



GOBIERNO DE LA  
REPÚBLICA DOMINICANA

**SALUD PÚBLICA**

# PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

SANTO DOMINGO  
REPÚBLICA DOMINICANA

# **PROTOCOLO DE MANEJO DE LINFOMAS NO HODGKIN EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES**

República Dominicana  
Septiembre, 2024



® **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social**

**Título original**

Protocolo de Manejo de Linfomas No Hodgkin en Niños, Niñas y Adolescentes

**Coordinación editorial**

Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Formato gráfico**

Enmanuel Trinidad, Dirección de Normas, Guías y Protocolos, MISPAS

**eISBN:** 978-9945-644-70-8

**Primera Edición**

Septiembre, 2024

Santo Domingo, República Dominicana

Copyright © Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. La mencionada institución autoriza la utilización y reproducción de este documento para actividades académicas y sin fines de lucro. Su contenido es el resultado de las consultas realizadas con los expertos de las áreas y las sociedades especializadas involucradas, tras el análisis de las necesidades existentes en torno al tema en el Sistema Nacional de Salud, a través de la coordinación técnica y metodológica de la Dirección de Normas, Guías y Protocolos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.



## **AUTORIDADES**

**Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

**Dr. José Antonio Matos Pérez**  
Viceministro de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud

**Dr. Eladio Radhamés Pérez Antonio**  
Viceministro de Salud Colectiva

**Lic. Miguel Antonio Rodríguez Viñas**  
Viceministro de Fortalecimiento y Desarrollo del Sector Salud

**Licda. Raysa Bello Arias de Peña**  
Viceministra de Asistencia Social

**Dr. Fernando José Ureña González**  
Viceministro de Salud Pública

## **EQUIPO RESPONSABLE**

**Dra. Altagracia M. Peña González.** Directora de Normas, Guías y Protocolos

**Lcda. Yessica Rondón Díaz.** Encargada de Documentos Técnicos Sanitarios

## **EQUIPO ELABORADOR**

### **Sociedad Dominicana De Hematología**

**Dra. Wendy C. Gómez García.** Gerente Centro Oncológico Pediátrico, Instituto Nacional del Cáncer Rosa Emilia Sánchez Pérez de Tavares (INCART) & Coordinadora Unidad de Oncología del Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Dominga Reyes.** Hematóloga Pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Wendy P. García Calderón.** Hematóloga-Pediatra, Hospital Regional Infantil Dr. Arturo Grullón

**Dra. Gladis Paulino.** Hematóloga Pediatra, Hospital General Plaza de la Salud (HGPS)

**Dra. Leyri Jorge.** Hemato-Oncóloga Pediatra, Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza

## **REVISORES EXTERNOS**

**Dra. Omageline Taveras.** Oncóloga Pediatra, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

**Dra. Margarita Montero.** Hemato-Oncóloga Pediátrica, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral

## **ASESORÍA METODOLÓGICA**

### **Dirección de Normas, Guías y Protocolos**

**Lcda. Anel Payero González.** Coordinadora técnico legal

**Dra. Ibsen Veloz Suárez.** Encargada de Reglamentación Sanitaria

**Dra. Madhelin L. Delgado Habot.** Analista de Documentación Sanitaria

**Lcda. Dayanara Lara Vittini.** Analista de Documentación

## RESOLUCIÓN MINISTERIAL



### MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL

#### Resolución Núm. 0017-2024.

**Que pone en vigencia los Documentos Normativos y Técnicos Sanitarios para Diversos Eventos Clínicos.**

El **Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS)**, Institución Estatal organizada de acuerdo con la Ley Orgánica de la Administración Pública No. 247-12, G.O.Núm.10691, del catorce (14) de agosto del año dos mil doce (2012) y la ley General de Salud No. 42-01, de fecha ocho (8) de marzo del año dos mil uno (2001), debidamente provista de su Registro Nacional de Contribuyente (RNC) Núm. 401007398, con domicilio y asiento social principal en la avenida Héctor Homero Hernández Vargas, esquina avenida Tiradentes; ensanche la Fe, debidamente representado por el Ministro **Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**, dominicano, mayor de edad, casado, titular de la cédula de identidad y electoral No. 001-0974857-4, médico de profesión, con domicilio y residencia en esta ciudad de Santo Domingo, Distrito Nacional.

**Considerando (1):** Que la rectoría del Sistema Nacional de Salud está a cargo del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, y sus expresiones territoriales, locales y técnicas. Esta rectoría será entendida como la capacidad política del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MISPAS), de máxima autoridad nacional en aspectos de salud, para regular la producción social de la salud, dirigir y conducir políticas y acciones sanitarias, concertar intereses, movilizar recursos de toda índole, vigilar la salud y coordinar acciones de las diferentes instituciones públicas y privadas y de otros actores.

**Considerando (2):** Que los Ministros podrán dictar disposiciones y reglamentaciones de carácter interno sobre los servicios a su cargo, siempre que no colidan con la Constitución, las leyes, los reglamentos o las instrucciones del Poder Ejecutivo. 2

**Considerando (3):** Que la Ley General de Salud No. 42-01, así como la Ley del Sistema Dominicano de Seguridad Social No. 87-01 y sus reglamentos, establecen con claridad que la Garantía de la Calidad es un componente básico

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

de la función de Rectoría del Sistema Nacional de Salud, las cuales son asignadas al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

**Considerando (4):** Que, desde el ejercicio de la función rectora, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, debe establecer las directrices que orienten el desarrollo de intervenciones que garanticen la calidad en salud en el Sistema Nacional de Salud de la República Dominicana a través de la mejora continua y la satisfacción de las necesidades y requerimientos de la población, impactando positivamente en el perfil salud-enfermedad.

**Considerando (5):** Que una de las funciones del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como ente rector del sector salud, establecidas por la Ley General de Salud No. 42-01, es la de formular todas las políticas, medidas, normas y procedimientos que, conforme a las leyes, reglamentos y demás disposiciones competen al ejercicio de sus funciones y tiendan a la protección de la salud de los habitantes.

**Considerando (6):** Que el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, como responsable de la conducción de las políticas públicas en materia de salud, ha contemplado desde hace varios años en su agenda de prioridades la incorporación de toda una serie de disposiciones y lineamientos orientados a insertar el tema de la calidad en la atención como eje fundamental del quehacer diario de los servicios de salud, y que dichas políticas son parte de los instrumentos mediante los cuales el órgano rector promueve y garantiza la conducción estratégica del Sistema Nacional de Salud, asegurando los mejores resultados y el impacto adecuado en la salud de la población.

**Considerando (7):** Que es imprescindible que las distintas iniciativas de calidad en salud realizadas a nivel institucional y sectorial, promovidas por las instituciones públicas centrales y locales, desarrolladas con la participación y en consulta con la sociedad civil, guarden la necesaria coherencia con los instrumentos del Sistema Nacional de Salud, funcionando de manera articulada con la finalidad de elevar la eficacia de las intervenciones colectivas e individuales.

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Considerando (8):** Que la regulación es un proceso permanente de formulación y actualización de normas, así como de su aplicación por la vía del control y la evaluación de la estructura, de los procesos y de los resultados, en áreas de importancia estratégica, como políticas, planes, programas, servicios, calidad de la atención, economía, financiamiento e inversiones en salud, así como desarrollo de la investigación científica y de los recursos humanos y tecnológicos.

**Considerando (9):** Que, el Ministerio de Salud Pública ha establecido como una prioridad del Sistema Nacional de Salud fomentar la calidad en los productos y servicios que impactan en la salud de la población.

**Considerando (10):** Que, la implantación y apego a reglamentos, guías y protocolos de atención influye de manera directa en la calidad de la atención de los servicios.

**Vista:** La Constitución de la República Dominicana, de fecha del 13) de junio de 2015.

**Vista:** La Ley Orgánica de la Administración Pública, No.247-12 de fecha 14 de agosto del 2012.

**Vista:** La Ley General de Salud, No.42-01 del 8 de marzo de 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Dominicano de Seguridad Social, N0. 87-01 de fecha 8 de mayo del 2001 y sus reglamentos de aplicación.

**Vista:** La Ley de la Estrategia Nacional de Desarrollo, No. 1-12 de fecha 25 de enero del 2012.

**Vista:** La Ley del Sistema Dominicano para la Calidad, No. 166-12 del 19 de junio de 2012.

**Vista:** La Ley que crea el Sistema Nacional de Salud, No. 123-15 de fecha 16 de julio de 2015.

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Visto:** El Decreto No. 434-07, que establece el Reglamento General de Centros Especializados de Atención en Salud de las Redes Públicas, de fecha 18 de agosto del 2007.

**En virtud de las atribuciones que me confiere la Ley General de Salud, dicto la siguiente:**

**RESOLUCIÓN**

**Primero:** Se instruye con carácter de obligatoriedad a todos los servicios y establecimientos de salud públicos, privados, patronatos y ONG a acatar el uso de Reglamentos, Guías de Práctica Clínica y Protocolos de Atención, para los principales eventos en el proceso asistencial, como herramientas operativas fundamentales para mejoría continua de la calidad de los servicios prestados.

**Segundo:** Se ordena la puesta en vigencia los siguientes documentos normativos y técnicos sanitarios:

1. Normas Generales para la Implementación de la Revista Dominicana de Salud
2. Manual Operativo de la Dirección de Inmunoprevenibles por Vacuna
3. Guía para comunicación sobre Vacunación Segura
4. Manual Integrado de supervisión Monitoreo y Evaluación
5. Procedimientos de cuidados de enfermería en la canalización umbilical
6. Procedimientos de cuidados en personas viviendo con diabetes y enfermedad periodontal
7. Protocolo de atención para cirugía de reconstrucción mamaria con implantes y expansores tisulares
8. Protocolo de atención sobre criterios de seguridad en cirugía plástica de liposucción
9. Protocolo de manejo de Linfoma Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
10. Protocolo de manejo de Linfomas No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes
11. Protocolo de Manejo de Linfoma Hodgkin en adultos
12. Protocolo de Manejo de la Otitis Media Aguda
13. Guía para el llenado y uso correcto de la Cedula de Salud del niño y la niña menor de 5 años
14. Guía de Atención de las embarazadas con VIH en la República Dominicana (Actualización)

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL**

**Tercero:** El Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social promoverá el uso de los Reglamentos Técnicos, las Guías de Práctica Clínica y los Protocolos de Atención dentro del Sistema Nacional de Salud, correspondiendo a las Direcciones Regionales de Salud la incorporación de los mismos a los sistemas de aseguramiento de la calidad de la atención de los centros de salud ubicados en sus respectivas jurisdicciones y a las Direcciones Provinciales y de Áreas de Salud, en tanto a los representantes locales de la rectoría, las funciones de supervisión y monitoreo del proceso de implementación y cumplimiento.

**Cuarto:** Se instruye al Viceministerio de Garantía de la Calidad de los Servicios de Salud, a crear los mecanismos para dar seguimiento a la aplicación y cumplimiento de la presente resolución.

**Quinto:** Se instruye remitir copia íntegra de la presente resolución, para fines de cumplimiento y ejecución, de los documentos puestos en vigencia en la presente a los siguientes: Superintendencia de Salud y Riesgos laborales (SISALRIL), Aseguradoras de Riesgo de Salud (ARS), Aseguradoras de Riesgos Laborales (ARL), Asociación Nacional de Clínicas y Hospitales Privados (ANDECLIP), Servicio Nacional de Salud (SNS) y demás prestadores privados y ONGs.

**Sexto:** Se instruye a la Oficina de Acceso a la Información a publicar en el portal web institucional el contenido de la presente resolución.

En Santo Domingo de Guzmán, Distrito Nacional, capital de la República Dominicana, a los catorce (14) días del mes de noviembre del año dos mil veinticuatro (2024).

  
**Dr. Víctor Elías Atallah Lajam**  
Ministro de Salud Pública y Asistencia Social

## CONTENIDO

SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	8
0. INTRODUCCIÓN .....	9
1. OBJETIVOS .....	10
1.1 Objetivo general .....	10
1.2 Objetivos específicos.....	10
2. EVIDENCIA CIENTÍFICA .....	10
3. USUARIOS DEL PROTOCOLO .....	10
4. POBLACIÓN DIANA .....	10
5. CIE-10 .....	10
6. DEFINICIÓN.....	11
6.1 Epidemiología de la enfermedad.....	11
6.2. Factores de riesgo.....	12
7. HISTORIA CLÍNICA .....	13
7.1. Presentación Clínica .....	13
7.2. Signos y síntomas.....	14
7.3 Evaluación Diagnóstica .....	14
7.4 Subtipos específicos de LNH.....	14
8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO.....	15
8.1. Diagnóstico .....	15
8.2. Diagnóstico Diferencial .....	15
8.3. Pruebas de laboratorio <sup>3</sup> .....	16
8.4 Imágenes .....	17
8.5. Hallazgos de histopatología, citogenética, inmunofenotipo, características genéticas.....	18
8.5.1. Linfoma de Burkitt (LB) .....	18
Tabla 1. Clasificación de estadificación de Murphy .....	20
Definición de compromiso del SNC .....	21
Definiciones de grupos de riesgo .....	21
Tabla 2. Terapia AHOPCA BL-16 .....	21
8.5.2. Linfoma difuso B de células grandes (anaplásico o inmunoblástico).....	21
8.5.3. Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo.....	23
8.5.4 Linfoma primario de células B mediastínicas .....	25
8.6. Estadiaje.....	27
8.6.1 Factores pronóstico.....	28
9. TRATAMIENTO.....	30
9.1 Pautas de Tratamiento* .....	31

9.1.2 Tratamiento intratecal .....	31
9.1.3 Detalles de la quimioterapia .....	31
9.2 Fases de tratamiento .....	32
9.2.1 Fase previa (PREFASE) .....	32
Tabla 3. PREFASE.....	32
9.2.2 Etapa A .....	33
Tabla 4. Etapa A.....	33
9.2.3 Etapa B.....	34
Tabla 5. Etapa B.....	34
9.2.4 Etapa AA .....	35
Tabla 6. Etapa AA.....	35
9.2.5 Etapa BB .....	36
Tabla 7. Etapa BB .....	36
9.2.6 Etapa – Rescate CC .....	37
Tabla 8. Rescate CC.....	37
9.3 Pacientes con compromiso del SNC.....	37
9.4 Linfoma linfoblástico .....	41
9.5 Linfoma anaplásico de células grandes .....	42
9.6 Linfoma de Burkitt.....	43
9.7 Linfoma difuso de células B grandes .....	44
10.    CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES .....	45
11.    ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA <sup>93</sup> .....	45
12.    CRITERIOS DE EGRESO .....	46
13.    ALGORITMOS.....	47
13.1 Proceso diagnóstico al estudiar adenomegalia/adenopatía .....	47
13.2 Algoritmo de Manejo del paciente pediátrico con linfadenopatía en atención primaria ....	48
13.3 Algoritmo evaluación de Adenomegalia, Linfoma No Hodgkin, Linfoma Hodgkin, Linfoma Hodgkin Clásico .....	49
14.    INDICADORES.....	50
15.    REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51

## SIGLAS, ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

<b>AR</b>	Alto Riesgo
<b>BR</b>	Bajo Riesgo
<b>CBC</b>	Hemograma completo (por sus siglas en inglés)
<b>CCSS</b>	Childhood Cancer Survivor Study (estudio de la supervivencia del cáncer infantil, por sus siglas en inglés)
<b>CM</b>	Celularidad Mixta
<b>DL</b>	Depleción Linfocitaria
<b>EN</b>	Esclerosis Nodular
<b>FR</b>	Falta de Respuesta
<b>LDH</b>	Lactato Deshidrogenasa
<b>LNH</b>	Linfoma No Hodgkin
<b>MO</b>	Médula Ósea
<b>MALT</b>	Tejido linfoide asociado a mucosas (por sus siglas en inglés)
<b>NAYA</b>	Niños, Adolescentes y Adultos jóvenes
<b>PE</b>	Progresión de Enfermedad
<b>PET</b>	Tomografía de Emisión de Positrones (por sus siglas en inglés)
<b>PTLD</b>	Enfermedad linfoproliferativa postrasplante (por sus siglas en inglés)
<b>RC</b>	Respuesta Completa
<b>RI</b>	Riesgo Intermedio
<b>RL</b>	Rico en linfocitos
<b>RP</b>	Respuesta Parcial
<b>SCT</b>	Trasplante de células madre (por sus siglas en inglés)
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TAC</b>	Tomografía Axial Computarizada
<b>TIT</b>	Terapia Intratecal
<b>VES</b>	Velocidad de Eritrosedimentación
<b>IRM</b>	Imagen de Resonancia Magnética
<b>VEB</b>	Virus de Epstein Barr
<b>VIH</b>	Virus de Inmuno Deficiencia Humana
<b>LB</b>	Linfoma de Burkitt
<b>LDCBG</b>	Linfoma Difuso de Células B Grandes
<b>LACG</b>	Linfoma Anaplásico de Células Grandes

## 0. INTRODUCCIÓN

Los linfomas no Hodgkin (LNH) que se presentan en niños, adolescentes y adultos jóvenes se caracterizan por varias diferencias relacionadas con la edad en la biología y la supervivencia de los tumores.<sup>1,2</sup>

El resultado del tratamiento para los niños con LNH es generalmente superior al observado en los adultos.<sup>89</sup> Los factores que contribuyen a esta discrepancia incluyen factores psicosociales, características del paciente y diferencias en la biología y la terapia antitumorales.

La implementación de la terapia adaptada al riesgo en Niños, Adolescentes y Adultos jóvenes (NAYA), con LNH de diagnóstico reciente, ha catapultado las tasas de supervivencia general (SG) a más de 80 a 90% durante los últimos 25 a 30 años. Con estos aumentos en la SG en NAYA con LNH, estos resultados han facilitado la oportunidad de investigar los efectos a largo plazo de la quimio radioterapia previa.<sup>3</sup> Varias investigaciones que se citarán en este protocolo servirán para fundamentar las recomendaciones contenidas en el mismo.

Por lo antes dicho, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en colaboración con la Sociedad Dominicana de Hematología, pone a disposición esta herramienta, la cual, tiene por finalidad estandarizar el manejo de estos pacientes, impactando de manera positiva la salud de la niñez y su curso de vida en República Dominicana.

## **1. OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo general**

Disponer de un protocolo a nivel nacional para el tratamiento del LNH, estableciendo medidas de soporte, destinadas a evitar o disminuir la aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad o a su tratamiento, contribuyendo a reducir la mortalidad por complicaciones en el proceso de tratamiento.

### **1.2 Objetivos específicos**

- Realizar la estratificación para una adecuación del grupo de riesgo a fin de proporcionar la administración del tratamiento correspondiente.
- Disminuir la recaída y la toxicidad asociada a quimioterapia antineoplásica al ajustar el esquema de tratamiento, la tasa de abandono y las secuelas, incluyendo el riesgo de segundas neoplasias.

## **2. EVIDENCIA CIENTÍFICA**

- Milovic V, Shanley C, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. *Guías de Diagnóstico y Tratamiento.*; 2023.<sup>3</sup>

## **3. USUARIOS DEL PROTOCOLO**

El abordaje del LNH deberá ser abordado por un equipo multidisciplinario compuesto por:

- Médicos Hematólogos
- Médicos Oncólogos
- Patólogos
- Radiólogos
- Cirujano Oncólogos
- Pediatras

## **4. POBLACIÓN DIANA**

Pacientes entre 0 y 17 años con diagnóstico de LNH.

## **5. CIE-10**

- C83.7 Linfoma no-Hodgkin Tipo Burkitt
- C83.5 Linfomas Linfoblástico

## **6. DEFINICIÓN**

El linfoma no Hodgkin (LNH) es un cáncer del tejido linfático. Este tejido se encuentra en los ganglios linfáticos, el bazo, tejido linfático asociado a mucosas y otros órganos del sistema inmunitario.<sup>90</sup>

Los niños generalmente presentan linfomas de grado alto, como linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células B grandes, linfoma linfoblástico y linfoma anaplásico de células grandes, mientras que los subtipos histológicos de grado bajo, como el linfoma folicular, se presentan con mayor frecuencia con la edad.<sup>71</sup>

Tanto los síndromes de inmunodeficiencia congénita como la adquirida se asocian con un mayor riesgo de LNH. Las inmunodeficiencias congénitas asociadas con el LNH incluyen inmunodeficiencia común variable, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia telangiectasia y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.<sup>91</sup> Las inmunodeficiencias congénitas pueden afectar las decisiones de tratamiento. Por ejemplo, el uso de pruebas de diagnóstico y terapia que involucran rayos X y radiación ionizante debe limitarse en niños con ataxia telangiectasia para minimizar el riesgo de mutaciones somáticas y malignidad subsecuente. Las inmunodeficiencias adquiridas incluyen el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el uso de medicamentos inmunosupresores. Los trastornos linfoproliferativos postrasplante pueden seguir al trasplante de órganos sólidos y células hematopoyéticas.<sup>91</sup>

Si bien ha habido una disminución en estos efectos tardíos en cada una de las cohortes de 10 años anteriores, todavía hay un aumento significativo en la mortalidad tardía por todas las causas, recurrencia/progresión y causas relacionadas con la salud en comparación con las poblaciones de control, respectivamente.

### **6.1 Epidemiología de la enfermedad**

La incidencia y distribución de subtipos específicos de LNH difiere según la población (por ejemplo, edad, raza y región geográfica). En general, los subtipos más comunes de LNH pediátrico se derivan de los progenitores de células B. En los Estados Unidos y otros países desarrollados, los subtipos más comunes son el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico de células T o B y el linfoma anaplásico de células grandes.<sup>8</sup> Otros subtipos (por ejemplo, Linfoma folicular, linfoma de zona marginal) son menos comunes y representan aproximadamente el 7% de los LNH pediátricos.<sup>3</sup>

## 6.2. Factores de riesgo

Se han publicado relativamente pocos datos sobre la epidemiología del LNH infantil. Sin embargo, los factores de riesgo conocidos incluyen los siguientes:

**VEB:** se asocia con la mayoría de los casos de LNH que se presentan en la población inmunodeficiente. Casi todo el linfoma/leucemia de Burkitt está asociado con el VEB en África endémica; sin embargo, aproximadamente el 15% de los casos en Europa y Estados Unidos tendrán VEB detectable en el tejido tumoral.<sup>23</sup>

**Inmunodeficiencia:** la inmunodeficiencia, tanto congénita como adquirida (VIH o inmunodeficiencia postrasplante), aumenta el riesgo de LNH.<sup>24</sup> Los registros de trasplantes y cáncer de EE. UU. muestran que la enfermedad linfoproliferativa postrasplante (ELPT) representa aproximadamente el 3% de todos los diagnósticos de LNH pediátrico; 65% de los ELPT son histología difusa de linfoma de células B grandes y 9% son histología de Burkitt.<sup>25</sup>

**Síndromes de reparación del ADN:** la incidencia de LNH aumenta en pacientes con síndromes de reparación del ADN, que incluyen ataxia-telangiectasia, síndrome de rotura de Nijmegen y deficiencia de reparación de desajustes constitucionales. La distribución de los subtipos de LNH difiere entre los síndromes de reparación del ADN, de la siguiente manera:<sup>26</sup>

- Para los pacientes con ataxia-telangiectasia, el LNH de células B maduras representa la gran mayoría de los casos de LNH.
- Para los pacientes con síndrome de rotura de Nijmegen (Nimega), el LNH de células B maduras es el linfoma más común; sin embargo, el linfoma linfoblástico de células T y el linfoma periférico de células T se observan cada uno en aproximadamente el 20% de los casos.
- Para los pacientes con deficiencia constitucional de reparación de desajustes, la mayoría de los casos son linfoma linfoblástico de células T.

**Neoplasia previa:** el LNH que se presenta como una neoplasia posterior es poco común en pediatría. Una revisión retrospectiva del Registro Alemán de Cáncer Infantil identificó 2968 niños a los que se les había diagnosticado cáncer recientemente, a 11 de los cuales (0,3%) se les diagnosticó posteriormente LNH como una neoplasia posterior antes de los 19 años. En esta pequeña cohorte, los resultados fueron similares a los de los pacientes con LNH de novo que fueron tratados con terapia estándar.<sup>27</sup>

## 7. HISTORIA CLÍNICA

Por el comportamiento diferente y el uso de diferentes esquemas de salud, se ha acuñado el acrónimo NAYA para describir: Niños, Adolescentes y Adultos Jóvenes.

A diferencia de los adultos donde predominan los subtipos de LNH de bajo grado y clínicamente indolentes, la mayoría de los casos de LNH pediátrico son de alto grado y tienen un comportamiento clínico agresivo.<sup>5,6,7</sup>

### 7.1. Presentación Clínica

Emergencias oncológicas: las posibles complicaciones de emergencia del LNH pueden estar presentes en el momento del diagnóstico y deben tenerse en cuenta durante la evaluación inicial y la evaluación de un paciente con sospecha de LNH pediátrico. El reconocimiento y la terapia inmediata son fundamentales para estas situaciones, que pueden poner en peligro la vida o interferir y retrasar el tratamiento del LNH subyacente<sup>9</sup>. Estos pueden incluir:

- Obstrucción de la vena cava superior o inferior
- Obstrucción aguda de las vías respiratorias
- Obstrucción intestinal, invaginación intestinal
- Compresión de la médula espinal
- Taponamiento pericárdico
- Meningitis linfomatosa y/o lesiones masivas del SNC
- Hiperuricemia y síndrome de lisis tumoral
- Obstrucción ureteral, hidronefrosis unilateral o bilateral
- Enfermedad tromboembólica venosa

Los pacientes con grandes masas mediastínicas tienen un mayor riesgo de paro cardíaco o respiratorio durante la anestesia general o la sedación intensa. Los pacientes que presentan síntomas cardiorrespiratorios o evidencia radiográfica de obstrucción traqueal tienen mayor riesgo de morbilidad respiratoria perioperatoria.<sup>3</sup>

El síndrome de lisis tumoral es una emergencia oncológica causada por la lisis masiva de células tumorales y la liberación de grandes cantidades de potasio, fosfato y ácido úrico a la circulación sistémica. El depósito de cristales de ácido úrico y/o fosfato cálcico en los túbulos renales puede provocar insuficiencia renal aguda, que suele ser anúrica.

## 7.2. Signos y síntomas

Los síntomas se desarrollan con rapidez, generalmente durante una a tres semanas. El LNH se presenta comúnmente como una linfadenopatía no dolorosa y agrandada o como síntomas debidos a la compresión de las estructuras circundantes, como sibilancias de nueva aparición, hinchazón facial, dificultad respiratoria, amígdalas asimétricas, dolor abdominal agudo y distensión abdominal. Puede haber agrandamiento hepático y/o esplénico en pacientes con LNH en estadio avanzado.

La afectación del sistema nervioso central (SNC) se produce en el 6% de los LNH pediátricos con tasas que oscilan entre el 8,8% en el linfoma de Burkitt y <3% en el linfoma difuso de células B grandes.

Una minoría significativa de pacientes tendrá quejas sistémicas de fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos (es decir, síntomas B). Si bien ciertas presentaciones clínicas sugieren histologías específicas de LNH, un diagnóstico definitivo requiere una biopsia del tejido afectado, como se describe a continuación.<sup>10</sup>

## 7.3 Evaluación Diagnóstica

Historia: la evaluación de rutina de un paciente con sospecha de LNH debe incluir una historia completa, con énfasis en síntomas constitucionales como fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, infecciones previas, exposición familiar a toxinas y riesgos laborales de los padres, así como evidencia de inmunodeficiencias subyacentes y cáncer familiar, incluido el linfoma de Hodgkin.

Examen físico: un examen físico completo incluye la evaluación de la salud general, la medición de la altura y el peso, y la documentación del tamaño y la ubicación de la linfadenopatía, el tamaño del hígado y el bazo, las infiltraciones cutáneas, los hallazgos pulmonares y los signos neurológicos. Las amígdalas, la base de la lengua y la nasofaringe (es decir, el anillo de Waldeyer) deben incluirse en esta evaluación.

## 7.4 Subtipos específicos de LNH

Los subtipos específicos de LNH tienen características clínicas y patológicas únicas. Como ejemplos:

- **Linfoma de Burkitt:** con frecuencia se presenta con dolor abdominal que simula apendicitis aguda o invaginación intestinal<sup>11</sup>. También es común la linfadenopatía de crecimiento rápido en la región de la cabeza y el cuello. Los sitios menos comunes de afectación son los testículos, los huesos, la piel, la médula ósea y el sistema nervioso central. El síndrome de lisis tumoral espontánea es común. Hay un predominio masculino y la edad máxima de presentación es de cuatro a seis años.<sup>3</sup>

- ***Linfoma difuso de células B grandes:*** tiene una presentación variable en los niños.<sup>12</sup> Los pacientes pueden presentar una masa sintomática de rápido crecimiento, por lo general agrandamiento de los ganglios en el cuello o el abdomen o, en el caso del linfoma mediastínico primario de células B grandes, el mediastino, pero pueden presentarse como una masa de lesión en cualquier parte del cuerpo. El síndrome de lisis tumoral espontánea es poco común. La incidencia aumenta con la edad.<sup>3</sup>
- ***Linfoma linfoblástico de células T:*** la presentación más común de este linfoma es la linfadenopatía periférica, dificultad respiratoria, sibilancias y síndrome de la vena cava superior por afectación mediastínica<sup>12</sup>. El linfoma linfoblástico de células T es más común en los hombres. La incidencia es estable en todos los grupos de edad pediátrica con una mediana de edad de diagnóstico de 12 años. Los niños diagnosticados con linfoma linfoblástico cuya médula ósea es reemplazada en más del 25% por linfoblastos se clasifican y tratan como leucemia linfoblástica aguda.<sup>3</sup>
- ***Linfoma anaplásico de células grandes:*** el linfoma anaplásico de células grandes es un linfoma periférico de células T que generalmente se presenta como una linfadenopatía indolora con o sin afectación cutánea o subcutánea. Son frecuentes la fiebre y los síntomas constitucionales. La edad mediana de presentación también es de 12 años.<sup>3,13</sup>

## 8. MEDIOS DE DIAGNÓSTICO

### 8.1. Diagnóstico

El diagnóstico de LNH se basa en la evaluación patológica del tejido afectado, generalmente una masa abdominal, un sitio extraganglionar o un ganglio linfático, interpretado dentro del contexto clínico<sup>14</sup>. Los subtipos de LNH se identifican mediante estudios de histología, inmunofenotipo y genéticos. Los pediatras deben derivar de inmediato a los niños y adolescentes con sospecha de LNH a un oncólogo pediatra para su evaluación y diagnóstico.

Es obligatoria una evaluación completa de los pacientes con sospecha de LNH antes de comenzar el tratamiento. El objetivo es evaluar la extensión de la enfermedad que, a su vez, determina el estadio clínico y patológico, el tratamiento y el pronóstico.

### 8.2. Diagnóstico Diferencial

Los síntomas y signos de presentación del LNH en niños y adolescentes pueden ser causados por una variedad de enfermedades y el diagnóstico diferencial incluye otras enfermedades malignas, infecciosas e inflamatorias. Incluyen linfoma de Hodgkin, adenopatía metastásica de otros tumores primarios (por ejemplo, Carcinoma nasofaríngeo, sarcoma de tejidos blandos), apendicitis, invaginación intestinal, toxoplasmosis, infecciones típicas y atípicas

por micobacterias, infección por Virus Epstein-Barr, lupus eritematoso sistémico y trastornos que causan hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos.<sup>15</sup>

Las consideraciones diagnósticas en pacientes con masas mediastínicas dependen del compartimento anatómico en el que se localiza la masa. En los niños, la masa mediastínica anterior debe distinguirse del timo normal, que alcanza su tamaño máximo cuando el niño alcanza aproximadamente los 10 años. Puede ser necesario realizar una tomografía computarizada y/u otros estudios de imagen para hacer esta distinción.<sup>16</sup>

### 8.3. Pruebas de laboratorio<sup>3</sup>

- Hemograma
- Velocidad de Eritrosedimentación (VES)
- Función hepática (bilirrubinas: directa e indirecta, Transaminasas oxalacética y pirúvica, gama-glutamil transferasa)
- Función renal (creatinina, nitrógeno ureico, uroanálisis)
- Fosfatasa alcalina, ácido úrico, fósforo, calcio y potasio
- Lactato Deshidrogenasa (LDH) sérica

Características de laboratorio: las pruebas de laboratorio que pueden ser anormales en pacientes con LNH pediátrico recién diagnosticado se enumeran a continuación. Es importante recordar que el hemograma completo (CBC) puede ser normal.

- *Anemia, trombocitopenia o leucopenia inexplicables:* estos cambios en los recuentos sanguíneos periféricos pueden deberse a una infiltración extensa de la médula ósea, hiperesplenismo por afectación esplénica o pérdida de sangre por afectación del tracto gastrointestinal.
- *Hiperuricemia:* los pacientes con tumores que proliferan rápidamente, en particular el linfoma de Burkitt o el linfoma linfoblástico, pueden presentar manifestaciones del síndrome de lisis tumoral con aumento de ácido úrico, potasio y función renal disminuida. La hiperuricemia y el síndrome de lisis tumoral se observan con mayor frecuencia en pacientes que presentan insuficiencia renal subyacente, debido a infiltración renal con linfoma, nefropatía preexistente u obstrucción coincidente de los uréteres secundaria a LNH.
- *Nivel elevado de lactato deshidrogenasa (LDH) sérica:* la elevación de la LDH asociada con el LNH puede deberse a una gran carga tumoral, una infiltración extensa del hígado o una asociación con un LNH particular de rápida proliferación, como el de Burkitt o el linfoma linfoblástico. Una LDH elevada, especialmente si es superior a dos o tres veces lo normal, se asocia con un pronóstico más precario.<sup>17</sup>

## 8.4 Imágenes

El objetivo de las imágenes es definir la extensión de la enfermedad y guiar la biopsia de tejido. (Consulte 'Biopsia de tejido' a continuación). Deben obtenerse los siguientes estudios:

- Radiografía de tórax (anteroposterior y lateral): proporciona información inmediata sobre las estructuras intratorácicas, la extensión de la afectación mediastínica y la permeabilidad de las vías respiratorias.
- Tomografía por emisión de positrones (PET) con 18-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG) (ya sea como PET/CT integrado o como estudio de PET separado): es más sensible para detectar tanto la enfermedad nodular como la difusa, y puede ser más sensible que la biopsia de médula ósea para detectar la afectación de la médula ósea.<sup>9,10</sup>
- En ausencia de PET/CT se plantean estudios de TAC contrastados que incluyan las medidas de las lesiones encontradas y que proporcionan información sobre los sitios extraganglionares de la enfermedad, incluido el parénquima pulmonar, la pared torácica, pleura y pericardio <sup>3,8</sup>. A continuación los estudios:
  - ✓ TAC de cuello
  - ✓ TAC de tórax
  - ✓ TAC de abdomen y pelvis
- Ecocardiograma antes de iniciar la terapia y al final de esta.
- Funcionalidad endocrinológica de base.
- Funcionalidad Respiratoria.
- Biopsia de Médula ósea (MO) en uno o más lugares (espina ilíaca postero superior o cresta iliaca) en todo paciente con síntomas B, no importando estadio.
- Gammagrafía ósea (en niños con sospecha de metástasis óseas).
- Biopsia de ganglio linfático y/o de lugar donde se sospeche enfermedad. Se utilizan uno de los siguientes tipos de biopsia:
  - ✓ Biopsia por escisión: extracción completa de un ganglio linfático
  - ✓ Biopsia por incisión: extracción de parte de un ganglio linfático
  - ✓ Biopsia por punción con aguja gruesa: extracción de tejido de un ganglio linfático mediante una aguja ancha<sup>21</sup>

**Nota: al inicio no se realizará en ningún paciente laparotomía exploratoria ni linfangiografía.**

Los estudios de imágenes iniciales (por ejemplo, ecografía, radiografías, tomografía computarizada) a menudo se realizan como parte de la evaluación de los síntomas de presentación (por ejemplo, dolor abdominal). Estos pueden mostrar masas y/o adenopatías

en el cuello, el pecho o el abdomen. El LNH pediátrico, a diferencia del Linfoma de Hodgkin, puede afectar áreas no contiguas. (Consulte "Evaluación previa al tratamiento, estadificación y evaluación de la respuesta del linfoma no Hodgkin", sección sobre "Estudios de imágenes de rutina").

Además, la estadificación de rutina del LNH pediátrico debe incluir imágenes de tomografía computarizada (TAC) con contraste del cuello, el tórax, el abdomen y la pelvis. Esta TAC sirve tanto para ayudar a determinar el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico como para proporcionar un estudio de referencia para comparar y determinar la respuesta al tratamiento. La tomografía por emisión de positrones PET/TAC integrada es más sensible y específica que la TAC en ciertos subtipos histológicos de LNH, incluidos los subtipos más comunes observados en niños.<sup>22</sup>

La obtención de imágenes de los huesos con radiografías simples, TAC y/o resonancia magnética (IRM) no se realiza de manera rutinaria en el LNH, pero está indicada en presencia de dolor óseo y/o sospecha de una fractura patológica. Las lesiones óseas en el LNH son en su mayoría osteolíticas en las radiografías simples, a diferencia de las de los pacientes con linfoma de Hodgkin, que son predominantemente osteoblásticas. Si hay sospecha de compresión de la médula espinal, está indicada una resonancia magnética urgente de toda la columna vertebral, ya que pueden estar involucrados múltiples sitios. La resonancia magnética (con y sin gadolinio) de la cabeza también está indicada para pacientes con síntomas o signos neurológicos.

## **8.5. Hallazgos de histopatología, citogenética, inmunofenotipo, características genéticas**

### **8.5.1. Linfoma de Burkitt (LB)**

Morfología: la biopsia de la masa tumoral demuestra el borramiento completo de la arquitectura normal por láminas de células linfoides atípicas<sup>14</sup>. A baja potencia, el tumor tiene un aspecto "apolillado", a menudo con áreas intercaladas de necrosis coagulativa o hemorragia. Existe una tasa de proliferación extremadamente alta, así como una tasa alta de muerte celular apoptótica. Suele estar presente un patrón clásico de "cielo estrellado", impartido por numerosos macrófagos benignos (histiocitos) que han ingerido células tumorales apoptóticas (es decir, macrófagos corporales tingibles). Los histiocitos benignos ("las estrellas") son grandes con un citoplasma claro abundante y están dispersos de manera relativamente uniforme a lo largo de un fondo de células tumorales basófilas ("el cielo").<sup>3</sup>

A mayor potencia, las células tumorales LB son clásicamente células monomórficas de tamaño mediano con núcleos redondos, múltiples nucléolos oscuros y citoplasma basófilo.

Citológicamente, estas células se asemejan a las células pequeñas no escindidas dentro de los centros germinales normales del folículo linfoide secundario.<sup>92</sup>

Las vacuolas lipídicas citoplasmáticas prominentes suelen ser evidentes en las impresiones o frotis secados al aire. Los histiocitos benignos intercalados son grandes y de forma irregular con abundante citoplasma claro, núcleos pálidos y nucléolos poco visibles.<sup>14</sup>

La fracción de crecimiento de estos linfomas es muy alta, observándose frecuentes figuras mitóticas y la fracción de células Ki-67 + (MIB-1 +) se acerca al 100%.<sup>92</sup>

Pueden observarse varias variantes morfológicas. Ocasionalmente, las células tumorales se asocian con una reacción granulomatosa marcada, que puede ser tan profunda como para ocultar las células tumorales que acechan en el fondo. Otros tumores pueden tener nucléolos de ubicación central única y citoplasma excéntrico, lo que produce una apariencia plasmocitoide. Otra variante se caracteriza por un mayor pleomorfismo nuclear y nucléolos más prominentes que los típicos de las formas "clásicas" de LB.<sup>3</sup>

Inmunofenotipo: las células tumorales expresan inmunoglobulina de superficie (Ig) del tipo IgM y cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa con más frecuencia que lambda), antígenos asociados a células B (CD19, CD20, CD22, CD79a), marcadores asociados al centro germinal (CD10 y BCL6), así como HLA-DR y CD43. Carecen de expresión de CD5, leucemia/linfoma de células B 2 (BCL2), TdT y, por lo general, carecen de expresión de CD23. La tinción de la proteína BCL6 tiene un patrón nuclear e independiente del reordenamiento del gen BCL6.<sup>28</sup>

La expresión de CD21, el virus de Epstein-Barr (EBV) / receptor C3d, depende del estado de EBV de los tumores. Básicamente, todos los casos de LB endémico son VEB positivos y expresan CD21, mientras que la gran mayoría de LB no endémicos en pacientes no inmunosuprimidos son EBV negativos y carecen de expresión de CD21.<sup>92</sup>

La participación del VEB en LB que ocurre en el contexto de inmunodeficiencia se encuentra entre estos dos extremos. Por ejemplo, entre el 25 y el 40 por ciento de los BL que ocurren en pacientes con VIH están asociados con el VEB, al igual que una alta fracción de los BL asociados con el trasplante de órganos. BL generalmente carece de las moléculas de adhesión LFA-1 (CD11a/CD18), p150/95 (CD11c) y CD44.<sup>92</sup>

El inmunofenotipo de las variantes de LB es muy similar a LB, aunque la expresión de inmunoglobulina de superficie (sIg), CD10 y CD21 es más variable. El inmunofenotipo de estas variantes según se define en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud no se ha determinado en estudios prospectivos.<sup>92</sup>

## Características genéticas

Translocaciones que involucran al oncogén MYC: en prácticamente todos los estudios, LB se asocia con una translocación entre el brazo largo del cromosoma 8, el sitio del oncogén MYC (8q24) y una de las tres ubicaciones en los genes de inmunoglobulina (Ig)

- El gen de la cadena pesada de Ig en el cromosoma 14 (aproximadamente el 80%) - t(8; 14)
- El gen de la cadena ligera kappa en el cromosoma 2 (aproximadamente el 15%) - t(2; 8)
- El gen de la cadena ligera lambda en el cromosoma 22 (aproximadamente el 5%) - t(8; 22)

Los casos con translocaciones de "doble impacto" o Doble Hit que involucran a MYC y BCL6, y tumores raros de "triple impacto" con reordenamientos de MYC, BCL2 y BCL6 se clasifican mejor como "linfoma de células B de alto grado con translocaciones de MYC y BCL2 y/o BCL6".

## Clasificación de estadificación de Murphy

**Tabla 1. Clasificación de estadificación de Murphy**

<b>Estadio 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un solo tumor (extraganglionar) o un solo lugar anatómico (ganglionar) con exclusión del mediastino o abdomen.</li></ul>
<b>Estadio 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un solo tumor (extraganglionar) con compromiso regional.</li><li>• Dos o más zonas ganglionares del mismo lado del diafragma.</li><li>• Dos tumores únicos (extraganglionares) con o sin compromiso regional del ganglio del mismo lado del diafragma.</li><li>• Un tumor principal en el tubo digestivo, por lo general en la zona ileocecal, con o sin compromiso de los ganglios mesentéricos asociados solamente, con extirpación completa.</li></ul>
<b>Estadio 3</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dos tumores únicos (extraganglionar) en lados opuestos del diafragma.</li><li>• Dos o más zonas ganglionares por encima y por debajo del diafragma.</li><li>• Todos los tumores principales intratorácicos (mediastínico, pleural, tímico).</li><li>• Enfermedad principal extensiva intraabdominal, no extirpable.</li><li>• Todos tumores paravertebrales o epidurales, independientemente de otros lugares con tumor.</li></ul>
<b>Estadio 4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cualquiera de los anteriores con compromiso inicial del sistema nervioso central (SNC) y/o de la médula ósea.</li></ul>

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

## Definición de compromiso del SNC

- Cualquier blasto de L3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Parálisis de pares craneales (si no se explica por un tumor extracraneal).
- Compresión clínica de la médula espinal.
- Masa intracerebral aislada.
- Extensión parameningea: craneal o vertebral.

## Definiciones de grupos de riesgo

**Tabla 2. Terapia AHOPCA BL-16**

El tratamiento con la terapia AHOPCA BL-16 se estratificará de acuerdo con los grupos de riesgo que se definen a continuación.

Grupo de riesgo	Definición			Etapas de terapia
<b>R1</b>	Estadio I + II completamente extirpado	<b>Pre</b>	<b>A</b>	<b>B — A</b>
<b>R2</b>	Estadio I + II sin extirpación Estadio III y LDH < 2x ULN			<b>B — A — B — A</b>
<b>R3</b>	Estadio III y LDH ≥ 2x ULN			<b>BB — AA — BB — AA — BB</b>
<b>R4</b>	Estadio IV			<b>BB — CC — AA — BB — CC</b>
ULN, límite superior de lo normal del laboratorio de referencia interno				

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed. 2023<sup>3</sup>

### 8.5.2. Linfoma difuso B de células grandes (anaplásico o inmunoblástico)

Los ganglios linfáticos suelen mostrar un borramiento completo de la arquitectura normal por capas de células linfoides atípicas. Las células tumorales son de gran tamaño (por ejemplo, Núcleos de al menos dos veces el tamaño de un linfocito pequeño y más grandes que el núcleo de un macrófago tisular) y a menudo se asemejan a centroblastos o inmunoblastos normales. Los centroblastos son células grandes, no hendidas, con núcleos redondos u ovalados, cromatina vesicular, a menudo múltiples nucléolos periféricos y un borde estrecho de citoplasma basófilo. Los inmunoblastos son células más grandes con nucléolos muy prominentes y citoplasma abundante, a menudo con características plasmocitoides. Algunos tumores contienen mezclas de formas centroblásticas e inmunoblásticas.<sup>92</sup>

Además de las morfologías centroblásticas e inmunoblásticas comunes, se reconocen varias otras variantes citológicas (por ejemplo, Multilobadas y anaplásicas), pero su importancia

clínica se debate<sup>29</sup>. Además, hay poca reproducibilidad intra e interobservador entre los hematopatólogos que intentan subtipificar el LDBCG en función de la apariencia de las células tumorales y, como resultado, los subtipos morfológicos de LDBCG se agrupan en una sola categoría de diagnóstico en la salud mundial actual. Clasificación de la Organización (OMS) de neoplasias linfoides.<sup>92</sup>

En contraste, el linfoma plasmablástico es una variante morfológica que presenta características inmunofenóticas que permiten su distinción de otros LDCGB.

Linfoma plasmablástico: las células tumorales del linfoma plasmablástico suelen tener núcleos grandes colocados excéntricamente, a menudo con nucléolos únicos prominentes y abundante citoplasma basófilo, que en conjunto constituyen una apariencia "similar a plasmoblastos". A diferencia de las otras variantes morfológicas descritas anteriormente, los tumores plasmoblásticos son inmunofenóticamente distintos.

Específicamente, estos tumores están compuestos por células B tardías que expresan marcadores de células plasmáticas (por ejemplo, CD138) en lugar de los marcadores de células pan-B que se encuentran en las LDCGB típicas (por ejemplo, CD20 y CD79a).<sup>92</sup>

Algunos tumores que pertenecen a este grupo tienen características genéticas o clínico-patológicas distintivas. Por ejemplo, los linfomas plasmablásticos orofaríngeos se presentan con mayor frecuencia en personas con VIH y suelen ser positivos para el virus de Epstein-Barr. Otro subtipo genético poco común de linfoma plasmablástico tiene reordenamientos del gen de la tirosina quinasa ALK, que se analiza con más detalle a continuación. Debido a la diferenciación plasmocelular de estos tumores, pueden confundirse fácilmente con mieloma anaplásico cuando afectan a la médula ósea.<sup>92</sup>

Inmunofenotipo: el inmunofenotipo de LDCGB se puede confirmar mediante histoquímica o citometría de flujo.<sup>92</sup>

Las células tumorales en LDCGB generalmente expresan antígenos de células pan B (CD19, CD20, CD22, CD79a), así como CD45. Entre el 50 y el 75 por ciento de los tumores expresan inmunoglobulina monoclonal (Ig) de superficie o citoplasmática, con mayor frecuencia del isotipo IgM.<sup>92</sup> Los genes de la región variable de inmunoglobulina han sufrido un reordenamiento y comúnmente están mutados somáticamente; las subpoblaciones relacionadas con la clonación pueden expresar isotipos alternativos (variantes de cambio de isotipo).<sup>30</sup>

La expresión de CD30 está presente en aproximadamente el 25% de los casos (particularmente la variante anaplásica) y se asocia con una enfermedad más favorable.<sup>31,32</sup> Con poca frecuencia, los LDCGB expresan CD5, un hallazgo asociado con una enfermedad más agresiva y un peor pronóstico.<sup>30,33-37</sup>

La proteína BCL2 se expresa en un 25 a un 80% de LDCGB en varios estudios [50-55]. Aproximadamente el 70% expresa la proteína del linfoma 6 de células B (BCL6); esta

expresión es independiente del reordenamiento del gen BCL6<sup>31,38-41</sup>. Otros marcadores que se expresan comúnmente incluyen CD10 (30 a 60% de los casos) y MUM1/IRF4 (35 a 65% de los casos).<sup>92</sup>

Aunque MUM1/IRF4 y BCL6 no se co-expresan en las células B normales, la coexpresión de ambos marcadores se encuentra en hasta el 50% de los LDCGB. La fracción proliferativa de células, determinada por la tinción Ki-67, suele ser superior al 40% y, en ocasiones, puede ser >90%, lo que puede dificultar la distinción del LDCGB del linfoma de Burkitt en algunos casos.<sup>92</sup>

Características genéticas: la mayoría de los tumores LDCGB tienen anomalías genéticas, pero no existe un cambio citogenético único que sea típico o diagnóstico. La mayoría de los tumores demuestran un reordenamiento de los genes de las cadenas ligera y pesada de las inmunoglobulinas y mutaciones somáticas de las regiones variables de estos genes.<sup>42</sup>

### ***8.5.3. Linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo***

#### **Características histológicas**

##### **Morfología**

*Variante clásica:* aproximadamente del 70 al 80% de los LACG presentan una morfología clásica, en la que el tumor está compuesto por células grandes con núcleos redondos o pleomórficos, a menudo en forma de herradura o "embrioides" con múltiples (o únicos) nucléolos prominentes<sup>14</sup>. Las células tienen abundante citoplasma, lo que les da un aspecto epitelial o de histiocitos. La "célula distintiva", que se identifica clásicamente con LACG, tiene un núcleo excéntrico y una región de Golgi pálida y prominente, o hof paranuclear<sup>43</sup>. Son comunes las mitosis de apariencia normal y atípica.

*Variantes atípicas:* aproximadamente el 20% de LACG muestra una morfología atípica. Existen varias variantes morfológicas y se presentan con mayor frecuencia en niños con LACG<sup>44,45</sup>. Los estudios de anomalías citogenéticas y genéticas moleculares, así como las características clínicas, sugieren que estos casos pertenecen a la misma entidad patológica que los casos más anaplásicos<sup>43,45</sup>. Las variantes morfológicas más comunes son:

- Variante de células pequeñas: en estos casos, la mayoría de las células son de tamaño pequeño a mediano y tienen un citoplasma claro y núcleos irregulares.<sup>14</sup>
- Variante linfohistiocítica: estos casos tienen una gran cantidad de histiocitos mezclados con las células neoplásicas.
- Variante monomórfica: las células tumorales tienen una apariencia más monomorfa, con núcleos redondos a ovalados y sin células similares a Reed-Sternberg; como en los casos más anaplásicos, hay abundante citoplasma. La variante monomorfa tiene con frecuencia un aspecto engañosamente cohesivo y, a menudo, crece en los senos

de los ganglios linfáticos, un patrón que puede simular tumores sólidos metastásicos.<sup>3,46</sup>

Otras variantes menos comunes incluyen una variante rica en células gigantes y una variante sarcomatoide.<sup>47</sup>

Patrón de crecimiento: las células tumorales del LACG sistémico primario crecen en un patrón cohesivo en forma de lámina y, a menudo, afectan preferentemente a los senos de los ganglios linfáticos o la paracorteza<sup>48</sup>. Los tumores que afectan preferentemente a los senos de los ganglios linfáticos pueden simular la aparición de metástasis ganglionares de tumores sólidos (por ejemplo, Carcinoma, melanoma) pero se distinguen fácilmente por inmunofenotipificación. Las lesiones tempranas pueden tener un patrón de crecimiento perifolicular. Las variantes de células pequeñas y linfocitocíticas pueden mostrar una infiltración perivascular preferencial de las células tumorales.

Inmunofenotipo: el inmunofenotipo de LACG generalmente se confirma mediante inmunohistoquímica, pero también se puede demostrar mediante citometría de flujo.

Si bien el inmunofenotipo es bastante heterogéneo, las células tumorales LACG son universalmente positivas para CD30 y negativas para marcadores de superficie de células B (por ejemplo, CD19, CD20, CD22)<sup>14</sup>. Por definición, el ALCL ALK positivo expresa la proteína ALK.

Ocasionalmente, LACG puede expresar factores de transcripción que son más característicos de las células B, como PAX5<sup>49</sup> y BCL6<sup>50</sup>. La mayoría de los tumores tienen fenotipos compatibles con un origen de una célula T activada madura (HLA-DR +, CD25 + y positividad variable para uno o más marcadores de células T), pero algunos pertenecen al tipo de célula llamada nula, en la que las células tumorales no expresan ningún marcador de linaje B o T.

Receptores de superficie: un factor clave en el diagnóstico de LACG es la expresión prácticamente universal de CD30 (anteriormente Ki-1), y la mayoría de las células neoplásicas tienen una fuerte expresión de CD30 en una membrana y patrón de Golgi<sup>14</sup>. El antígeno de la membrana epitelial (EMA) suele ser positivo en el LACG sistémico pero negativo en el LACG cutáneo primario.<sup>15</sup>

Aproximadamente el 60% de los tumores LACG expresan uno o más antígenos asociados a las células T (CD3, CD43, CD45RO o CD4). Además, CD45, que es positivo en la mayoría de los tumores linfoides, puede ser negativo en una minoría sustancial de casos; CD15, un marcador de linfoma de Hodgkin, rara vez es positivo en LACG.

Aproximadamente el 40% de los casos de LACG sistémico primario no expresan antígenos de células B o T (tipo de célula nula).<sup>51,52</sup>

En general, los tumores LACG sistémicos primarios se pueden dividir en los siguientes subtipos inmunofenotípicos:

- Tipo de linfocitos T - CD3 + y/u otros marcadores de linfocitos T positivos, reordenamientos clonales del receptor de linfocitos T (TCR) presentes (60%).
- Tipo de célula nula: todos los marcadores de linaje negativos, pero presentes reordenamientos de TCR clonales (30 por ciento); todos los marcadores de linaje negativos, sin reordenamientos de TCR o IgH presentes (10%).
- La expresión de receptores de superficie en ALCL fue descrita por el Proyecto Internacional de Linfoma de células T, que evaluó 1314 casos de linfoma periférico de origen de células T o células NK, 159 de los cuales eran ALCL.<sup>53,54</sup>
- El ALCL ALK positivo demostró la expresión universal de CD30 (100%); expresión frecuente de EMA (83%), TIA1, granzima B o perforina (80%); expresión variable de CD43 (44%), CD4 (40 por ciento) y CD2 (23%); y tasas bajas de expresión de CD3 (12%), CD56 (7%) y CD8 (5%).

#### ***8.5.4 Linfoma primario de células B mediastínicas***

##### **Incidencia**

En la población pediátrica, el linfoma mediastínico primario de células B se observa predominantemente en adolescentes mayores y representa del 1 al 2% de todos los casos de LNH pediátrico.<sup>55-57</sup>

##### **Biología tumoral**

Genómica del linfoma mediastínico primario de células B.

Anteriormente, el linfoma mediastínico primario de células B se consideraba un subtipo de linfoma difuso de células B grandes, pero ahora es una entidad separada en la clasificación más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>14</sup>

Estos tumores surgen en el mediastino a partir de células B tímicas y muestran una proliferación difusa de células grandes con esclerosis que compartimenta las células neoplásicas.<sup>91</sup>

El linfoma mediastínico primario de células B puede ser muy difícil de distinguir morfológicamente de los siguientes tipos de linfoma:<sup>91</sup>

*Linfoma difuso de células B grandes:* los marcadores de superficie celular en el linfoma mediastínico primario de células B son similares a los que se observan en el linfoma difuso de células B grandes (es decir, CD19, CD20, CD22, CD79a y PAX-5);<sup>91</sup> sin embargo, el linfoma mediastínico primario de células B puede presentar inmunoglobulinas citoplasmáticas y la expresión de CD30 suele estar presente.<sup>14</sup>

*Linfoma de Hodgkin:* el linfoma de células B mediastínico primario puede ser difícil de distinguir clínica y morfológicamente del linfoma de Hodgkin, especialmente con biopsias mediastínicas pequeñas debido a la esclerosis y necrosis extensas.<sup>91</sup>

El linfoma mediastínico primario de células B tiene una expresión genética distintiva y perfiles de mutación en comparación con el linfoma difuso de células B grandes; sin embargo, su expresión génica y sus perfiles de mutación tienen características similares a las que se observan en el linfoma de Hodgkin.<sup>58,59</sup>

El linfoma mediastínico primario de células B también se relaciona con una constelación distintiva de aberraciones cromosómicas en comparación con otros subtipos de LNH. Debido a que el linfoma mediastínico primario de células B es principalmente un cáncer de adolescentes y adultos jóvenes, los hallazgos genómicos se presentan sin importar la edad.<sup>91</sup>

Múltiples alteraciones genómicas contribuyen a la evasión inmunitaria en el linfoma mediastínico primario de células B.<sup>91</sup>

Los reordenamientos estructurales y las ganancias en el número de copias en el cromosoma 9p24 son comunes en el linfoma de células B mediastínico primario. Esta región codifica los genes de puntos de control inmunitarios CD274 (PDL1) y PDCD1LG2, y las alteraciones genómicas conducen a un aumento de la expresión de estas proteínas de puntos de control<sup>60-64</sup>.

Las alteraciones genómicas en CIITA, que es el regulador transcripcional principal de la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II, son comunes en el linfoma de células B mediastínico primario y conducen a la pérdida de la expresión de MHC de clase II.<sup>63-65</sup>

Aproximadamente el 50% de los casos de linfoma de células B mediastínico primario muestran mutaciones o pérdidas focales del número de copias en B2M, el gen que codifica la beta-2-microglobulina (la cadena invariante del MHC de clase I), lo que conduce a una expresión reducida del MHC de clase I.<sup>63,64</sup>

En la mayoría de los casos de linfoma primario de células B mediastínicas se observan alteraciones genómicas que involucran genes de la vía JAK-STAT.<sup>66</sup>

STAT6 está mutado en aproximadamente 40% de los casos de linfoma primario de células B mediastínicas.<sup>63,64</sup>

La región del cromosoma 9p que muestra ganancias y amplificación en el linfoma de células B mediastínico primario codifica JAK2, que activa la vía STAT.<sup>67,68</sup>

SOCS1, un regulador negativo de la señalización JAK-STAT, se inactiva en aproximadamente 50 a 60% de los casos de linfoma primario de células B mediastínicas por mutación o delección genética.<sup>63,64,69,70</sup>

El gen IL4R muestra mutaciones activadoras en aproximadamente 20% a 30% de los casos de linfoma de células B mediastínico primario, y la activación de IL4R conduce a un aumento de la actividad de la vía JAK-STAT.<sup>63,64,66</sup>

Las alteraciones genómicas que conducen a la activación de NF-κB también son frecuentes en el linfoma mediastínico primario de células B.<sup>91</sup>

Estos incluyen aumentos y amplificaciones del número de copias en 2p16.1, una región que codifica BCL11A y REL.<sup>66,67,71,75</sup> Los genes que codifican reguladores negativos de la señalización de NF-κB (por ejemplo, TNFAIP3 y NFKBIE) muestran mutaciones inactivadoras en linfoma mediastínico de células B.<sup>63,64</sup>

Otros genes que están mutados en el linfoma de células B mediastínico primario incluyen ZNF217, XPO1 y EZH2.<sup>63,64</sup>

### **Presentación clínica**

Como sugiere el nombre, el linfoma mediastínico primario de células B se produce en el mediastino. El tumor puede ser localmente invasivo (por ejemplo, Extensión pericárdica y pulmonar) y puede asociarse con el síndrome de la vena cava superior. El tumor puede diseminarse fuera de la cavidad torácica con afectación ganglionar y extraganglionar, con predilección a los riñones; sin embargo, la afectación del SNC y de la médula ósea es sumamente rara.<sup>14</sup>

### **8.6. Estadíaaje**

Es obligatorio realizar una evaluación completa de los pacientes con sospecha de LNH antes de comenzar el tratamiento. El objetivo es evaluar la extensión de la enfermedad, que a su vez determina el estadio clínico y patológico, el tratamiento y, en gran medida, el pronóstico. Esta evaluación debe realizarse en un centro de oncología pediátrica integral. Los resultados superiores de los niños con neoplasias malignas tratados en los centros de oncología pediátrica en comparación con los hospitales comunitarios están bien documentados.<sup>15</sup>

En general, los estudios de estadificación de rutina para el LNH pediátrico incluyen:

- Imágenes por tomografía computarizada (TC) mejoradas con contraste del cuello, el pecho, el abdomen y la pelvis con o sin tomografía por emisión de positrones (PET) integrada
- Aspiración y biopsia de médula ósea de cresta ilíaca bilateral
- Punción lumbar para examinar el líquido cefalorraquídeo

Utilizando la información recopilada de estos estudios, el LNH pediátrico se clasifica según el estadio de Murphy:<sup>15,71</sup>

- Estadio I: la enfermedad en estadio I involucra un solo tumor (extraganglionar) o un área anatómica única (ganglio), excluyendo el abdomen y el mediastino. Las

características de la enfermedad en estadio II a IV que se describen a continuación deben estar ausentes.

- Estadio II: la enfermedad en estadio II se designa por cualquiera de los siguientes:
  - Área extraganglionar única más ganglios linfáticos regionales
  - Dos tumores extraganglionares únicos en el mismo lado del diafragma con o sin ganglios linfáticos regionales
  - Tumor gastrointestinal primario (resecado por completo) con o sin ganglios linfáticos mesentéricos
- Estadio III: la enfermedad en etapa III se designa por cualquiera de los siguientes:
  - Enfermedad intratorácica primaria (mediastínica, tímica, pleural)
  - Dos sitios extraganglionares en lados opuestos del diafragma
  - Enfermedad intraabdominal primaria extensa
  - Dos o más áreas nodales en lados opuestos del diafragma
  - Cualquier tumor paraespinal o epidural
- Estadio IV: cualquiera de los anteriores con compromiso de la médula ósea, el sistema nervioso central o ambos.

Un grupo internacional de oncólogos, patólogos, biólogos y radiólogos pediátricos propuso un nuevo sistema de estadificación, el International Pediatric LNH Staging System (IPNHLSS), que es una revisión del sistema de estadificación de Murphy<sup>71</sup>. Las principales diferencias entre Murphy y IPNHLSS son las siguientes:

El estadio III ahora incluye dos áreas extraganglionares independientemente del lado del diafragma y lesiones óseas únicas con afectación ganglionar extraganglionar y/o no regional.

El grupo de consenso reconoció que los métodos más sensibles juegan un papel en la determinación de si hay afectación de la médula ósea o del líquido cefalorraquídeo, pero el estadio IV aún dependerá de las definiciones estándar (Murphy).

Solicitan que se registren los datos relacionados con las técnicas para determinar el estado de la enfermedad en esos sitios. Las modificaciones propuestas al sistema de estadificación deben validarse y, en la actualidad, la estadificación de Murphy se considera estándar de atención.

### ***8.6.1 Factores pronóstico***

En tumor de células grandes (anaplásico, inmunoblástico y Ki-1): los factores pronósticos del linfoma no-Hodgkin de más alto riesgo son invasión del Sistema Nervioso Central (SNC) y médula ósea. Sin embargo, aquellos de células grandes se caracterizan por tener muy poca frecuencia de invasión al SNC o médula ósea. Además, en pacientes con fenotipo Ki-1, la esplenomegalia e infiltración a piel se asocia con pronóstico pobre<sup>72</sup>. El tener una histología pleomórfica ha sido asociado a mal pronóstico.<sup>73</sup> Buen pronóstico es estadio temprano total o parcialmente resecado (estadio I y II de Murphy). La deshidrogenasa láctica alta también se correlaciona con pronóstico malo debido a la gran cantidad de tumor. El tumor primario

de abdomen y tumor residual después de 2 ciclos de quimioterapia se considera de pobre pronóstico.<sup>74</sup>

Los protocolos de tratamiento actuales internacionales para LLA/LB en niños enfatizan la terapia basada en el riesgo para reducir la toxicidad en pacientes de bajo riesgo mientras aseguran una terapia apropiada y más agresiva para aquellos con un alto riesgo de recaída. El desarrollo de tales regímenes de terapia basados en el riesgo y la introducción de la terapia preventiva del sistema nervioso central (SNC) han ayudado a mejorar las tasas de supervivencia de los niños con LLA/LBL.

### **La estratificación del riesgo**

Ciertas características clínicas y de laboratorio se han correlacionado históricamente con el pronóstico. Las características que continúan utilizándose en la estratificación del riesgo incluyen:

- Recuento inicial de glóbulos blancos (Leucograma)
- Edad
- Citogenética y ploidía
- Subtipo inmunológico
- Rapidez y grado de citorreducción
- A medida que los regímenes de tratamiento se vuelven más intensos y exitosos, la asociación entre las siguientes características y el resultado se ha vuelto menor o ya no es significativa:<sup>75</sup>
  - ✓ Sexo
  - ✓ Morfología FAB
  - ✓ Masa mediastínica
  - ✓ Organomegalia y linfadenopatía
  - ✓ Nivel de hemoglobina
  - ✓ Etnia
  - ✓ Recuento de plaquetas
  - ✓ Inmunoglobulinas séricas

Estratificación del riesgo: los casos de LLA/LB generalmente se clasifican primero por inmunofenotipificación e incluyen los linajes de linfocitos B tempranos, linfocitos B maduros y linfocitos T.

El linaje temprano de células B es el subgrupo más común y, dentro de este linaje, se han identificado los siguientes cuatro grupos de riesgo con diferentes resultados en función de los factores de riesgo clínicos y biológicos iniciales.

- Riesgo bajo: niños con edad favorable, recuento de leucocitos bajo y cambios citogenéticos favorables, como hiperdiploidia, incluidas copias adicionales de 4, 10

y, a menudo, 17, o la presencia del reordenamiento ETV6-RUNX1 (anteriormente conocido como TEL-AML1), junto con una respuesta rápida al tratamiento, están en el grupo de bajo riesgo y tienen el mejor pronóstico, con tasas de supervivencia sin complicaciones (SSC) informadas de cuatro a cinco años superiores al 95%.<sup>76,77</sup>

- Riesgo estándar: se considera que los pacientes con edad favorable, recuento de leucocitos bajo y respuesta favorable al tratamiento, pero sin cambios citogenéticos favorables, tienen LLA/LBL de riesgo estándar.
- Alto riesgo: pacientes mayores de 10 años (de 10 a 13 años en los Estados Unidos), aquellos con cambios citogenéticos desfavorables y aquellos con enfermedad residual medible (ERM; también conocida como enfermedad residual mínima)  $>0,01$  por ciento al día. Se considera que entre 28 y 36 de la terapia de inducción tienen LLA/LBL de alto riesgo. Los pacientes con enfermedad de alto riesgo al inicio de la terapia que luego tienen una mala respuesta a la terapia inicial (ERM positiva al final de la inducción) se consideran de muy alto riesgo.
- Riesgo muy alto: los niños en el grupo de riesgo muy alto incluyen aquellos con hipodiploidia extrema (44 o menos cromosomas), reordenamiento t (9; 22) (cromosoma Filadelfia) BCR/ABL1, reordenamiento t (4; 11) KMT2A (MLL), amplificación de iAMP21 (amplificación intracromosómica del cromosoma 21), los mayores de 13 años en los Estados Unidos, y/o no lograr la remisión completa al final de la terapia de inducción ( $>5\%$  de linfoblastos en la médula ósea el día 28 o la presencia de MRD). En el pasado, este grupo de pacientes tenía un pronóstico desfavorable, pero subgrupos de estos pacientes pueden tratarse con éxito con quimioterapia agresiva, a menudo en combinación con trasplante de células madre hematopoyéticas.
- El apoyo de la estratificación del riesgo se ilustró en una revisión retrospectiva de 6 238 niños con LLA/LBL del Children's Oncology Group<sup>76</sup>. La estratificación del riesgo se basó en la edad, el recuento de leucocitos, el sexo, la enfermedad extramedular, la ploidía y citogenética blástica y la respuesta temprana al tratamiento. Las tasas de supervivencia libre de eventos a cuatro años basadas en los grupos de riesgo anteriores fueron las siguientes:
  - ✓ Riesgo bajo:  $>95\%$
  - ✓ Riesgo estándar: 90 a 95%
  - ✓ Alto riesgo: 88 a 90%
  - ✓ Riesgo muy alto:  $<80\%$

## 9. TRATAMIENTO

Los niños con LNH deben recibir tratamiento en un centro de hemato-oncología pediátrica. La terapia óptima implica un enfoque multidisciplinario desde el momento del diagnóstico, incorporando las habilidades de subespecialistas quirúrgicos pediátricos, oncólogos radioterapeutas, oncólogos/hematólogos médicos pediátricos, especialistas en rehabilitación,

especialistas en enfermería pediátrica y trabajadores sociales con experiencia en el diagnóstico y cuidado de niños con cáncer.

## 9.1 Pautas De Tratamiento<sup>1\*</sup>

### 9.1.2 Tratamiento intratecal

La quimioterapia intratecal triple (*triple intrathecal chemo therapy*, TIT) se administrará inmediatamente después de que se obtenga el líquido cefalorraquídeo para diagnóstico, y la dosis depende de la edad y se determinará de la siguiente manera para pacientes sin compromiso del SNC:<sup>97</sup>

Edad	Metotrexato	Hidrocortisona	Ara-C	Volumen (ml)
<1	8 mg	8 mg	16 mg	8
1 – 2	10 mg	10 mg	20 mg	10
2 – 3	12 mg	12 mg	24 mg	12
≥ 3	15 mg	15 mg	30 mg	15

**Adaptado de:** Olmos R, & cols. RR. Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal 2017<sup>97</sup>

### 9.1.3 Detalles de la quimioterapia

Recomendaciones para comenzar la fase previa de acuerdo con la presentación:

Cirugía abdominal: 24 a 48 horas después de la cirugía si el paciente no sufre septicemia ni tiene una complicación quirúrgica significativa.

- Insuficiencia renal: de inmediato; control en conjunto con nefrología con supervisión minuciosa del laboratorio a fin de poder actuar en consecuencia y evaluar la necesidad de hemodiálisis.
- Insuficiencia respiratoria: de inmediato; en particular en casos de síndrome de vena cava superior, es importante comenzar la profase; en caso de choque septicémico que puede provocar insuficiencia respiratoria, se debe considerar esperar de 24 a 48 horas para la estabilización del paciente.

---

<sup>1\*</sup> **Nota sobre las pautas de administración para todos los grupos de tratamiento:** se pueden aceptar pequeñas variaciones en el tiempo, la duración de las infusiones de quimioterapia y las pautas de hidratación. siempre que el investigador tratante determine que la seguridad del paciente no se verá afectada.

## 9.2 Fases de tratamiento

### 9.2.1 Fase previa (PREFASE)

**Tabla 3. PREFASE**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Prednisona <sup>2*</sup> por vía oral	mg/m <sup>2</sup>	30	30	60	60	60
Dexametasona <sup>3*</sup> por vía oral/IV	mg/m <sup>2</sup>	5	5	10	10	10
Ciclofosfamida IV 1 h	200 mg/m <sup>2</sup>		x	x	x	
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.1.2	#				
TIT <sup>**</sup> ; <b>con</b> compromiso de SNC	Consulte la sección 9.3	&		&		

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed. 2023<sup>3</sup>

Prednisona 30 mg/m<sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 y 2, y 60 mg/m<sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 3 a 5.

Dexametasona 5 mg/m<sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 y 2, y 10 mg/m<sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 3 a 5.

Ciclofosfamida 200 mg/m<sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 2 a 4.

TIT Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de quimioterapia intratecal (*intrathecal chemo therapy*, IT) el día 1 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1.).

Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT los días 1 y 3 (la dosis varía de acuerdo con el ciclo y el día; consulte la sección 9.3).

**Los pacientes deben continuar con la etapa A inmediatamente** después de la fase previa independientemente de los recuentos, siempre que el paciente tenga una función renal adecuada y todas las infecciones estén controladas. En casos de derrames, se debe prestar especial atención para controlar la toxicidad del metotrexato; se debe tener en cuenta la diuresis crónica activa y el reemplazo de la albúmina y, en casos extremos, se debe

<sup>2\*</sup> En la fase previa, se puede administrar ya sea prednisona por vía oral o dexametasona por vía oral/intravenosa (IV).

<sup>3\*</sup> Si se identifican blastos en esta punción lumbar (lumbar puncture, LP), el participante será ubicado en el grupo de riesgo 4.

considerar la inserción de sondas abdominales en el pecho para drenaje a fin de evitar retrasos en la quimioterapia.

### 9.2.2 Etapa A

**Tabla 4. Etapa A**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Dexametasona por vía oral IV	10 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Vincristina mediante bolo IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	x				
Ifosfamida IV 1/h	400 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Citarabina IV 1/2 h	150 mg/m <sup>2</sup>				xx	xx
Etopósido IV 1/h	100 mg/m <sup>2</sup>				x	x
Metotrexato IV 4/h	1 g/m <sup>2</sup>	x				
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	<b>1 IT en cada ciclo</b>	#				

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 a 5.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (bolo IV) el día 1 (máximo de 2 mg).
Ifosfamida	400 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 1 a 5.
MESNA	200 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas a partir del comienzo de la infusión de ifosfamida los días 1 a 5.
Citarabina	150 mg/m <sup>2</sup> (infusión de media hora) cada 12 horas los días 4 y 5 (4 dosis).
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 4 y 5.
Metotrexato	1 g/m <sup>2</sup> en 5 % de solución glucosada, el 10% infundido durante 30 minutos y el 90% en 3 horas y media.
Leucovorina	15 mg/m <sup>2</sup> a las 42, 48 y 54 horas (a partir del comienzo de la infusión de metotrexato).
TIT	Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 1 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1.). Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT los días 1, 3 y 5 (la dosis varía de acuerdo con el ciclo y el día; consulte la sección 9.3).

**Las condiciones para comenzar las etapas posteriores son las siguientes:** recuento de plaquetas superior a  $75 \times 10^9/l$  y recuento de neutrófilos superior a  $1000 \times 10^9/l$  después del nadir de la citopenia posterior a la quimioterapia.

### 9.2.3 Etapa B

**Tabla 5. Etapa B**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Dexametasona por vía oral/IV	10 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Vincristina mediante bolo IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	x				
Ciclofosfamida IV 1 h	200 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Doxorrubicina IV 1 h	25 mg/m <sup>2</sup>				x	x
Metotrexato IV 4 h	1 g/m <sup>2</sup>	x				
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	Una IT en cada ciclo	#				

Fuente: Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 a 5.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (bolo IV) el día 1 (máximo de 2 mg).
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 1 a 5.
Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 4 y 5.
Metotrexato	1 g/m <sup>2</sup> en 5 % de solución glucosada, el 10 % infundido durante 30 minutos y el 90 % en 3 horas y media.
Leucovorina	15 mg/m <sup>2</sup> a las 42, 48 y 54 horas.
TIT	Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 1 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1.). Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT los días 1, 3 y 5 (la dosis varía de acuerdo con el ciclo y el día; consulte la sección 9.3).

## 9.2.4 Etapa AA

**Tabla 6. Etapa AA**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Dexametasona por vía oral IV	10 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Vincristina mediante bolo IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	x				
Ifosfamida IV 1/h	400 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Citarabina IV 1/h	150 mg/m <sup>2</sup>				xx	xx
Etopósido IV 1/h	100 mg/m <sup>2</sup>				x	x
Metotrexato IV <b>24 h</b>	<b>2 g/m<sup>2</sup></b>	x				
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.2.1.	#				
TIT; <b>con</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.3	&		&		&

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. Ed. 2023<sup>3</sup>

Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 a 5.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (bolo IV) el día 1 (máximo de 2 mg).
Ifosfamida	400 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 1 a 5.
MESNA	200 mg/m <sup>2</sup> a las 0, 4 y 8 horas a partir del comienzo de la infusión de ifosfamida los días 1 a 5.
Citarabina	150 mg/m <sup>2</sup> (infusión de media hora) cada 12 horas los días 4 y 5 (4 dosis).
Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 4 y 5.
Metotrexato	2 g/m <sup>2</sup> en 5% de solución glucosada (infusión de 24 horas), el 10% infundido durante media hora y el 90% en 23 horas y media.
Leucovorina	30 mg/m <sup>2</sup> a las 42 horas. 15 mg/m <sup>2</sup> a las 48, 54, 60 y 66 horas.
TIT	Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 1 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1). Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT los días 1, 3 y 5 (la dosis varía de acuerdo con el ciclo y el día; consulte la sección 9.3).

### 9.2.5 Etapa BB

**Tabla 7. Etapa BB**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Dexametasona por vía oral/IV	10 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Vincristina mediante bolo IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	x				
Ciclofosfamida IV 1/h	200 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Doxorrubicina IV 1/h	25 mg/m <sup>2</sup>				x	x
Metotrexato IV <b>24 h</b>	2 g/m <sup>2</sup>	x				
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.2.1.	#				
TIT; <b>con</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.3	&		&		&

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 a 5.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (bolo IV) el día 1 (máximo de 2 mg).
Ciclofosfamida	200 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 1 a 5.
Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 4 y 5.
Metotrexato	2 g/m <sup>2</sup> en 5% de solución glucosada (infusión de 24 horas), el 10% infundido durante media hora y el 90% en 23 horas y media.
Leucovorina	30 mg/m <sup>2</sup> a las 42 horas. 15 mg/m <sup>2</sup> a las 48, 54, 60 y 66 horas.
TIT	# Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 1 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1.). Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT los días 1, 3 y 5 (la dosis varía de acuerdo con el ciclo y el día; consulte la sección 9.3).

## 9.2.6 Etapa – Rescate CC

**Tabla 8. Rescate CC**

Fármaco	Dosis	Día				
		1	2	3	4	5
Dexametasona por vía oral/IV	10 mg/m <sup>2</sup>	x	x	x	x	x
Vincristina mediante bolo IV	1,5 mg/m <sup>2</sup>	x				
Citarabina IV 3/h	2000 mg/m <sup>2</sup>	xx	xx			
Etopósido IV 1/h	150 mg/m <sup>2</sup>			x	x	x
TIT; <b>sin</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.2.1.					#
TIT; <b>con</b> compromiso del SNC	Consulte la sección 9.3					&

**Fuente:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> divididos en tres dosis por vía oral o IV los días 1 a 5.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (bolo IV) el día 1 (máximo de 2 mg).
Citarabina	2000 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 3 horas) cada 12 horas los días 1 y 2 (4 dosis en total).
Etopósido	150 mg/m <sup>2</sup> (infusión de 1 hora) los días 3, 4 y 5.
TIT	# Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 5 (la dosis varía de acuerdo con la edad; consulte la sección 9.2.1.).
	Metotrexato, hidrocortisona y citarabina; inyección de IT el día 5 (consulte la sección 9.3).

### 9.3 Pacientes con compromiso del SNC

Se define compromiso de SNC como evidencia inequívoca de blastos en el LCR y/o alteración de pares craneales. Los pacientes CON compromiso del SNC recibirán una TIT modificada según se describe a continuación:<sup>3</sup>

Metotrexato	Hidrocortisona	Ara-C	Volumen
12 mg	10 mg	30 mg	15 ml

Los días 1 y 3 de la fase previa.<sup>3</sup>

Y los días 1 de cada etapa AA y BB. El día 5 de cada etapa CC.<sup>3</sup>

<b>Metotrexato</b>	<b>Hidrocortisona</b>	<b>Ara-C</b>	<b>Volumen</b>
6 mg	5 mg	15 mg	15 ml

Los días 3 y 5 de cada etapa AA y BB.<sup>3</sup>

**Tabla 9. Abordaje específico por tipo de linfoma**

Grupo de tratamiento		Opciones de tratamiento
LNH de células B maduros		
Linfoma / leucemia de Burkitt	De diagnóstico reciente	Cirugía (solo para estadios I y II)
		Quimioterapia con o sin rituximab
	Recurrente	Quimioterapia recurrente con o sin rituximab
		Trasplante autólogo de Células Madre (TACM) o autólogo
Linfoma difuso B de células grandes	De diagnóstico reciente	Cirugía (solo para estadios I y II)
		Quimioterapia con o sin rituximab
	Recurrente	Quimioterapia recurrente con o sin Rituximab
		Trasplante autólogo de Células Madre (TACM) o alogénico
Linfoma mediastínico primario de células B		Quimioterapia con o sin rituximab
Linfoma linfoblástico	Recién diagnosticado	Quimioterapia
		Radioterapia craneal solo para la enfermedad manifiesta del SNC
	Recurrente	Nelarabine o Regímenes que incluyan Nelarabine
		Quimioterapia
		Bortezomib con Quimioterapia
		Trasplante alogénico de Células Madre
Linfoma anaplásico de células grandes	Recién diagnosticado	Cirugía seguida de quimioterapia (para estadio I)
		Quimioterapia
	Recurrente	Quimioterapia, Brentuximab y / o inhibidores de ALK (por ejemplo, Crizotinib o Alectinib)

Grupo de tratamiento		Opciones de tratamiento
		Trasplante autólogo de Células Madre (TACM) o alogénico

Enfermedad linfoproliferativa asociada con inmunodeficiencia	
Enfermedad linfoproliferativa asociada con inmunodeficiencia primaria:	Quimioterapia con o sin Rituximab
	Trasplante alogénico de Células Madre
LNH asociado con síndromes de defectos de reparación del ADN	Quimioterapia
LNH asociado al VIH	Quimioterapia con o sin rituximab
PTLD	Cirugía y reducción de la terapia inmunosupresora, si es posible
	Solo Rituximab
	Quimioterapia estándar o ligeramente modificada con o sin rituximab (para la ELPT de células B)
	Quimioterapia de dosis baja con rituximab o sin este (para la ELPT de células B positivas al VEB)
LNH Raros	
Linfoma folicular de tipo pediátrico	Solo cirugía
	Quimioterapia con o sin Rituximab
Linfoma de la Zona Marginal (MALT)	Solo cirugía
	Radioterapia
	Rituximab con o sin quimioterapia
	Antibioticoterapia para linfomas del MALT
Linfoma primario del SNC	Quimioterapia
	Radioterapia
Linfoma periférico de células T	Quimioterapia
	Radioterapia
	Trasplante alogénico o autólogo de Células Madre T
Linfoma cutáneo de células T	No hay tratamiento estandarizado

**Adaptado de:** Sociedad Argentina de Hematología. Guías de diagnóstico y tratamiento: Enfermedades Hematológicas. ed.2023<sup>3</sup>

La quimioterapia combinada es la modalidad principal utilizada para el tratamiento del LNH pediátrico. A diferencia de los adultos, la radioterapia no se usa comúnmente. Como se describe con más detalle a continuación, los estudios en niños han demostrado que la radioterapia no parece mejorar los resultados en el LNH en estadio temprano o como profilaxis del SNC.

La mayoría de los niños y adolescentes con LNH tienen un buen pronóstico con la terapia actual. Las tasas de supervivencia han mejorado drásticamente durante los últimos 40 años con los regímenes de tratamiento modernos, lo que ha dado como resultado tasas de supervivencia estimadas a cinco años de más del 85%. El régimen de tratamiento preferido y el resultado esperado varían según el subtipo histológico y el estadio. Los resultados son excelentes (>90% de supervivencia) para el LNH pediátrico en estadio I o II, independientemente de la histología. El LNH pediátrico en estadio III o IV tiene tasas de supervivencia a largo plazo del 80 al 90%.<sup>15</sup>

Toxicidades agudas: los efectos agudos del tratamiento del LNH pediátrico dependen de los agentes quimioterapéuticos específicos utilizados.

La mielosupresión es la toxicidad aguda limitante de dosis más común de la quimioterapia multifarmacológica y puede tratarse con transfusiones (glóbulos rojos y plaquetas) o la administración de factores estimulantes de colonias (por ejemplo, Factor estimulante de colonias de granulocitos). Los hemo componentes, si se administran, deben irradiarse para prevenir el desarrollo de la enfermedad de injerto contra huésped asociada a la transfusión fatal en estos sujetos inmunodeprimidos.

La neutropenia y la inmunosupresión inducidas por la quimioterapia aumentan el riesgo de infecciones potencialmente mortales con virus, bacterias y hongos, que deben tratarse de manera rápida y adecuada.

El sistema inmunológico celular, incluida la función disminuida de las células T y las células NK, puede verse afectada al inicio del estudio y más comprometida por la mielosupresión, lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones por herpes zóster y varicela. La profilaxis posterior a la exposición se puede utilizar para prevenir el desarrollo de la infección por varicela en niños que no recibieron la vacuna contra la varicela antes de someterse a la quimioterapia. La terapia antiviral debe iniciarse rápidamente en pacientes que desarrollen infección por varicela o varicela zóster.

Los niños que reciben múltiples agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del LNH pueden desarrollar náuseas y vómitos. Estos efectos se pueden modular con antieméticos antagonistas del receptor de serotonina y/o pretratamiento con benzodiazepinas.

Otros efectos agudos están relacionados con agentes particulares. Como ejemplos, la vincristina se asocia con neurotoxicidad y la doxorubicina con toxicidad cardíaca.

#### 9.4 Linfoma linfoblástico

Casi todos los pacientes con linfoma linfoblástico son elegibles para inscribirse en ensayos para pacientes con leucemia linfoblástica aguda. La modalidad de tratamiento preferida para el linfoma linfoblástico pediátrico es la quimioterapia combinada basada en regímenes utilizados para la leucemia linfoblástica aguda (LLA).<sup>88</sup>

Con este enfoque, los niños con linfoma linfoblástico en estadio temprano, la tasa de supervivencia a largo plazo para niños con linfoma linfoblástico en etapa limitada (etapa I o II) es superior al 90%.

La tasa de supervivencia a largo plazo para los linfomas linfoblásticos más avanzados (etapa III o IV) generalmente es más de 80%.<sup>88</sup>

La función de la cirugía se limita a la biopsia quirúrgica de un ganglio linfático periférico, una aspiración de médula ósea o una aspiración de líquido pleural para establecer el diagnóstico. La citorreducción quirúrgica de la enfermedad no tiene ningún papel debido a la alta sensibilidad del tumor a la quimioterapia. Del mismo modo, no existe una necesidad rutinaria de radioterapia. La radiación generalmente se reserva para pacientes con afectación del sistema nervioso central (SNC) probada patológicamente en el momento del diagnóstico. La afectación testicular en el momento del diagnóstico no requiere radiación testicular.<sup>78</sup>

El apoyo inicial para el uso de protocolos de LLA en pacientes con linfoma linfoblástico se basó en la superposición biológica y clínica significativa entre estas dos entidades. Los ensayos prospectivos iniciales demostraron la eficacia de los protocolos de LLA en pacientes con linfoma linfoblástico. Los ensayos posteriores demostraron que se pueden mantener buenos resultados mientras se disminuye la intensidad del tratamiento. Como ejemplos:

En el ensayo NHL-BFM-90, 105 niños con linfoma linfoblástico de células T recibieron un régimen de inducción de LLA de ocho fármacos seguido de una terapia de consolidación que incluía dosis altas de metotrexato y terapia de mantenimiento durante una duración total del tratamiento de dos años. Los pacientes con enfermedad en estadio III o IV también recibieron irradiación craneal profiláctica, pero no radiación del campo afectado. Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, la supervivencia estimada a los cinco años fue del 90%.<sup>79</sup>

En el estudio St. Jude LNH13, 41 niños con linfoma linfoblástico en estadio avanzado fueron tratados con un régimen utilizado para la LLA de células T que incluía quimioterapia intratecal intensiva en lugar de irradiación craneal profiláctica.<sup>80</sup> Con una mediana de seguimiento de 9.3 años, la tasa de supervivencia estimada a cinco años fue del 90%.

En el ensayo COG-A5971, 60 niños con linfoma linfoblástico en estadio I o II (75% de células B) fueron tratados con un régimen similar de LLA de dos años sin radiación craneal profiláctica. Con una mediana de seguimiento de 5,9 años, la supervivencia estimada a los

cinco años fue del 96%. Este mismo ensayo informó que los 12 niños con enfermedad diseminada del SNC en el momento del diagnóstico tenían tasas estimadas de supervivencia libre de eventos, supervivencia general y recaídas de 63, 81 y 25% a los cinco años, respectivamente.<sup>81</sup>

Juntos, estos y otros ensayos demuestran que el tratamiento basado en protocolos para la LLA produce excelentes tasas de supervivencia entre los niños con linfoma linfoblástico. La irradiación craneal profiláctica agrega toxicidad y puede eliminarse para la gran mayoría de los pacientes.

### **9.5 Linfoma anaplásico de células grandes**

Los niños con linfoma anaplásico de células grandes deben inscribirse en un ensayo clínico, siempre que sea posible. La modalidad de tratamiento preferida es la quimioterapia combinada. El papel de la cirugía se limita a la biopsia quirúrgica para establecer el diagnóstico. Rara vez se usa radiación. La afectación del sistema nervioso central es muy rara.

Los pacientes con enfermedad recurrente pueden obtener una remisión prolongada después de la administración de Vinblastina como agente único. Por el contrario, la Vinblastina no parece mejorar los resultados cuando se utiliza en lugar de la vincristina como tratamiento inicial o como tratamiento de mantenimiento y se asocia con un aumento de la toxicidad hematológica<sup>82</sup>. El trasplante autólogo y alogénico de células hematopoyéticas (TCH) también puede producir remisiones prolongadas en pacientes con recaída. Cuando se compara con el TCH alogénico, el TCH autólogo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia<sup>83</sup>. Sin embargo, no está claro si la tasa más baja de recaída con el TCH alogénico se traduce en un beneficio de supervivencia.

Dos terapias dirigidas han demostrado una actividad inicial significativa en el linfoma anaplásico de células grandes recidivante:

- Brentuximab vedotin es una inmunotoxina con un anticuerpo dirigido contra CD30 unido al agente antitubulínico monometil auristatina E. Este medicamento está aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para el tratamiento de adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico después del fracaso de al menos un régimen de quimioterapia con múltiples agentes.<sup>84</sup>
- Crizotinib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina quinasa ALK que ha demostrado actividad en un subconjunto de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los informes de casos y un estudio de fase I han descrito respuestas en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo en recidiva múltiple. Se están realizando más estudios de este agente en el linfoma anaplásico de células grandes ALK positivo.

El uso de estas terapias dirigidas en niños con linfoma anaplásico de células grandes en estadio II-IV recién diagnosticado se está evaluando en un ensayo aleatorizado de fase II del Children's Oncology Group (NCT01979536) que utiliza quimioterapia de infusión de seis meses combinada con Brentuximab vedotin o Crizotinib.<sup>82</sup>

### **9.6 Linfoma de Burkitt**

El pilar del tratamiento del linfoma de Burkitt (BL) es la quimio inmunoterapia. La inclusión rutinaria de radioterapia (RT) o citorreducción quirúrgica no tiene ninguna función en el tratamiento del BL. Alentamos la inscripción en un ensayo clínico, siempre que sea posible.

Las células malignas de BL son exquisitamente sensibles a la quimio inmunoterapia. Aunque el régimen de quimioterapia con múltiples agentes preferido varía según la institución, el rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20) debe incorporarse al régimen. La duración del tratamiento puede variar de seis semanas a ocho meses, según el estadio de la enfermedad. Con este enfoque, los niños con linfoma de Burkitt en estadio temprano completamente resecaado (I o II) tienen una supervivencia sin complicaciones (SSC) a cuatro años estimada del 98% y una supervivencia general (SG) del 99% a cuatro años. Los niños con enfermedad en estadio temprano no resecaado o estadio avanzado (III) que no afecta el SNC o la médula ósea tienen una SSC estimada de cuatro años y una SG > 90%. Los pacientes que se presentan con enfermedad en estadio IV, especialmente aquellos con afectación del SNC, tienen resultados inferiores.

En comparación con la quimioterapia con múltiples agentes sola, la adición de rituximab al mismo régimen de quimioterapia (es decir, quimio inmunoterapia) logra resultados superiores en pacientes con enfermedad en estadio avanzado (es decir, estadio III con lactato deshidrogenasa elevada o estadio IV). Un ensayo internacional asignó aleatoriamente a 328 niños (de 6 meses a 18 años) con LNH de células B maduras de alto grado y riesgo (86% con linfoma de Burkitt) a quimioterapia con múltiples agentes, sin o con rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> en día -2 y día 1 de cada curso de inducción y día 1 de dos cursos de consolidación).<sup>85</sup>

Las reacciones relacionadas con la infusión de rituximab ocurrieron con la primera infusión en el 33 por ciento (4% de grado 3) pero posteriormente en <10% (2% de grado 3). Más niños tratados con rituximab tenían hipogammaglobulinemia (70 versus 47%) y requirieron infusión de inmunoglobulina, y hubo más episodios de neutropenia febril e infecciones de grado  $\geq 4$  en pacientes tratados con rituximab, pero las diferencias no fueron estadísticamente diferentes.

El LB se encuentra a menudo durante la cirugía por síntomas abdominales agudos o durante una amigdalectomía. Si el cirujano puede extirpar el tumor por completo, es apropiado hacerlo, pero de lo contrario, la citorreducción quirúrgica de BL no tiene ningún papel.

Entre los niños con BL, las recaídas ocurren típicamente dentro de los primeros dos años y son clínicamente agresivas. El resultado de los niños con BL en recaída es malo,

generalmente debido a que no logran una segunda remisión. Rituximab más ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) fue eficaz en un pequeño estudio de niños con linfoma de células B maduras recidivante. Tanto el trasplante autólogo como el alogénico de células hematopoyéticas desempeñan un papel en la terapia de rescate para el paciente que tiene una enfermedad sensible a la quimioterapia después de una recaída.<sup>85</sup>

### **9.7 Linfoma difuso de células B grandes**

Los niños con linfoma difuso B de células grandes (LDCBG) deben inscribirse en un ensayo clínico siempre que sea posible. Los niños con LDCBG se tratan con regímenes que se utilizan para el linfoma de Burkitt. Esto difiere del tratamiento del LDCBG en adultos donde los pacientes con LDCBG y los pacientes con linfoma de Burkitt se tratan con diferentes regímenes.<sup>68</sup>

Los adolescentes mayores con LDCBG pueden ser tratados con regímenes pediátricos o con regímenes para adultos. Sin embargo, el régimen estándar para adultos R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) expondría al paciente a dosis más altas de antraciclina que las utilizadas en los protocolos pediátricos de linfoma de Burkitt. En un estudio, los perfiles de expresión génica pudieron distinguir el LDCBG pediátrico del linfoma de Burkitt pediátrico, pero también identificaron diferencias menores entre el LDCBG pediátrico y el LDCBG del adulto. Estos resultados sugieren que los casos pediátricos y adultos tienen distintos mecanismos patogénicos.<sup>86</sup>

*Variantes raras del LNH pediátrico:* como se describió anteriormente, los subtipos más comunes de LNH pediátrico son el linfoma de Burkitt, el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma linfoblástico de células T o B y el linfoma anaplásico de células grandes. Otros subtipos (por ejemplo, Linfoma folicular, linfoma de zona marginal) son menos comunes y representan aproximadamente el 7% de los LNH pediátricos.

El linfoma primario de células B mediastínicas es una neoplasia de células B maduras que se presenta en el mediastino y es morfológica, genética y biológicamente diferente de otras neoplasias de células B maduras observadas en pacientes pediátricos. Es más común en pacientes adolescentes, particularmente mujeres. En adultos, el R-EPOCH (rituximab más etopósido ajustado a la dosis, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona) dio como resultado una supervivencia sin complicaciones estimada a cinco años del 93% y una supervivencia general a cinco años del 97%.<sup>87</sup>

Un análisis retrospectivo de múltiples instituciones de pacientes pediátricos y adultos que recibieron R-EPOCH con dosis ajustada para el linfoma mediastínico primario de células B informó una supervivencia libre de eventos a tres años del 86% y una supervivencia general del 95%. Una exploración por TEP negativa (puntuación de Deauville de 1 a 3) al final de la

terapia se asoció con una mejor supervivencia sin eventos (95 frente a 55% para Deauville 4/5).

El linfoma folicular, el linfoma de la zona marginal y los linfomas periféricos de células T también se presentan en pacientes pediátricos. La terapia a menudo se basa en la literatura sobre tratamientos en adultos. Es de destacar que el linfoma folicular y los linfomas de la zona marginal en pediatría a menudo muestran mejores resultados que sus homólogos adultos.

**Nota:** Los pacientes con compromiso del SNC reciben quimioterapia intratecal de acuerdo con lo establecido en el presente protocolo. Ver tablas: 1 y de la 3 a la 8.

## **10. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES**

El tratamiento en estos pacientes dependerá del pronóstico y estadificación de la enfermedad y sigue un curso ambulatorio, de acuerdo, al tratamiento oncoespecífico seleccionado, solo se realizará ingreso hospitalario, a menos que, presente algún proceso infeccioso. En nuestro país estos pacientes son admitidos en unidades oncológicas ambulatorias conocidas como, “Hospital de Día”, las cuales son destinadas a la administración de terapias ambulatorias. Los criterios para ser admitidos en esta unidad son:

- Diagnóstico de linfoma no-Hodgkin de células grandes, linfocito B o T, de subtipos histológicos anaplásico, inmunoblástico, pleomórfico.
- Estadios I – IV de Murphy (localizado o diseminado) que serán agrupados por riesgo en A, B y C, según apéndice 1c.
- Estadiaje con placa de tórax, TAC tórax, abdomen y pelvis, médula ósea, gammagrafía (opcional).
- Laboratorios: hemograma completo, Na, K, Cl, HCO<sub>3</sub>, Ca, Ácido Úrico, DHL, glucosa, Serología hepatitis A, B, C, CMV, EBV, orina y heces.
- Ecocardiografía
- Estado nutricional será valorado al ingresar
- Pacientes entre las edades de 0 – 18 años
- HIV negativo serán tratados.

## **11. ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIA<sup>93</sup>**

- Radioterapia: un tratamiento adicional importante que se administra junto con la quimioterapia en el tratamiento de algunos tipos de linfoma no Hodgkin.
- Trasplante de células madre: un procedimiento que se usa para algunos tipos de linfoma no Hodgkin.
- Nuevos tipos de tratamiento: aquellos que se están estudiando actualmente en ensayos clínicos.

La quimioterapia se administra en “ciclos”, por lo general con varias semanas entre uno y otro. Los pacientes necesitan recibir una serie de ciclos de tratamiento. El tratamiento puede durar de 6 a 10 meses.

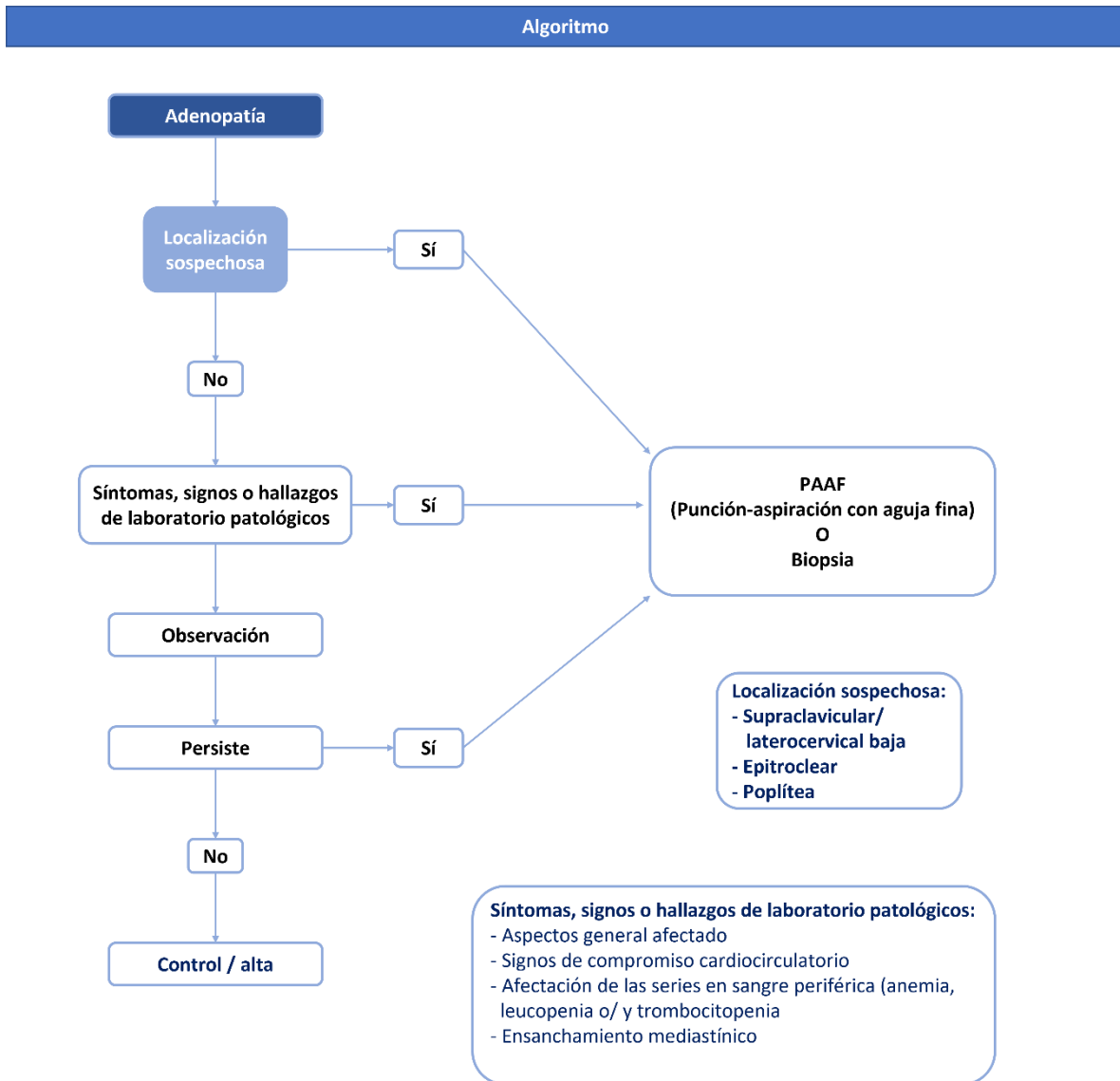
El tratamiento con dosis altas de quimioterapia también puede destruir las células normales que producen sangre en la médula. La quimioterapia puede causar conteos muy bajos de glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas. Puede ser necesario recibir una transfusión de glóbulos rojos o tomar fármacos llamados **factores de crecimiento de células sanguíneas** hasta que desaparezcan los efectos secundarios de la quimioterapia.

## **12. CRITERIOS DE EGRESO**

- Todos los pacientes con Diagnóstico de Linfoma No Hodgkin niño (a), adolescente a los que los médicos hematólogos consideran que ya no hay respuesta a ninguna opción de terapia.
- Pacientes que hacen respuesta completa.

## 13. ALGORITMOS

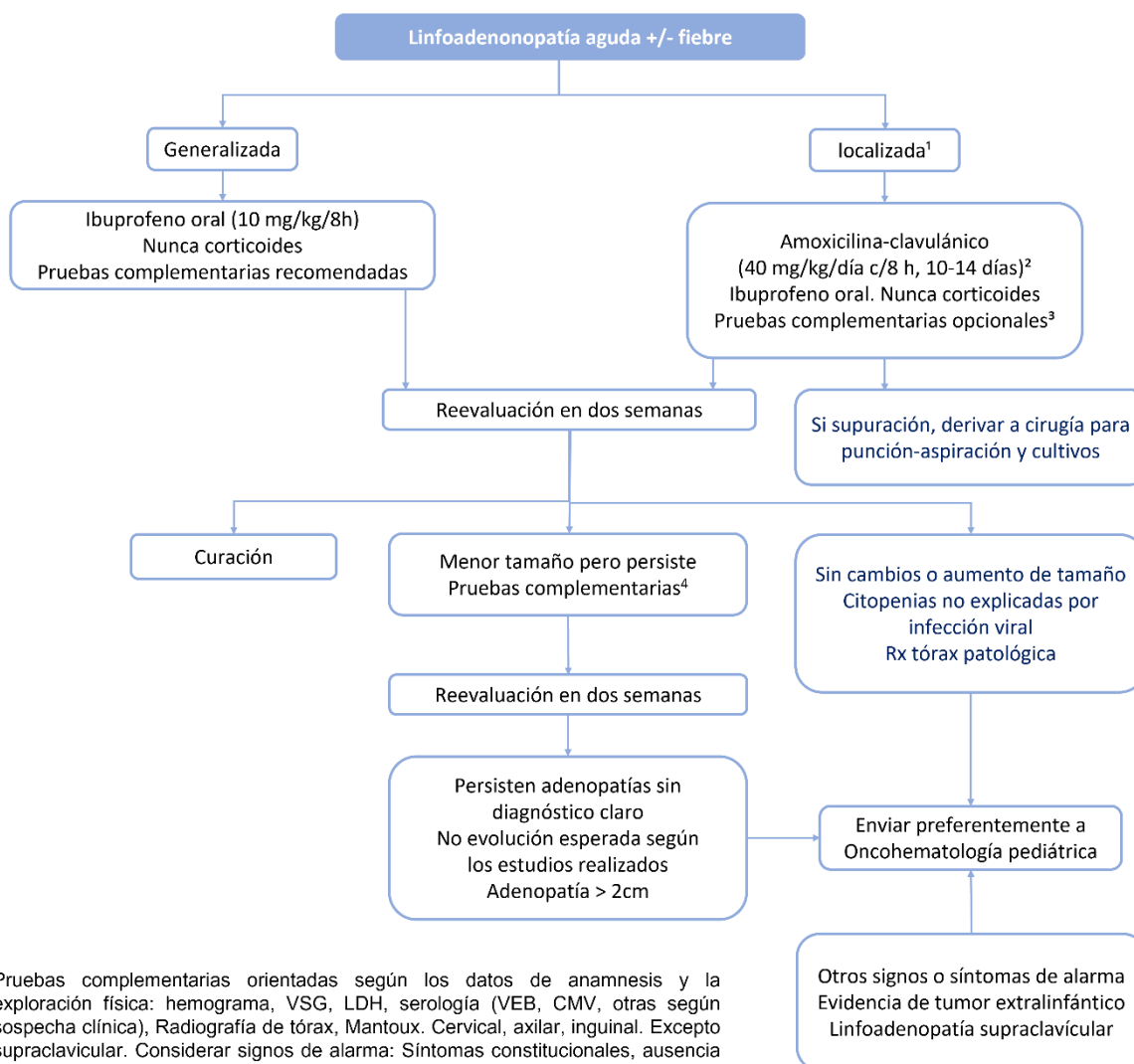
### 13.1 Proceso diagnóstico al estudiar adenomegalia/adenopatía



**Fuente:** Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin Pediatría integral. Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.<sup>94</sup>

## 13.2 Algoritmo de Manejo del paciente pediátrico con linfadenopatía en atención primaria

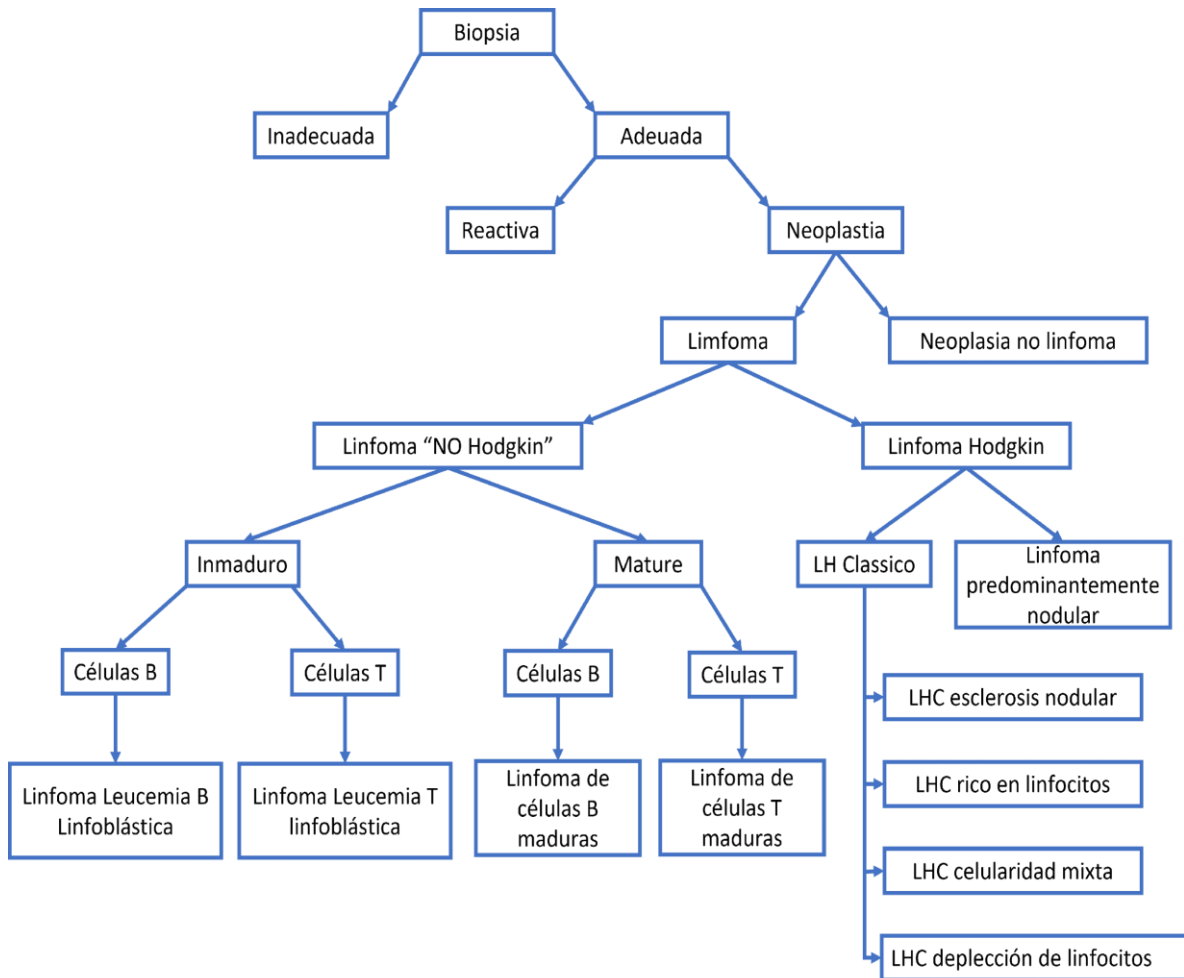
Algoritmo 1. Manejo del paciente pediátrico con linfadenopatías en Atención Primaria



Pruebas complementarias orientadas según los datos de anamnesis y la exploración física: hemograma, VSG, LDH, serología (VEB, CMV, otras según sospecha clínica), Radiografía de tórax, Mantoux. Cervical, axilar, inguinal. Excepto supraclavicular. Considerar signos de alarma: Síntomas constitucionales, ausencia de clínica de infección respiratoria alta. Realizar de entrada si el tamaño  $\geq 2$  cm y ausencia de signos de infección. Valorar Bartonella Hensel. En adenopatías axilares. Si no se hicieron previamente o según sospecha clínica.

**Fuente:** Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin Pediatría integral. Revista Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria.<sup>94</sup>

### 13.3 Algoritmo evaluación de Adenomegalia, Linfoma No Hodgkin, Linfoma Hodgkin, Linfoma Hodgkin Clásico



**Fuente:** Knopf K. Improving cancer care through modern portfolio theory. J Community Support Oncol<sup>95,96</sup>

## 14. INDICADORES

<b>Proceso de atención</b>	<b>Indicador</b>
<b>Diagnóstico</b>	Número de pacientes a los que se les realizó diagnóstico y estadiaje de LNH bajo los criterios establecidos en el presente protocolo.
<b>Tratamiento</b>	Número de pacientes que se les realizó tratamiento de acuerdo a las recomendaciones establecidas en el presente protocolo que tuvo algún efecto adverso.

## 15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol (United States)*. 2016;2016(1):589-597. doi:10.1182/asheducation-2016.1.589
2. Termuhlen A, Gross TG. Overview of non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents - UpToDate. UpToDate. Published 2021. Accessed August 17, 2021. [https://www.uptodate.com/contents/overview-of-non-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=non\\_hodgkin\\_lymphoma\\_in\\_children\\_and\\_adolescents&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/overview-of-non-hodgkin-lymphoma-in-children-and-adolescents?search=non_hodgkin_lymphoma_in_children_and_adolescents&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
3. Fantl D, Milovic V, Shanley C, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. (Guia\_SAH\_2023). [Internet]. 2023; SAH.org.ar. pgs. 897. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.sah.org.ar/guias\\_hematolo\\_2023.asp](https://www.sah.org.ar/guias_hematolo_2023.asp)
4. Cairo MS, Beishuizen A. Childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma: current perspectives. *Br J Haematol*. 2019;185(6):1021-1042. doi:10.1111/bjh.15764
5. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006;107(1):265-276. doi:10.1182/blood-2005-06-2508
6. Crump C, Sundquist K, Sieh W, Winkleby MA, Sundquist J. Perinatal and family risk factors for non-hodgkin lymphoma in early life: A swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(12):923-930. doi:10.1093/jnci/djs225
7. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 7e | Oncology | Health Library. Accessed July 13, 2021. [https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1583; Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. \*Cancer Treat Rev\*. 2010;36\(4\):277-285. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003](https://oncology.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=1583; Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010;36(4):277-285. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003)
8. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age ( $\geq 15$  years), are associated with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-

- cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of the FAB LM. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):387-393. doi:10.1200/JCO.2010.33.3369
9. Emmanuel B, Anderson WF. Non-hodgkin lymphoma in early life. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(12):888-889. doi:10.1093/jnci/djs252
  10. Salzburg J, Burkhardt B, Zimmermann M, et al. Prevalence, clinical pattern, and outcome of CNS involvement in childhood and adolescent non-Hodgkin's lymphoma differ by non-Hodgkin's lymphoma subtype: A Berlin-Frankfurt-Münster group report. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3915-3922. doi:10.1200/JCO.2007.11.0700
  11. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al. Outcomes for children and adolescents with cancer: Challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol.* 2010;28(15):2625-2634. doi:10.1200/JCO.2009.27.0421
  12. Ries L, Smith M, Gurney J, et al. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents - Pediatric Monograph - SEER Publications 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. Published 1999. Accessed August 17, 2021. <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/>
  13. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1238-1248. doi:10.1056/nejm199605093341906
  14. Borowitz et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.*; 2008.
  15. Agriello E, Belli C, Cazap N, & cols. Sociedad Argentina de Hematología. Leucemias agudas; 2023. SAH.org.ar. pgs. 70. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: [https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Leucemias\\_agudas-Guia\\_2023-Libro.pdf](https://sah.org.ar/docs/guias/2023/Leucemias_agudas-Guia_2023-Libro.pdf)
  16. Heiberg E, Wolverson M, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *Am J Roentgenol AJR.* 1982;138(3):491-494. doi:10.2214/AJR.138.3.491
  17. Cairo MS, Sposto R, Gerrard M, et al. Advanced stage, increased lactate dehydrogenase, and primary site, but not adolescent age ( $\geq 15$  years), are associated

with an increased risk of treatment failure in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of the FAB LM. *J Clin Oncol*. 2012;30(4):387-393. doi:10.1200/JCO.2010.33.3369

18. Abbas A, Almaghraby H. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: Advances in pathology, diagnosis, and treatment strategies. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2020;41(4):492-509. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_135\_20
19. Robertson VL, Anderson CS, Keller FG, et al. Role of FDG-PET in the definition of involved-field radiation therapy and management for pediatric Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(2):324-332. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.002
20. Sioka C. The utility of FDG PET in diagnosis and follow-up of lymphoma in childhood. *Eur J Pediatr*. 2013;172(6):733-738. doi:10.1007/s00431-013-1993-8
21. Instituto Nacional del Cáncer. Tratamiento del linfoma de Hodgkin en adultos (PDQ®)–Versión para pacientes. Instituto Nacional del Cáncer. Published 2021. Accessed August 5, 2021. <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/paciente/tratamiento-hodgkin-adultos-pdq>
22. Juweid ME, Stroobants S, Hoekstra OS, et al. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphoma: Consensus of the imaging subcommittee of international harmonization project in lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):571-578. doi:10.1200/JCO.2006.08.2305
23. Ehrhardt MJ, Hochberg J, Robison LL. Sixth International Symposium on Childhood, Adolescent and Young Adult Non-Hodgkin Lymphoma Wednesday, September 26, 2018 Pre-Congress Workshop – Childhood and Adolescent NHL Wellness and Survivorship Invited Oral Presentations. 1: Childhood and adolescent. *Br J Haematol*. 2018;182(1):5-109. doi:10.1111/bjh.15536
24. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): An epidemiological study. *Lancet*. 2004;364(9451):2097-2105. doi:10.1016/S0140-6736(04)17550-8

25. Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, et al. Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. *Cancer*. 2017;123(23):4663-4671. doi:10.1002/cncr.30923
26. Attarbaschi A, Carraro E, Abla O, et al. Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: Spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica*. 2016;101(12):1581-1591. doi:10.3324/haematol.2016.147116
27. Landmann E, Oschlies I, Zimmermann M, et al. Secondary non-Hodgkin lymphoma (NHL) in children and adolescents after childhood cancer other than NHL. *Br J Haematol*. 2008;143(3):387-394. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07356.x
28. B, Falini FM. Bcl-6 protein expression in normal and neoplastic lymphoid tissues - PubMed. *Annals of Oncology*. Published 1997. Accessed August 17, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9209651/>
29. Paepe P De, Achten R, Verhoef G, et al. Large Cleaved and Immunoblastic Lymphoma May Represent Two Distinct Clinicopathologic Entities Within the Group of Diffuse Large B-Cell Lymphomas. <https://doi.org/10.1200/JCO200515503>. 2016;23(28):7060-7068. doi:10.1200/JCO.2005.15.503
30. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;90:244-251. Accessed August 17, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9207459/>
31. Hu S, Xu-Monette ZY, Balasubramanyam A, et al. CD30 expression defines a novel subgroup of diffuse large B-cell lymphoma with favorable prognosis and distinct gene expression signature: a report from the International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program Study. *Blood*. 2013;121(14):2715-2724. doi:10.1182/BLOOD-2012-10-461848
32. Slack GW, Steidl C, Sehn LH, Gascoyne RD. CD30 expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study from British Columbia. *Br J Haematol*. 2014;167(5):608-617. doi:10.1111/BJH.13085

33. Colomo L, López-Guillermo A, Perales M, et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003;101(1):78-84. doi:10.1182/blood-2002-04-1286
34. De Leval L, Ferry JA, Falini B, Shipp M, Harris NL. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma: Evidence for derivation from germinal center B cells? *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1277-1282. doi:10.1097/00000478-200110000-00008
35. Skinnider BF, Horsman DE, Dupuis B, Gascoyne RD. Bcl-6 and bcl-2 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma and follicular lymphoma: Correlation with 3q27 and 18q21 chromosomal abnormalities. *Hum Pathol*. 1999;30(7):803-808. doi:10.1016/S0046-8177(99)90141-7
36. Sanchez E, Chacon I, Plaza MM, et al. Clinical outcome in diffuse large B-cell lymphoma is dependent on the relationship between different cell-cycle regulator proteins. *J Clin Oncol*. 1998;16(5):1931-1939. doi:10.1200/JCO.1998.16.5.1931
37. Kramer MH, Hermans J, Parker J, et al. Clinical significance of bcl2 and p53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: A population-based study. *J Clin Oncol*. 1996;14(7):2131-2138. doi:10.1200/JCO.1996.14.7.2131
38. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5 + diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic study of 109 patients. *Blood*. 2002;99(3):815-821. doi:10.1182/blood.V99.3.815
39. Katzenberger T, Lohr A, Schwarz S, et al. Genetic analysis of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphomas suggests an origin from a somatically mutated CD5+ progenitor B cell. *Blood*. 2003;101(2):699-702. doi:10.1182/blood-2002-06-1726
40. Doggett RS, Wood GS, Horning S, et al. The immunologic characterization of 95 nodal and extranodal diffuse large cell lymphomas in 89 patients. *Am J Pathol*. 1984;115(2):245. Accessed August 17, 2021. [/pmc/articles/PMC1900485/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1900485/)

41. Stein H, Lennert K, Feller AC, Mason DY. Immunohistological Analysis of Human Lymphoma: Correlation of Histological and Immunological Categories. *Adv Cancer Res.* 1984;42(C):67-147. doi:10.1016/S0065-230X(08)60456-X
42. Klein U, Goossens T, Fischer M, et al. Somatic hypermutation in normal and transformed human B cells. *Immunol Rev.* 1998;162:261-280. doi:10.1111/j.1600-065X.1998.tb01447.x
43. Benharroch D, Meguerian-Bedoyan Z, Lamant L, et al. ALK-positive lymphoma: A single disease with a broad spectrum of morphology. *Blood.* 1998;91(6):2076-2084. doi:10.1182/blood.v91.6.2076
44. Kinney MC, Collins RD, Greer JP, Whitlock JA, Sioutos N, Kadin ME. A small-cell-predominant variant of primary Ki-1 (CD30)+ T-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 1993;17(9):859-868. doi:10.1097/00000478-199309000-00001
45. PILERI S, FALINI B, DELSOL G, et al. Lymphohistiocytic T-cell lymphoma (anaplastic large cell lymphoma CD30+/Ki-1 + with a high content of reactive histiocytes). *Histopathology.* 1990;16(4):383-391. doi:10.1111/j.1365-2559.1990.tb01143.x
46. Chan JKC, Ng CS, Hui PK, et al. Anaplastic large cell Ki-1 lymphoma. Delineation of two morphological types. *Histopathology.* 1989;15(1):11-34. doi:10.1111/j.1365-2559.1989.tb03038.x
47. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, Piva R, Inghirami G. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(1):11-23. doi:10.1038/nrc2291
48. Stein H, Mason DY, Gerdes J, et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: Evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood.* 1985;66(4):848-858. doi:10.1182/blood.v66.4.848.bloodjournal664848
49. Feldman AL, Law ME, Inwards DJ, Dogan A, McClure RF, MacOn WR. PAX5-positive T-cell anaplastic large cell lymphomas associated with extra copies of the

PAX5 gene locus. *Mod Pathol.* 2010;23(4):593-602. doi:10.1038/modpathol.2010.4

50. Quintanilla-Martinez L, Pittaluga S, Miething C, et al. NPM-ALK-dependent expression of the transcription factor CCAAT/enhancer binding protein  $\beta$  in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Blood.* 2006;108(6):2029-2036. doi:10.1182/blood-2005-10-014258
51. Schwarting R, Gerdes J, Dürkop H, Falini B, Pileri S, Stein H. BER-H2: a new anti-Ki-1 (CD30) monoclonal antibody directed at a formol-resistant epitope. *Blood.* 1989;74(5):1678-1689. Accessed August 17, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2477085/>
52. Fischer P, Nacheva E, Mason DY, et al. A Ki-1 (CD30)-positive human cell line (Karpas 299) established from a high-grade non-Hodgkin's lymphoma, showing a 2;5 translocation and rearrangement of the T-cell receptor beta-chain gene. *Blood.* 1998;72(1):234-240. Accessed August 17, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3260522/>
53. Vose JM, Neumann M, Harris ME. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: Pathology findings and clinical outcomes international T-cell lymphoma project. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4124-4130. doi:10.1200/JCO.2008.16.4558
54. Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: Report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project. *Blood.* 2008;111(12):5496-5504. doi:10.1182/blood-2008-01-134270
55. Seidemann K, Tiemann M, Lauterbach I, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma with sclerosis in pediatric and adolescent patients: Treatment and results from three therapeutic studies of the Berlin-Frankfurt-Münster Group. *J Clin Oncol.* 2003;21(9):1782-1789. doi:10.1200/JCO.2003.08.151
56. Burkhardt B, Zimmermann M, Oschlies I, et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol.* 2005;131(1):39-49. doi:10.1111/J.1365-

57. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica*. 2011;96(2):262-268. doi:10.3324/haematol.2010.030809
58. Mottok A, Hung SS, Chavez EA, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(10):802-813. doi:10.1182/blood.2019001126
59. Rosenwald A, Wright G, Leroy K, et al. Molecular diagnosis of primary mediastinal B cell lymphoma identifies a clinically favorable subgroup of diffuse large B cell lymphoma related to Hodgkin lymphoma. *J Exp Med*. 2003;198(6):851-862. doi:10.1084/jem.20031074
60. Green MR, Monti S, Rodig SJ, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2010;116(17):3268-3277. doi:10.1182/blood-2010-05-282780
61. Twa DDW, Chan FC, Ben-Neriah S, et al. Genomic rearrangements involving programmed death ligands are recurrent in primary mediastinal large B-cell lymphoma - PubMed. *Blood*. 2014;123(13):2062-2065. doi:10.1182/blood-2013-10-535443
62. Chong LC, Twa DD, Mottok A, et al. Comprehensive characterization of programmed death ligand structural rearrangements in B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2016;128(9):1206-1213. doi:10.1182/BLOOD-2015-11-683003
63. Chapuy B, Stewart C, Dunford AJ, et al. Genomic analyses of PMBL reveal new drivers and mechanisms of sensitivity to PD-1 blockade. *Blood*. 2019;134(26):2369-2382. doi:10.1182/blood.2019002067
64. Mottok A, Hung SS, Chavez EA, et al. Integrative genomic analysis identifies key pathogenic mechanisms in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood*. 2019;134(10):802-813. doi:10.1182/blood.2019001126

65. Mottok A, Woolcock B, Chan FC, et al. Genomic Alterations in CIITA Are Frequent in Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma and Are Associated with Diminished MHC Class II Expression. *Cell Rep.* 2015;13(7):1418-1431. doi:10.1016/j.celrep.2015.10.008
66. Vigano E, Gunawardana J, Mottok A, et al. Somatic IL4R mutations in primary mediastinal large B-cell lymphoma lead to constitutive JAK-STAT signaling activation. *Blood.* 2018;131(18):2036-2046. doi:10.1182/blood-2017-09-808907
67. Bea S, Zettl A, Wright G, et al. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood.* 2005;106(9):3183-3190. doi:10.1182/blood-2005-04-1399
68. Oschlies I, Burkhardt B, Salaverria I, et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica.* 2011;96(2):262-268. doi:10.3324/haematol.2010.030809
69. Melzner I, Bucur AJ, Brüderlein S, et al. Biallelic mutation SOCS-1 impairs JAK2 degradation and sustains phospho-JAK2 action in the MedB-1 mediastinal lymphoma line. *Blood.* 2005;105(6):2535-2542. doi:10.1182/blood-2004-09-3701
70. Mestre C, Rubio-Moscardo F, Rosenwald A, et al. Homozygous deletion of SOCS1 in primary mediastinal B-cell lymphoma detected by CGH to BAC microarrays. *Leuk* 2005 196. 2005;19(6):1082-1084. doi:10.1038/sj.leu.2403741
71. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program;* [Internet]. 2016(1):589-97. [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913533/>
72. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al. 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.* 1994;12(5):899-908. doi:10.1200/JCO.1994.12.5.899

73. Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, et al. Non-Hodgkin's lymphomas of childhood and adolescence: Results of a treatment stratified for biologic subtypes and stage - A report of the Berlin-Frankfurt-Münster group. *J Clin Oncol*. 1995;13(2):359-372. doi:10.1200/JCO.1995.13.2.359
74. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Favorable outcome of B-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group - PubMed. *Blood*. 1992;80(10):2471-2478. Accessed July 13, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1421370/>
75. Hann I, Vora A, Harrison G, et al. Determinants of outcome after intensified therapy of childhood lymphoblastic leukaemia: Results from Medical Research Council United Kingdom acute lymphoblastic leukaemia XI protocol. *Br J Haematol*. 2001;113(1):103-114. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.02668.x
76. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: A combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2007;109(3):926-935. doi:10.1182/blood-2006-01-024729
77. Hunger SP et al. Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(6):957-963. doi:10.1002/pbc.24420.Children
78. Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Historical trends in the use of radiation therapy for pediatric cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(3):1-11. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.10.007
79. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: A BFM Group report. *Blood*. 2000;95(2):416-421. doi:10.1182/blood.V95.2.416
80. Sandlund JT, Pui CH, Zhou Y, et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: Results of St Jude NHL13 study. *Leukemia*. 2009;23(6):1127-1130. doi:10.1038/leu.2008.400

81. Termuhlen AM, Smith LM, Perkins SL, et al. Disseminated lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: Results of the COG A5971 trial: A report from the Children's Oncology Group. *Br J Haematol.* 2013;162(6):792-801. doi:10.1111/bjh.12460
82. Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: Results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(25):3987-3993. doi:10.1200/JCO.2010.28.5999
83. Gross TG, Hale GA, He W, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Refractory or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(2):223-230. doi:10.1016/j.bbmt.2009.09.021
84. Okeley NM, Miyamoto JB, Zhang X, et al. Intracellular activation of SGN-35, a potent anti-CD30 antibody-drug conjugate. *Clin Cancer Res.* 2010;16(3):888-897. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2069
85. Cairo MS, Gerrard M, Sposto R, et al. Results of a randomized international study of high-risk central nervous system B non-Hodgkin lymphoma and B acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents. *Blood.* 2007;109(7):2736-2743. doi:10.1182/blood-2006-07-036665
86. Reiter A, Klapper W. Recent advances in the understanding and management of diffuse large B-cell lymphoma in children. *Br J Haematol.* 2008;142(3):329-347. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.06988.x
87. Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, et al. Outcomes of adults and children with primary mediastinal B-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH-R. *Br J Haematol.* 2017;179(5):739-747. doi:10.1111/bjh.14951
88. American Cancer Society. Tasas de supervivencia para el linfoma no Hodgkin en niños / Cáncer Infantil Linfoma No de Hodgkin. [Internet]. USA. [Actualizado agosto 2017: citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/linfoma-no-hodgkin-en-ninos/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/tasas-de-supervivencia.html>

89. De J. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento linfoma no Hodgkin en niños, niñas y adolescentes Actualización Parcial [Internet]. Gobernador.co. [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/gpc-deteccion-oportuna-linfoma-no-hodgkin-ninos-ninas-adolescentes-2022 .pdf](https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/gpc-deteccion-oportuna-linfoma-no-hodgkin-ninos-ninas-adolescentes-2022.pdf)
90. Caicedo K. Enfermedades En Niños. Pediatría [Internet]. vsip.info. 2020 [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://vsip.info/pediatrica-katerine-pdf-free.html>
91. Recursos sobre el cáncer de OncoLink, tratamiento, investigación, afrontamiento, ensayos clínicos, prevención. Características genómicas de los cánceres infantiles (Profesionales de la salud) [Internet]. Oncolink.org. [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://es.oncolink.org/profesionales-de-la-salud/nci/pqid-cdr0000 784901>
92. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M. Linfomas no Hodgkin de estirpe B [Internet]. Medigraphic.com. [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2018/re184d.pdf>
93. Guía sobre el linfoma - Información para pacientes y cuidadores. La guía sobre el linfoma [Internet]. LLS.org. pgs:1-48; [citado el 18 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_lymphomaguide.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_lymphomaguide.pdf)
94. Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin Pediatría integral. Rev Oficial de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. [Internet] 2016; [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/linfomas-de-hodgkin-y-no-hodgkin/>
95. Demystifying the diagnosis and classification of lymphoma: a guide to the hematopathologist's galaxy [Internet]. Mdedge.com. Frontline Medical Communications Inc.; 2017 [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.mdedge.com/hematology-oncology/article/135934/lymphoma-plasma-cell-disorders/demystifying-diagnosis-and>

96. Knopf K. Improving cancer care through modern portfolio theory. J Community Support Oncol [Internet]. 2017; 15(3):e125–6; [citado el 10 de abril de 2024]. Disponible en: [https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/jcso/pdfs/jcso\\_2017\\_1\\_jan-feb\\_43\\_bagg.pdf](https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/jcso/pdfs/jcso_2017_1_jan-feb_43_bagg.pdf)
97. Olmos R, & cols. RR. Aspectos prácticos de la utilización de quimioterapia intratecal. Scielo/Farm Hosp. España; 2017. [internet]; 41(1) pgs. 105-129. [citado agosto 2024]. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1130-63432017000100105&script=sciarttext&tIng=es#B54>



Av. Héctor Homero Hernández V., Esq. Av. Tiradentes,  
Ensanche La Fe, Santo Domingo, D.N. C.P.10514  
Teléfono: (809) 541-3121  
[www.msp.gob.do](http://www.msp.gob.do)  
RNC. 401-00739-8

SANTO DOMINGO REPÚBLICA DOMINICANA