utiliza en forma comparativa la leucemia aguda linfoblástica con el linfoma linfoblástico en cuanto a que la célula que origina estas enfermedades constituyen la misma entidad con la gran diferencia que el linfoma linfoblástico cuando invade al diagnóstico la médula ósea por definición tiene que tener un porcentaje mayor al 25% de blastos, por lo tanto la referencia obligada es la leucemia aguda linfoblástica de células T, las cuales son mucho más comunes.

Las leucemias agudas linfoblásticas de células T tienen una alta morbi-mortalidad y dentro de esas está la desnutrición como un probable factor que desencadena la alta mortalidad.

Nuevamente se vuelve a subrayar que las leucemias agudas linfoblásticas T y los linfomas linfoblásticos T son la misma entidad, ambas presentes en la población del Instituto Nacional de Pediatría con pronóstico sumamente pobre en los linfomas linfoblásticos.

III. OBJETIVOS

III.a. OBJETIVO GENERAL

Determinar si la desnutrición es un factor pronóstico de supervivencia en Linfoma linfoblástico.

III.b. OBJETIVO ESPECIFICO

Conocer si existen además de desnutrición otras variables de importancia en la población del INP como factor pronóstico de supervivencia en los pacientes con linfoma linfoblástico.

IV. HIPOTESIS

La desnutrición es un factor pronóstico desfavorable de supervivencia en los niños con linfoma linfoblástico.

V. MATERIAL Y METODOS

La población a estudiar serán todos los pacientes con linfoma linfoblástico admitidos en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) comprendidos en el período de Enero de 1980 a Diciembre del 2002, a los que se les realizará como valor de evaluación nutricional la relación peso para talla y talla para edad como indicadores de desnutrición aguda y crónica, que si bien actualmente forman parte de la evaluación nutricional reconocida internacionalmente, sabiendo que existen diferentes métodos de evaluación nutricional. Debido a que en los expedientes clínicos faltan parámetros para poder realizar dichas determinaciones por lo que se trabajará con los datos que será posible obtener de los expedientes. Considerando que para poder tener validez en base a los datos de talla deberán realizarse la Talla Familiar Corregida, pudiendo de esta manera determinar si en verdad existía desnutrición o se trataba de talla baja únicamente. Las fórmulas a utilizar para calcular desnutrición tanto aguda y crónica serán las siguientes:

$$\text{Desnutrición Aguda} = \frac{\text{Peso Actual del Niño (a)}}{\text{Percentila 50th peso/talla (kg)}}$$

Con valores de referencia así:

90 a 100% normal

80 a 90% leve

70 a 80% moderada

Menos de 70% severa

$$\text{Desnutrición Crónica} = \frac{\text{Talla Actual del Niño (a)}}{\text{Percentila 50th Talla/Edad (cm)}}$$

Con valores de referencia así:

95 a 100% normal

90 a 95% leve

85 a 90% moderada

Menos de 85% severa

Talla Familiar:

$$\text{Varón} = \frac{(\text{Talla de la madre en cm} + 8 \text{ cm}) + \text{talla del padre en cm}}{2}$$

$$\text{Mujer} = \frac{(\text{Talla del padre en cm} - 8 \text{ cm}) + \text{talla de la madre en cm}}{2}$$

Estos valores con un rango de más o menos 4 cm

Los valores de talla familiar se obtendrán mediante búsqueda de las familias en base a los expedientes clínicos ya sea por vía telefónica o mediante colaboración de Trabajo Social para la citación de los mismos para recabar dichos datos.

V.a. CRITERIOS DE INCLUSION

V.a.1. Pacientes menores de 18 años

V.a.2. Ambos géneros

V.a.3. Diagnóstico histopatológico de linfoma linfoblástico realizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP)

V.b. CRITERIOS DE EXCLUSION

V.b.1. Pacientes en quienes no se pueda realizar el índice de talla familiar corregida o que sus expedientes clínicos no tengan la información requerida para nuestro estudio.

V.b.2. Pacientes quienes hayan abandonado tratamiento.

V.c. CRITERIOS DE ELIMINACION

V.c. 1. Pacientes que se encuentren en recaída actualmente.

V.c.2 . Pacientes que aún no hayan completado tratamiento.

V.d. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico del Instituto Nacional de Pediatría del Enero de 1980 a Diciembre del 2002.

V.e. VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLE DEPENDIENTE:

linfoma linfoblástico en niños

VARIABLE INDEPENDIENTE:

DESNUTRICIÓN	EDAD
GENERO	ESTADIO
INMUNOFENOTIPO	MASA MEDIASTINAL
S.C.V.C.S.	QUIMIOTERAPIA
TIEMPO DE REMISION	

V.f. ANALISIS ESTADISTICO

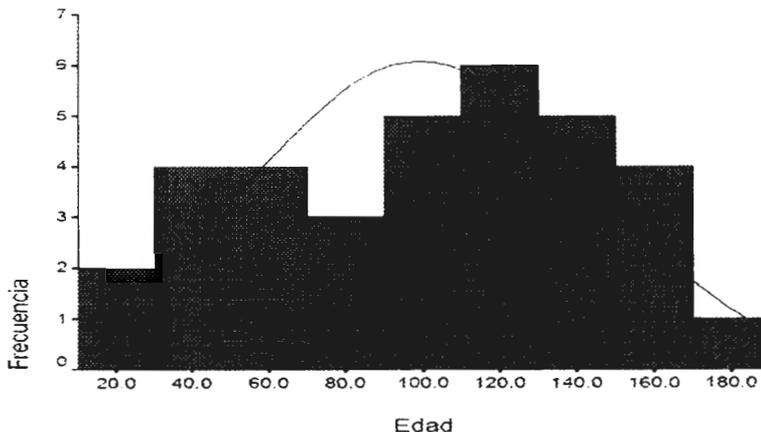
Se realizó estadísticas descriptivas para todas las variables para conocer las características de la población y se realizó un análisis univariado con Kaplan Meier y Prueba de Log Rank para las variables de edad, inmunofenotipo, masa mediastinal, síndrome de vena cava superior, estadio clínico, quimioterapia recibida y estado nutricional, para conocer si existe relación de dichas variables con la supervivencia.

V.g. CONSIDERACIONES ETICAS

El presente trabajo no presenta problema ético dado que se realizará mediante la revisión retrospectiva de los expedientes clínicos, siendo únicamente observacional, asegurándose de antemano la confidencialidad médica de los datos obtenidos

VI. RESULTADOS

Se analizó un total de 40 expedientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría desde Enero de 1980 a Diciembre del 2002. De estos se excluyeron un total de 6 expedientes por no cumplir los criterios de inclusión. De los 34 expedientes analizados la edad en meses al diagnóstico fue en un rango de 20 a 179 (media 99.12, mediana 108.50, Des. Std. 44.58) con una distribución bimodal tal como la describe la literatura internacional, en donde el 50% de los pacientes atendidos fueron menores de 10 años (Gráfica 1). Con una distribución por género que observamos en la Tabla 1.

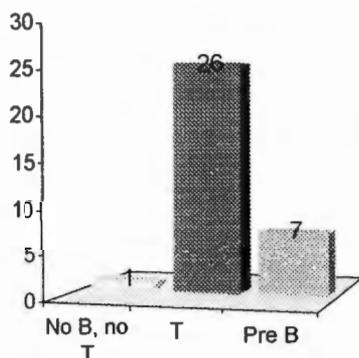


Gráfica 1. Distribución por Edad de Pacientes con Linfoma Linfoblástico

Género	N	%
Femenino	14	41.2
Masculino	20	58.8
Total	34	100.0

Tabla 1. Distribución por Género de Pacientes con Linfoma Linfoblástico

Con respecto al inmunofenotipo de los pacientes con linfoma linfoblástico observamos que 26 (76.5 %) correspondieron al inmunofenotipo T, 7 (20.5 %) B y 1(3%) no T no B (Gráfica 2).



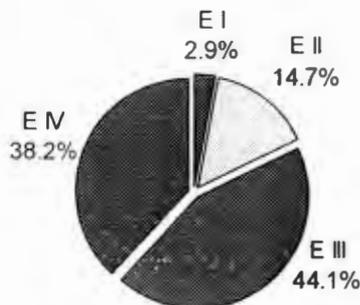
Gráfica 2. Distribución por inmunofenotipo en pacientes con linfoma linfoblástico

De acuerdo a los pacientes con linfoma linfoblástico se observó que un 50% (17) presentaron masa mediastinal y 50% (17) no presentaron masa mediastinal. De estos se observó que 13 (38.2%) presento Síndrome de Compresión de Vena Cava Superior (S.C.V.C.S.) (Tabla 2.)

S. C.V. C. S.	N	%
Sí	13	38.2
No	21	61.8
Total	34	100.0

Tabla 2. Distribución de Pacientes con S.C.V.C.S. y Linfoma Linfoblástico

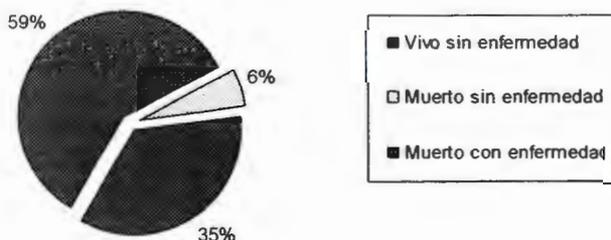
En cuanto al Estado Clínico se observó que 1 (2.9%) paciente fue Estadio I: 5 (14.7%) Estadio II: 15 (44.1%) Estadio III y 13 (38.2%) Estadio IV (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución por Estadio Clínico y Linfoma Linfoblástico

El Esquema de Quimioterapia que recibieron fue POG 94/96 55.9%(19), BFM 90 23.5% (8) y Otros 20.6% (7).

De acuerdo a su Estado Actual 20 (59%) se encuentran vivos sin enfermedad, 12 (35%) fallecieron con actividad tumoral y 2(6%) fallecieron sin actividad tumoral, siendo su causa de fallecimiento procesos Neumónicos complicadas con SIRPA en la etapa de Mantenimiento de su Tratamiento.

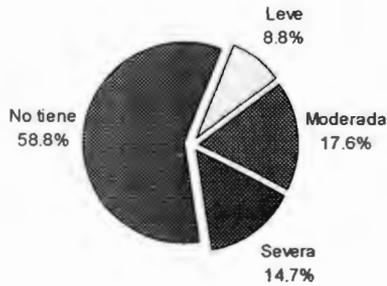


Gráfica 4. Distribución según su Estado Actual y Linfoma Linfoblástico

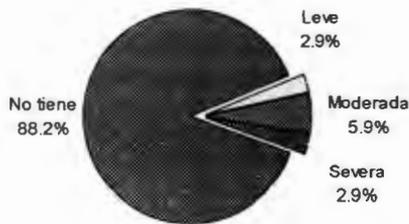
El tiempo de remisión fue en un rango de 0 a 186 meses (media 52.5, mediana 19.5, Des. Std. 60.02).

Al dividir la muestra de acuerdo a estado nutricional, se encontraron 20 (58.8%) pacientes sin desnutrición y 14 (41.2%) pacientes con desnutrición Aguda y Crónica (Gráficas 5 y 6):

- a) La edad en meses al diagnóstico para los pacientes sin desnutrición fue en un rango de a (media 98.8, mediana 103.5, Des. Std. 39.3).
- b) La edad en meses al diagnóstico para los pacientes con desnutrición fue en un rango de 20 a 179 (media 99.5, mediana 114.0, Des. Std. 52.7).



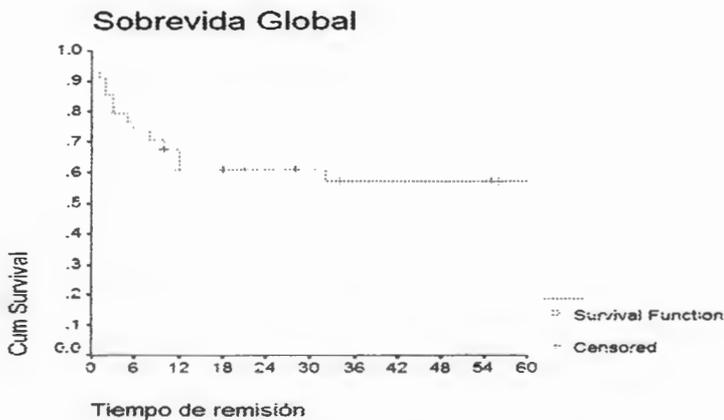
Gráfica 5. Distribución según Desnutrición Aguda en pacientes con Linfoma Linfoblástico.



Gráfica 6. Distribución según Desnutrición Crónica en pacientes con Linfoma Linfoblástico.

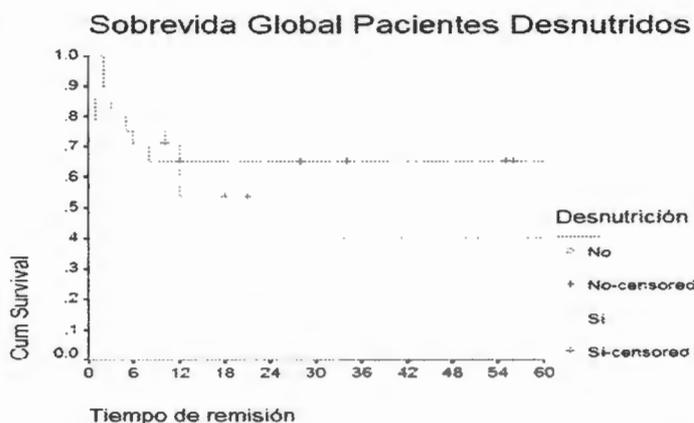
El tiempo de remisión para los pacientes sin desnutrición fue en un rango de 26 a 169 meses (media 62.6, mediana 44.5, Des. Std. 61.3). Y el tiempo de remisión para los pacientes con desnutrición fue en un rango de 20 a 179 meses (media 38.0, mediana 12.0, Des. Std. 57.05).

La Sobrevida Global por Kaplan Meier fue de 58.82% (20) a 5 años (Gráfica 7)



Gráfica 7. Supervivencia Global de Pacientes con Linfoma Linfoblástico

La Supervivencia Global en pacientes con linfoma linfoblástico y desnutrición según Kaplan-Meier fue 65% a 5 años. con Log Rank 0.77 con significancia 0.3802 el cual no es estadísticamente significativo. (Gráfica 8).



Gráfica 8. Supervivencia Global de Pacientes Desnutridos y Linfoma Linfoblástico.

El análisis univariado por Kaplan Meier para Edad reportó un Log Rank de 0.68 y significancia de 0.4092 lo cual no es estadísticamente significativo.

El análisis univariado por Kaplan Meier para Inmunofenotipo reportó un Log Rank de 0.5 con significancia de 0.7472 lo que no es significativo estadísticamente.

En cuanto a Masa Mediastinal el Log Rank fue de 0.58 y significancia de 0.4452 y para S.C.V.C.S. el Log Rank fue de 0.67 y significancia de 0.4124 ambos sin significancia estadística.

Con respecto a Estadio Clínico Temprano (I y II) y Avanzados (III y IV) el Log Rank fue de 1.16 y la significancia de 0.28042 y para la Quimioterapia recibida el Log Rank fue de 0.27 y significancia de 0.6067 que no mostraron significancia estadística en nuestro estudio.

VII. DISCUSION

El linfoma linfoblástico está comprendido dentro de los linfomas no Hodgkin en pediatría. Los linfomas tanto Hodgkin como no Hodgkin ocupan el tercer lugar en orden de frecuencia dentro de los tumores en la infancia; el linfoma no Hodgkin representa aproximadamente el 7% de los casos de cáncer en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los linfomas linfoblásticos constituyen aproximadamente el 30% de los linfomas no Hodgkin en la edad pediátrica. [1]. La presentación de nuestro estudio fue bimodal similar a lo descrito en la literatura. Tradicionalmente se ha descrito no existe diferencia en cuanto a su predominio por género. En nuestro estudio se observó que un 58.8% fueron del género masculino y 41.2% del género femenino, similar a lo reportado en la literatura [1]. En cuanto al inmunofenotipo la literatura reporta que el 85% son de tipo T y el 10 a 15% son de tipo B.

En nuestra serie encontramos un 76.5 % de inmunofenotipo T y 20.5% pre B. [3-6]. La presencia de masa mediastinal fue de 50% similar a lo descrito por diversos autores.[3,9]. No encontramos que el presentar Síndrome de Compresión de Vena Cava Superior influyera en la supervivencia de nuestros pacientes.

El estadio clínico se ha descrito como el factor pronóstico mas importante de supervivencia en los pacientes pediátricos con linfoma linfoblástico, además se describe que los estadios avanzados son más frecuentes [9,14,15]. Nosotros encontramos que 28 pacientes pertenecieron a etapas avanzadas (III y IV) y 6 pacientes a Etapas Tempranas (I y II), además no encontramos significancia estadística en base al estadio clínico y la supervivencia debido a que los pacientes de estadios tempranos (I y II) fueron sólo 6 de los cuales 5 fallecieron comparados con el grupo de estadios avanzados (III y IV) de los 8 que fallecieron- del total de la población- podría parecer que fallecieron más los estadios tempranos. Esto se observó según nuestro criterio al tamaño de la muestra, así como a los esquemas de quimioterapia empleados en dichos pacientes, por lo que concluimos en este respecto que deberá evaluarse posteriormente en una población mayor. Con respecto a el Esquema de Quimioterapia los utilizados en el INP más frecuentemente ha sido los del POG 94 y 96 (55.9%), seguido de BFM 90 (23.5%), no se observó diferencia en la supervivencia en base a los diferentes esquemas de quimioterapia.

En cuanto a la desnutrición se observó que la media en meses de remisión para los pacientes sin desnutrición fue de 62.6 meses la cual comparada con el tiempo de remisión de los pacientes con desnutrición con una media de 38 meses, podemos decir que clínicamente parece ser significativa, pero estadísticamente no fue así, dicho dato consideramos puede ser secundario al tamaño de la población, por lo que deberá dársele seguimiento a este dato en estudios posteriores.

VIII. CONCLUSIONES

La mayoría de los linfomas linfoblásticos son etapas avanzadas (III y IV). La mayoría es de inmunofenotipo T. La presencia de masa mediastinal y SCVCS no influyo en la supervivencia. El tipo de quimioterapia intensa empleada en estos pacientes no tiene que ver con la supervivencia. La desnutrición no juega un papel importante en la supervivencia de los pacientes con linfoma linfoblástico.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Percy C.L. Smith MA. Linet M. et al.:Lymphomas and reticulo endotelial neoplasms. In : Ries LA, Smith M Gurney JG, et al., eds.: Cancer incidence and survival among children and adolescent: United States SE Program 1975 – 1995. Bethesda. Md: National Cancer Institute. SEER Program. 1999. NIH Pub. No. 94 –46.
2. Sandlund JT. Downing JR. Crist WM: Non Hodgkin's lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996;334 (19): 123, 1248.
3. Magrath IT. Malignat non Hodgkin's lymphomas in children. In Pizzo PA. Poplack DP (eds) *Principles and Practices of Pediatrics Oncology*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, 1993, pp. 537- 576.
4. Cossman J. Cushed TM. Fisher RI. et al. Diversity of immunological phenotypes of lymphoblastic lymphoma. *Cancer Res.* 1983, 43: 4486 – 4450.
5. Bernard A. Boumsell L. Reinherz EL. et al. Cell surface characterization of malignant T – cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: Evidence for phenotypic differences between malignant T – cells from patients with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981, 57: 1105 – 1110.
6. Roper M. Crist WM. Metzgar R. et al. Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T – cell lymphoid malignancies. *Blood* 1983, 61: 830 – 837.
7. Braziel RM, Keneklis T, Donlon JA, et al. Terminal deoxynucleotidyl transferase in non – Hodgkin's lymphoma. *Am. J. Clin. Path.* 1983, 80: 655 – 659.
8. West R: Childhood cancer mortality: International comparisons 1955 - 1974. *World Health Stat.* 1984, 37: 98.
9. Murphy SB. Fairclough DL. Hutchison RE. et al. Non – Hodgkin lymphomas of childhood : an analysis of histology, staging and response to treatment of 338 cases at a single institution. *J. Clin. Oncol.* 1989, 7: 186 – 193.
10. Nathwani BN. Diamond LW. Wimberg CD. et al. Lymphoblastic lymphoma: A clinicopathologic study of 95 patients. *Cancer* 1981, 48: 2347 – 2357.

11. Neth O, Seidemann K, Jansen P, et al.; Precursor B – cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence: clinical features, treatment, and results in trials NHL – BFM 86 and 90. *Med Pediatr Oncol* 2000;35 20 -7.
12. Sandlung JT, Ribeiro R, Lin J-S, et al., Factors contributing to the prognostic significance of bone marrow involvement in childhood non Hodgkin lymphoma. *Med. Pediatr. Oncol.* 1994. 23: 350 – 353.
13. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al., Non Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: Results of treatment stratified for biologic subtypes and stage – a report of the Berlin – Frank Group. *J. Clin. Oncol.* 1995, 13: 359 – 372.
14. Murphy SB: Classification, staging and end result of treatment of childhood non – Hodgkin's lymphomas: Dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin. Oncol.* 1980, 7; 332.
15. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, et al.; Treatment of children and young adults with early – stage non Hodgkin's lymphoma. *N Engl. J Med* 1997;337 (18): 1258 – 66.
16. Magrath JT, Janus C, Edwards BK, et al.; An effective therapy for both undifferentiated (including Burkitt lymphomas and lymphoblastic lymphomas in children and young adults. *Blood* 1984;63 (5): 1102 – 11.
17. Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, et al.: 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 Childrens Cancer Group. *Oncol* 1993;11 (6): 1024 – 32.
18. Grenzebach J, Schrappe M, Ludwig WD, et al.; BFM – Group : Favorable outcome for children and adolescence with T – cell lymphoblastic lymphoma with intensive ALL – type therapy without local radiotherapy. *Ann Hematol* 2001;80 Suppl 3: B73-6.
19. Patte C, Kalifa C, Flamant F, et al.; Results of the LMT 81 protocol, a modified LSA2L2 protocol with high methotrexate, on 84 children with non B – cell (lymphoblastic) lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1992;20 (2):105.
20. Slater DE, Mertelesmann R, Koziner B, et al. Lymphoblastic lymphoma in adults. *J. Clin. Oncol.* 1986, 4: 57 – 67.
21. Márky I, Bjork O, Forestier E, et al. Intensive chemotherapy without radiotherapy gives more than 85% event – free survival for non Hodgkin lymphoma without central nervous involvement. A 6 year population based study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 26(9): 555 – 560.

22. Pollock BH, De Baun MR, Camitta BM, et al. Racial differences in the survival of childhood B – precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol* 2000; 18:813 – 823.
23. Gómez Almaguer D, Ruiz Argüelles G. Nutricional status and socioeconomic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J hematol* 1998; 11:52.
24. Lobato Mendizabal E, Ruiz Argüelles G. Leucemia y desnutrición. La magnitud de la quimioterapia de mantenimiento como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con leucemia aguda linfoblástica de riesgo habitual. *Rev. Inves Clin (México)* 1990; 42:81.

XI. ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACION

Expediente Clínico: _____

Teléfono: _____

Edad: _____ meses

Género: Femenino (1) _____ Masculino (2) _____

Inmunofenotipo: PRE B (1) _____ T (2) _____ No T no B (3) _____

Masa Mediastinal: Si (1) _____ No (2) _____

S.C.V.C.S.: Si (1) _____ No (2) _____

Estadio: I (1) _____ II (2) _____ III (3) _____ IV (4) _____

Talla: _____ cm Talla Madre: _____ cm

Peso: _____ kg Talla Padre: _____ cm

Corrección de Talla Familiar: _____

Desnutrición Aguda: (1) _____

Desnutrición Crónica: (2) _____

D.P.C. Aguda: (1) No tiene _____

(2) Leve _____

(3) Moderada _____

(4) Severa _____

D.P.C. Crónica: (1) No tiene _____

(2) Leve _____

(3) Moderada _____

(4) Severa _____

Quimioterapia recibida: 1. LAL AR 95 _____

2. Protocolo Del NCI _____

3. BFM-90 _____

4. POG 94 _____

5. POG 96 _____

6. Otros _____

Tiempo de remisión: Meses _____

VSAT: _____ (1)

VCAT: _____ (2)

MSAT: _____ (3)

MCAT: _____ (4)

ABANDONO: _____ (5)