

SOBREVIDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN EN HOSPITAL ESCUELA, TEGUCIGALPA HONDURAS DEL 2010-2019.

Clarissa Lizeth Aguilar Molina¹, Francisco José Mayorga Marín(tutor)¹

¹Centro de Investigaciones y Estudios de la Salud, CIES UNAN Managua

RESUMEN

El linfoma de Hodgkin (LH) es uno de los tipos de cáncer infantil con mayores porcentajes de cura, actualmente superando el 90%, a base de quimioterapia (QT) sola o combinada con Radioterapia (RT). El presente estudio tuvo el objetivo de determinar la sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin en el Hospital Escuela en Tegucigalpa, Honduras del 2010- 2019. Se incluyeron 120 pacientes oncológicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, registrados en la CE de hematología pediátrica del Hospital Escuela, en el período del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019. A través de una ficha de recolección se obtuvieron: Características sociodemográficas, forma de presentación clínica al diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento al que fueron sometidos los pacientes y finalmente la condición actual al momento del seguimiento. El 45% de los pacientes se encuentran entre los 11 a 15 años de edad, el 75% del género masculino, procedentes el 28% de Francisco Morazán. Un 35% de los pacientes se presentó en estadio III, con síntomas B el 48%, y el subtipo histológico celularidad mixta 39%. Los estadios avanzados fueron sometidos al esquema de tratamiento OEPA, siendo la estratificación de alto riesgo para el 47% de los pacientes. La sobrevida fue del 94% a 5 años, de seguimiento, y se vió afectada en los casos de estadio III y IV, y presencia de síntomas B. El Linfoma de Hodgkin representa una de las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, de acuerdo a la estratificación de riesgo y con los esquemas de tratamiento actuales se obtienen excelentes resultados, sin embargo aún es necesario la detección oportuna, y conocer los efectos tardíos asociados a la quimioterapia en el grupo de sobrevivientes.

Palabras clave. sobrevida, pacientes pediátricos, Linfoma Hodgkin, Honduras

INTRODUCCIÓN

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil, en la que en las últimas décadas la terapia ajustada al riesgo, ofrece mayor sobrevida y menos efectos adversos. La forma clínica de presentación, el estadio, subtipo histológico son determinantes para la estadificación, y selección del protocolo de tratamiento.

Gómez-Almager y cols. (2019) en su revisión acerca de Tratamiento del linfoma de Hodgkin clásico en niños y adolescentes, demostraba que la quimioterapia adaptada al riesgo, con esquemas ABVD y OEPA son regímenes de tratamiento aceptables con tasas de EFS (Sobrevida libre de eventos) que van del 89 al 100% y las tasas de supervivencia global (OS) del 97 a 100%.

En Honduras se reportaron aproximadamente 311 casos de Linfoma de Hodgkin (LH), del 2000 al 2013, representando la segunda neoplasia más frecuente sólo por debajo de la leucemia aguda linfoblástica. La mayor parte de los casos de Cáncer infantil se encuentran en los países de bajos y medianos recursos, donde se reportan amplias diferencias en cuanto a sobrevida en comparación con los países desarrollados, esto debido a la inequidad y distribución de los recursos. Sólo se dispone de datos limitados de los niños con Linfoma de Hodgkin (LH) en los países en desarrollo, y no hay ninguno disponible en el seguimiento a largo plazo en nuestro país.

Este estudio se realizó en el Hospital Escuela de Tegucigalpa, Honduras, con el propósito de describir las características clínicas y demográficas, así como la sobrevida obtenidos a través de los protocolos de QT a los que fueron sometidos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin (LH) en el período comprendido del 01 de enero del 2010 al 01 enero del 2019. Este escenario obliga a mirar más allá, dando a conocer: el impacto real del tratamiento ya que la revisión de series internacionales demuestra sobrevida de hasta del 85%, con esquemas de tratamiento bien tolerados y accesibles; creando un desafío para disminuir el costo de curación, ya que las estrategias en el futuro implican optimizar la terapia para curar con menos toxicidad, y tomar acciones en una de las principales determinantes de la sobrevida que es la detección precoz y la referencia oportuna.

MATERIAL Y MÉTODO

Este estudio incluyó a todos los pacientes de 0 a 18 años, con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que acudieron a la CE de hemato-oncología pediátrica del Hospital escuela, en el período del 01 de enero del 2010 al 01 de Enero del 2019. El tipo de estudio fue Longitudinal de una sola cohorte, a través de la revisión de los expedientes clínicos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin registrados en la CE de hemato-oncología pediátrica, para lo cual se elaboró una fcha de recolección de datos, que identificaba las variables sociodemográficas: Edad, Género, Procedencia, Y donde se precisaron las **características clínicas de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin.:** Fecha de diagnóstico, Estadio al Diagnóstico, Subtipo histológicos, presencia o no de Síntomas B, así como el Esquema de tratamiento al que fueron sometidos, y el status durante el seguimiento.. Para el procesamiento de datos se utilizó el programa Word, Excel y SPSS v24 para poder realizar todos los estadísticos descriptivos para las variables sociodemográficas, clínicas y de laboratorio. Así como también se realizaron las curvas de supervivencia mediante la técnica de Kaplan Meier. Se estimó con la medida de fuerza de asociación de Hazard Ratio (HR) con un nivel de significancia del 90% y se utilizó el intervalo de confianza del 95%.

La información fue manejada confidencialmente y sólo para efecto del estudio. Se obtuvo autorización para la realización de este estudio por parte del comité de ética de la institución.

RESULTADOS

En relación a la edad se observó que 55 (45%) se encuentran en el rango de edad de 11 a 15 años, seguidos de 38 (31%) entre los 6 a 10 años, y un 20 (16%) son menores de 5 años y que 90 (75%) son niños, y 30 (25%) son niñas. Con una relación 3:1, H:M.

De acuerdo al departamento de procedencia de los pacientes, se observa que 33 (28%) habitan en Francisco Morazán, 13 (11%) Olancho, 8 (7%) Choluteca, y Comayagua 6 (5%).

Con respecto al estadio clínico de presentación al diagnóstico se observa que 42 (35%) pertenece al Estadio III, 37 (31%) estadio II, 29 pacientes (24%) se encontraba en Estadio I, y 12 (10%) estadio

IV. El subtipo histológico observado incluye: 47 (39%) celularidad mixta, 24 (20%) esclerosis nodular, 21 (18%) no fue especificado, 19 (16%) predominio linfocitario, 9 (7%) depleción linfocitaria

Al diagnóstico 58 pacientes (48%) se presentaron con síntomas “B”, en contraste con 62 (52%) que no los tuvieron. La estratificación de riesgo incluyó en alto riesgo: 57 (48%) de los pacientes, 37 (31%) en riesgo intermedio, y 26 (22%) en Bajo riesgo. Gráfico 1.

En cuanto al esquema de tratamiento al cual fueron sometidos los pacientes, 66 (55%) recibió ABVD, y 54 (45%) OEPA. En la curva de Kaplan-Meier se observa que en el tiempo mediano de 5 años (60 meses) hubo una supervivencia de 94%, lo que corresponde a 113 pacientes. Gráfico 2.

Y según estratificación el estadio I tuvo más probabilidades de éxito con un 95% (114) de los pacientes que sobrevivieron, seguido de los estadios II, III y IV que fue de 90% de supervivencia, lo que corresponde a 108 pacientes. Gráfico 3.

El subtipo histológico Celularidad mixta con 100% de sobrevida a los 5 años, se observó además en la mayoría de los casos estudiados, esto de acuerdo a los casos que quedaron dentro de la cohorte. Por otro lado, la presencia de síntomas B, mostró una sobrevida de 90%.

DISCUSIÓN

En relación a los datos demográficos se observa que el grupo de edad entre los 11 a los 15 años es el más afectado (45%), lo cual coincide la presentación bimodal de la enfermedad, afectando en su mayoría a los adolescentes jóvenes. Con una relación 3:1, H:M, similar a otros estudios en la región centroamericana descritos por Castellanos y cols (2000), en donde el género masculino fue el más afectado (78%).

Los pacientes que reciben la Consulta externa de hemato-oncología en su mayoría proceden de los departamentos ubicados en el centro del país, como: Francisco Morazán y Comayagua (14.9%), Olancho (13.5%), como lo demuestra Peña y cols. (2007). Siendo éstos los lugares más cercanos y

de afluencia al Hospital, por ser el centro de referencia nacional a dónde son enviados los pacientes, para abordaje diagnóstico y tratamiento.

Con respecto al estadio clínico de presentación al diagnóstico se observa que 42 (35%) pertenece al Estadio III, 37 (31%) estadio II, 29 pacientes (24%) se encontraba en Estadio I, y 12 (10%) estadio IV. Esto concuerda con lo señalado por Castellanos y cols. en un estudio realizado en los centros de AHOPCA (Asociación de Hemato-Oncología de Centro América), donde prevalecían los estadio II y III, al momento del diagnóstico.

El subtipo histológico observado incluye: 47 pacientes (39%) celularidad mixta, 24 (20%) esclerosis nodular, 21 (18%) no fue especificado, 19 (16%) predominio linfocitario, 9 (7%) depleción linfocitaria. De igual manera Poonam (2016), y Castellanos (2014) demostraban que el subtipo celularidad mixta representa un 20%, y 40% respectivamente, manteniéndose en primer lugar. Siendo este subtipo más frecuente para los pacientes más pequeños, y sobretodo relacionado al EBV.

Hessissen y cols. (2013) encontraron que 53% de los pacientes se presentaba con síntomas B al diagnóstico, constituidos por fiebre 38.3C, sin causa aparente, pérdida de peso mayor a 10% en 3 a 6 meses, y sudoración profusa, producto de la liberación de citocinas inflamatorias, que componen la fisiopatología de la enfermedad. En este estudio se observó que 58 (48%) pacientes se presentaron con síntomas "B" al diagnóstico.

Mauz-Körholz y cols. (2015) exponen los esquemas de tratamiento para pacientes con LH de alto riesgo, y para el esquema OEPA fueron incluidos más de 2100 pacientes de diferentes países europeos. En reportes locales Castellanos (2014) muestra la adaptación de este esquema para la región centroamericana y su uso en pacientes de estadios avanzados, como en esta revisión donde 66 pacientes (55%) recibió ABVD, y 54 (45%) OEPA. Esto demuestra que para diferentes regiones del mundo, el esquema es bien tolerado y los resultados son favorables, aún para pacientes de alto riesgo.

De acuerdo a estudios previos realizados en otras regiones de bajos y medianos ingresos, Hessissen y cols. (2013) hasta el 86% de los pacientes se estratificaron en riesgo alto. Para Centro América, Castellanos y cols. (2014) situaron a un 54% de los casos con alto riesgo, por su forma de presentación clínica de acuerdo al estadio, enfermedad de Bulky y síntomas B. Para Honduras hemos encontrado en alto riesgo 57 (48%) de los pacientes, 37 (31%) en riesgo intermedio, y 26 (22%) en Bajo riesgo.

Demostrando de esta manera, que el impacto que tiene la detección oportuna, en el manejo del paciente con cáncer pediátrico; las demoras en reconocer los síntomas, las referencias tardías por parte de los médicos de primer contacto, y falencias en los sistema de salud, de los países de bajos ingresos, sigue representado un reto para llevar a cabo la identificación de la enfermedad en estadíos más tempranos.

La gráfica 1. muestra una función de Supervivencia de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgking, en donde la supervivencia acumulada de 1, representa el 100% de los pacientes con vida que ingresaron a la cohorte construida. Analizando la curva de Kaplan-Meier se observa que en el tiempo mediano de 5 años (60 meses) hubo una supervivencia de 94%, lo que corresponde a 113 pacientes.

Reportes de la región demuestran sobrevida libre de eventos por arriba del 74%, Castellanos y cols. 2014, y en algunos grupos cooperativos, se demuestran las sobrevidas por arriba del 90% para el LH. Con esto se refleja que los esquemas de tratamiento adaptados al riesgo individual por paciente permiten mejorar el pronóstico y condiciones de vida de los pacientes una vez finalizada la terapia oncológica.

La función de Supervivencia de los pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin según al estadio clínico I, II, III y IV, muestra una curva de Kaplan-Meier donde se observa que en el tiempo mediano de 5 años (60 meses), el estadio I tuvo más probabilidades de éxito con un 95% (114) de los pacientes que sobrevivieron, seguido de los estadíos II, III y IV que fue de 90% de supervivencia, lo que corresponde a 108 pacientes.

En relación a otros reportes, de acuerdo a diferentes cohortes de pacientes, se han reportado sobrevida a 3 años del 100%, por Baez y cols. (1997)., por ende el mejor pronóstico para la sobrevida de pacientes con LH, es el estadio I.

El subtipo histológico Celularidad mixta con 100% de sobrevida a los 5 años, se observó además en la mayoría de los casos estudiados, esto de acuerdo a los casos que quedaron dentro de la cohorte. El subtipo histológico de Esclerosis nodular tuvo en 2 momentos del tiempo una disminución total del aproximadamente el 15% de sus pacientes. El subtipo histológico con menos supervivencia fue el Depleción linfocítica con el fallecimiento del 20% de esos pacientes.

Similares estudios demuestran una mayor frecuencia de casos de celularidad mixta, como el tipo predominante en la región, Castellanos (2014), Baez (1997). Siendo aun incierta la causa por la cual predomina este subtipo histológico en la región, varias factores pueden verse involucrados como la revisión de la pieza por patólogos experimentado, disponibilidad de inmunohistoquímica y laboratorio molecular, así como disparidades raciales y socioeconómicas con respecto a los países de altos ingresos.

Por otro lado, la presencia de síntomas B, mostró una sobrevida de 90%. Sin embargo en el reporte de Castellanos y cols. (2014), la presencia o ausencia de síntomas B, no evidenció diferencias en las curvas de sobrevida libre de eventos.

En este estudio, tuvieron mayor sobrevida los pacientes con ausencia de síntomas B.

Gráfico 1. Estratificación de riesgo de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

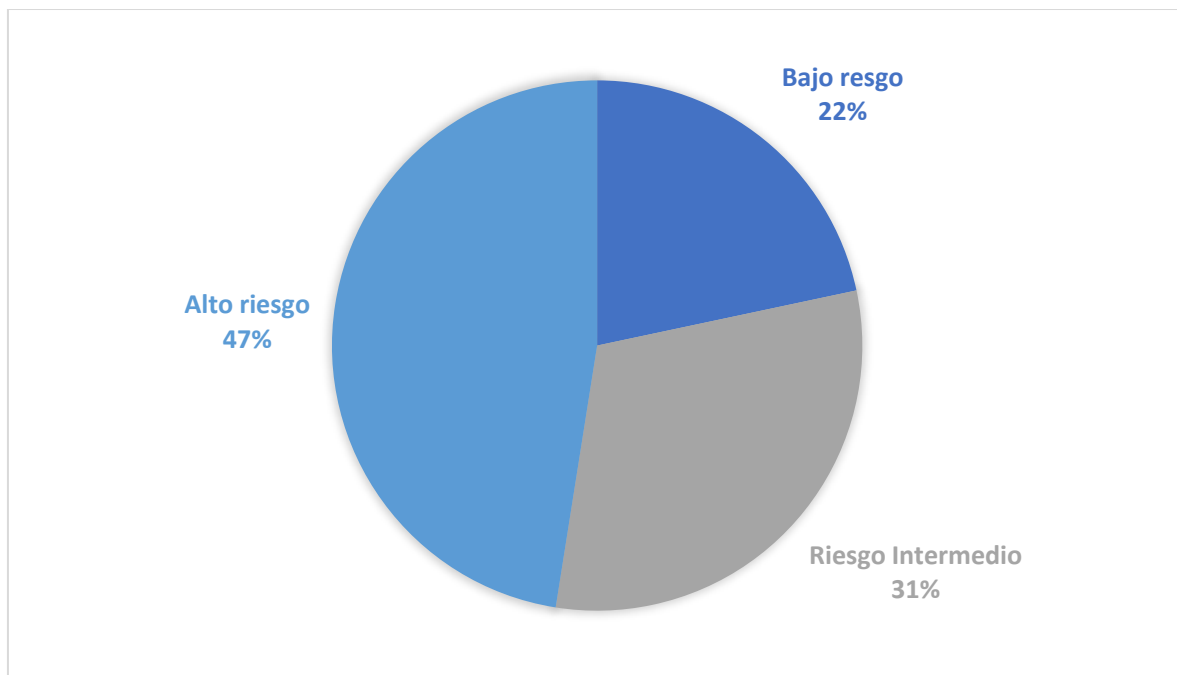


Gráfico 2. Curva de Kaplan Meier de función de supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.

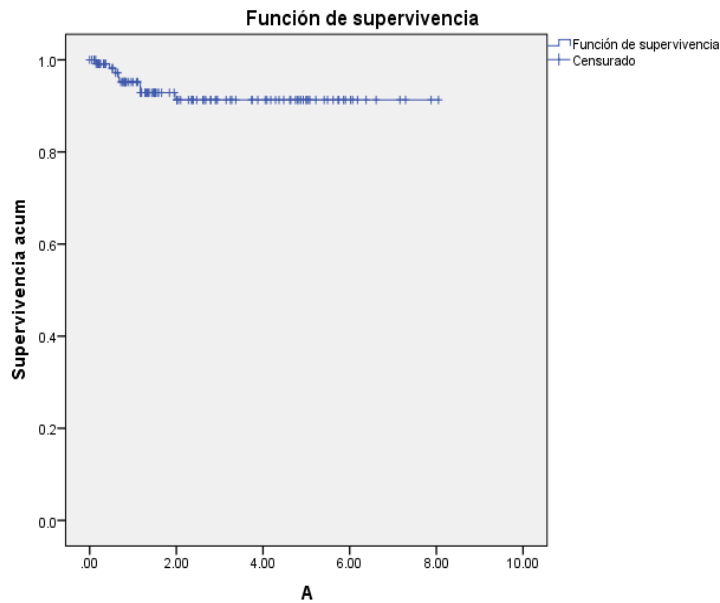
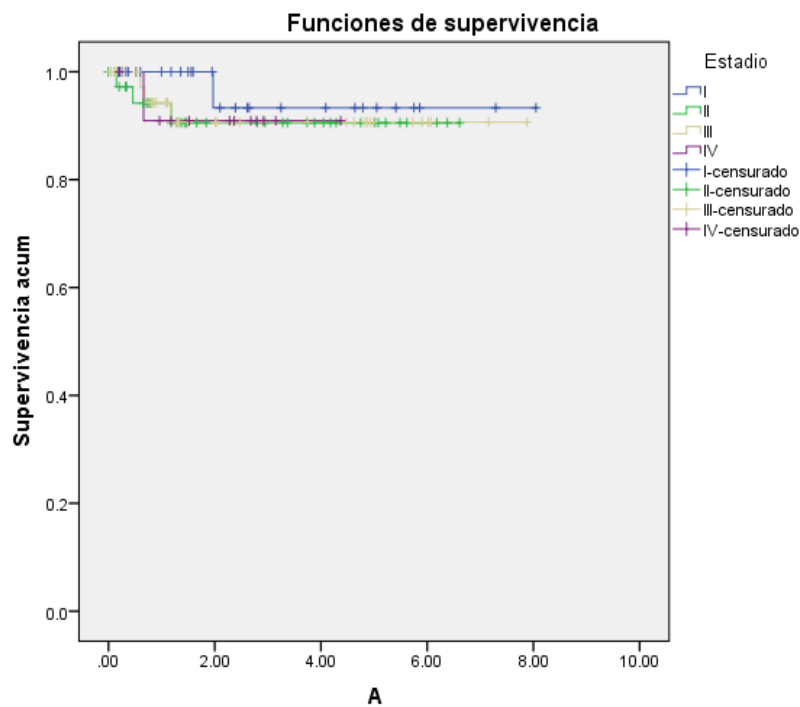


Gráfico 3. Curva de Kaplan Meier de función de Supervivencia de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, en relación al estadio clínico, en la CE de hemato-oncología pediátrica del HEU. Tegucigalpa, Honduras. Enero 2010-enero 2019.



CONCLUSIONES

De los pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin atendidos en la CE de Hematología Pediátrica, la mayoría se encuentran entre los 11 a 15 años, pertenecen al género masculino y son originarios de los departamentos de Francisco Morazán, Olancho, Comayagua y Choluteca.

En el momento del diagnóstico la forma de presentación clínica más frecuente incluyó: estadio III, sin síntomas B, y el subtipo histológico celularidad mixta. Lo cual demuestra que aún es necesario la detección oportuna, para evitar retrasos en el diagnóstico y mayor morbi-mortalidad asociada a estadios avanzados de la enfermedad, y a complicaciones asociadas a la quimio y/o radioterapia. El esquema de tratamiento al que fueron sometidos los pacientes según estratificación de riesgo consistió en el llamado OEPA, para estadios avanzados, siendo bien tolerado y alcanzando respuestas completas. De manera tal que la supervivencia a 5 años, observada de los pacientes que recibieron tratamiento y seguimiento en la CE, es del 94%. Manteniendo las supervivencias más altas, en los pacientes en estadios tempranos al diagnóstico, y en ausencia de síntomas B, lo que nos obliga a tomar acciones en una de las principales determinantes de la supervivencia que es la detección precoz y la referencia oportuna, optimizando el abordaje, manejo y seguimiento de acuerdo a la ubicación geográfica y realidades socioeconómicas propias del país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Baez F, Ocampo E, Conter V, et al. Treatment of childhood Hodgkin's disease with COPP or COPP-ABV (hybrid) without radiotherapy in Nicaragua. *Ann Oncol* 1997;8:247–250.
- Castellanos E, Peña A, Alabi S, et al: A risk-adapted, response-based therapeutic regimen using OEPA/COPDAC for the treatment of children with high-risk Hodgkin lymphoma, from the Central American y Dominican Republic Group. *Klin Pädiatr* 226:111, 2014 (abstr O-18)
- Castellanos EM, Metzger ME, Baez LF: A risk- adapted, response-based therapeutic regimen using a modified Stanford V approach for the treatment of children with high-risk Hodgkin lymphoma, AHOPCA LH 2004, a therapeutic regimen from the Central America and Dominican Republic Association of Pediatric Hematology Oncology. *Blood* 95:S19, 2010 (suppl 4; abstr P066)

Carde et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score ≥ 3 , High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. [J Clin Oncol](#). 2016 Jun 10;34(17):2028-36.

David Gómez-Almaguer, Oscar González-Llano, Valentine Jiménez-

Antolinez & Andrés Gómez-De León (2019) Treatment of classical Hodgkin's lymphoma in children and adolescents, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20:10, 1227-1234

Dörffel, W., Riepenhausenl, M., Lüders, H., Brämwig, J., & Schellong, G. (2015). Secondary Malignancies Following Treatment for Hodgkin's Lymphoma in Childhood and Adolescence. *Deutsches Arzteblatt international*, 112(18), 320–i. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0320>

Lanzkowsky P. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma: Manual of pediatric hematology and oncology, 5th ed. Ed Elsevier 2011: 599-646

Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfoma de Hodgkin. *Hematol Méx.* 2019 abril-junio;20(2):124-130.<https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3101>

Mauz-Körholz et al Pediatric Hodgkin Lymphoma *J Clin Oncol* 33:2975-2985.

Sherief, L. M., Elsafy, U. R., Abdelkhalek, E. R., Kamal, N. M., Elbehedy, R., Hassan, T. H., Sherbiny, H. S., Beshir, M. R., & Saleh, S. H. (2015). Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country. *Medicine*, 94(15), e670. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000670>

Sierrasesúmaga L. Linfoma de Hodgkin y Linfomas no Hodgkin. En: *Tratado de Oncología Pediátrica*, 1er ed. Madrid: Editorial Pearson, 2006: 365-412.6.

Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En: *Principles and practice of pediatric oncology*, 6th ed, Ed Wolters Kluwer, 2011: 638-82.7.

Hessissen, L., Khtar, R., Madani, A., El Kababri, M., Kili, A., Harif, M., Khattab, M., Sahraoui, S., Benjaafar, N., Ahid, S., Howard, S.C. and Benchekroun, S. (2013), Improving the prognosis of pediatric hodgkin lymphoma in developing countries: A moroccan society of pediatric hematology and oncology study. *Pediatr Blood Cancer*, 60: 1464-1469. doi:[10.1002/pbc.24534](https://doi.org/10.1002/pbc.24534)