

Linfomas en niños. Revisión de la literatura nacional

Drs. Carmen L Insausti, Greta de Acquatella, Leopoldo Briceño, Gastón Calcaño.

Unidad de Linfomas Hospital Universitario de Caracas. Centro de Quimioterapia de Oncología y Hematología
Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Cátedra de Cirugía Pediátrica Facultad de Medicina,
Hospital Universitario de Caracas.

Los linfomas son enfermedades proliferativas del sistema inmune (1). Constituyen el 10 al 15% de las enfermedades malignas diagnosticadas en menores de 15 años y ocupan el tercer lugar en frecuencia después de las leucemias y los tumores del sistema nervioso central (SNC).

Se dividen en dos grandes grupos: enfermedad de Hodgkin (EH) y linfomas no Hodgkin (LNH); ambos con importantes diferencias biológicas e histopatológicas.

Enfermedad de Hodgkin

Es una enfermedad maligna definida histológicamente por la presencia de células de Reed-Sternberg, rodeadas por un infiltrado celular pleomórfico constituido por linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, eosinófilos, polimorfonucleares, fibroblastos, etc. De acuerdo a la distribución celular, se divide en cuatro subtipos histológicos: predominio linfocitario (PL), esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM) y depleción linfocitaria (DL) (2,3), los cuales tienden a relacionarse con la etapa de la enfermedad al momento del diagnóstico, por cuanto el tipo PL se presenta inicialmente en forma localizada y la CM y DL se encuentra en la mayoría de los casos en fase avanzada cuando se hace el diagnóstico.

Clínicamente, el 90% de los niños, se presentan con adenomegalias cervicales y/o supraclaviculares, de allí la enfermedad se disemina por vía linfática a las cadenas ganglionares contiguas siguiendo un patrón central (ganglios mediastinales, paraaórticos, ilíacos).

El 60% de los niños con ganglios cervicales presenta ensanchamiento del mediastino, el cual

debe diferenciarse de una hiperplasia tímica cuando es moderado; debe medirse el diámetro mayor de la masa del mediastino y el diámetro torácico (DT) a nivel de las bases pulmonares y establecer el porcentaje que representa dicha masa, la cual si es del 30% o más del DT es de mal pronóstico. Ocasionalmente la masa es tan voluminosa que produce obstrucción de las vías respiratorias superiores y/o síndrome de vena cava superior.

La localización retroperitoneal como primera manifestación es rara (menos del 2%) (4), pero el inicio de la enfermedad en ganglios inguinales se presenta en el 10% de los casos. Aproximadamente el 30% de los pacientes al momento del diagnóstico presenta síntomas sistémicos: fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, lo que los ubica en una categoría B, de pronóstico desfavorable.

El diagnóstico definitivo de la enfermedad se realiza por biopsia ganglionar, siendo necesario definir la extensión de la enfermedad para la clasificación en el estadio clínico correspondiente de acuerdo a los criterios de Ann Arbor (5). La realización de la laparotomía con esplenectomía como método de determinación del estadio en los niños es controversial. Es importante determinar la presencia de los factores pronósticos: síntomas "B" (fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos), masa en el mediastino voluminosa mayor del 30% del DT, ganglios con diámetros mayores de 5 cm (enfermedad voluminosa), estadio clínico III y IV, enfermedad extraganglionar. Los valores de velocidad de sedimentación globular y cifras de deshidrogenasa láctica (LDH) elevadas (120% valor normal) se están evaluando.

El tratamiento debe administrarse con fines curativos, ya que después de haber sido catalogada

como una enfermedad incurable en los años 60, actualmente es la patología neoplásica de mayor porcentaje de curación, aun en los pacientes con enfermedad avanzada, utilizando radioterapia (RT), quimioterapia (QT), o ambas.

Inicialmente los niños se trataban de igual forma que los adultos, con radioterapia curativa (4 000 a 4 500 cGy) a campo extendido, produciéndose alteraciones del crecimiento y grandes deformaciones óseas. En la medida que el conocimiento avanzó y se observaron estas secuelas, se adoptó la modalidad de tratamiento combinado con RT a bajas dosis (2 000-2 500 ccGy) a zona afecta y quimioterapia (1,2,4,6)

En el Hospital Universitario de Caracas desde 1977 los niños con EH son tratados por un equipo multidisciplinario siguiendo protocolos de evaluación y tratamiento previamente definidos (7). En el primer estudio (1977) se indicaba RT como tratamiento de primera elección en los estadios localizados de la enfermedad (I-II) y quimioterapia con MOPP (mostaza nitrogenada-oncovin-procarbazona-prednisona) en los estadios avanzados (III-IV), obteniéndose una sobrevida libre de

enfermedad (SLE) a los 3 años de 70% y 50%, respectivamente.

En el segundo protocolo iniciado en 1988 y utilizado hasta el presente, se adoptó la modalidad de tratamiento combinado de QT con el régimen EBV (epiadriamicina-bleomicina-vinblastina) más RT a dosis bajas (2 000-2 500 cGy) a zona afecta, para todos los estadios de la enfermedad, con lo cual la SLE se ha aumentado a un 89% a los 5 años. Estos resultados coinciden con los otros grupos nacionales e internacionales que también han utilizado la modalidad de tratamiento combinado, usando esquemas de mayor agresividad (1,2,4,6).

En el Hospital de Niños, el Servicio de Oncología y el Grupo Cooperativo Valencia-Caracas han usado el esquema híbrido (MOPP/EBV) o (MOPP/EBV) con resultados de un 90% de SLE; sin embargo, lo más importante es observar estos pacientes a largo plazo por las complicaciones tardías de esta QT (Cuadro 1).

En conclusión, en los niños con una enfermedad maligna de alta curabilidad, el tratamiento tiene que ser separado en dos grandes grupos: los pacientes con dos o menos factores pronósticos deben recibir

Linfoma no Hodgkin en niños. Datos nacionales

Institución	Año	Nº P.	Tratamiento	ST%
Servicio Pediatría Hospital de Niños J.M. de los Ríos	1937-1964	43	Cirugía RT?	10 (6m)
Servicio de Radioterapia Hospital Universitario de Caracas	1956-1976	16	Cirugía RT 50 Gy	15 (1a)
Unidad de Linfomas Hospital Universitario de Caracas	1977-1980	18	CHOP (Murphy)	45 (1a)
Servicio de Oncología Hospital de Niños J.M de los Ríos	1981-1988	86	TSOO 11-81 Multiquimioterapia	80 (5a)
Unidad de Linfomas Hospital Universitario de Caracas	1980-1989	30	LSA2L2	78(7a)
Unidad de Linfomas Hospital Universitario de Caracas	1990-1994	6	LMB-89	100 (2a)

CHOP = Ciclofosfamida, adriamicina, oncovin, prednisona.

TSOO 11-81= Esquemas de multidroga

LSA2LS = Esquema de multidroga

LMB- 89 = Esquema de multidroga

LINFOMAS EN NIÑOS

Tratamiento. Evolución en Venezuela

Institución	Años	No P.	Tratamiento	RC	SLE%5a	ST%5a
Hosp Univers Caracas Serv. Radioterapia	57-62	20	RT 50 Gy Mtx V.O	-0-	-0-	30 (6 meses)
Unidad de Linfomas HUC SVH-Barcelona 72	68-72	20	RT 40 Gy MOPPx3	50	-0-	60 (2a)
Hosp de Niños/S. Hematología SVH- Valencia 83	75-82	30	RT 35 Gy MOPPx6	76 (10/13)	80 (2a)	-0-
Unidad de Linfomas Hosp Univers Caracas	77-85	36	RT 35 Gy MOPPx6	60	71	80
Hospital de Niños III Cong Vzln Oncología Puerto La Cruz 89	85-89	22	RT 25 Gy MOPP-ABV	86	84	89
Unidad de Linfomas HUC III Cong V. Hemat Mcbo. 93	88-90	24	RT 25 Gy EpBVx6	75	89	87
G. Cooperativo Valencia-Caracas 94	86-93	17	RT 25 Gy MOPP-ABV	94	85	100

Mtx = Metotrexate, A = Adriamicina, Ep = Epi adriamicina

M = Mostaza, B = Bleomicina

O = Oncovin, V = Vinblastina

P = Prednisona

un tratamiento con QT que no tenga potencial carcinogénico y un número de ciclos de QT no mayor de cuatro, asociado a una dosis de RT no mayor de 2 500 cGy (máximo) a campos limitados a sitios de enfermedad, para prevenir las alteraciones óseas, musculares y endocrinas.

En los pacientes con pronóstico desfavorable, la intensidad y duración del esquema de QT debe ser mayor y se asociará RT en presencia de enfermedad residual después de 6 ciclos de QT o en presencia de enfermedad voluminosa (EV) inicial aun cuando se obtenga remisión completa al finalizar la inducción, especialmente si esa EV es el mediastino (MM>30%)

Linfomas no Hodgkin

Los linfomas no Hodgkin (LNH) en los niños constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades originadas por la proliferación maligna de células precursoras del sistema inmune (9). Son aproximadamente 1,5 veces más frecuentes que la EH; su mayor incidencia se observa en la segunda década de la

vida (9,10) y es raro en menores de 3 años.

En los niños la variedad histológica del LNH es más limitada que en los adultos, perteneciendo el 90% de ellos a tres tipos histológicos, definidos según la clasificación de Rappaport modificada (11) como: linfomas indiferenciados: variedades Burkitt y no Burkitt, linfomas linfoblásticos y linfomas histiocíticos o según la fórmula de trabajo para uso clínico (12) como: linfomas de células pequeñas no hendidas, variedades Burkitt y no Burkitt, linfomas linfoblásticos, linfomas de células grandes, inmunoblástico. Todos con un patrón difuso y con alto grado de malignidad.

Clínicamente, los LNH pueden presentarse a nivel de ganglios periféricos o profundos, a nivel de cualquier zona de tejido linfoide como anillo de Waldeyer, placas de Peyer, ganglios del mediastino o como tumores extraganglionares en hueso, piel, órbita, etc., acompañados o no de síntomas dependientes de la localización del tumor y de síntomas sistémicos como fiebre, sudores nocturnos, pérdida

Hodgkin en niños. Datos Internacionales

Institución	N° P	Estadio	RT	QT	SLE%	ST%	Tiempo seg (años).
Hospital de Niños Filadelfia (1983)	34	CIIB-IVB	ZA 20 Gy	COPPx6	60	86	5
Hospital de Niños Londres (1984)	84	PI-IV	ZA 30 Gy	CH/VPPx6	82	94	5
Centro Médico (1987) Universidad Stanford	55	PI-IV	ZA 15-25 Gy	MOPPx6	91	84	10
Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (1988)	157	CI-IV	ZA 20-40 Gy	ABVDx4	88	95	4
Estudio Cooperativo Houston-Texas (1990)	228	PI-II	ZA 35 Gy	MOPPx6	97	97	10
Hospital para Niños Enfermos, Toronto (1990)	55	PI-IV	ZA 25 Gy	MOPPx6	80	85	10
Grupo Estudio Pediátrico Alemán (1993)	100 (82) 53 (85) 26(87)	C/PIA-B /IIB	ZA 35 Gy ZA 35 Gy ZA 25 Gy	OPPAx2 OPAx2 OEPAx2	98 85 96	98 98 96	10 7 5
Unidad Linfomas HUC (1990)	24	C/PI-III	ZA 25 Gy	EpBVx6	89	87	5
Grupo Cooperativo Valencia-Caracas (1994)	17	CI-IV	ZA 25 Gy	MOPP/ EpBVx6	85	100	4

C = Ciclofosfamida, CH = Clorambucil, B = Bleomicina
 O = Oncovin, V = Vinblastina, D = Dacarbazina
 P = Procarbazina, M = Mostaza, Ep = Epi adriamicina
 P = Prednisona, A = Adriamicina, E = Etopósido

de peso, (categoría "B") los cuales no son frecuentes al inicio de la enfermedad (9,13,14).

El tumor abdominal (íleo-cecal-mesenterio) como primera manifestación de enfermedad se presenta en el 50% de los pacientes y corresponde al tipo histológico de los linfomas indiferenciados no Burkitt, siendo la variedad Burkitt rara en nuestro continente; ambas son neoplasias de células B. El comienzo como tumor mediastínico se observa en el 35% de los pacientes y corresponde a la variedad linfoblástica que es una neoplasia de células T y los linfomas histiocíticos que son B o T, pueden presentar cualquier localización y son excepcionales.

Los LNH, a diferencia de la EH muestran un patrón de progresión multicéntrico ganglionar por su diseminación linfática y sanguínea y tienden a infiltrar precozmente la médula ósea y al sistema nervioso central, por lo que es muy importante realizar los estudios para determinar la extensión de la enfermedad en el menor tiempo posible y ubicar los pacientes en sus estadios clínicos respectivos.

La laparotomía en los pacientes con LNH no está

indicada para definir la extensión de la enfermedad, sino para la resección completa del tumor o la biopsia en aquéllos no resecables (15). En los LNH la categoría de peor pronóstico está representada por los niños con MM voluminosa, infiltración de médula ósea y/o SNC.

La clasificación por estadio clínico en el LNH es diferente que en la EH, ya que la sola presencia de MM o masa tumoral mayor de 2 cm en el abdomen, clasifica a los pacientes como estadio avanzado (EC III), por lo que se usa la clasificación de Murphy (16).

Desde el punto de vista biológico los LNH en los niños tienen gran similitud con las leucemias linfoblásticas agudas (LLA), por ello el tratamiento se hace con esquemas de quimioterapia con estrategias similares a los de esta enfermedad.

Inicialmente cuando los niños se trataban con RT o QT con un solo agente, la mortalidad era del 80% al año. Actualmente con los esquemas de poliquimioterapia se ha logrado un control adecuado de la enfermedad, con SLE a los 5 años entre 60 y 80 % en la mayoría de las series publicadas.

En el Hospital Universitario de Caracas, previo al año 1978 (17), los niños se trataban sólo con RT curativa o QT poco agresiva, obteniéndose una ST de 15% al año. Entre los años 1978-1980, con la utilización del esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, oncovin, prednisona), la sobrevivencia subió al 45% al año, y con el esquema LSA2L2 (esquema multidroga) utilizado hasta 1989 se obtuvo una SLE de 78% a los 5 años. Desde 1990, en un intento de mejorar aún más estos resultados, los niños con LNH están siendo tratados con los protocolos de la Sociedad Francesa de Oncología Pediátrica (LMB89 y LMT) que son los que han obtenido mayores índices de curabilidad: hasta de un 90%.

En el Hospital JM de los Ríos con esquemas de poli-quimioterapia también se han obtenido SLE a los 5 años alrededor de 80%. En el Cuadro 2 se representan los resultados obtenidos en el tratamiento de la enfermedad en diferentes instituciones del país.

En conclusión el pronóstico de los LNH en los niños ha mejorado en los últimos años con la utilización de los esquemas de QT combinada los cuales tienden a ser de corta duración cuando la enfermedad está localizada. La RT es de utilidad sólo en situaciones de emergencia cuando existen síntomas agudos por compresión tumoral (síndrome de compresión de vena cava superior, insuficiencia renal aguda por compresión de los uréteres, obstrucción intestinal por obstrucción extrínseca de vísceras huecas).

REFERENCIAS

- Murphy SB. The lymphomas and lymphadenopathy. En: Nathan DG, Oski FA, editores. *Hematology of infancy and childhood*. Filadelfia: Jovanovich, Inc., 1987:1086-1117.
- Leventhal BG, Donaldson SS. Hodgkin's disease. En: Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*. Filadelfia: JB Lippincott, 1989:457-476.
- Baskin PM. The pathology of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990;17:683-695.
- Donaldson S.S. Hodgkin's disease in children. *Semin Oncol* 1990;17:736-748.
- Carbone PP, Kaplan HS, Husshoff K. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1861.
- Donaldson SS, Link MP. Combined modality treatment with low dose radiation and MOPP chemotherapy for children with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1987;5:742-749.
- Acquatella G, Urdaneta N, García R, Briceño L, Rosas A. Enfermedad de Hodgkin en niños. Experiencias en 30 pacientes en el Hosp. Univ. de Caracas. *Cancerología (México)* 1985;3:567-80.
- Andrea ML, Camargo B, Correa AA, Machado JC, Franco El. Factors of prognostic importance in childhood non-Hodgkin's lymphoma treated with two modified LSA, -L protocols. *Cancer* 1988;62:240-250.
- Graham M. Non-Hodgkin's lymphomas. *Pediatr Ann* 1988;17:192-203.
- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-520.
- Byrne G. Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphomas: histologic features and clinical significance. *Cancer Treat Rep* 1977;61:935-944.
- The non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project: National Cancer Institute. Sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;49:2112-2135.
- Link MP. Non Hodgkin's lymphomas in children. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:699-720.
- Acquatella G, Urdaneta N, Rosas A, García R. Linfoma no Hodgkin en niños. *Sangre* 1985;30:253-283.
- Briceño IL. El papel del cirujano pediatra ante el niño con cáncer. *Gac Med Caracas* 1994;102(4):318-320.
- Murphy SB, Fairclough DL, Hutchinson RE, Berard CW. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood: an analysis of the histology, staging and response to treatment of 3389 cases at a single institution. *J Clin Oncol* 1989;7:186-193.
- Vera R, Garóffalo G. Condiciones terapéuticas en cáncer del niño. *Bol Soc Venez Cir* 1963;17:353-359.