



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin en niños, niñas y adolescentes

2013 - Guía No. 10

Centro Nacional de Investigación
en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna,
diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de
Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas
y adolescentes.

Guía No. 10

ISBN: 978-958-57937-3-6

Bogotá, Colombia

Abril de 2013

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 13 de la convocatoria 500 del 2009 y la cláusula DECIMO TERCERA -PROPIEDAD INTELECTUAL “En el evento en que se llegaren a generar derechos de propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social”, de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

**GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN
OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE
LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS,
NIÑAS Y ADOLESCENTES**

Tabla de contenido

Grupo desarrollador:.....	5
Usuarios participantes	11
Participantes en consensos de expertos guías leucemias y linfomas en la edad pediátrica ..	11
Sistema de calificación de las recomendaciones	13
Resumen de las recomendaciones linfoma no hodgkin pediátrico	23
Sección preliminares	37
Introducción	37
Fuente de financiación	38
Declaración de conflictos de interés	38
Abreviaciones:.....	39
Glosario de términos:.....	41
Introducción y justificación de la guía:.....	42
Preguntas clínicas que aborda la guía de atención integral para el diagnóstico y manejo de linfomas en población pediátrica	46
Sección de metodología	48
Formulación de preguntas clínicas	48
Determinación de desenlaces.....	50
Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores.	50
Identificación y selección de preguntas económicas.....	51
Decisión sobre desarrollo o adaptación	52
Revisión de la literatura	53
Calificación de la evidencia	55
Formulación de recomendaciones por consenso de expertos:.....	61
Incorporación de la perspectiva de los pacientes.....	64
Incorporación de la perspectiva de los grupos interesados	66
Guía de atención integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de hodgkin en niños, niñas y adolescentes.....	68
Generalidades clínicas de linfoma de hodgkin	69
Objetivos:.....	73
Alcance:.....	73
población y usuarios diana:	74
Detección en atención primaria de linfoma de hodgkin	75
Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de linfoma de hodgkin.....	77
Signos y síntomas de linfoma de hodgkin para primer nivel de atención	78
Exámenes paraclínicos en caso de sospecha diagnóstica.....	78

Factores de riesgo para la ocurrencia de LH.....	80
Diagnóstico de linfoma de hodgkin en niños y adolescentes.....	84
Estratificación de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de linfoma de hodgkin	88
Evaluación económica de costo-efectividad de pet/ct comparado con tac seguido de pet/ct como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes menores de 18 años con linfoma hodgkin.	92
Manejo de linfoma de hodgkin en población pediátrica en estado temprano o grupo de bajo riesgo.....	98
Manejo de linfoma hodgkin en población pediátrica estado intermedio	102
Manejo de linfoma de hodgkin en poblacion pediatria en estado avanzado o riesgo alto	105
Pruebas diagnósticas más útiles para el seguimiento adecuado de pacientes pediátricos con linfoma de hodgkin	108
Seguimiento de pacientes pediátricos con linfoma de hodgkin depues de finalizar tratamiento	113
Factores pronósticos para el resultado del tratamiento de pacientes pediátricos con linfoma de hodgkin	116
Bibliografía	118
Guía de atencion integral para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma no hodgkin en niños, niñas y adolescentes	129
Generalidades clínicas de linfoma no hodgkin	130
Objetivos:.....	137
Alcance:.....	137
Población y usuarios diana:	138
Detección de linfomas en atención primaria.....	139
Procedimiento para casos con sospecha diagnóstica de linfomas y leucemias agudas.....	140
Signos y síntomas de linfoma no hodgkin para primer nivel de atencion.....	142
Factores de riesgo para la ocurrencia de LNH	142
Diagnóstico de linfoma no hodgkin en niños y adolescentes.....	147
Estadificación de pacientes pediátricos con diagnóstico confirmado de Linfoma No Hodgkin	150
Tratamiento del linfoma no hodgkin	155
Linfoma de células B (burkitt, tipo burkitt y de célula grande y difuso)	157
Linfoma de células b en estados localizados en poblacion pediatria.....	158
Linfoma de células B en estados avanzados en población pediátrica	162
Linfoma linfoblástico	166
Linfoma anaplásico de célula grande	168

Linfoma no hodgkin anaplásico en población pediátrica en estados avanzados	170
Prevencion de infiltración del sistema nervioso central	172
Radioterapia en tumores primarios	174
Pruebas diagnósticas más utiles para el seguimiento adecuado de pacientes pediátricos con linfoma no hodgkin	176
Factores pronósticos.....	179
Indicación del factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con linfoma no hodgkin	185
Bibliografía	187
Preguntas generales acerca de la leucemia linfoide aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin en niños y adolescentes	201
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas en la edad pediátrica	201
Estrategia de prevencion de lisis tumoral aguda.....	204
Cambios emocionales de los niños con cáncer.....	210
Efectividad de los cardioprotectores	213
Plan de actualizacion.....	217
Plan de implementacion	219
AnexoS.....	256
Anexo 1. Modulo atencion temprana.....	256
Anexo 2. Filtros de busqueda para gai linfoma hodgkin y no hodgkin infantiles	258
Anexo 3. Identificacion de guias de práctica clinica y decision de adaptacion	263
Anexo 4. Tablas de evidencia	271
Anexo 5. Algortimo de manejo	321
Anexo 6. Evaluacion economica	325
Anexo 7. Inclusión de perspectiva de pacientes en la guia	330
Anexo 8. Consenso de expertos guias de atencion integral leucemias y linfomas en la edad pediátrica	334

GRUPO DESARROLLADOR:

INVESTIGADORA PRINCIPAL – LÍDER DE LA GUÍA

ADRIANA LINARES BALLESTEROS, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Bioética, Profesional de la Salud, Clínica de Marly, Clínica Infantil Colsubsidio, Profesora Asociada Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DESARROLLADOR

ANA MARCELA TORRES AMAYA, Química Farmacéutica, Magíster en Epidemiología Clínica, Gerente Editorial Grupo Cochrane ETS. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud. Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora Metodológica.

HELVERT FELIPE MOLINA LEÓN, Médico Cirujano, Magíster en Metodologías de Investigación en Salud, Profesor Investigador, Fundación Sanitas, Experto en Investigación Cualitativa.

SUBGUÍA LINFOMA HODGKIN:

ISABEL CRISTINA SARMIENTO URBINA, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica y Epidemiología, Líder Servicio Oncohematología Pediátrica, Fundación Hospital de la Misericordia, Líder de la Sub-Guía.

ADRIANA LINARES BALLESTEROS, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Bioética, Profesional de la Salud, Clínica de Marly, Clínica Infantil Colsubsidio, Profesora Asociada Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia.

ANA MARCELA TORRES AMAYA, Química Farmacéutica, Magíster en Epidemiología Clínica, Gerente Editorial Grupo Cochrane ETS. Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud. Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora Metodológica. Coordinadora Epidemiológica de la sub-guía de Linfoma de Hodgkin.

CARLOS ALBERTO PARDO GONZALEZ, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría y Oncohematología Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, Revisor.

EMILIA PRIETO VILLATE, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica, Médica Pediatra, Clínica Colsanitas, Revisora.

DIANA PATRICIA RIVERA, Médico Cirujano, Magíster en Salud Pública, Magíster en Epidemiología Clínica (c), Revisora.

SUBGUÍA LINFOMA NO HODGKIN:

SILVERIO CASTAÑO BOADA, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría-Oncohematología Pediátrica, Profesor Asistente Departamento de Pediatría Universidad Nacional de Colombia, Líder de la Subguía.

FLOR MARCELA ESTUPIÑÁN PEÑALOZA, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría, Oncohematología Pediátrica, Fundación Hospital de la Misericordia, Experto temático.

EDGAR VLADIMIR CABRERA BERNAL, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría-Oncohematología Pediátrica, Fundación Hospital de la Misericordia, Experto temático.

OSCAR ALEXANDER GUEVARA CRUZ, Médico Cirujano, Especialista en Cirugía General, Magíster en Epidemiología Clínica, Coordinador de la Maestría en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Coordinador Epidemiológico de la sub-guía.

CARLOS PINZÓN, Médico Cirujano, Magíster en Epidemiología Clínica, Coordinador Centro Colaborador Cochrane Colombia, Doctorado en Sistemas de Salud PhD (C), Epidemiólogo.

ÁNGEL CASTRO DAJER, Médico Cirujano, Especialista en Pediatría y Oncohematología Pediátrica, Universidad Nacional de Colombia, Revisor.

MARTÍN ALONSO CAÑÓN MUÑOZ, Médico Cirujano, especialista en Medicina Familiar, Maestría en Epidemiología Clínica (Msc), Docente, Fundación Universitaria Sanitas, Revisor.

EQUIPO DE DIRECCIÓN

Director General:

RODRIGO PARDO TURRIAGO, Médico Cirujano, Especialista en Neurología Clínica, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Coordinadora Académica:

PAOLA ANDREA MOSQUERA MÉNDEZ, Psicóloga, Especialista en Epidemiología, Magíster en Política Social, Candidata a Doctora en Salud Pública, Investigadora Asociada, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia.

Coordinador de Guías:

EDGAR CORTÉS REYES, Fisioterapeuta-Economista, Magíster en Epidemiología Clínica, Profesor Asociado, Director del Departamento de Movimiento Corporal Humano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.

Gerente administrativo:

RICARDO LOSADA SAENZ, Ingeniero Industrial, Magíster en Suficiencia Investigadora y Magíster en Salud Pública.

Documentalista:

SARA JULIETA ROMERO VANEGAS, Psicóloga, Candidata a Magíster en Psicología con líneas en Neuropsicología Clínica y Cognoscitiva, Docente de Psicología e Investigadora Asociada de la Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DE EVALUACIONES ECONÓMICAS:

MARIO GARCÍA MOLINA, Economista, Magister en Historia, Doctor en Economía. Grupo de Investigación GITIACE, Profesor Titular, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador General Evaluaciones Económicas y Coordinador Evaluaciones Económicas GAI Leucemias y Linfomas.

LILIANA ALEJANDRA CHICAIZA BECERRA, Administradora de Empresas, Especialista en Evaluación Social de Proyectos, Doctora en Economía y Gestión de la Salud. Grupo de Investigación GITIACE, Profesora Titular, Universidad Nacional de Colombia. Coordinadora de Evaluaciones Económicas GAI Embarazo.

JORGE AUGUSTO DÍAZ ROJAS, Químico Farmacéutico, Especialista en Farmacología, Magister en Ciencias Económicas. Profesor Asociado, Universidad Nacional de Colombia. Coordinador Evaluaciones Económicas GAI ITS.

CARLOS JAVIER RINCÓN RODRÍGUEZ, Estadístico, Magíster en Epidemiología Clínica.

GIANCARLO ROMANO GÓMEZ, Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

JOSÉ RICARDO URREGO NOVOA, Químico Farmacéutico, Especialista en Administración y en Farmacología, Magister en Toxicología y en Administración. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

FREDY RODRÍGUEZ PAEZ, Médico Cirujano, Especialista Evaluación Social de Proyectos, Magíster en Salud Pública.

MARÍA DE LOS ÁNGELES BERMÚDEZ RAMÍREZ, Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Especialista en Administración y Gerencia en Sistemas de Gestión de la Calidad. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

JAIRO ALEXANDER MORENO CALDERÓN, Ingeniero Industrial. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

NELLY ASTRID MORENO SILVA. Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

MABEL JULIET MORENO VISCAYA. Economista, Especialista en Estadística. Grupo de Investigación GITIACE.

SANDRA PAOLA OVIEDO ARIZA. Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

VÍCTOR ALFONSO PRIETO MARTÍNEZ, Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

HOOVER QUITIAN REYES, Economista. Grupo de Investigación GITIACE, Universidad Nacional de Colombia.

EQUIPO DE COMUNICACIONES:

CARLOS HERNÁN CAICEDO ESCOBAR, Ingeniero Metalúrgico y Administrador de Empresas, Especialista en Gestión Tecnológica y en Sistemas de Información, Magíster

en Investigación, Magíster en Ciencias de la Gestión, Profesor Asociado Facultad de Ingeniería; Director del Instituto de Comunicación y Cultura, Universidad Nacional de Colombia.

VIVIAN MARCELA MOLANO SOTO, Comunicadora Social-Periodista, Magíster en Estudios Políticos, Asesora del Instituto de Comunicación y Cultura, Universidad Nacional de Colombia.

EVALUADOR EXTERNO

Dr.Mario Tristan, Director del Centro Colaborador. Centroamericano de la Red Cochrane Iberoamericana

USUARIOS PARTICIPANTES

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LINFOMA DE HODGKIN

ACHOP-INC	Amaranto Suarez
ACHOP-Hospital Federico Lleras Acosta	Patricia Montenegro
Fundación Hospital de la Misericordia	Mauricio Cortés Bernal
ACHOP-INC	Mauricio Mesa
OPNICER	Mónica Medina (Directora)
Ministerio de la Protección Social	Efraín Meneses G.
Radiología UNAL	Rubén Danilo Montoya
Fundación Leucemia y Linfoma	Yolima Méndez

PARTICIPANTES MESAS DE TRABAJO LINFOMA NO HODGKIN

ACHOP-Clínica de las Américas	Gloria Suarez
Sociedad Colombiana De Pediatría	Álvaro Jácome
Fundación SANAR.	Aida Cruz
Ministerio de Salud	Dr. Leonardo Arregocés
Instituto Nacional de Salud	Margareth Raba
Instituto Nacional de Salud	Nidia González
Radiología UNAL	Rubén Danilo Montoya
Universidad del Valle	Margarita Quintero

PARTICIPANTES EN CONSENSOS DE EXPERTOS GUIAS LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIATRICA

EXPERTOS PARTICIPANTES EN CONSENSO GUIA LINFOMA NO HODGKIN

Martha Ligia Piña Quintero	Bogotá	Instituto Nacional de Cancerología
Agustín Darío Contreras	Bogotá	Fundación Hospital La

Acosta		Misericordia/ Saludcoop
Diego Iván Estupiñan Perico	Bucaramanga	Clínica San Luis LTDA
Lylliam Patricia Montenegro Aguilar	Ibagué	Hospital Federico Lleras
		Acosta/ Saludcoop
Ernesto Ruedas Arenas	Bucaramanga	Hospital Universitario de Santander/ Clínica San Luis LTDA.
		Unidad oncológica clínica
Oscar Javier Muñoz Narváez	Bogotá	universitaria Colombia y Centro de Oncología Clínica del Country
María Adelaida Aristizabal Gil	Medellín	Universidad de Antioquia
Nelson Ramírez Plazas	Neiva	Hospital Universitario de Neiva
Gloria Elena Suarez Vallejo	Medellín	Instituto de Cancerología
		Clínica Las Américas
EXPERTOS PARTICIPANTES EN CONSENSO DE DIAGNÓSTICO PATOLÓGICO		
Lina Jaramillo Barberi		Fundación Hospital La
	Bogotá	Misericordia/Universidad Nacional de Colombia
Carlos Saavedra Andrade	Bogotá	Fundación Santa Fé de Bogotá
Rocío Orduz	Bogotá	Clínica Universitaria Colombia
Ana María Uribe	Bogotá	Hospital de San Ignacio
Claudia Ortega	Bogotá	Clínica Infantil Colsubsidio
Carmen Lucia Roa		Instituto Nacional de
	Bogotá	Cancerología
Roberto Jaramillo	Cali	Fundación Pohema
Maryoris Cervantes	Barranquilla	
Jesús Pérez	Barranquilla	Universidad Libre
Alex Pava	Manizales	Instituto Caldense de Patología
Carolina Echeverri		Hospital Pablo Tobón/ Clínica de las Américas
	Medellín	
Martha Romero	Bogotá	Fundación Santa Fé de Bogotá
Oscar Messa		Instituto Nacional de
	Bogotá	Cancerología
Sandra Chinchilla		Instituto Nacional de
	Bogotá	Cancerología
Liliana Mendez	Bogotá	Laboratorio Biomolecular
Aida Luz Flórez		Instituto Nacional de
	Bogotá	Cancerología
Bibiana Martínez		Instituto Nacional de
		Cancerología
Monica Londoño	Bogotá	

SISTEMA DE CALIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES

Para la etapa de formulación de las recomendaciones se desarrollaron dos sistemas: Para los aspectos clínicos de factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utilizó el sistema SIGN y para tratamiento se utilizó el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*) debido a que GRADE solo se encuentra validado para este tipo de preguntas clínicas. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se desarrolló con el método de consenso formal RAND.

EL SISTEMA SIGN:

Este sistema utiliza un juicio de ponderación de la evidencia científica junto con la experiencia del GDG.

Niveles de evidencia científica

- 1++ Meta análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Meta análisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
- 1- Meta análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- 4 Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A

Al menos un meta análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

B

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+

C

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++

D

Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

EL SISTEMA GRADE

El sistema GRADE es un método de elaboración de recomendaciones explícito y transparente, de fácil manejo por los equipos elaboradores de GPC. GRADE permite tomar en consideración los diferentes aspectos que influyen las recomendaciones. (www.gradeworkinggroup.com).

GRADE		FUERTE A FAVOR	DEBIL A FAVOR	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL EN CONTRA	FUERTE EN CONTRA
RECOMENDACION		Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente NO se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención
BALANCE BENEFICIO	RIESGO-	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Buenas prácticas

Las buenas prácticas son sugerencias basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés, que aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones. Estas fueron validadas por los pares expertos colombianos en unas mesas de trabajo y en un proceso de socialización nacional.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES LINFOMA HODGKIN PEDIÁTRICO

*Las recomendaciones con * son claves para la generación de indicadores. Ver sección plan de implementación.*

1. DETECCIÓN OPORTUNA

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI) *	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

2. SIGNOS Y SINTOMAS DE LINFOMA DE HODGKIN PARA PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: fiebre, adenopatía cervical indolora, pérdida de peso >10%, adenopatía supraclavicular, sudoración, adenopatía axilar, epitroclear, anorexia, masa mediastinal, fatiga, dificultad para respirar, circulación colateral, tos persistente, ingurgitación yugular, dolor torácico, síndrome de vena cava superior, prurito, esplenomegalia, hepatomegalia.	Grado de recomendación D
--	---------------------------------

3. PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMA DE HODGKIN

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica. *	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.	Buena práctica
Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.	Grado de recomendación: D
La realización de los exámenes paraclínicos iniciales no debe retrasar la remisión del paciente	Buena práctica

4. FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICION DE LINFOMA DE HODGKIN

Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.	Grado de recomendación: B
Dentro de la historia clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de linfoma de Hodgkin se sugiere preguntar por la exposición de la madre en embarazo a pesticidas e insecticidas en el hogar. Antecedente de infección por el virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como: sarcoidosis y púrpura trombocitopénica en el paciente.	Grado de recomendación: C
Se recomienda la lactancia materna.	Grado de recomendación: B
La práctica de la lactancia materna debe seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).	Buena práctica
Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.	Buena práctica

5. RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLOGICO

Se recomienda biopsia por escisión de la adenopatía sospechosa, este procedimiento debe realizarse en una unidad de atención integral de cáncer pediátrico.	Recomendación: Fuerte a favor
Si hay patólogo disponible de manera inmediata, se recomienda transportar el tejido fresco en solución salina para estudio de patología básica y muestra para citometría de flujo, estudios de biología molecular y genética	Recomendación: Fuerte a favor
Si no hay patólogo disponible de manera inmediata se recomienda fijar en formol tamponado la muestra para estudio de patología	Recomendación: Fuerte a favor
En caso de masa mediastinal o si el estado clínico del paciente no permite realizar biopsia por escisión se recomienda como alternativa realizar biopsia incisional o percutánea para realizar estudio de patología.	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda estudio de patología básica al material sospechoso de linfoma	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en primera línea diagnóstica: CD 30, CD 15, LMP-1 CD 20 , CD 3, PAX 5	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en casos donde no sea posible confirmar el diagnóstico con la primera línea: CD 57, PD-1, CD 23, CD 68, BCL 2, EBER, CD 21	Recomendación: Fuerte a favor

6. ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LINFOMA DE HODGKIN

Se sugiere para pacientes con diagnóstico confirmado de LH tomar radiografía de tórax, TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis e imágenes funcionales. Se recomienda hacer biopsia de médula ósea bilateral para estados IIB, III, y IV.	Grado de recomendación: D
Se recomienda el uso de PET/CT integrado como la imagen funcional de primera opción para la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LH.	Grado de recomendación: B
Se recomienda el uso de PET/CT en la evaluación de sitios extranodales (bazo, médula ósea, hueso).	Grado de recomendación: B
En caso de no contar con PET/CT, se recomienda como segunda opción para la estadificación inicial TAC complementado con gammagrafía con galio como estudio de imagen funcional.	Grado de recomendación: B

7. RECOMENDACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO:

Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas. *	Buena práctica
Se recomienda que la terapia para pacientes con LH menores de 18 años, sea adaptada al riesgo, teniendo en cuenta estado clínico patológico y factores de riesgo: síntomas B, enfermedad voluminosa y extensión extranodal de enfermedad	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda que el paciente con Linfoma de Hodgkin sea evaluado por especialista en radioterapia una vez se confirme el diagnóstico para la planeación de la radioterapia	Buena práctica
Se recomienda que los pacientes menores de 18 años con Linfoma de Hodgkin reciban tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia *	Recomendación: Fuerte a favor

8. TRATAMIENTO DE ESTADO TEMPRANO

Se recomienda para pacientes pediátricos con LH en estado temprano esquemas de quimioterapia combinada basada en ABV (ABVD, COPP/ABV, ABVE) o la combinación OPPA (OEPA)/ COPP	Recomendación: Fuerte a favor
Para pacientes con LH en estado temprano se recomienda administrar entre 2 y 4 ciclos de quimioterapia combinada	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda administrar radioterapia de campos comprometidos con dosis entre 20 y 30 Gy	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos del tipo acelerador lineal, con simulación con TAC	Buena práctica

9. TRATAMIENTO DE ESTADO INTERMEDIO

En los pacientes pediátricos con LH estado intermedio se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia combinada basadas en ABV (ABVD, ABVD/COEP) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP	Recomendación: Fuerte a favor
Para pacientes con LH en estado intermedio se recomienda administrar al menos 4 ciclos de quimioterapia combinada	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda administrar radioterapia de campos comprometidos con dosis entre 20 y 30 Gy	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos del tipo acelerador lineal, con simulación con TAC	Buena práctica

10. TRATAMIENTO DE ESTADO AVANZADO

En pacientes pediátricos con LH estado avanzado se recomienda el uso de quimioterapia combinada basada en ABV (ABVD, ABVE/PC) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda administrar al menos 6 ciclos de quimioterapia combinada.	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda adicionar radioterapia a campos inicialmente comprometidos, con dosis entre 20 y 30 Gy.	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos de tipo acelerador lineal con simulación con TAC.	Buena práctica

11. EVALUACIÓN INTERMEDIA

Se recomienda que los niños con LH sean seguidos en su respuesta intermedia con imágenes PET/CT, para estado temprano después de 2 ciclos y para intermedio y avanzado después de 3 ciclos	Grado de recomendación: B
Si no se dispone de PET/CT se sugiere el uso de gammagrafía con galio más TAC	Grado de recomendación: C

12. EVALUACIÓN AL FINALIZAR TRATAMIENTO

Se recomienda que los niños con LH sean evaluados en su respuesta al final del tratamiento (quimioterapia y radioterapia) con PET/CT *	Grado de recomendación: B
Se recomienda que toda lesión positiva en PET/CT sea confirmada con biopsia	Grado de recomendación: B
Si no se dispone de PET/CT, se sugiere el uso de TAC más gammagrafía con galio en la evaluación de la respuesta al final del tratamiento.	Grado de recomendación: C

Se recomienda tomar las imágenes de PET/CT 8 a 12 semanas después de finalizada la radioterapia	Buena práctica
Se sugiere a los pacientes con LH estados IIB, III, y IV realizar biopsia de médula ósea bilateral en la evaluación de fin de tratamiento	Grado de recomendación: D

13. SEGUIMIENTO DESPUÉS DE FINALIZAR TRATAMIENTO

Se sugiere que los pacientes tratados para LH sean seguidos por oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica para detectar recaídas de la enfermedad los primeros 5 años y después anualmente para detección de segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares *	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

14. SEGUIMIENTO LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE ALTA

Se sugiere durante los 2 primeros años de alta evaluar al paciente cada 2 a 4 meses con examen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea. Cada 6 meses radiografía de tórax o TAC de tórax Cada 6-12 meses TAC de abdomen y pelvis Cada año TSH si recibió radioterapia cervical	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

15. SEGUIMIENTO DEL SEGUNDO AL QUINTO AÑO DE ALTA

Se sugiere durante los 2 – 5 años de alta evaluar al paciente cada 3 a 6 meses con examen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea. Cada año TSH si recibió radioterapia cervical Cada 6 – 12 meses radiografía de tórax o TAC de tórax Cada 6- 12 meses TAC de abdomen y pelvis	Grado de recomendación: D
---	----------------------------------

16. SEGUIMIENTO DESPUÉS DE 5 AÑOS DE ALTA

Se sugiere después de 5 años de alta evaluar al paciente cada 12 meses con exámen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea. Cada año TSH si recibió radioterapia cervical Cada año radiografía de tórax si tiene factores de riesgo: haber recibido tratamiento con bleomicina y/o radioterapia en tórax o factores de riesgo para cáncer de pulmón Vacuna para influenza anual si recibió radioterapia en tórax o tratamiento con bleomicina Vacuna para pneumococo cada 5 – 7 años si recibió radioterapia esplénica o esplenectomía Ecocardiograma más prueba de esfuerzo a los 10 años de alta Mamografía inicial a los 8 – 10 años de finalizado el tratamiento si hubo radioterapia en tórax o axilar RNM de seno adicional a la mamografía si la radioterapia fué entre los 10 y 30 años de edad	Grado de recomendación: D
---	----------------------------------

17. FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKI

Se sugiere revisar los factores que predicen pronóstico del tratamiento de población pediátrica con LH durante el tratamiento: género masculino, enfermedad mediastinal, hemoglobina menor de 11 gr/dl, leucocitos mayores de 13.500/mm³, estados avanzados (IIB, III y IV), compromiso esplénico, compromiso de más de 4 áreas.	Grado de recomendación: C
De ser posible se sugiere evaluar: pérdida de la expresión del HLA II en células tumorales, ausencia de CD68, sobreexpresión génica del factor tumoral asociado a macrófagos y pérdida de expresión de CD15	Grado de recomendación: C

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES LINFOMA NO HODGKIN PEDIÁTRICO

1. DETECCIÓN OPORTUNA

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en el primer y segundo nivel de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

2. PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMAS

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica.	Grado de recomendación D
El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.	Buena práctica
Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.	Grado de recomendación D
La realización de los exámenes paraclínicos iniciales no debe retrasar la remisión del paciente	Buena práctica

3. SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LINFOMA NO HODGKIN PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

Se sugiere evaluar por los principales signos y síntomas de Linfoma No Hodgkin en población pediátrica son: masa abdominal, crecimiento de los ganglios, adenomegalias de cualquier localización, Inflamación del cuello o la mandíbula, ingurgitación venosa del cuello, dificultad para deglutir, asimetría de las amígdalas, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, ortopnea, hipoventilación, dolor óseo, fiebre, hepatomegalia y/o esplenomegalia, pérdida de peso, palidez, petequias, sangrado, cambios de pigmentación, aumento del tamaño testicular, asimetría facial, parálisis facial central o periférica, sudoración nocturna, masa maxilar y/o orbitaria, cefalea, debilidad para la marcha, paraplejia/paraparesia	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

4. FACTORES DE RIESGO

Se sugiere indagar en la evaluación clínica si la madre o el niño tuvieron contacto con pesticidas durante el embarazo o la infancia temprana.	Grado de recomendación: C
Se sugiere a la madre embarazada y al padre con quien convive no fumar durante el embarazo.	Grado de recomendación: C
Se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya, esquema de vacunación, estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.	Grado de recomendación: B
Se sugiere la vacunación en aquellas enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y el seguimiento de pacientes con historia de malaria, VIH e inmunodeficiencias primarias buscando signos tempranos de linfoma.	Grado de recomendación: C
Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.	Buena práctica

5. DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO

Se sugiere tomar hemograma completo, extendido de sangre periférica, análisis bioquímico completo:	Grado de recomendación: D
--	----------------------------------

creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio, lactato deshidrogenasa (LDH), radiografía de tórax y ecografía abdominal a todo paciente con sospecha de LNH.	
Se sugiere tomar las muestras para estudio de patología del sitio comprometido de más fácil acceso y con menor morbilidad para el paciente.	Grado de recomendación: C
Se sugiere realizar siempre y como primera elección estudios de patología básica con inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo para la confirmación y adecuada tipificación de los casos de LNH. *	Grado de recomendación: C

6. RECOMENDACIONES DE DIAGNOSTICO CONFIRMATORIO

Se recomienda que la biopsia por escisión de la adenopatía sospechosa se realice en una unidad de atención integral de cáncer pediátrico.	Recomendación: Fuerte a favor
Si hay patólogo disponible de manera inmediata, se recomienda transportar el tejido fresco en solución salina para estudio de patología básica y muestra para citometría de flujo, estudios de biología molecular y genética	Recomendación: Fuerte a favor
Si no hay patólogo disponible de manera inmediata se recomienda fijar en formol tamponado la muestra para estudio de patología básica	Recomendación: Fuerte a favor
En caso de masa abdominal, mediastinal o si el estado clínico del paciente no permite realizar biopsia por escisión, se recomienda como alternativa realizar biopsia incisional o con aguja de Trucut (con excepción de masa abdominal) para realizar estudio de patología.	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda el siguiente panel de	Recomendación: Fuerte a favor

inmunohistoquímica en primera línea diagnóstica: ○ Linfoma Linfoblástico: CD 3, Ki67, CD 79, TdT PAX 5, CD 10 ○ Linfoma Burkitt: CD 20, CD 10, BCL2, CD 3, Ki 67, TdT ○ Linfoma Anaplásico: CD 20, CD 30, ALK, CD 43, CD 2 ○ Linfoma B Difuso: CD 20, CD10, PAX 5, CD 3, Ki 67	
Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en casos donde no sea posible confirmar el diagnóstico con la primera línea: ○ Linfoma Linfoblástico: CD 20, CD 2, CD 8, CD 4, CD 5, CD 7, BCL2, CD 1a ○ Linfoma Burkitt: BCL6, prueba genética de C MYC ○ Linfoma Anaplásico: CD 15, CD 4, LMP-1, CD 8, CD 5, granzima, EMA ○ Linfoma B Difuso: BCL6, BCL2, MUM-1, TdT y pruebas genéticas.	Recomendación: Fuerte a favor

7. ESTADIFICACIÓN INICIAL

Se sugiere realizar TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste para la estadificación de los pacientes con LNH.	Grado de recomendación: C
Se sugiere tomar a todos los pacientes con diagnóstico de LNH: LDH, aspirado y biopsia de médula ósea bilateral y realizar punción lumbar con toma de LCR para estudio de citología y citoquímico.	Grado de recomendación: D

8. GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO

Los pacientes con LNH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.	Buena práctica
Se recomienda estratificar a los pacientes según el riesgo utilizando la clasificación del grupo FAB/BFM	Buena práctica

9. TRATAMIENTO LNH B EN ESTADOS TEMPRANOS

Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estado III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM-95. *	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda en los pacientes con estados localizados I y II usar dosis de metotrexato entre 500 mg/m ² y 1 gramo/m ² en infusión de 4 horas.	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda que el tiempo total de tratamiento sea de máximo 4 meses que incluya prefase y de 2 a 4 ciclos según clasificación de riesgo.	Buena práctica

10. TRATAMIENTO DE LNH B EN ESTADOS AVANZADOS

Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95. *	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda utilizar dosis altas de metotrexato de 5 g/m ² para los pacientes con LNH B en estados	Recomendación: Fuerte a favor

avanzados.	
Se recomienda realizar medición de los niveles de metotrexato cuando se utilizan dosis altas.	Buena práctica
Se recomienda como tiempo máximo de tratamiento 6 meses, con 5 a 6 ciclos, según los grupos de riesgo.	Buena práctica
Se recomienda omitir la radioterapia terapéutica sobre SNC positivo al diagnóstico cuando se utilicen protocolos de dosis altas de metotrexato con quimioterapia intratecal triple intensiva.	Recomendación: Fuerte a favor

11. TRATAMIENTO DE LINFOMIA LINFOBLASTICO (LL) ESTADOS LOCALIZADO Y AVANZADO

Se recomienda que los pacientes con linfoma no Hodgkin linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia. *	Recomendación: Fuerte a favor
Para los estados I y II tratar a los pacientes con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M) y mantenimiento con quimioterapia intratecal triple, hasta completar 24 meses de terapia.	Recomendación: Fuerte a favor
Para los estados III y IV (SNC+ y/o infiltración de médula ósea mayor al 25%) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento con quimioterapia intratecal triple, hasta completar 24 meses de terapia. *	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda no realizar radioterapia profiláctica de SNC en los estados I, II y III.	Recomendación: Fuerte en contra

12. TRATAMIENTO DEL LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULA GRANDE (LACG) ESTADO LOCALIZADO

Se recomienda el protocolo BFM 90/95 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande en estados I y II *	Recomendación: Fuerte a favor
---	--------------------------------------

13. TRATAMIENTO DE LACG ESTADO AVANZADO

Se recomienda la utilización del protocolo LNH-BFM 90/95 para el tratamiento del linfoma anaplásico de célula grande en estados avanzados	Recomendación: Fuerte a favor
---	--------------------------------------

14. PREVENCIÓN DE INFILTRACION DE SNC EN LNH

Se recomienda la utilización del protocolo BFM 90/95 con dosis de metotrexato entre 0.5 a 5 gramos/m ² más quimioterapia intratecal triple acorde con la clasificación de riesgo como mejor estrategia para la prevención de la infiltración del SNC. *	Recomendación: Fuerte a favor
Se recomienda no utilizar radioterapia profiláctica al SNC cuando se aplican protocolos intensivos de quimioterapia como el BFM 90/95.	Recomendación: Fuerte en contra

15. RADIOTERAPIA LOCAL EN SITIO DE TUMOR PRIMARIO

Se recomienda no realizar radioterapia complementaria sobre los sitios primarios del tumor en los pacientes pediátricos con LNH tanto en los estados avanzados como en los localizados.	Recomendación: Fuerte en contra
---	--

16. SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO

Se sugiere realizar evaluación con imágenes de TAC con contraste del sitio primario después de la prefase o el ciclo de inducción	Grado de recomendación: D
---	----------------------------------

18. SEGUIMIENTO DESPUÉS DE FINALIZAR EL TRATAMIENTO

Se sugiere realizar evaluación de fin de tratamiento con hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, imágenes de TAC con contraste del sitio primario, radiografía de tórax y ecografía abdominal.	Grado de recomendación: D
Se recomienda adicionar el estudio de PET/CT al seguimiento de los pacientes con antecedente de LNH cuando exista duda sobre la viabilidad tumoral de una lesión residual mediastinal.	Grado de recomendación: B
Se sugiere realizar siempre en LB en la evaluación de fin de tratamiento punción lumbar para estudio de LCR con citología y citoquímico. En los demás tipos de LNH se recomienda realizar punción lumbar para estudio de LCR y estudio de médula ósea si había compromiso inicial en estos sitios al diagnóstico.	Grado de recomendación: D
Se recomienda la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por onco-hematología, oncología o hematología pediátrica hasta un periodo máximo de 5 años	Recomendación: Fuerte a favor
Se sugiere realizar hemograma, extendido de sangre periférica, radiografía de tórax, ecografía abdominal y LDH en cada consulta de seguimiento que se realice	Grado de recomendación: D
Se recomienda realizar biopsia de tejidos o punción lumbar durante el seguimiento solo si se sospecha recaída de la enfermedad.	Buena practica

Se recomienda vigilar los efectos tardíos del tratamiento y la posibilidad de segundas neoplasias	Buena practica
---	-----------------------

19. PRONÓSTICO

Se sugiere realizar pruebas de inmunofenotipo, por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo, de manera rutinaria para establecer el linaje celular y el tipo específico de LNH al diagnóstico para determinar pronóstico y la estrategia terapéutica a seguir.	Grado de recomendación: C
Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico: género femenino, adolescentes, compromiso de SNC, LDH elevada, tener comorbilidades como anemia y falla renal y LACG con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo).	Grado de recomendación: B

20. FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

No se recomienda el uso rutinario del factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LNH	Recomendación: Fuerte en contra
Se debe considerar su uso solamente en pacientes pediátricos con LNH que tengan simultáneamente los siguientes factores de riesgo: ○ Antecedente de neutropenia severa y aplazamiento de ciclo por neutropenia severa ○ Antecedente de fungemia durante el tratamiento y antecedente de sepsis	Recomendación: Fuerte a favor



RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES DE PREGUNTAS GENERALES DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES

1. CENTROS PEDIATRICOS

Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades para la atención integral del cáncer pediátrico	Recomendación: Fuerte a favor
Se sugiere que las unidades funcionales de atención integral del cáncer cuenten con las siguientes condiciones: 1. Especialista en oncología, onco-hematología o hematología pediátrica que viva en la ciudad donde esta localizada la unidad. 2. Disponibilidad de atención prioritaria por pediatras en servicio de urgencias en la misma institución donde sea tratado el paciente. 3. Personal de enfermería con capacitación en enfermería oncológica y pediatría. 4. Protocolos de manejo para las patologías tratadas en la unidad. 5. Disponibilidad de Banco de sangre o unidad transfusional o disponibilidad de soporte transfusional las 24 horas del día. 6. Farmacia con disponibilidad de medicamentos oncológicos y de medicamentos para el soporte del paciente oncológico. 7. Disponibilidad de servicio farmacéutico con central de mezclas para la preparación de medicamentos antineoplásicos. 8. Disponibilidad de servicio de infectología. 9. Disponibilidad de servicio de cirugía pediátrica. 10. Disponibilidad de servicio de neurocirugía.	Recomendación: Fuerte a favor

11. Disponibilidad de servicio de radioterapia. 12. Disponibilidad de unidad de cuidados intensivos. 13. Disponibilidad de servicio de rehabilitación. 14. Disponibilidad de programa de cuidado paliativo. 15. Disponibilidad de soporte de Psicología y trabajo social. 16. Unidad de imágenes diagnósticas de alta complejidad. 17. Laboratorio clínico. 18. Servicio de patología. 19. Mecanismos de verificación y seguimiento de la adherencia al tratamiento. 20. Presencia de camas dedicadas a la atención de pacientes oncológicos pediátricos. 21. Disponibilidad de sistemas de información en oncología pediátrica con indicadores adecuados de proceso, resultado e impacto. 22. Hacer parte del sistema nacional de información en cáncer pediátrico.	
---	--

2. PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL

Se recomienda establecer el riesgo para desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños con leucemias agudas y linfoma no Hodgkin	Buena práctica
Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA): masa mediastinal, esplenomegalia, LDH elevada	Grado de recomendación: C
Se sugiere evaluar criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, leucemia mieloide aguda (LMA) y LNH (Burkitt y linfoblástico)	Grado de recomendación: C

Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.	Buena práctica
Se recomienda el uso de Rasburicasa en los pacientes de alto riesgo para desarrollo de SLTA (LLA, LNH y LMA).	Recomendación: Fuerte a favor
Para pacientes con niveles elevados de ácido úrico se sugiere el uso de rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.	Recomendación: Débil a favor

3. CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS PACIENTES

Se recomienda que el personal de salud reconozca los cambios emocionales que los pacientes presentan y brinden apoyo durante el tratamiento	Grado de recomendación: B
---	----------------------------------

4.CARDIOPROTECTORES

No existe evidencia clara para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o formulación de las formas liposomales de las antraciclinas.	Recomendación: Incierta
Se recomienda mejorar el monitoreo y evaluaciones de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos	Buena práctica
Se recomienda que la administración de antraciclina sea por infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir la cardiotoxicidad; se debe vigilar la mielotoxicidad.	Buena práctica

SECCIÓN PRELIMINARES

INTRODUCCIÓN

Una Guía de Práctica Clínica (GPC) es un conjunto de recomendaciones dirigidas a apoyar a los profesionales de la salud, pacientes y grupos de interés en la toma de decisiones, que permitan una atención en salud integral basada en la mejor evidencia respecto de las opciones disponibles de promoción, prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para situaciones clínicas o problemas de salud específicos.

Las GPC pretenden aumentar la capacidad en la toma de decisiones de los prestadores de servicios de salud, fomentando el mejoramiento continuo mediante la definición de estándares y el desarrollo de instrumentos de evaluación de la calidad de la atención que conlleven la disminución de la variabilidad de manejo frente a una situación clínica determinada. Así mismo, una GPC propende por la actualización y educación continua del talento humano en salud y por el mejoramiento de la comunicación médico-paciente.

En Colombia, el Ministerio de Salud, en asocio con grupos expertos, adelanta el proceso de desarrollo de un grupo de guías en temas prioritarios para la salud de los colombianos. Se espera que las guías, además de contribuir en los aspectos antes mencionados, promuevan el uso racional de los recursos de salud y faciliten la implementación de procesos administrativos, científicos y logísticos de las patologías o condiciones de salud abordadas.

En consecuencia, el componente clínico de desarrollo de las guías en conjunto con la evaluación económica (EE) de las alternativas seleccionadas como las más costo-efectivas, hacen parte de lo que el Ministerio de la Protección Social ha denominado Guías de atención integral (GAI), las cuales incluyen además un tercer componente de evaluación de impacto presupuestal (EIP) y orientan la toma de decisiones a nivel gubernamental. Estos tres componentes se desarrollan de manera articulada, integral y continua, y pretenden contribuir al fortalecimiento de las políticas y programas de salud que garanticen integralmente la salud individual y colectiva en condiciones de calidad, equidad y eficiencia, con impacto en los resultados de salud de la población en general.

FUENTE DE FINANCIACIÓN

El desarrollo de la presente guía ha sido financiado por el Ministerio de la protección social y el departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación COLCIENCIAS, mediante contrato No. 1609 de 2010 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la convocatoria 500 de 2009 para la elaboración de Guías de Atención Integral GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los responsables y participantes en la generación de las recomendaciones de esta guía declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés. La elaboración, desarrollo y publicación de las recomendaciones contaron con el soporte financiero exclusivo del Ministerio de Salud y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS y los derechos de autor son propiedad de los mismos.

ABREVIACIONES:

- ACHOP: Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica
- AIEPI: Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia
- BFM: Berlin Frankfurt Muster
- CC: casos y controles
- CCG: Children Cancer Group
- EH: Enfermedad de Hodgkin
- GAI: Guía de Atención Integral
- GDG: Grupo Desarrollador de Guías
- HR: Hazard Ratio
- IC: Intervalo de Confianza
- INC: Instituto Nacional de Cancerología
- LB: Linfoma Burkitt
- LDH: Lactato Deshidrogenasa
- LH: Linfoma Hodgkin
- LLA: Leucemia Linfocítica Aguda
- LMA: Leucemia Mieloide Aguda
- LNH: Linfoma No Hodgkin
- LNH-B: Linfoma No Hodgkin B
- LPA: Leucemia Promielocítica Aguda
- MTX: Metotrexato
- NCI: National Cancer Institute
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- OR: Odds Ratio.
- PET/CT: Tomografía con emisión de positrones integrada con tomografía axial computarizada
- POG: Pediatric Oncology Group
- PTI: Púrpura Trombocitopénica Inmunológica
- RME: Ratio de Mortalidad Estándarizado
- RR: Riesgo Relativo

- SG: Supervivencia Global.
- SIVIGILA: Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública
- SLE: Supervivencia Libre de Enfermedad
- SLe: Supervivencia Libre de Evento
- SLR: Sobrevida Libre de Recaída
- SNC: Sistema Nervioso Central.
- STNI: Irradiación subtotal ganglionar
- TAC: Tomografía Axial Computarizada
- TGO: Aspartato aminotransferasa
- TGP: Alanina aminotransferasa
- TR: Tasa de Respuesta
- TRC: Tasa de Remisión Completa
- UNICEF: Fondo de Naciones Unidas para la Infancia
- VSG: Velocidad de Sedimentación Globular

GLOSARIO DE TÉRMINOS:

- Sin Respuesta NR (No respuesta): menos del 50% en disminución de lesiones
- Progresión de enfermedad PE: crecimiento en más del 25% sobre lesiones iniciales o aparición de nueva lesión
- Respuesta Completa RC: desaparición de síntomas y toda evidencia de enfermedad
- Respuesta Parcial RP : disminución en más del 50% del diámetro de las lesiones iniciales

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA GUÍA:

La OMS calcula que para el año 2030 habrá 12 millones de muertes por cáncer, esto significa un incremento del 75% en la incidencia de cáncer en los próximos 20 años en los países subdesarrollados. En los países desarrollados, se presentan aproximadamente 33.000 casos anuales de cáncer infantil, mientras que en los subdesarrollados ocurren 180.000; en los primeros el 100% de los niños tiene acceso a los tratamientos, mientras que en los segundos, solo el 20% acceden (Ferlay, 2001). Las proyecciones presentan un triste panorama a 2010, cuando las tasas de sobrevivencia son del 85 a 90% para países desarrollados y del 20% para los subdesarrollados. Esta situación exige la existencia de políticas públicas que desafíen esta tendencia, como países similares al nuestro lo han hecho. (Howard, 2004)

El cáncer en los niños es completamente distinto al que se presenta en los adultos por tipo de patología, comportamiento clínico y tratamiento. La diferencia más importante radica en que la probabilidad de curación de los niños es un 30% más alta que la de los adultos de manera global, pudiendo llegar a un 85-90% (Usmani, 2001). Colombia tiene una población estimada para el 2009 de 48.982.063 millones de habitantes, según datos estimados por el DANE, el 38% son menores de 19 años, de éstos 1 de cada 10.000 desarrollará cáncer, traducándose en aproximadamente 2000 casos nuevos por año, a su vez el 17% morirá en el primer año, 35% abandonará el tratamiento; la tasa global de sobrevivencia en el país no supera el 43%, comparado con 85% en países más desarrollados (Globacan, 2011). La atención integral adecuada y oportuna de los niños con cáncer puede lograr ese 42% de diferencia en sobrevivencia, que constituye un alto porcentaje de muertes evitables (Perry, 1999)

Los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) ocupan el tercer lugar en frecuencia de los cánceres en pediatría. El linfoma no Hodgkin (LNH) comprende aproximadamente entre 7 al 10% de las causas de cáncer en niños y jóvenes menores de 20 años. En Norte América se diagnostican 800 casos nuevos al año, con una incidencia de 10 casos por millón de habitantes por año. En general ocurren más frecuentemente en la segunda década de la vida y no es común en niños menores de 3 años. La incidencia en las dos últimas décadas ha aumentado en los grupos de edad entre 15 y 19 años y se ha mantenido estable en menores de 15 años (Perry, 1999).

El linfoma de Hodgkin (LH), también llamado enfermedad de Hodgkin (EH), constituye el 6% de las neoplasias de los niños (Reiter, 2006). Su epidemiología en niños es diferente a la de los adultos: es poco frecuente en menores de 5 años, los adolescentes son el grupo pediátrico donde se presenta con mayor frecuencia; predomina en varones con una razón 4:1 entre 3 y 7 años, de 3:1 entre 7 y 9 años y de 1,3:1 en mayores de 10 años (Tarbell, 1993). Se ha reportado mayor frecuencia de enfermedad en los parientes en primer grado de consanguinidad e incrementos mayores en gemelos monocigotos con una razón de incidencia de 99 (IC 95% 48-182) (Mack, 1995). La epidemiología en los países en desarrollo es diferente a la de los países industrializados; es poco frecuente antes de los 5 años y en Centroamérica y norte de África se presentan más casos en menores de 5 años (Constine, 2009). Los estudios epidemiológicos han mostrado tres tipos de presentación de linfoma de Hodgkin: la forma de los niños menores de 14 años, la forma del adulto joven (entre 14 y 35 años) y la forma del adulto mayor (entre 55 y 74 años) (Perry, 1999).

En una publicación sobre la epidemiología del cáncer en países con ingresos bajos y medios se propuso que la única forma de conocer cuál es el tratamiento óptimo de las patologías oncológicas es la implementación de un tratamiento uniforme, con un cuidado basado en protocolos, vigilancia estrecha de causas de muerte, seguimiento al cumplimiento y adherencia al tratamiento, control a los abandonos e identificación de recaídas (Howard, 2007; Hsu 2007). Esto se ha logrado al entender mejor la heterogeneidad de estas enfermedades, utilizar tratamientos modernos con quimioterapia dirigida según cada subgrupo biológico, disminuir la variabilidad entre los centros asistenciales que proveen tratamiento y lograr avances en las terapias de soporte.

El LH es una enfermedad que puede alcanzar porcentajes globales de curación superiores al 90% pero en Colombia se logran tasas inferiores (*Sarmiento 2009*) Es necesario hacer una revisión y propuesta terapéutica para alcanzar estos resultados. Los años de vida perdidos por cáncer en Colombia no se han podido calcular, pero se sabe que nuestro país tiene unas de las menores tasas de curación en Latinoamérica en muchos de los cánceres pediátricos por situaciones como interrupción de tratamientos, traslados a otras instituciones y tratamientos inadecuados en instituciones no hospitalarias. Las GPC para el tratamiento del LH en edad pediátrica también son escasas, se encuentra más información para adultos; si bien aspectos como la clasificación histológica y el estado clínico son similares, el tratamiento puede diferir en los niños así como las secuelas del mismo.

El desarrollo de una GPC para el diagnóstico y manejo de los niños, niñas y adolescentes con LH y LNH, ofrecerá un lineamiento general para el manejo integral de esta patología de manera que los niños y niñas en Colombia reciban una atención uniforme que permita evaluar realmente el desenlace de estos pacientes en términos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad; además ofrecerá una oportunidad de evaluación de morbilidad asociada al tratamiento y de los efectos tardíos del mismo. Existe evidencia disponible que permite hacer recomendaciones basadas en un proceso sistemático: una revisión preliminar de la literatura de revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales contribuirá al desarrollo de *novo* del proceso de elaboración de la guía. Adicionalmente, se cuenta con las metodologías y expertos para desarrollar consensos para algunas preguntas clínicas.

ALCANCE Y OBJETIVOS PARA LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN PEDIÁTRICO

IDENTIFICACIÓN

La definición de alcance y objetivos se desarrolló y llevó a cabo a partir de un acuerdo consensuado entre el ente gestor (Ministerio de la Protección Social) y el grupo desarrollador de la guía. Para este proceso el grupo desarrollador, mediante una revisión de literatura, estableció de manera preliminar los temas y subtemas, los objetivos, antecedentes y justificación de la necesidad de elaborar cada guía en términos de la carga de enfermedad, el impacto hacia los usuarios de las recomendaciones de las mismas, más una apreciación acerca de las razones por las cuales su implementación resultaría beneficiosa para el sistema de salud colombiano.

Posteriormente, el documento preliminar de alcance y objetivos se discutió con el ente gestor, mediante consulta a expertos en cada una de las áreas del Ministerio de la protección Social, así mismo el documento fue publicado en pagina web y durante un mes se recibieron comentarios y/o sugerencias las cuales fueron analizadas por el grupo desarrollador en conjunto con el ente gestor.

A partir de la retroalimentación recibida, se realizaron los ajustes pertinentes y el documento definitivo, se fijaron los alcances y objetivos de la guía, los cuáles fueron publicados en la página web ([www.http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org](http://www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org)).

Teniendo en cuenta el alcance y los objetivos definidos previamente por el GDG en consenso con el ente gestor, se identificaron y seleccionaron los temas mediante la evaluación del proceso de atención clínica, el cual permitió establecer los aspectos relevantes relacionados con dificultades o problemas en la prestación de los servicios por parte de los profesionales de la salud derivados de variaciones en los esquemas de manejo. La priorización y selección de los tópicos se enfocó en aquellos que implicaban mayor morbilidad, mortalidad, infecciones intrahospitalarias, complicaciones médico-quirúrgicas y calidad de vida de los usuarios, sobre estos se inició el proceso de formulación de preguntas preliminares.

Los objetivos y población diana se presentan en la sección correspondiente de cada sub-guía.

PREGUNTAS CLINICAS QUE ABORDA LA GUIA DE ATENCION INTEGRAL PARA EL DIAGNOSTICO Y MANEJO DE LINFOMAS EN POBLACION PEDIATRICA

LINFOMA DE HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

1. Cuáles son los factores de riesgo para la ocurrencia de Linfoma de Hodgkin (LH) en los niños, niñas y adolescentes?
2. Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LH en niños, niñas y adolescentes?
3. Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnóstica de LH?
4. Cual es la mejor estrategia de detección oportuna de Linfoma de Hodgkin en menores de 18 años?
5. Cuales son las pruebas diagnósticas para la confirmación diagnóstica de Linfoma de Hodgkin en pacientes menores de 18 años?
6. Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para estadificación al diagnóstico de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin?
7. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes pediátricos diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados tempranos (IA, IIA, sin enfermedad bultosa o extensión extranodal) de la enfermedad en relación a sobrevida libre de enfermedad?
8. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes pediátricos diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados intermedios (IB, IIB, o IIA con enfermedad bultosa, extensión extranodal, IIIA) de la enfermedad en relación a sobrevida libre de enfermedad?
9. Cuál es el tratamiento más efectivo y seguro para los pacientes pediátricos diagnosticados con Linfoma de Hodgkin en estados avanzados (IIIB, IV) de la enfermedad en la relación a sobrevida libre de enfermedad?
10. Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para el seguimiento de los pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin?
11. Cuáles son los factores pronósticos de sobrevida de los pacientes pediátricos con enfermedad de Hodgkin?

LINFOMA NO HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

1. ¿Cuáles son los factores de riesgo en los niños, niñas y adolescentes que contribuyen al desarrollo de Linfoma no Hodgkin (LNH)?
2. Cuáles son los signos y síntomas clínicos que indican sospecha diagnóstica de LNH en niños, niñas y adolescentes?
3. Cuáles son los exámenes paraclínicos iniciales en un paciente menor de 18 años con sospecha diagnostica de LNH?
4. Cual es la mejor estrategia de detección oportuna de Linfoma No Hodgkin en menores de 18 años?
5. Cuales son las pruebas diagnosticas para la confirmación diagnostica de Linfoma No Hodgkin en pacientes menores de 18 años?
6. Cuál son las pruebas diagnósticas más útiles para la estadificación de pacientes pediátricos y adolescentes con LNH?

7. En niños con Linfoma de célula B (Burkitt y célula B grande y difuso), cual es el tratamiento más efectivo con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad, en estados localizados (I; II) y avanzados (estados III, IV)?
8. En niños con Linfoma Linfoblástico, cual es el tratamiento más efectivo con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad, en estados localizados (I, II) y avanzados (estados III, IV)?
9. En niños con Linfoma anaplásico, cual es el tratamiento más efectivo con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad, en estados localizados (I,II) y avanzados (estados III, IV)
10. ¿Cuál es la estrategia terapéutica más efectiva para prevenir la infiltración del sistema nervioso central en pacientes pediátricos con LNH?
- 11.Cuál es la utilidad de radioterapia en los sitios comprometidos por tumor primario en los pacientes pediátricos con LNH?
12. Cuáles son los estudios complementarios más efectivos para el seguimiento de los pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin?
13. Cuáles son los factores pronósticos en los diferentes subtipos de pacientes pediátricos diagnosticados con LNH para sobrevida global?
14. Cual es la efectividad y seguridad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con Linfoma No Hodgkin?

PREGUNTAS GENERALES PARA LEUCEMIAS Y LINFOMAS

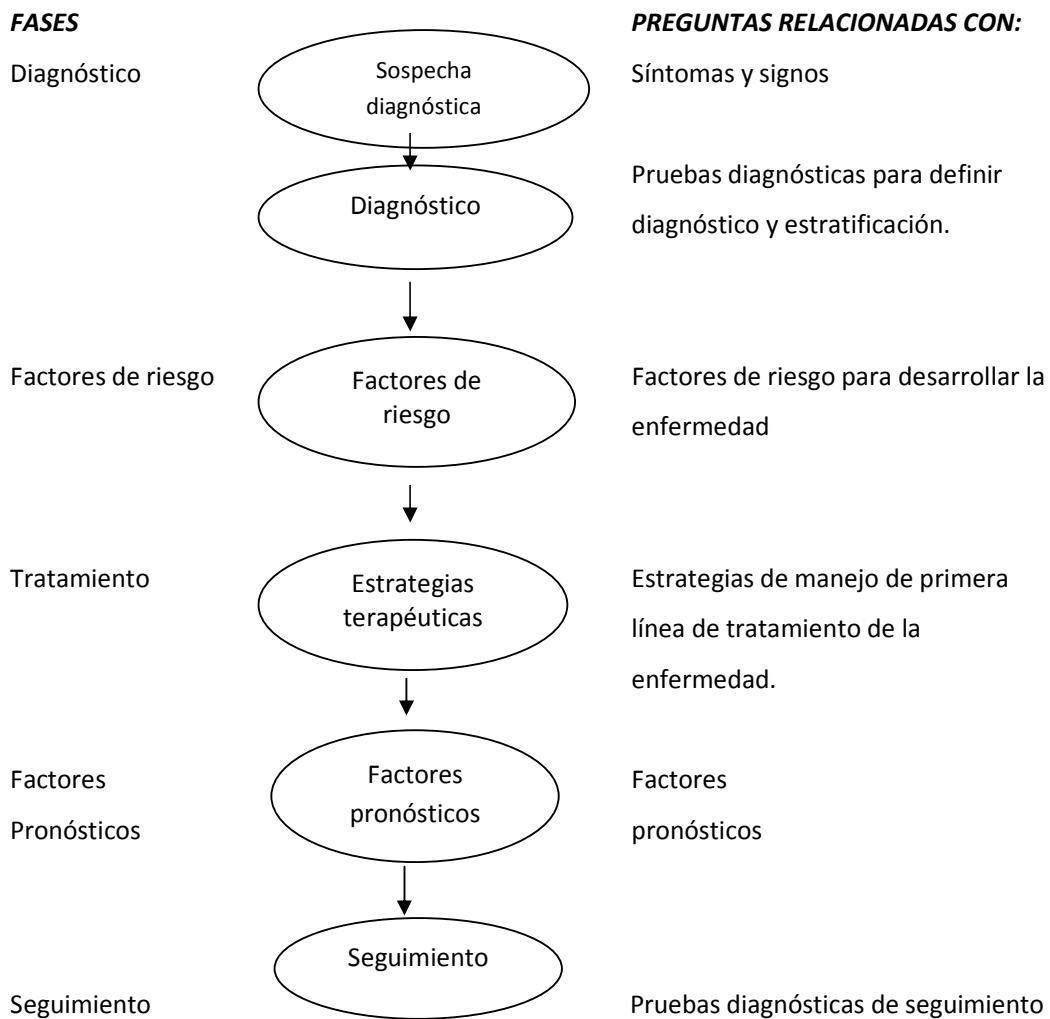
- 1.Cuál es la estrategia más efectiva para la prevención del síndrome de lisis tumoral aguda en niños con Linfomas y Leucemias infantiles?
2. Cuáles son los cambios emocionales en la población pediátrica con Linfomas y Leucemias infantiles y sus cuidadores?
- 3.Cuál es el tipo de centro donde los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas deben ser atendidos y cuales son sus componentes?
- 4.Cuál es la eficacia y seguridad de los agentes cardio-protectores como coadyuvantes en el tratamiento de los niños/adolescentes con Linfomas y leucemias?

SECCIÓN DE METODOLOGÍA

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS CLÍNICAS

El equipo de trabajo identificó los aspectos específicos que la GAI debería abordar y sobre estos se formularon una serie de preguntas clínicas como punto de partida. De esta manera, se creó un mapa de decisiones de manejo clínico de la enfermedad a partir del cual se generaron las preguntas preliminares de cada patología.

Figura 1. Mapa de decisiones del manejo clínico de las leucemias y linfomas infantiles considerando los aspectos a abordar en la GAI.



Adaptado de: Esquema genérico del manejo clínico para una guía sobre la angina inestable, en Med Clin (Barc) 200 0; 1 14 supl 2:1 9-23.

Posteriormente, el equipo desarrolló un listado tentativo de criterios temáticos a abordar en la guía, basados en: los aspectos del mapa de decisiones, la revisión preliminar de la literatura y la experiencia profesional. El listado consideró la siguiente información:

- Área de contenido: contiene los aspectos a abordar en la GAI, basados en el mapa de decisiones para leucemias y linfomas infantiles.
- Descripción del área: en este campo se describieron los diferentes factores de riesgo, métodos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento encontrados en la revisión del tema.
- Revisión preliminar de la literatura: se realizó una revisión preliminar de la literatura existente sobre leucemias y linfomas infantiles.
- Preguntas de la práctica clínica: una vez revisadas las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos controlados, ensayos clínicos controlados o estudios observacionales, en cada aspecto de la enfermedad, se identificaron en cada sección del diagrama de flujo áreas en las que existían controversias o vacíos de conocimiento para la atención integral de leucemias y linfomas en niños. También se consideraron aspectos claves del proceso de atención.

Con la información identificada en el paso anterior, cada miembro del equipo realizó un listado de preguntas que consideró pertinentes para la GAI. De este primer acercamiento se elaboró un listado tentativo de preguntas que fueron sometidas a evaluación. Para ello cada miembro del equipo asignó un puntaje de 1 a 5 de acuerdo a cada ítem a evaluar.

Una vez cada equipo diligenció la tabla, se realizaron varias sesiones de consenso informal presenciales o virtuales con el fin de definir para cada pregunta su potencial inclusión en la GAI. El resultado del paso anterior fue la selección de preguntas clínicas preliminares para los aspectos clínicos a abordar en la GAI. Algunas preguntas relacionadas de forma global con las 4 sub-guías fueron categorizadas como “preguntas generales”.

DETERMINACIÓN DE DESENLACES

Teniendo en cuenta que, la identificación de los desenlaces considerados más importantes orientarían las búsquedas de la literatura y permitirían generar las recomendaciones relevantes, se efectuó una búsqueda de los múltiples desenlaces para las actividades, procedimientos e intervenciones de diagnóstico, tratamiento, seguimiento y pronóstico, los cuales fueron calificados basados en la magnitud del efecto reportado, el nivel de evidencia y la factibilidad de la medición.

Adicionalmente, se tuvieron en cuenta las metas de gestión y de resultado en salud establecidas, es decir se identificaron los desenlaces más importantes asociados a morbilidad, mortalidad, características operativas de pruebas diagnósticas o costos así como los resultados esperados del proceso de difusión, disseminación y adherencia de la GPC.

Posteriormente se realizó un primer filtro de los desenlaces listados y se seleccionaron los más importantes de acuerdo a su pertinencia y utilidad para medir los resultados esperados del proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC. Una vez fueron identificados se incluyeron dentro de las preguntas aprobadas y estas a su vez fueron estructuradas en el formato PICO/PECO.

Inclusión de preguntas provenientes de usuarios y pacientes/cuidadores.

Una vez definidas las preguntas, estas se presentaron a los usuarios y pacientes/cuidadores utilizando diferentes mecanismos de participación (Ver sección de inclusión de perspectivas de usuarios y pacientes). Este paso permitió conocer la opinión de estos grupos acerca de las preguntas formuladas, así como conocer que vacíos se presentaron.

El resultado permitió identificar dos preguntas clínicas:

1. Proveniente de usuarios: cuál es el momento para transferir a especialista? Pregunta incluida en la GAI.

2. Proveniente de pacientes: cuál es la nutrición que deben recibir los niños, niñas y adolescentes durante el tratamiento? Pregunta incluida en la guía de pacientes.

FORMULACIÓN DE PREGUNTAS EN FORMATO PICO

Una vez identificadas las preguntas clínicas y los desenlaces asociados a cada pregunta, se formularon las preguntas clínicas en formato PICO/PECO con sus adaptaciones para cada tipo de pregunta.

IDENTIFICACION Y SELECCIÓN DE PREGUNTAS ECONÓMICAS

La identificación de preguntas preliminares económicas se efectuó conjuntamente con la selección y priorización de preguntas clínicas. De esta manera, el grupo de evaluación económica en conjunto con los expertos clínicos de cada sub-guía, realizaron la selección y priorización preliminar de preguntas teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

- Relevancia de la evaluación económica (Desde el punto de vista de la pregunta clínica)
- Necesidad de evaluación económica (¿Existen diferencias apreciables en costos y en la efectividad entre las alternativas consideradas?, ¿Es la alternativa más efectiva también la más costosa?, ¿existe evidencia de alta calidad sobre la eficacia de las alternativas consideradas? ¿alguna de las alternativas no está incluida en el POS?)

A partir del anterior análisis, se generó un listado de preguntas preliminares y en aquellos casos en que se considero necesario, la pregunta preseleccionada fue reformulada para que en ésta, aparecieran claras las alternativas a comparar y los desenlaces en términos económicos.

Posteriormente las preguntas preseleccionadas para evaluación económica fueron analizadas mediante consenso con el GDG desde el punto de vista de la calidad de la evidencia encontrada (ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis) con respecto a la eficacia de las alternativas consideradas.

Adicionalmente se tomaron en cuenta ciertos aspectos también relevantes de las alternativas a estudiar tales como:

- ¿Se recobra o es objeto de tutela?
- ¿Alguna de las opciones propuestas constituye el deber ser?

Posteriormente se procedió a asignar prioridad a las preguntas mediante la utilización de la herramienta 20 de la GM, la cual asigna las siguientes puntuaciones:

- Prioridad alta: para asignar prioridad alta a la pregunta se tuvo en cuenta si los expertos clínicos consideraban que era razonable esperar encontrar evidencia de alta calidad en las alternativas expuestas y sobre la opinión que se tiene acerca de la frecuencia del uso de recobros.
- Prioridad media: Se asignó prioridad media a aquellas preguntas para las cuales los expertos clínicos consideraron que existe alta incertidumbre sobre la calidad de la evidencia que se pudiera encontrar.

Finalmente, se procedió a la formulación estructurada de las potenciales preguntas de evaluación económica según los criterios PECOT + R.

DECISIÓN SOBRE DESARROLLO O ADAPTACIÓN

Una vez formuladas las preguntas clínicas, el GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles.

Posteriormente el GDG, evaluó la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por cuatro evaluadores capacitados, quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según

las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores. Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía.

Adicionalmente, de acuerdo a las recomendaciones de otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el nivel de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitaban ser revisados y que servirían de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Con la información obtenida de calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron unas reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada sub-guía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o si la guía debía realizarse de *novo*.

Una vez surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar de *novo* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo de *novo* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social.

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, para la elaboración de la guía de atención integral de leucemias y linfomas en edad pediátrica el GDG decide que es necesario realizar un desarrollo de *novo* puesto que no se encontraron guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El primer paso fue la búsqueda sistemática de revisiones sistemáticas de las siguientes bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDRS), MEDLINE, Center for Reviews and Dissemination (CRD) que incluye las bases de datos de Health technology assessment (HTA) database, Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) y NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), LILACS, Econlit, EMBASE. Adicionalmente se consultó literatura gris.

Las revisiones sistemáticas (RS) identificadas para los diferentes aspectos clínicos de LH, LNH, LLA y LMA fueron evaluadas utilizando la lista de chequeo de la GM.

Desarrollo del protocolo de la revisión

Por cada patología, se realizó un protocolo de revisión sistemática de la literatura que incluía la actualización de las revisiones sistemáticas de buena calidad identificadas.

De manera global el protocolo está compuesto de las siguientes secciones:

- Aspecto clínico: incluye las preguntas clínicas de cada aspecto a abordar.
- Objetivos: descripción corta de los objetivos de la revisión en cada aspecto clínico.
- Criterios de inclusión y exclusión de los estudios
- Fuentes de información: bases de datos utilizadas y fechas de inicio de búsqueda para actualizaciones de RS.
- Estrategias de búsqueda: identificación de términos Mesh y palabras clave para la búsqueda en las diferentes bases de datos.
- Métodos de la revisión: se especifica la forma en que se seleccionó y calificó la evidencia identificada para cada aspecto clínico.

Búsqueda de la evidencia

El GDG con apoyo de epidemiólogos con experiencia en revisiones sistemáticas y elaboración de GPC desarrolló las estrategias de búsqueda. Las estrategias fueron elaboradas para cada aspecto clínico por medio de la utilización de formatos de identificación de palabras relacionadas con las preguntas clínicas que funcionaron como sustrato para la selección de términos Mesh y palabras clave. Las estrategias finales fueron validadas con los expertos temáticos y el Trial Search Coordinator del Grupo Revisor Cochrane de ITS.

Los filtros de búsqueda validados para la identificación de los diferentes tipos de estudio para responder las preguntas fueron utilizados de acuerdo al tipo de aspecto clínico. Se restringió la búsqueda a estudios en inglés y español. La búsqueda fue realizada hasta Diciembre del 2011.

Las siguientes bases de datos se incluyeron en la búsqueda de la literatura:

1. La librería Cochrane
2. MEDLINE
3. EMBASE
4. LILACS
5. Current controlled trials
6. CRD— Centre for Reviews and dissemination database
7. PAHO - catálogo de la biblioteca Sede de la OPS
8. WHOIS - Sistema de Información de la biblioteca de la OMS
9. PubMed:
10. Biomed central: <http://www.biomedcentral.com/>
11. Registros de investigación PdQ clinical trials database
http://www.cancer.gov/search/clinical_trials/
12. NHMRC clinical trials centre: <http://www.ctc.usyd.edu.au/>
13. Contactos interpersonales con investigadores
14. Metabuscador Recursos Bibliográficos Universidad Nacional de Colombia
15. Revista del Instituto Nacional de Cancerología
16. Literatura gris (informes técnicos, actas de congresos, tesis doctorales y ensayos inéditos)
17. Búsqueda manual (artículos que han faltado en base de datos y lista de referencia)

En el Anexo 2 se encuentran las estrategias de búsqueda.

CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA

La estrategia de búsqueda fue adaptada para las diferentes bases de datos. La selección fue realizada de forma pareada basada en títulos o resúmenes. La evidencia seleccionada fue calificada con los CASP de la GM, obteniendo el riesgo de sesgo de cada uno. Para los estudios seleccionados basados en exactitud y aplicabilidad se crearon tablas de evidencia modelo SIGN.

En el Anexo 3 se encuentra el diagrama de flujo de selección de la evidencia.

Consideración especial GAI cáncer infantil:

Varias agencias internacionales han identificado un aspecto particular del desarrollo de guías de práctica clínica para patologías como cáncer infantil. Debido a razones de reclutamiento adecuado de pacientes y consideraciones éticas, no siempre es posible contar con ensayos clínicos aleatorizados. Por lo tanto, se considera la inclusión de otros tipos de estudios observacionales. Otro aspecto importante de la inclusión de estos tipos de estudios es la identificación de toxicidad a largo plazo que no es posible identificar con ECA. Para esta GAI el balance riesgo beneficio es un aspecto clave en la generación de las recomendaciones por lo tanto la inclusión de consideraciones de eventos adversos provenientes de estudios observacionales es requerida.

Evaluación de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones: se han desarrollado dos sistemas. Para los aspectos clínicos de Factores de riesgo, diagnóstico y seguimiento se utiliza el sistema SIGN y para tratamiento el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*). Esto se realizó debido a que en la actualidad GRADE se encuentra validado solo para preguntas clínicas de tratamiento. Para otro tipo de preguntas clínicas se encuentra en investigación. Las recomendaciones con evidencia contradictoria, controversiales o con ausencia de evidencia se han desarrollado con el método de consenso formal RAND/UCLA.

El sistema SIGN:

Este sistema utiliza un juicio de ponderación de la evidencia científica junto con la experiencia del GDG.

Niveles de evidencia científica

- 1++ Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
- 1+ Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
- 1- Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.

- 2++ Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
- 2+ Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
- 2- Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
- 3 Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
- 4 Opinión de expertos.

Grados de recomendación

A

Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

B

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+

C

Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++

D

Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

EL SISTEMA GRADE

Este sistema permite tomar en consideración diferentes aspectos que influyen las recomendaciones. En la actualidad se encuentra validado para preguntas clínicas de tratamiento. Para las preguntas de diagnóstico se encuentra en investigación. (www.gradeworkinggroup.com).

Las principales etapas que conforman el sistema GRADE se describen a continuación:

Clasificación de la importancia relativa de las variables de resultado

En la etapa inicial de la formulación de las preguntas clínicas el GDG y los grupos de interés determinaron las variables de desenlace más importantes para cada pregunta clínica con la siguiente calificación:

1-3: variable de resultado sin importancia. No se deben incluir en la tabla de evaluación de la calidad o de resultados. Estas variables de resultado no jugarán un papel importante en la formulación de las recomendaciones.

4-6: variable de resultado importante pero no clave para la toma de decisiones.

7-9: variable de resultado clave para la toma de decisiones.

Evaluación de la calidad de la evidencia científica

La evaluación de la calidad se realiza para cada una de las variables de desenlace priorizadas de acuerdo al tipo de estudio, riesgo de sesgo, consistencia de los resultados, aplicabilidad a la población diana, tamaño del efecto entre otras, la evidencia puede disminuir o aumentar la calidad de la evidencia asociada a una variable de desenlace en particular.

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si*	Aumentar si* (e. observacionales)

Alta	ECA	Importante (-1) o muy importante (-2) limitación de la calidad del estudio	Asociación: evidencia de una fuerte asociación: $RR > 2$ ó $< 0,5$ basado en estudios observacionales sin factores de confusión (+1) . Evidencia de una muy fuerte asociación $RR > 5$ ó $< 0,2$ basada en evidencia sin posibilidad de sesgos (+2) Gradiente dosis respuesta (+1) Todos los posibles factores de confusión podrían haber reducido el efecto observado (+1)
Moderada			
Baja	Estudio observacional	Inconsistencia importante (-1)	
Muy baja	Cualquier otra evidencia	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de la que evidencia sea directa Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	

*Adaptado de www.gradeworkinggroup.com

Graduación de la fuerza de las recomendaciones

La graduación de la fuerza de cada recomendación se determina con base en el nivel de evidencia y otras consideraciones adicionales que deben ser revisadas por el GDG, el ente gestor y grupos de interés. Se desarrolló una mesa de trabajo para LH y otra para LNH con representantes de usuarios y de pacientes para formular la fuerza de la recomendación.

Adicionalmente existen una serie de factores que hay que tener en cuenta en la graduación de las recomendaciones:

1. **Balance entre beneficios y riesgos:** para realizar una adecuada valoración entre los desenlaces de efectividad, seguridad y toxicidad. Se deben considerar los riesgos y beneficios de las intervenciones y la influencia de cada uno sobre los pacientes.
2. **Calidad de la evidencia científica:** antes de llevar a cabo una recomendación es necesario conocer la certidumbre sobre la estimación del efecto observado. Si la calidad de la evidencia científica no es alta, a pesar de que la magnitud sea importante, debería disminuir la confianza y por tanto la fuerza con la que se lleve a cabo una recomendación (Grade working group).

3. **Valores y preferencias:** las preferencias de los pacientes son un aspecto importante en la selección de la recomendación y la fuerza de esta, puesto que es importante considerar la futura adherencia a las recomendaciones.

4. **Costos:** este aspecto es específico de cada contexto en donde la guía se implementará dado que los costos son diferentes entre países, pero representan un aspecto relevante en el proceso de toma de decisiones y formulación de las recomendaciones en preguntas clínicas donde es posible realizar una evaluación económica.

Una vez revisadas las consideraciones anteriores se determinó la fuerza de cada recomendación utilizando la siguiente estructura:

GRADE	FUERTE A FAVOR	DEBIL A FAVOR	INCIERTO O NINGUNA DIFERENCIA	DEBIL EN CONTRA	FUERTE EN CONTRA
RECOMENDACIÓN	Definitivamente se debe usar la intervención	Probablemente se debe usar la intervención	No hay recomendación específica	Probablemente NO se debe usar la intervención	Definitivamente NO se debe usar la intervención
BALANCE RIESGO-BENEFICIO	Los beneficios claramente superan los riesgos	Los beneficios probablemente superan los riesgos	No diferencia o balance incierto	Los riesgos probablemente superan los beneficios	Los riesgos definitivamente superan los beneficios

Adaptado de <http://www.cancerguidelines.ca>

Buenas prácticas

Las buenas prácticas son sugerencias basadas en la experiencia del GDG y de las mesas de trabajo de GRADE donde participaron diferentes grupos de interés, que aunque no son basadas en la evidencia, hacen parte de las buenas prácticas de diagnóstico, tratamiento o seguimiento de los pacientes y apoyan las recomendaciones.

FORMULACIÓN DERECOMENDACIONES POR CONSENSO DE EXPERTOS:

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil
2. La evidencia encontrada era contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, fueron seleccionadas 20 preguntas para llevar al consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica, se seleccionó como metodología de consenso el método RAND/UCLA para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI

DEFINICIÓN DEL RAND/UCLA

El método Delphi es una *“técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones”* a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados.

En este caso, el desarrollo de la metodología se hizo a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos, lo que en la literatura se conoce como la Delphi modificado o RAND/UCLA. El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos

sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

MÉTODOS

De las 16 preguntas clínicas, 3 correspondieron a la sub-guía de linfoma no Hodgkin, 5 a la guía de leucemia mieloide aguda y 7 a la sub-guía de leucemia linfocítica aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños y adolescentes con leucemias y linfomas.

Para cada pregunta se formuló un capítulo que incluía las indicaciones de la intervención o procedimiento en evaluación.

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente. El único criterio de selección de los expertos fue ser oncólogos, onco-hematólogos o hematólogos pediatras con experiencia en Colombia. Se invitaron en total 35 participantes pertenecientes a la Asociación Colombiana de Hematología y Oncología Pediátrica (ACHOP).

INSTRUMENTOS

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de cada sub-guía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera como se diseñan los cuestionarios y como se define el consenso, el formato utilizado adaptó las recomendaciones del “RAND Appropriateness method” con el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o de desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas.

FASE DE DESARROLLO

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el grado en que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados.

Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados, por correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que se halló.

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó total consenso. Los patrones de votación y los comentarios soportaron los puntajes obtenidos.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas:

Para **pruebas diagnósticas**. Se consideró apropiada una prueba para cada indicación cuando “la información adicional provista sumada al juicio clínico, superaba en un margen suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar el procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para **intervenciones terapéuticas**. Se consideró apropiado cuando “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”.

Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua interpretada de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se consideró INAPROPIADA, cuando los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el pacientes.

4-6 = La indicación de la intervención se consideró INCIERTA, cuando los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención se consideró APROPIADA según las definiciones mencionadas

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

DEFINICIÓN DE CONSENSO

Para la definición de consenso se uso del ***rango Interpercentil ajustado por asimetría*** (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el ***rango interpercentil*** 30-70. Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango interpercentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. El resultado permitió dar recomendaciones fuertes.

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

La incorporación de la perspectiva de los pacientes se realizó en cuatro momentos particulares:

1. En la fase previa a la extracción de las recomendaciones, fase en la cual se vinculó a los pacientes y sus cuidadores en dos de los pasos específicos:
 - a. Formulación de preguntas clínicas: en este paso el objetivo fue explorar los valores de los pacientes en cada una de las fases del proceso de atención para generar nuevas preguntas clínicas que se consideraran relevantes o para ajustar las preguntas previamente formuladas a dichos valores.
 - b. Identificación de desenlaces: en el mismo ejercicio mencionado se exploraron los desenlaces importantes para los pacientes como resultado de las intervenciones llevadas a cabo en el proceso de atención.

La metodología usada para explorar la experiencia del cuidado, identificar e incluir los valores y preferencias de los pacientes y cuidadores para esta fase del desarrollo de la guía, fué el mapeo conceptual, considerado como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierran una situación particular (6). Esta metodología cuanti-cualitativa permitió explorar de manera

eficiente la experiencia y visión de los cuidadores de pacientes con leucemias y linfomas, de tal manera que produzca información útil para el objeto de la guía.

2. Durante la fase de revisión de literatura: mediante la búsqueda de referencias que exploran los valores de los pacientes y sus familias en relación a la patología en estudio.

Para ello se utilizó el diagrama de flujo para la formulación de las preguntas clínicas con el propósito de sugerir preguntas adicionales importantes que incluyan la perspectiva de los pacientes o perfilar las preguntas previamente diseñadas por el equipo de expertos para ajustarlas a la perspectiva de los pacientes.

Siguiendo las recomendaciones del grupo metodológico encargado de las búsquedas se incluyeron términos relevantes sugeridos en la literatura para explorar la perspectiva de los pacientes en relación a cada una de las intervenciones. Dicha búsqueda se centró en áreas que identificaron como susceptibles de preferencia por el grupo de expertos temáticos.

3. En la fase de generación de recomendaciones: mediante la inclusión de recomendaciones particulares sobre los aspectos importantes de los pacientes, teniendo en cuenta sus valores y preferencias en el proceso de atención de la patología con el objetivo de que el profesional encargado de la atención sea sensible a las mismas.

Para la incorporación de la perspectiva de los pacientes en esta fase se vincularon dos pacientes a las mesas de discusión y a las reuniones de formulación de las recomendaciones por parte del grupo desarrollador.

4. En la publicación del primer borrador y del texto definitivo: mediante convocatoria a las asociaciones y grupos de pacientes se entregaron los documentos en versión preliminar y definitiva, se definieron algunos criterios de revisión por parte del grupo desarrollador y procedió a recoger y analizar los comentarios provenientes de los grupos participantes. El reporte de las recomendaciones se dio como fuerte a favor

INCORPORACIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS GRUPOS INTERESADOS

Los grupos de interés fueron vinculados en los diferentes momentos del desarrollo de la guía, para ello se creó una estrategia comunicativa orientada a abrir espacios de interacción y participación en los cuáles se generaron reflexiones que permitieron legitimar el proceso de desarrollo y aprobación de las guías de atención integral.

Inicialmente se realizó un proceso de identificación de grupos de interés y a partir de esto se procedió a invitarlos a la discusión en los diferentes hitos del proceso (alcance y objetivos, formulación de preguntas y desenlaces, elaboración de recomendaciones). Para ello se plantearon dos tipos de mecanismos de participación:

- Mecanismos directos: cuando los interesados tenían la posibilidad de interactuar de manera directa con los tomadores de decisiones
- Mecanismos indirectos: cuando se usó la figura de representación y los interesados participaron a través de agremiaciones que a su interior elegían un representante que postulaba los intereses del grupo.

Junto con los mecanismos anteriores, se diseñaron los espacios de socialización y las herramientas que permitieran obtener la opinión de los grupos interesados de la manera más completa posible, los espacios generados fueron:

1. Reuniones pre-socialización: mecanismo de participación indirecta, presencial. Para el desarrollo de estas reuniones se realizó una priorización de actores mediante una metodología informal de análisis de interesados, que evaluó la influencia y la importancia relativa de cada actor para el tema de interés a la guía.

Los grupos interesados que participaron en dichas reuniones fueron:

- ACEMI (Asociación Colombiana de Empresas de Medicina Integral)
- INS (Instituto Nacional de Salud)
- Cuenta de Alto Costo
- Fundación Sanar
- Fundación OPNICER

- Fundación Leucemia y Linfoma
 - AFIDRO (Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de investigación y Desarrollo)
2. Reunión de socialización: mecanismo de participación directa, presencial. A estas reuniones se invitaron de manera directa a todos los grupos interesados del sistema de salud y a la comunidad en general. En estos espacios se presentaron al público los alcances y objetivos de las guías, las preguntas y desenlaces y las recomendaciones elaboradas.
 3. Encuesta de opinión a expertos: mecanismo directo, no presencial. Para lo cual se uso una encuesta estructurada online que fue enviada a expertos hematólogos, oncohematólogos y oncólogos pediatras y a algunos representantes de los grupos interesados priorizados. La encuesta tenía el objetivo de captar la opinión particular de aquellos que tienen el conocimiento técnico en el tema de la guía y de una manera más sistemática registrar y cuantificar el nivel de acuerdo o consenso que había en cada uno de los hitos del desarrollo de las Guías.
 4. Formato abierto para grupos interesados: mecanismo indirecto, no presencial. Mediante el cual se seleccionaron 54 grupos interesados a nivel nacional a los que se envió el formato abierto de emisión de opinión en los momentos importantes de toma de decisiones.
 5. Espacio abierto de participación pagina web: mecanismo indirecto, no presencial. En la página web del proyecto de guías (www.guiascolcienciasminproteccionsocialalianzacinets.org), se asignó un espacio de comentarios para el público en general previo registro de interesados en la página web del Ministerio de la protección social.

Los comentarios recibidos en los diferentes espacios fueron recolectados y consolidados usando la herramienta 28 propuesta por la guía metodológica y posterior a este ejercicio los grupos de desarrollo analizaron los diferentes puntos de vista y se decidió su incorporación. Los resultados del proceso de análisis fueron publicados en el sitio web con el fin de que los participantes pudieran hacer seguimiento a sus comentarios.

**GUÍA DE ATENCIÓN INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN
OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
SEGUIMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN EN NIÑOS,
NIÑAS Y ADOLESCENTES**

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LINFOMA DE HODGKIN

El Linfoma de Hodgkin (LH) comprende el 6% de los cánceres pediátricos, se caracteriza por la presencia en ganglios linfáticos de células atípicas multinucleadas denominadas células de Reed-Sternberg, las cuales representan el componente maligno del tumor. Su frecuencia se ha ido incrementando lentamente desde 1975 (Smith 2010). El nombre de la enfermedad fue dado en honor al Dr. Thomas Hodgkin, ya que fué el primero en identificarla en 1832 (ASC, 2012) en las descripciones anatomopatológicas de 7 casos evaluados en el hospital St. Guy (Londres), donde hace una correlación de los hallazgos de ganglios linfáticos y bazo, publicadas en “ On some morbid appearances of the spleen and the absorbent glands. Med-Chir Soc Tr, 1832; 17: 68-114”. Solo fué hasta 1865 cuando el Dr. Wilks realiza una extensa revisión de pacientes, donde se consideran los hallazgos del Dr. Hodgkin como una nueva enfermedad y se propone el nombre de “Enfermedad de Hodgkin”, publicado en “Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin’s disease), with remarks... Guys Hosp Rep 1865; 11:56–67”. El origen del LH parece ser unifocal y hasta en 90% de los casos presenta una diseminación linfática por contigüidad (Santoro, 1993).

Este es uno de los pocos tumores pediátricos que comparten aspectos de biología y de evolución natural similar a los adultos. Los estudios epidemiológicos han mostrado tres tipos de presentación de linfoma de Hodgkin: en niños menores de 14 años, en adulto joven (entre 14 y 35 años) y en adulto mayor (entre 55 y 74 años) (Mack 1995). El linfoma de Hodgkin usualmente se origina en ganglios linfáticos, de predominio en la región cervical, la mayoría se manifiestan en la edad de adulto joven y contiene células que identifican la enfermedad, las células multinucleadas de Reed Sternberg (Sternberg 1898, Reed 1902). La presentación clínica e histomorfológica del Linfoma de Hodgkin es inusual para los linfomas y otros tipos de cáncer ya que solo en 1% del tumor son células atípicas y el restante son células inflamatorias normales (Wolf 1994).

La organización mundial de la salud en el año 2001 realizó una actualización cambiando el nombre de Enfermedad de Hodgkin por Linfoma de Hodgkin, y estableció que la entidad se puede clasificar en 2 grupos histológicos: linfoma de Hodgkin clásico y nodular de predominio linfocítico. (OMS 2001).

En el linfoma de Hodgkin clásico se encuentran los subtipos: esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rico en linfocitos (RL) y depleción linfocitaria (DL). Los subtipos difieren de acuerdo a los sitios comprometidos, a las características clínicas, al patrón de crecimiento, a

la presencia de fibrosis, al grado de atipia celular, a la infección por el Virus del Epstein Barr, pero no se encuentran diferencias en el inmunofenotipo, el cual es el mismo en todas las células. El inmunofenotipo de la variedad nodular de predominio linfocítico comprende positividad para CD 3, CD 20, CD79a, CD75, BCL6 y CD45 y negativo para CD 15 y CD 30 (Stein 1999 y 2008). El linfoma de Hodgkin Clásico las células son positivas para CD30 y CD15 en 70-85% de los casos, CD20 en 20 30-40%, son negativas para CD 45, CD75 y marcadores específicos de macrófagos 133 (Von Wasielewski, 1997). En países desarrollados, el material genético del virus de Epstein-Barr (VEB) se puede detectar en las células Reed Sternberg en un 30-50% en menores de 10 años (Depil 2004), 10-15% en adolescentes y adultos jóvenes (Herling 2003) y con mayor frecuencia en tumores de histología celularidad mixta. Este hallazgo puede ir hasta el 80% para los niños de los países en vía de desarrollo (Chabay 2008).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La presentación clínica de la enfermedad suele ser unifocal, generalmente adenomegalias cervicales indoloras hasta en 80% de los casos, la gran mayoría tiene compromiso supra-diafragmático, los pacientes menores de 10 años tienen un 33% de compromiso mediastinal, que aumenta en los adolescentes hasta el 76%. El compromiso infra-diafragmático o mediastinal aislado es infrecuente, menos del 5% de los pacientes. Un 20% de los pacientes tendrá una masa mediastínica de gran volumen (mayor de un tercio del tórax) o una masa cervical cuyo diámetro sea mayor de 10 cm, lo que se denomina enfermedad bultosa o “bulky disease” (Nachman 2002).

Las adenomegalias cervicales y supraclaviculares, la mayoría de las veces de consistencia dura e indolora, son la manifestación clínica más frecuente y se observan hasta en 80% de los casos en edad pediátrica. El tiempo de aparición es variable, de semanas a meses; el compromiso mediastinal puede causar dificultad respiratoria, tos y en algunos casos síndrome de vena cava superior, situación que se presenta como una urgencia oncológica. El prurito es una manifestación poco frecuente en los niños. Los síntomas B (sistémicos): fiebre mayor de 38°C, pérdida de peso superior al 10% en los últimos 6 meses y sudoración, se encuentran hasta en 30% de los pacientes (Almenares 2009, Constine 2009, Kennedy 1992)

Al momento del diagnóstico un 80 a 85% de los niños y adolescentes se encuentran en estados I a III y del 15 al 20% en estados IV con compromiso extranodal (Nachman 2002, Rühl 2001). El linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico puede tener un comportamiento indolente con múltiples recaídas y recaídas de aparición tardía (Orlandi 1997). El linfoma de Hodgkin con depleción linfocitaria representa menos del 2%, tiene una presentación clínica estadio III o IV en la mayoría de los casos con compromiso de hueso y médula ósea. Su incidencia se ha incrementado en los pacientes inmunocomprometidos por HIV o pacientes trasplantados. (Hudson 1997, Hutchinson 2007, Percy 1999). El compromiso pulmonar al diagnóstico puede verse en el 10% de los pacientes, el compromiso esplénico en el 10 al 20% y la infiltración en médula ósea en menos del 5% (Shimabukuro-Vornhagen 2005, Colby 1982).

ESTADIFICACION

El estado de la enfermedad es un factor determinante para seleccionar el tratamiento. La evaluación inicial de todo niño con linfoma de Hodgkin incluye la anamnesis, el examen físico, el diagnóstico por imágenes y la exploración de la médula ósea (Huelten Schmidt 2001, Furth 2006). La clasificación en estados utilizada para el Linfoma de Hodgkin fue adoptada en la conferencia de Ann Arbor 1971 y revisada en 1989 (Carbone 1971, Lister 1989). Se subclasifican los estados según categorías A (pacientes asintomáticos) y B (pacientes con síntomas: pérdida superior al 10% de peso corporal 6 meses previos al diagnóstico, fiebre no explicada por más de 3 días y sudoración profusa nocturna). La enfermedad extranodal para determinación de estados IV debe tener confirmación patológica.

Estado I: Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos o, en el caso del estado I (E), extensión directa desde ese ganglio a una región extralinfática adyacente.

Estado II: Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos (se debe indicar el número) del mismo lado del diafragma, o extensión desde cualquiera de estos ganglios linfáticos a un órgano extralinfático adyacente o estado II (E).

Estado III: Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma, que también se puede acompañar por extensión a un órgano extralinfático adyacente (estado III [E]), compromiso del bazo (estado III [S+]) o ambos (estado III [E+S]).

Estado IV: Compromiso no contiguo de uno o más órganos o tejidos extralinfáticos con compromiso del ganglio linfático relacionado o sin este.

NIVELES DE ATENCIÓN

La mayoría de los niños con cáncer al inicio pueden ser atendidos en centros básicos debido a que los síntomas de LH se confunden con otras enfermedades. Es frecuente que la atención inicial esté a cargo del médico general o el pediatra, quienes luego de una revisión clínica general y exámenes de laboratorio anormales, remiten al niño al centro especializado. Si luego de la evaluación se descarta la sospecha de cáncer, el niño debe continuar manejo o seguimiento por pediatría. Si se confirma la enfermedad maligna el paciente debe ser enviado a un centro especializado donde se cuente con especialistas en cáncer y un grupo multidisciplinario. Este enfoque de grupo multidisciplinario incorpora la pericia del oncólogo pediatra, los especialistas en cirugía pediátrica, radiooncólogos, especialistas en rehabilitación, en enfermería pediátrica, trabajadores sociales y otros, con el fin de asegurar que los pacientes reciban los tratamientos, cuidados médicos de apoyo y rehabilitación que les permita lograr una supervivencia y calidad de vida óptimas (Instituto Nacional de Cáncer EEUU 2011). Los niños deben estar en el centro del diagnóstico hasta la finalización del tratamiento. La realidad actual es desafortunada, ya que el niño no es atendido en una sola institución lo que conlleva en la mayoría de los casos a la aparición de eventos como demoras en los tiempos de administración del tratamiento, abandono, recaída y muerte.

Las altas tasas de curación en países desarrollados y algunos en desarrollo no se han podido reproducir en nuestro país a pesar de contar con personal especializado, tecnología para el diagnóstico y los medicamentos necesarios para el tratamiento. Se han identificado como determinantes de esta disparidad en la sobrevida, entre otros, la falta de acceso a los servicios especializados por distancia territorial, la falta de adherencia al tratamiento, las interrupciones del tratamiento por situaciones administrativas del asegurador y el tratamiento en centros sin todos los requisitos para atención integral.

OBJETIVOS:

Proveer una Guía de Atención Integral (GAI) basada en la evidencia que permita:

- Mejorar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global y la calidad de vida de los niños y adolescentes supervivientes de Linfoma de Hodgkin.
- Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los niños, niñas y adolescentes con sospecha clínica y diagnóstico confirmado de Linfoma de Hodgkin.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado.
- Identificar campos clínicos y económicos de linfoma de Hodgkin pediátrico que necesitan investigación.
- Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica para su confirmación, y tratamiento.

ALCANCE:

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes, pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto y en las políticas de salud. Pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LH. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

La presente Guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes con LH por parte del personal de salud especializado en oncología, onco-hematología, hematología pediátrica y a todo el personal involucrado en los niveles de atención III y IV del SGSS para el manejo integral del paciente.

Aspectos clínicos centrales:

La guía se referirá a métodos de detección temprana, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento y mejoramiento de la calidad de vida. Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de la primera línea de tratamiento.

- Factores de riesgo
- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Factores de Pronóstico
- Seguimiento

No se abordaran aspectos del cuidado de enfermería, situaciones inusuales, aspectos de provisión o como se afecta la unidad de pago por capitación (UPC).

POBLACIÓN Y USUARIOS DIANA:

Esta Guía considera los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica, incluye niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de LH en cualquier estado de la enfermedad.
- Pacientes con sospecha de LH.

En esta Guía no se contemplan de manera diferencial los pacientes con las siguientes características:

- Linfoma de Hodgkin asociado a VIH.

DETECCIÓN EN ATENCIÓN PRIMARIA DE LINFOMA DE HODGKIN

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión del paciente con cáncer y el inicio tardío o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte.

La estrategia de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) fué lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las cinco principales causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral en salud infantil, interviene en el tratamiento de las enfermedades de mayor prevalencia, genera estrategias de prevención y además promueve prácticas conducentes al mejoramiento de la situación en salud infantil.

La estrategia AIEPI se expande progresivamente a otros aspectos de salud en la infancia como la salud oral y la detección temprana de cáncer. Dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social, luego de revisar la literatura y de un consenso de expertos del país con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” se desarrolló el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEPI. (AIEPI, 2011).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud aprenda a reconocer los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer se considera un diagnóstico diferencial, por lo tanto, es importante utilizar una herramienta que identifique los signos y síntomas adecuadamente y que genere la sospecha clínica apropiada y la remisión oportuna para mejorar la oportunidad del diagnóstico en las leucemias o linfomas.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de AIEPI cuenta con una formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permita una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite

clasificar cada caso de la siguiente forma: posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. Las categorías de posible cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (*AIEPI, 2011. Nivel de evidencia 4*).

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMA DE HODGKIN

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr las tasas de supervivencia en linfoma y leucemia aguda de otros países, son el diagnóstico y tratamiento oportunos y adecuados. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y el inicio tardío, o suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte. (OPS, 2011.)

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un equipo intergrado inicialmente por cirugía pediátrica y patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de, o con fácil acceso a, técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro de oncohematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología. Además si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (AIEPI, 2011. Nivel de evidencia 4).

RECOMENDACIONES:

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)

Grado de recomendación: D

SIGNOS Y SINTOMAS DE LINFOMA DE HODGKIN PARA PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN

RECOMENDACIONES:

Se sugiere evaluar al paciente en búsqueda de los siguientes signos y síntomas: fiebre, adenopatía cervical indolora, pérdida de peso >10%, adenopatía supraclavicular, sudoración, adenopatía axilar, epitroclear, anorexia, masa mediastinal, fatiga, dificultad para respirar, circulación colateral, tos persistente, ingurgitación yugular, dolor torácico, síndrome de vena cava superior, prurito, esplenomegalia, hepatomegalia.

Grado de recomendación: D

EXAMENES PARACLÍNICOS EN CASO DE SOSPECHA DIAGNÓSTICA

EVIDENCIA CLÍNICA

La evaluación de laboratorio clínico incluye hemograma completo, química sanguínea: hepática y renal, LDH. Se pueden encontrar alteraciones inespecíficas como leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia, linfopenia, monocitosis, anemia (ocasionalmente es hemolítica con Coombs positivo) y trombocitopenia (los pacientes con LH pueden tener PTI como fenómeno paraneoplásico). Los reactantes de fase aguda como la VSG pueden elevarse y considerarse marcadores inespecíficos de actividad de la enfermedad. Los estudios con imágenes diagnósticas en sospecha de LH, incluyen una radiografía de tórax AP y lateral en posición de pie; la radiografía de tórax es importante en la evaluación de la masa mediastinal voluminosa, La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica rápida, económica, no utiliza radiación ionizante, puede ser útil en niños con escaso panículo adiposo, sin embargo el no encontrar una masa no descarta su presencia y debe realizarse otro tipo de imagen. (Howard 2007)

RECOMENDACIONES:

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica

Grado de recomendación D

El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Buena practica

Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.

Grado de recomendación D

La realización de los exámenes paraclínicos iniciales no debe retrasar la remisión del paciente

Buena practica

FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN

INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin (LH), también llamado enfermedad de Hodgkin (EH), representa el 6% de las neoplasias de los niños. A pesar de la investigación, la etiología de LH no se conoce del todo. Por lo tanto, identificar factores de riesgo, puede contribuir a explicar sus causas, establecer patrones de conducta prevenibles e identificar su presencia en etapas diagnósticas. Los países industrializados se encuentran en una búsqueda constante de causas medioambientales y ocupacionales del cáncer, especialmente en niños y adolescentes. Los primeros estudios se enfocaron en la posible asociación entre infecciones, ocupación de los padres y exposición a químicos. (Cunney 2005, American Cancer Society, 1997). Varios autores han identificado factores de riesgos genéticos, ambientales y familiares; entre los más reconocidos se encuentran la asociación con el virus de Epstein Barr, el bajo peso al nacer y los hermanos con linfoma.

CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA APARICIÓN DE LINFOMA DE HODGKIN

Evidencia clínica

Factores familiares

La búsqueda encontró un metanálisis cuyo objetivo es determinar la relación entre los pesos extremos al nacer (bajo peso al nacer definido como peso menor de 2,5 Kg, peso alto al nacer definido como peso mayor a 3,5 Kg o mayor de 4 Kg) y riesgo de ocurrencia de LH. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre LH y peso alto al nacer comparado con peso normal OR: 0.94 (IC95% 0.64-1.38) ni con bajo peso al nacer OR: 0.94 (IC95% 0.54-1.65) (Papadopoulou-2011, Nivel de evidencia 2++). La evidencia identificó un metanálisis que evaluó el efecto de la alimentación con leche materna en el desarrollo de neoplasias en la infancia, el análisis global encontró un efecto protector de la lactancia materna durante más de 6 meses para el desarrollo de linfoma de Hodgkin OR 0.65 (IC 95% 0.58–0.74) $p=0.07$ al

comparar con niños que nunca tuvieron lactancia materna (*Martin 2005, Nivel de evidencia 2 ++*)

La búsqueda identificó 3 estudios de casos y controles. El estudio ESCALE encontró asociación entre LH y tener 2 o más familiares con historia de cancer OR 2.5 (IC 95% 1.4–4.2), historia familiar de neoplasia hematopoyética OR 2.0 (IC 95% 1 - 3.5), historia familiar de Linfoma Hodgkin OR 3.2 (IC 95% 1.2–8), historia familiar de Linfoma No-Hodgkin OR 5.4 (IC 95% 1.3-22) e historia familiar de cáncer de colon y recto OR 2.4 (IC 95% 1.0–5.4) (*Rudant 2007, Nivel de evidencia 2++*). Pang reportó también una frecuencia de cáncer significativamente mayor en los familiares en primer grado de niños con Linfoma de Hodgkin (Tasa de Incidencia Estandarizada de 4.1, IC 95% 1.1 – 10.0) (*Pang 2008, Nivel de evidencia 2+*). El estudio de Chang encontró como asociación para linfoma de Hodgkin tener 3 o más hermanos mayores comparado con no tener hermanos OR 0.73 (IC 95% 0.60 – 0.89, $p=0.004$) (*Chang 2004, Nivel de evidencia 2 ++*)

En la búsqueda se identificó una cohorte retrospectiva que evaluó la exposición a mononucleosis infecciosa como riesgo para LH. El resultado identificó un riesgo de LH luego de mononucleosis infecciosa en la población con seguimiento a 35 años RR 6.0 (IC 95% 2.4-12.5) y en la población con seguimiento a 6 años se encontró un riesgo de LH después de mononucleosis infecciosa RR 3.2 (IC 95% 1.2 - 7.0) (*Goldacre, 2008. Nivel de evidencia 2+*) Para los pacientes con LH menores de 15 años se encontró asociación con LH después de la amigdalectomía con RR de 3.9 (IC 95% 1.4–10.6) y después de 5 años de la amigdalectomía con RR de 3.5 (IC 95% 1.4–8.5). En los pacientes entre 15 y 34 años se encontró asociación entre LH y amigdalitis (sin amigdalectomía), cuando esta infección se presentó 1 a 4 años antes del diagnóstico de LH, RR 3.5 (IC95%1.6–7.7) (*Vestergaard, 2010. Nivel de evidencia 2+*). Al revisar la literatura se encontró solo un estudio en el que se analizó la historia personal de enfermedades autoinmunes con relación al riesgo de linfoma de Hodgkin en pacientes mayores a 15 años, solo en dos entidades particulares se encontró asociación: púrpura trombocitopénica inmune (PTI) con un OR ∞ , ($p=0.001$) que describe asociación causal y Sarcoidosis con un OR 11.2 (IC 95% 3.1-40) (*Landgren-2006, Nivel de evidencia 2++*)

Factores ambientales

La evidencia encontró un meta-análisis que incluyó 12 estudios observacionales (2 estudios de cohortes, 10 estudios de casos y controles) y evaluó la asociación entre linfoma en menores de 15 años y cualquier grado de exposición a tabaquismo materno en la gestación: no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo materno y ocurrencia de linfoma de Hodgkin en 4 estudios analizados OR 0.9 (IC 95% 0.66 a 1.21) (*Antonopoulos, 2011. Nivel de evidencia 2++*). Una revisión sistemática evaluó la exposición prenatal o en la infancia a pruebas diagnósticas con exposición a rayos X como factor asociado al desarrollo de linfomas, leucemias y tumores de sistema nervioso central en menores de 18 años. La revisión no encontró asociación estadísticamente significativa para la ocurrencia de LH en niños. Todos los estudios tienen limitaciones con respecto al tamaño de la muestra y medición de la exposición (*Schulze-Rath 2008. Nivel de evidencia 2++*) La búsqueda identificó un estudio de casos y controles ESCALE que evaluó el uso de pesticidas y el riesgo de neoplasias hematolinfoides en la infancia y se encontró asociación entre el uso de cualquier insecticida durante el embarazo y linfoma de Hodgkin celularidad mixta con OR de 4.1 (IC 95% 1.4-11.8) y entre el uso de cualquier pesticida por la madre y LH en niños mayores de 4 años OR: 3.4 (IC95%1.6-7.3) (*Rudant, 2007. Nivel de evidencia 2+*)

La evidencia encontró una revisión sistemática que evaluó la asociación entre proximidad residencial a equipos de transmisión y distribución eléctrica (líneas eléctricas, subestaciones y transformadores eléctricos) y la ocurrencia de leucemia, linfoma y tumores del sistema nervioso central en la infancia. Se informó un aumento del riesgo asociado con la proximidad a equipos de distribución y transmisión eléctrica, sin ser estadísticamente significativo RR combinado 1.58 (IC95% 0.91-2.76). Entre las limitaciones está la medición de proximidad en los estudios (*Edward, 1994. Nivel de evidencia 2 +*)

RECOMENDACIONES:

Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.

Grado de recomendación: B

Dentro de la historia clínica de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se sugiere preguntar por la exposición de la madre en embarazo a pesticidas e insecticidas en el hogar. Antecedente de infección por el virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y púrpura trombocitopenica en el paciente

Grado de recomendación: C

Se recomienda la lactancia materna.

Grado de recomendación: B

La práctica de la lactancia materna debe seguir la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Buena práctica

Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.

Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

Se sugiere investigar la relación entre LH y exposición a insecticidas y pesticidas, tabaquismo y enfermedades autoinmunes en niños, niñas y adolescentes.

Se sugiere apoyar estudios de factores de riesgo para la aparición de LH en la población colombiana.

DIAGNÓSTICO DE LINFOMA DE HODGKIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

INTRODUCCIÓN

En algunos casos el diagnóstico de LH no es fácil, se requiere de un grupo multidisciplinario e integral en un centro especializado donde se debe hospitalizar al paciente para ser atendido por dicho equipo: oncólogos, hematólogos y oncohematólogos pediatras, otros especialistas (cirujano pediatra, psicólogo, nutricionista, odontólogo, trabajador social, entre otros según el caso), personal de enfermería con entrenamiento en oncología con experiencia en niños.

Existen diferentes enfoques tales como exámenes paraclínicos, biopsia, exámenes imagenológicos utilizados para el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en población pediátrica. Una vez se confirmado el diagnóstico con histología la evaluación debe incluir una historia clínica completa, con detalle del tiempo y tipo de sintomatología, examen físico con descripción detallada del compromiso ganglionar en términos de localización y tamaño.

La evaluación radiológica puede incluir: radiografía simple de tórax en proyección AP y lateral, el compromiso y criterio de gran masa mediastinal se establece por las imágenes: la relación entre las adenopatías mediastinales y el diámetro del tórax a nivel de T5-6 debe tener una relación superior al 33% para realizar el diagnóstico de gran masa mediastinal. La tomografía axial computarizada (TAC), se utiliza para establecer el compromiso de los grupos ganglionares intra-torácicos (incluyendo hilio pulmonar y ángulo cardiofrénico), pleura, parénquima pulmonar y pericardio; se ha encontrado compromiso en las imágenes de TAC que no es visible en la radiografía simple de tórax hasta en 50% de los pacientes.

En la actualidad, todos los pacientes son evaluados con imágenes de TC abdominal y pélvico, con doble contraste, para hacer diferencia entre los ganglios retro-peritoneales y pélvicos de otras estructuras intra-abdominales así como establecer compromiso hepático o esplénico, ya sea por organomegalia o alteración en el parénquima visceral (Furth, 2006; Constine, 2009). Existen otras técnicas de evaluación diagnóstica como la gammagrafía con Galio 67, ésta tiene algunas limitaciones debido a su baja resolución y bio-distribución, pero puede ser útil en

pacientes con lesiones persistentes, especialmente mediastinales, donde la persistencia de captación puede indicar enfermedad residual (Von Wasielewski 1997; Furt, 2006)

En los últimos años se ha incrementado el uso de una nueva tecnología, la tomografía con emisión de positrones, (PET-Scan), esta técnica viene utilizándose especialmente para estadificación y seguimiento de pacientes con linfoma. El principio del PET-Scan se basa en la captación de un análogo de glucosa (fluorodeoxiglucosa), esta captación se correlaciona con la actividad proliferativa de los tumores que tienen glucólisis anaerobia. (Wirth, 2002)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS ÚTILES PARA CONFIRMACIÓN DE CASOS DE LH EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

INTRODUCCIÓN

El manejo adecuado del linfoma de Hodgkin depende en gran medida de la indentificación inicial del lugar primario y la posibilidad de detectar extensión de la enfermedad a distancia de forma rápida y efectiva. Para esto se han usado y se siguen usando múltiples estrategias clínicas, imagenológicas, histopatológicas, bioquímicas y moleculares que integran los objetivos más importantes en la aproximación inicial del niño con linfoma de Hodgkin.

BIOPSIA *VERSUS* BIOPSIA MÁS INMUNOHISTOQUÍMICA

Uno de los aspectos importantes en el diagnóstico histopatológico del linfoma de Hodgkin es el diagnóstico diferencial con el linfoma de célula B grande mediastinal (tímico). Existen similitudes clínicas, morfológicas y fenotípicas que se sobreponen entre las dos entidades lo que hace difícil su diferenciación. Se han tratado de identificar marcadores que permitan distinguir los dos tipos de tumores como CD15, el CD 30 y la proteína monomérica globular fascin. (Bakshi 2007, Salama 2010)

CITOMETRÍA DE FLUJO EN EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA DE HODGKIN

La identificación de marcadores moleculares es uno de los elementos fundamentales en el diagnóstico actual de las neoplasias pues permite su clasificación específica o su exclusión con la misma seguridad; facilita una rápida aproximación al estado de la neoplasia y permite una menor morbilidad en el paciente estudiado. La citometría de flujo, tomada de especímenes de fácil obtención es una de las herramientas que requiere análisis estricto para evaluar la eficacia

y efectividad en el diagnóstico de linfoma de Hodgkin. Con base en lo anterior se analizan los estudios disponibles en la literatura.

En un estudio de pruebas diagnósticas se analizaron resultados de ganglios resecados para evaluar la concordancia entre la citometría de flujo en tejido fresco obtenido por aspiración con el estudio histopatológico e inmunohistoquímico usual. Se incluyeron LH (15) , LNH (30). Resultados: precisión para LH del 80% (IC 95% 52-96) (Ravoet, 2004).

Para evaluar la citometría de flujo multiparamétrica en muestras de ganglio linfático con los resultados del estudio histopatológico en el diagnóstico de LH se desarrolló un estudio con 223 pacientes, de los cuales 21 tenían LH. Se obtuvieron falsos negativos por CMF en 3 de 21 casos de LH (Colorado, 2010).

TÉCNICAS RADIOLÓGICAS INTERVENCIONISTAS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL LINFOMA HODGKIN

Un estudio buscó comparar los resultados en 22 pacientes a los que les realizaron procedimientos guiados por radiología mínimamente invasiva como prueba diagnóstica (Biopsia percutánea, aspiración y drenaje mínimamente invasivo usando tomografía axial computarizada, ecografía y fluoroscopia), comparado con los resultados por biopsia por escisión. De 10 procedimientos en pacientes con sospecha diagnóstica: 6 fueron adecuados para llegar al diagnóstico de LH, 2 muestras fueron verdaderos negativos y 2 fueron falsos negativos. Sensibilidad de la biopsia percutánea para el diagnóstico de linfoma de Hodgkin: 86%+/-13.2% IC 95% (0.421- 0996). Especificidad 100%+/-13.2% (IC 95% 0.421- 0996) (Garret, 2002)

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES

Se convocó a un grupo de 20 expertos hematopatólogos, patólogos clínicos y especialistas en oncología, oncohematología o hematología pediátrica para definir las recomendaciones por consenso de expertos.

RECOMENDACIONES DE DIAGNOSTICO CONFIRMATORIO

- Se recomienda biopsia por escisión de la adenopatía sospechosa, este procedimiento debe realizarse en una unidad de atención integral de cáncer pediátrico
Recomendación: Fuerte a favor
- Si hay patólogo disponible de manera inmediata, se recomienda transportar el tejido fresco en solución salina para estudio de patología básica y muestra para citometría de flujo, estudios de biología molecular y genética
Recomendación: Fuerte a favor
- Si no hay patólogo disponible de manera inmediata se recomienda fijar en formol tamponada la muestra para estudio de patología
Recomendación: Fuerte a favor
- En caso de masa mediastinal o si el estado clínico del paciente no permite realizar biopsia por escisión se recomienda como alternativa realizar biopsia incisional o percutánea para realizar estudio de patología.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda estudio de patología básica al material sospechoso de linfoma
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en primera línea diagnóstica: CD 30, CD 15, LMP-1 CD 20, CD 3, PAX 5.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en casos donde no sea posible confirmar el diagnóstico con la primera línea diagnóstica: CD 57, PD-1, CD 23, CD 68, BCL 2, EBER, CD 21.
Recomendación: Fuerte a favor

ESTRATIFICACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO CONFIRMADO DE LINFOMA DE HODGKIN

INTRODUCCIÓN

El manejo adecuado del Linfoma de Hodgkin depende en gran medida de la identificación inicial del lugar primario y la posibilidad de detectar extensión de la enfermedad a distancia, de forma rápida y efectiva. Para esto se usan múltiples estrategias clínicas, imagenológicas, histopatológicas, bioquímicas y moleculares que integran los objetivos más importantes en la aproximación inicial del niño con linfoma de Hodgkin.

Utilizando grupos anatómicos de ganglios regionales, el sistema de estadiaje elaborado en 1970 en el simposio de Ann Arbor, ubica a los pacientes en estados clínicos de la enfermedad (Howard, 2007), como se muestra a continuación:

CLASIFICACIÓN ANATÓMICA ANN ARBOR

Estado I Compromiso de una zona ganglionar o un sitio extraganglionar

Estado II Compromiso de 2 o más zonas ganglionares en el mismo lado del diafragma o compromiso extranodal localizado en el mismo lado del diafragma

Estado III Compromiso ganglionar de 2 o más zonas ganglionares o compromiso de órganos extraganglionares en ambos lados del diafragma

Estado IV Enfermedad no localizada, difusa o diseminada que compromete uno o más órganos extralinfáticos con o sin compromiso ganglionar

Zonas del sistema linfático: Ganglios, bazo, timo, anillo de Waldeyer, apéndice y placas de Peyer

Sufijo A Sin síntomas B, Sufijo B Con síntomas B

Sufijo E para compromiso extranodal

Sufijo S para compromiso de bazo

Sufijo X para masa voluminosa

CUALES SON LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS ÚTILES PARA LA ESTADIFICACIÓN DE CASOS CONFIRMADOS DE LH EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

PET PARA ESTADIFICACIÓN DE LH EN PEDIATRÍA

Se encontró un meta-análisis de 5 estudios que evaluó en desempeño del PET en la estadificación de pacientes con linfoma comparado con el seguimiento clínico con o sin histopatología como estándar de referencia. Se encontró una sensibilidad de 93.2% (rango 85.7-100%) y una especificidad de 87.7% (rango 50% -100). La sensibilidad global fue de 92,6% para LH y la tasa combinada de falsos positivos fue 13.4%, con una precisión de la prueba del 89.4% (*Isasi 2005, Nivel de evidencia 2++*)

Un estudio diagnóstico de 55 pacientes pediátricos con LH, evaluó el PET comparado con los estudios de estadificación convencionales (ultrasonido, TAC, RM, gammagrafía ósea y en algunos casos biopsia de médula ósea). Se reportó una sensibilidad global de 98.7% (IC95% 96.4-99.7) para detección de lesiones en todas las localizaciones, para compromiso ganglionar 100% (IC95% 98.2-100), compromiso extranodal 90% (IC95% 73.5-97.9), compromiso de médula ósea 100% (IC95% 69.2-100). La sensibilidad del TAC en compromiso ganglionar fue 88.4% (IC95% 83.2-90.4), en compromiso extranodal del 80% (IC95% 61.4-88.1) y en compromiso de médula ósea 40% (IC95% 12.2-82). La concordancia entre el PET y los métodos de clasificación convencionales en conjunto fue del 96%, y entre el PET y el TAC fue de 82% (*Kabickova 2006, Nivel de evidencia 2++*)

Un estudio comparó PET con métodos convencionales (estado clínico por criterios de Ann Arbor, TAC, biopsia de médula ósea a todos los pacientes) en la detección LH. Resultados: Sensibilidad PET 87.8%, TC 61.6% en regiones nodales, PET 96.2% versus TAC 40% en áreas extranodales, Especificidad PET 98.8% versus TAC 99% en regiones nodales, PET 99.5% versus TAC 98.7% en regiones extranodales. VPP PET :98.5% versus TAC 98.2% en regiones nodales. PET 97.4% versus TAC 86.4% en regiones extranodales. VPN PET 90.3% versus TAC 78.4% en regiones nodales. PET 99.2% versus TAC 86.4% en regiones extranodales (*Cerci 2009, Nivel de evidencia 2++*)

PET/CT

Un estudio evaluó el papel del PET/CT, PET y de la TAC en población pediátrica (43 pacientes con 107 estudios) con diferentes tipos de tumores al momento del diagnóstico inicial y en el seguimiento, comparados con un estándar de referencia compuesto por confirmación histopatológica, seguimiento clínico y seguimiento con imágenes. Para linfoma se reportó una sensibilidad del PET/CT de 89% (IC95%69.3-95.6), para PET 55% (IC95%35.7-72.4) y 81% para TAC (IC95% 62.9-91). La sensibilidad para detección de recaídas fue de 64%, 55% y 64% respectivamente. La sensibilidad para la estratificación durante terapia fue de 94% PET/CT, 52% PET y 64% para TAC. *(Kleis 2009, Nivel de evidencia 2+)*

Un estudio evaluó PET/CT y estudios de imágenes convencionales (rayos X, tomografía, gammagrafías) al momento de la estadificación. En el 35.8% de los pacientes se encontró discordancia entre el PET/CT y los estudios de imágenes convencionales. La mayor discordancia se encontró en el bazo, cuello, ganglios inguinales y mediastino. Se reporta para el PET/CT una sensibilidad de 96.3%, especificidad de 99.5% y valor predictivo positivo 97.9%. *(Paulino 2011, Nivel de evidencia 2+)*

En un estudio de prueba diagnóstica se comparó la resonancia magnética corporal total con contraste con PET/CT en pacientes con LH y LNH en el momento de la estadificación. Se determinó una sensibilidad para enfermedad nodal con RM del 98% (IC95% 0.92-0.99) y del PET 100%, para enfermedad extranodal sensibilidad RM 91% (IC 95%0.70 - 0.98) y del PET 96%. Especificidad para enfermedad nodal de la RM 99% (IC95% 0.96 - 1.0), y del PET 100% y para enfermedad extra-nodal RM 99% (CI95% 0.97 -1.0) y del PET 100%. Para la evaluación extranodal PET/CT presentó una sensibilidad de 96% y especificidad 100% y una sensibilidad y especificidad del 100% para las lesiones nodales *(Punwani 2010 Nivel de evidencia 2++)*

PET/CT EN EVALUACIÓN DE COMPROMISO DE MÉDULA ÓSEA

En un estudio de prueba diagnóstica se evaluó el PET/CT comparado con biopsia de médula ósea para la detección de compromiso a este nivel en pacientes con LH (n=31) y LNH (n=23). Los resultados de sensibilidad fueron: PET 92% (IC95% 54.0-99.8), especificidad 100% (IC95% 91.4-100), VPP 100% (IC95% 73.5-100) y VPN 98% (IC95% 87.4-99.9) *(Cheng 2011, Nivel de evidencia 2+)*. En otro estudio se evaluaron 82 pacientes con LH comparando el uso de PET con la biopsia de médula ósea para la estadificación inicial. Se informó una sensibilidad para el PET de 65.35% con una especificidad de 98.6%, y un VPP de 94.1%, VPN de 89.3% *(Pelosi 2008, Nivel de evidencia 2+)*

Un estudio buscó evaluar el compromiso de médula ósea en niños y adolescentes con LH. El PET al compararlo con la biopsia de médula ósea tiene una especificidad de 77.3% con un VPP de 15.6%. PET positivo para multifocalidad (hallar más de dos lesiones en el esqueleto central) y biopsia de médula ósea, tiene una especificidad de 92.2% y un VPP de 75.5%. La comparación entre PET positivas con lesiones multifocales que desaparecen con el tratamiento y biopsia de médula ósea tiene una especificidad de 98.5% y un valor predictivo positivo 95.6% (*Purz 2011, Nivel de evidencia 2+*)

GAMMAGRAFÍA CON GALIO

En un estudio se evaluaron las características de la gammagrafía con galio-97 al momento de la estadificación y seguimiento de pacientes pediátricos con LH comparada con un estándar compuesto (examen clínico, biopsia de ganglios, biopsia de médula ósea, estudios de radiología convencional). Se encontró sensibilidad global de 85.5%, según localización sensibilidad de 100% en mediastino, 85.6% en región supraclavicular y cervical lateral, 72.7% en axila, 68.7% en retroperitoneo, 66.6% en pulmón, 80% para establecer compromiso óseo, 17% en compromiso esplénico en los estados III y 50% en los estados IV y 100% para establecer compromiso hepático (*Castellani 2003, Nivel de evidencia 2++*). En un estudio de diagnóstico se evaluó la escanografía PET comparada con gammagrafía con galio en el diagnóstico y seguimiento de 44 pacientes con LH. Se encontró que la sensibilidad de la gammagrafía con galio comparada con PET en cuello y tórax fueron similares al estudio anterior. (*Hines-Thomas 2008, Nivel de evidencia 2+*).

En otro estudio de diagnóstico se evaluó gammagrafía con galio y el PET comparados con la evaluación clínica global (Biopsia, imágenes convencionales y evolución clínica). Se encontró una sensibilidad para PET de 87% (IC 95% 75-99%) y galio 79% (IC95% 65-93%); especificidad para PET de 100% y galio 99% (IC95% 96-100%); un VPP para PET de 100% y para galio de 96%; VPN para PET de 96% y para galio de 93%. La precisión de PET para detectar lesiones esplénicas (91% vs 61%, $p=0.012$), lesiones infradiafragmáticas (89% versus 75%, $p=0.042$) y todas las localizaciones combinadas (0.95 versus 0.91, $p=0.039$) (*Rini 2005, Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio evaluó el papel del PET vs gammagrafía con Galio más evaluación convencional (historia, examen, TAC y otras imágenes, biopsia de médula ósea) en la estadificación inicial de pacientes adultos con LH y LNH. La sensibilidad global fue 90% para estadificación convencional: 95% para el PET y de 88% para gammagrafía con Galio. Al evaluar el PET y de la

gammagrafía con Galio sumados a la estadificación convencional se encontró una sensibilidad de 100% y de 98%, respectivamente. La tasa de identificación correcta de localización fue de 68% para la evaluación convencional, 82% para el PET y de 69% para la gammagrafía con Galio, siendo significativamente superior para el PET ($p < 0,01$). (Wirth 2002, Nivel de evidencia 2+). Un estudio en pacientes adultos con LH (13) y LNH (25) evaluó PET versus TAC y gammagrafía con galio al momento de la estadificación inicial. La sensibilidad del PET para estadificar fue de 96% y TAC 71%. En los pacientes que tenían los 3 estudios la sensibilidad fue de PET fue 93%, galio 87% y TC 67%. (Foo 2004, Nivel de evidencia 2+)

***EVALUACIÓN ECONÓMICA DE COSTO-EFECTIVIDAD DE PET/CT
COMPARADO CON TAC SEGUIDO DE PET/CT COMO PRUEBA
CONFIRMATORIA DE UN CASO POSITIVO EN LA EVALUACIÓN AL FINAL
DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON
LINFOMA HODGKIN.***

Se construyó un árbol de decisión en Treeage® donde se comparó el uso de PET/CT con TAC seguido de PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la detección de lesión residual al final del tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin. La perspectiva fue la del sistema de salud incluyendo todos los costos directos. Todas las cifras monetarias se expresaron en pesos Colombianos de 2010. El resultado se midió en AVG. Los datos de las características operativas de las pruebas se extrajeron de la literatura. Se calculó la razón de costo-efectividad incremental. Se utilizó como umbral 3 veces el PIB per cápita por año de vida ganado (El PIB per cápita para Colombia fue de \$ 12.047.418 en 2010). En ausencia de datos reportados en la literatura acerca de la esperanza de vida de verdaderos positivos y falsos negativos, se realizaron análisis de sensibilidad bivariados y probabilísticos para identificar el efecto de los supuestos de esperanza de vida de verdaderos positivos y falsos positivos sobre la costo-efectividad de PET/CT.

Resultados: Suponiendo un diferencial en AVG entre verdaderos positivos y falsos positivos de 13.4 años, el costo de un año de vida ganado adicional con PET/CT comparado con TAC seguido de PET/CT como prueba confirmatoria de un caso positivo en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con linfoma Hodgkin fue \$2.789.788. Los resultados fueron sensibles al diferencial en AVG entre los casos verdaderamente positivos y falsos negativos, la prevalencia de la lesión residual, las características operativas de las pruebas y el

costo de PET/CT. El PET/CT se vuelve costo-efectivo para diferenciales de esperanza de vida de al menos un año.

Conclusión: Si el diferencial de esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos es de al menos un año, el uso de PET/CT en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con LH, es una estrategia costo-efectiva para Colombia. El tamaño del diferencial puede tener implicaciones sobre el costo-efectividad de la PET/CT en otras etapas del diagnóstico o tratamiento.

Ver Anexo para el detalle de la evaluación económica

Recomendaciones:

- Se sugiere para pacientes con diagnóstico confirmado de LH tomar radiografía de tórax, TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis e imágenes funcionales. Se recomienda hacer biopsia de médula ósea bilateral para estados IIB, III, y IV

Grado de recomendación: D

- Se recomienda el uso de PET/CT integrado como la imagen funcional de primera opción para la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LH.

Grado de recomendación: B

- Se recomienda el uso de PET/CT en la evaluación de sitios extranodales (bazo, médula ósea, hueso).

Grado de recomendación: B

- En caso de no contar con PET/CT, se recomienda como segunda opción para la estadificación inicial TAC complementado con gammagrafía con galio como estudio de imagen funcional.

Grado de recomendación: B

ESTADIFICACIÓN Y TRATAMIENTO

Uno de los objetivos del tratamiento en el Linfoma de Hodgkin es lograr la curación de la mayor cantidad de niños con la menor morbilidad a largo plazo. Actualmente la mayoría de los protocolos de tratamiento y los estudios clínicos en niños y adolescentes involucra estrategias adaptadas al riesgo, las cuáles toman en consideración las características clínicas relacionadas con la enfermedad. (Rühl 2001, Engert 2010)

Adicionalmente, se incluyen terapias combinadas (quimioterapia y radioterapia). Para lo anterior se usa sistemáticamente:

- Clasificación anatómica Ann Arbor
- Síntomas B
- Factores de riesgo
- Algunos grupos multidisciplinarios han identificado características clínicas y paraclínicas que orientan a la terapia según el riesgo:
 - Masa mediastinal: Identificada en rayos X de tórax, se considera gran masa mediastinal si al menos ocupa la tercera parte del diámetro transversal del tórax.
 - Enfermedad extranodal: Cualquier tumor que comprometa otros órganos diferentes a linfáticos *
 - Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): Mayor de 50mm/hr si síntomas A y mayor de 30mm/hr si síntomas B están presentes
 - Más de 3 áreas ganglionares comprometidas: área A cervical derecha, área B cervical izquierdo, área C hiliar derecho/izquierdo más mediastinal, área D axilar derecho, área E axilar izquierdo, área F abdomen superior hilio esplénico, hepático, ileocecal, área G abdomen inferior (los mismos), área H fosa iliaca derecha, área I fosa iliaca izquierda, área K inguinal y femoral derecho, área L inguinal y femoral izquierdo (No corresponde a las áreas de la clasificación Ann Arbor)

En la mayoría de los casos se combinan quimioterapia y radioterapia. En el grupo colaborativo alemán se utiliza una clasificación de estados de enfermedad combinando la clasificación anatómica de Ann Arbor más factores de riesgo: (Rühl 2001, Engert 2010)

Estado temprano: Ann Arbor IA, IB, IIA y IIB sin factores de riesgo

Estado intermedio: Ann Arbor IA, IB, IIA con una o más características desfavorables (masa voluminosa, extensión extranodal, compromiso hiliar, compromiso de mas de 3 áreas ganglionares) o IIB con más de 3 áreas ganglionares y VSG elevada

Estado avanzado: Ann Arbor IIB con factor de riesgo (masa mediastinal o enfermedad extranodal), IIIA, IIIB y IV con cualquier factor de riesgo.

La definición de la categoría de riesgo depende del protocolo de tratamiento el cual, debe evaluarse antes de continuar con un esquema de tratamiento para asegurarse de que los pacientes tengan las características clínicas descritas para el régimen seleccionado y sea comparable a los resultados de los pacientes en los cuales se basan las recomendaciones del estudio.

La quimioterapia para el tratamiento de la LH combina diferentes tipos de medicamentos (poliquimioterapia): con mecanismos de daño celular (citotóxicas), inhibición del crecimiento celular (citostáticas). Estos medicamentos se administran de acuerdo al protocolo aceptado por el grupo tratante.

La evaluación de la respuesta después de dos o tres ciclos de quimioterapia también se ha tomado en consideración para definir la modalidad de tratamiento: quimioterapia únicamente o combinación de quimioterapia y radioterapia. La evaluación de la respuesta se mide con los siguientes desenlaces:

- Respuesta Completa (RC) : desaparición de síntomas y toda evidencia de enfermedad
- Respuesta Parcial (RP): disminución en más del 50% del diámetro de las lesiones iniciales
- No Respuesta (NR): menos del 50% en disminución de lesiones
- Progresión de enfermedad (PE): Crecimiento en más del 25% sobre lesiones iniciales o aparición de nueva lesión.

Recientemente se ha introducido el concepto de evaluación funcional de la respuesta a quimioterapia utilizando las imágenes de PET/CT (tomografía con emisión de positrones integrada con tomografía axial computarizada). La dosis de radioterapia ha cambiado a lo largo del tiempo: actualmente se utilizan dosis menores y en algunas estrategias de tratamiento cambian de acuerdo a la respuesta parcial o completa o al volumen residual

después de completar la quimioterapia. Es importante que independiente del esquema de quimioterapia que se seleccione, debe tenerse en cuenta la intensidad de dosis, no debe haber aplazamientos, atrasos o intervalos prolongados injustificados entre los ciclos de quimioterapia.

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA

Inicialmente los pacientes recibieron tratamiento exclusivamente con radioterapia, posteriormente con agentes únicos de quimioterapia o secuencia de los mismos. Hacia la década de los 60 se utilizó una combinación de quimioterapia, el protocolo MOPP, que mostró efectividad especialmente en estados avanzados de enfermedad años después se presentaron las secuelas relacionadas con los agentes alquilantes (infertilidad y leucemia mieloide aguda secundaria); surgieron entonces combinaciones de quimioterapia reemplazando la mostaza por carmustina, clorambucil y antraciclinas. Mas tarde surgió la combinación ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) como una terapia de salvamento para aquellos que no habían respondido a MOPP y se encontró que esta combinación era más efectiva que MOPP solo, adicionalmente MOPP/ABVD era similar a ABVD y se omitió el MOPP quedando solamente ABVD, sus efectos adversos fueron otros (cardiomiopatía y fibrosis pulmonar). Años después se consideró la posibilidad de omitir la radioterapia en algunos pacientes y de esa forma se hicieron los primeros estudios en adultos de quimioterapia sola versus terapia combinada de quimioterapia y radioterapia, la razón para esta estrategia era disminuir los efectos secundarios de los tratamientos.

Para estados avanzados en donde el porcentaje de curación y sobrevida no son buenos se han intentado estrategias de quimioterapia intensiva como: Stanford V (mostaza nitrogenada, vinblastina, doxorubicina, etopósido, vincristina, bleomicina y prednisona) y BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) las dosis altas de agentes alquilantes y la toxicidad médular han limitado su uso. El consorcio Stanford – St Jude ensayó con el esquema VAMP (vinblastina, doxorubicina, metotrexato, prednisona) para omitir los efectos tóxicos de los agentes alquilantes, bleomicina y etoposido; los resultados fueron buenos en pacientes con estados tempranos. El grupo Alemán – Austriaco también aportó esquemas de quimioterapia combinada. OPPA (vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina) más COPP (ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona) y otro OEPA (vincristina, etopósido, prednisona, doxorubicina) COPP

(ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona), con las anteriores estrategias no se aumentó la supervivencia de los pacientes y se cerraron algunos ensayos por aumento en recaídas.

Con base a los aportes de estos esquemas de tratamiento mencionados se han desarrollado otros, con especial énfasis en los estados avanzados y usando estrategias de tratamiento adaptadas al riesgo. Ha surgido una nueva tendencia en el tratamiento del LH con la incorporación y evaluación de respuesta a tratamiento temprana como un componente para definir el tratamiento. El principal objetivo terapéutico es tratar a los pacientes con la terapia que ofrezca la mejor posibilidad de curación, las menores complicaciones y toxicidades tardías. Los resultados en pacientes con estados I y II A son hasta del 90% de respuesta y para los estados avanzados es posible lograr tasas de curación hasta de 75 % con quimioterapia de primera línea, sin embargo la morbilidad relacionada con el tratamiento es significativa y actualmente se debe considerar dentro de las opciones de tratamiento aquellas con la mejor posibilidad de curación y con la menor tasa de toxicidad tardía (Rühl 2001, Engert 2010, Eich 2010) *Calidad ⊕⊕⊕○ Moderada*

Recomendaciones Generales de Tratamiento:

- Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.

Buena práctica

- Se recomienda que la terapia para pacientes con LH menores de 18 años, sea adaptada al riesgo, teniendo en cuenta estado clínico patológico y factores de riesgo: síntomas B, enfermedad voluminosa y extensión extranodal de enfermedad

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda que el paciente con Linfoma de Hodgkin sea evaluado por especialista en radioterapia una vez se confirme el diagnóstico para la planeación de la radioterapia

Buena práctica

- Se recomienda que los pacientes menores de 18 años con Linfoma de Hodgkin reciban tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia

Recomendación: Fuerte a favor

MANEJO DE LINFOMA DE HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESTADO TEMPRANO O GRUPO DE BAJO RIESGO

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica se define como grupo de bajo riesgo: a los pacientes con estados IA, IB, IIA y II B (Ann Arbor), sin enfermedad voluminosa. Los pacientes con LH de bajo riesgo pueden ser tratados con quimioterapia combinada más radioterapia, algunos grupos están haciendo esquemas de tratamiento sin radioterapia con la idea de disminuir las secuelas a largo plazo (Herbst 2010)

Evidencia clínica

QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA

La búsqueda identificó un metanálisis con 1245 pacientes provenientes de 5 ECAs con diagnóstico de LH en estado temprano (I y II) y con factores clínicos favorables y desfavorables. El HR global para sobrevida global en pacientes que reciben tratamiento con quimioterapia y radioterapia comparado con quimioterapia sola fue 0.40 (IC95% 0.27- 0.59). Los eventos adversos: leucopenia, neutropenia, mortalidad relacionada con sepsis, trombocitopenia, neurotoxicidad, alopecia, náuseas, vómito, fibrosis pulmonar, segundas neoplasias; fueron iguales para ambos grupos. (Herbst 2011).

Un ECA evaluó quimioterapia ABVD 4 ciclos vs. 2 ciclos vs. 30 Gy de radioterapia vs 20 Gy. La tasa de sobrevida global con 4 ciclos de ABVD fue de 93% (IC95% 90.5-94.8) y con 2 ciclos 91.1% (IC95% 88.3-93.2). No se encontraron diferencias significativas con la radioterapia en las dos dosis. Los eventos adversos fueron más comunes con 4 ciclos de quimioterapia y con 30 Gy de radioterapia. (Engert, 2010). Un estudio observacional con 58 pacientes 36.2 % de ellos con estado temprano evaluó la respuesta a quimioterapia combinada ABVD alternando con ciclos COEP, la TR fue de 14.3%. Los pacientes con remisión completa temprana tuvieron una sobrevida global de 97% y los de remisión completa tardía 86% $p < 0.005$. (Ali, 2010).

En un estudio de cohortes, los pacientes fueron evaluados después del tercer ciclo de tratamiento ABVD: los del grupo favorable (GF) en remisión completa recibieron radioterapia

de 25 Gy en campo comprometido. La tasa de remisión completa para el GF fue 98%, la tasa libre de evento a 5 años después de 3 ciclos de ABVD para GF fue 89%. La sobrevida global a 5 años fue 98% (Pavlovsky 2010). Un ECA con 1570 pacientes entre 16 y 75 años evaluó: **G1**: 4 ciclos de ABVD más RT 30 Gy, **G2**: 4 ciclos ABVD más RT 20 Gy, **G3**: 4 ciclos BEACOPP más RT 30 Gy, **G4**: 4 ciclos BEACOPP más RT 20 Gy. Se observó mayor toxicidad hematológica con el protocolo BEACOPP que con el ABVD (73.8% versus 51.5% $p < 0.001$). La respuesta global al tratamiento se logró en el 94.1%, con recaída después de 82 meses de 9.7%. (Eich 2010)

TERAPIA COMBINADA ADAPTADA AL RIESGO

RADIOTERAPIA DE CAMPO EXTENDIDO VERSUS QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA CAMPO COMPROMETIDO.

EVIDENCIA CLÍNICA

Un ECA evaluó pacientes con características favorables y desfavorables. En el grupo favorable (GF) se evaluó radioterapia de campo extendido (Radioterapia subtotal nodal (STNI)) y quimioterapia EBVP más radioterapia de campo comprometido (IF-R). La SLe a 10 años fue del 88% para EBVP + IF-R y 78% para STNI ($p=0.0113$); No se presentaron diferencias para la SG a 10 años ($p=0.79$). La TRC fue 91% para EBVP+IF-R versus 94% para STNI. En el grupo desfavorable (GD) se evaluó MOPP/ABV y radioterapia de campo comprometido contra EVBP y radioterapia de campo comprometido. La SLe a 10 años fue 88% para MOPP/ABV comparado con 68% en el brazo EBVP+IF-R ($p=0.001$); la SG a 10 años fue de 87% para MOPP/ABV comparado con 79% para EBVP+IF-R ($p=0.0175$). (Noordijk, 2006)

Un EC evaluó pacientes del GF quienes recibieron 3 ciclos de quimioterapia MOPP combinada con ABV + IF-R ($n=270$, G1) versus SNTI ($n=272$, G2) y pacientes del GDF quienes recibieron 6 ciclos de quimioterapia MOPP ABV + IF-R ($n=336$, G3) versus 4 ciclos MOPP ABV + IF-R ($n=333$, G4) versus 4 ciclos MOPP ABV +SNTI ($n=327$, G5). La SLR a 10 años para G1: 75% y G2 95% ($p<0.001$) Para G3: 93%, G4: 93% y G5: 94% ($p:0.91$) La SLe a 5 años fue G1: 98 % (IC95% 96-99) y G2 74% (IC95% 68-79) Para G3: 84% (IC95%80-88), G4: 88% (IC95%84-91) y G5: 87% (IC95% 83-90). Se encontraron diferencias significativas en sobrevidas libres de recaída, a 10 años para GF: $p<0.001$ pero no se encontraron diferencias para el GDF. Se presentaron efectos

hematológicos grado 3 y 4 en el 49% de los pacientes durante quimioterapia y 9% durante la radioterapia; Segunda neoplasia en G1 y G2: 2%, G3: 4%, G4: 5%, G5: 4%. (*Fermé 2007*)

Un estudio evaluó el esquema de quimioterapia MOPP / ABVD alternado y se compararon 2 ciclos más de quimioterapia (G1) con radioterapia en sitios comprometidos 2550 cGy (G2). La TRC fue de 64% y la de respuesta parcial del 36%. Para el G1, la TRC fue 92% (IC95% 86-98) y para el G2: 87% (IC95% 80-95) ($p=0.43$). Para el G1: SLe a 8 años fue $82.6\% \pm 5.9\%$ y para el G2 fue $91.1\% \pm 4.5\%$ ($p=0.151$). La SLe a 8 años fue mayor para los respondedores tempranos comparado con no respondedores tempranos (92.7% versus 76.7% , $p=0.006$). Se encontró neutropenia grado 4 en el 47% del G1 y 54% del G2. (*Kung 2006*)

Un estudio de cohorte con pacientes tratados con 6 ciclos EBVD/MOPP. A los 10 años se valoró supervivencia global de 95% (SE 4.9%), supervivencia libre de evento 91% (SE 6.2%), la SG para estados I y IIA (23 pacientes) fue 100% a 10 años. Toxicidad: 0% sintomatología cardíaca, 14% anormalidad en el ecocardiograma, 0% enfermedad pulmonar. (*Friederike, 2004*).

Un estudio de cohortes con 202 pacientes utilizó VBVP. Después del 4 ciclo se realizó re-estadificación por TAC. Si tenían buena respuesta recibían radioterapia con 20 Gy. La SG a 5 años fue $97.5\% \pm 2.1\%$, la SLe fue $91.1\% \pm 1.8\%$. La SLe para los pacientes con buena respuesta fue $90.9\% \pm 3.8\%$ (*Landman-Parker 2000*).

Un estudio observacional incluyó 830 pacientes y evaluó la respuesta al tratamiento entre los 3 estados al aplicar 2 ciclos quimioterapia 2 OPPA (OEPA) / COPP. La Sobrevida global para todo el grupo de pacientes fue 97%. SLe para todos los pacientes 90%, SLe para estado temprano igual a 94%. Sobrevida libre de recaída para todos los pacientes 92% con radioterapia y 81% sin radioterapia ($p=0.01$) (*Rühl 2001*)

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda para pacientes pediátricos con LH en estado temprano, esquemas de quimioterapia combinada basada en ABV (ABVD, COPP/ABV, ABVE) o la combinación OPPA (OEPA)/ COPP.

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda para pacientes con LH en estado temprano administrar entre 2 y 4 ciclos de quimioterapia combinada.

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda administrar radioterapia de campos comprometidos con dosis entre 20 y 30 Gy.

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos del tipo acelerador lineal, con simulación con TAC

Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

Se recomienda realizar estudios para identificar en los pacientes con respuesta favorable si el esquema de quimioterapia, puede modificarse en intensidad (de 4 a 2 ciclos), adicionalmente si pueden beneficiarse de la omisión de radioterapia sin comprometer la sobrevida global y libre de recaída. Son necesarios estudios diseñados para establecer cual puede ser el campo y la dosis mínima de radioterapia en este grupo de pacientes.

MANEJO DE LINFOMA HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA ESTADO INTERMEDIO

INTRODUCCIÓN

Esta categoría de riesgo incluye pacientes con enfermedad localizada, estados IA IB IIA, que tienen una o más características desfavorables (masa voluminosa, extensión extranodal, compromiso hilar, compromiso de mas de 3 regiones ganglionares), IIB con más de 3 áreas ganglionares y VSG elevada

Evidencia clínica

En un ECA con 830 pacientes se asignaron a 3 grupos de tratamiento (GT): GT1 (n=326) con 2 ciclos quimioterapia OPPA (OEPA), GT2 (n=224) con 4 ciclos quimioterapia: 2 OPPA (OEPA) y 2 COPP y GT3 (n=280) con 6 ciclos quimioterapia: 2 OPPA (OEPA) y 4 COPP. La radioterapia se asignó: a remisión completa igual a no radioterapia, remisión parcial mayor o igual a 75% con 20 Gys, remisión parcial menor de 75% con 30 Gy, con 35 Gy en tumor residual. La SG para todo el grupo de pacientes fue 97%. Sobrevida libre de recaída para todos los pacientes 92% con radioterapia y 81% sin radioterapia ($p=0.01$). Sobrevida libre de recaída para los GT2 y GT3 93% con radioterapia y 89% sin radioterapia ($p=0.09$). La sobrevida sin Radioterapia 81% y con radioterapia 92%, ($p=0.01$) (Rühl 2001)

Un estudio retrospectivo incluyó 58 pacientes con LH de estos el 24.6% en riesgo intermedio (IIB, IIIA) y evaluó quimioterapia combinada ABVD alternando con ciclos COEP, para riesgo intermedio 4 ciclos alternados más radioterapia 25.5 Gy. Pacientes con remisión completa temprana tuvieron una sobrevida global de 97% y los de remisión completa tardía 86% $p<0,005$. La tasa de sobrevida libre de evento para riesgo intermedio fue de 79.6%, sobrevida global 100%, tasa de recaídas 18.8%. 2 pacientes murieron de septicemia por neutropenia. (Ali 2010) Un ensayo clínico (GPOH-HD-95) incluyó 1018 pacientes. El Grupo intermedio recibió 2 ciclos OPPA para niñas y 2 ciclos OEPA para niños más 2 ciclos de COPP. Se presentó menor sobrevida libre de enfermedad en los pacientes no irradiados 79% *versus* los irradiados 91% $p=0,0008$. (Dörffel 2003)

Un estudio (GPOH-HD-2002) incluyó 573 pacientes. Los niños recibieron tratamiento de inducción 2 ciclos de quimioterapia OEPA y las niñas 2 ciclos OPPA y posteriormente 2 ciclos COPDAC para niños y 2 ciclos COPP para niñas. La sobrevida global y libre de evento a 5 años fueron 97.4 % y 89%. Para estado intermedio y avanzado no hubo diferencia significativa en SLe entre niños y niñas (90.2% +/- 2.3 v 84.7% +/- 2.7, respectively; p=0.12) (Mauz Körholz 2010).

En un ensayo clínico (P9425) se evaluaron 219 pacientes. Los pacientes con respuesta completa después de 3 ciclos de quimioterapia ABVE-PC (Respondedores tempranos) recibieron radioterapia con 21 Gy en el campo inicialmente comprometido. Pacientes sin respuesta completa después de 3 ciclos (Respondedores lentos) recibieron 2 ciclos adicionales de quimioterapia antes de la radioterapia de 21 Gy en el campo inicialmente comprometido. Los resultados fueron: fueron SG a 5 años para todo el grupo 95.4% y sobrevida libre de evento a 5 años para todo el grupo de 84%; SG para los pacientes respondedores tempranos rápidos (RER) 86% y los respondedores tempranos lentos (SER) 83%. p = 0.85. Para los pacientes de riesgo intermedio SLe a 5 años 84%. (Schwartz 2009)

Recomendaciones:

- En los pacientes pediátricos con LH estado intermedio se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia combinada basadas en ABV (ABVD, ABVD/COEP) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP.
Recomendación: Fuerte a favor
- Para pacientes con LH en estado intermedio se recomienda administrar al menos 4 ciclos de quimioterapia combinada.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda administrar radioterapia de campos comprometidos con dosis entre 20 y 30 Gy
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos de tipo acelerador lineal, con simulación con TAC.
Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

Se sugiere investigar sobre cual es el mejor esquema de quimioterapia para aquellos pacientes con LH estado intermedio considerados respondedores tempranos (3 o 6 ciclos) para lograr la mejor sobrevida global y libre de recaídas.

Son necesarios estudios diseñados para establecer el campo y la dosis de radioterapia estratificando a los pacientes de acuerdo a la respuesta intermedia (rápidos respondedores y lentos respondedores) o de acuerdo a la presencia de masa voluminosa al diagnóstico (mayor dosis para aquellos con lesión voluminosa) sin que haya compromiso de la sobrevida global y libre de recaída.

MANEJO DE LINFOMA DE HODGKIN EN POBLACION PEDIATRICA EN ESTADO AVANZADO O RIESGO ALTO

Introducción

Los pacientes con enfermedad avanzada son aquellos con estado clínico IIB con factor de riesgo (masa mediastinal o enfermedad extranodal) IIIA, IIIB y IV.

QUIMIOTERAPIA

Evidencia clínica:

Un ensayo clínico evaluó la respuesta de pacientes con LH de alto riesgo con 4 ciclos de BEACOPP. Los pacientes con enfermedad residual confirmada con biopsia al completar quimioterapia recibieron dosis adicional de 14 Gy, para una dosis total de 35 Gy. Resultados: Sobrevida Libre de evento a 5 años fue de 94%, la Sobrevida Global fue de 97%. Después de cuatro ciclos fueron clasificados como respondedores tempranos rápidos el 74%. (*Kelly 2011*).

Un EC evaluó 118 pacientes que recibieron ABVd (con dosis menor de dacarbazina, 250 mg/m²). La SG a 5 años de toda la cohorte fue de 91.3% (IC 95% 86.1–96.5), Sobrevida global en estados II y III 96.7% (IC 95% 87.5–99.2), en IIA no voluminoso fue de 97.4% (IC 95% 83.2–99.6) y IV 85.3% (IC 95% 72.8–92.4). Remisión completa después de terminar los ciclos ABVd 63.6% (IC 95% 54.2–72.2) y Remisión Completa después de ABVd más radioterapia de 81.4% (IC 95% 73.1–87.9). (*Ogura 2010*)

En un estudio de cohortes se incluyeron 285 pacientes en grupo favorable (GF) y 299 pacientes en grupo desfavorable (GD). La tasa de remisión completa para el GD fue 85% (p<0.001 comparado con el GF). La SLe a 5 años fue 72% para GD (comparado con GF 89% y 66% para lentos respondedores del GF p<0.001). La SG a 5 años fue 88% para GD (*Pavlovsky 2010*)

QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA REDUCIDA U OMISIÓN EN REMISIÓN COMPLETA DESPUÉS DE EVALUACIÓN

Un EC realizó una evaluación del protocolo GPOH-HD95 en un periodo de 6 años. Los pacientes en estado IIIB y IVB: recibieron OPPA en lugar de OEPA. La radioterapia depende de la

respuesta a terapia. La prevalencia SLE para T3 fue 83%. De manera general los pacientes con radioterapia tuvieron SLE de 92% *versus* 88% para aquellos que no fueron irradiados ($p=0.049$). Al agrupar los pacientes con enfermedad intermedia y avanzada, la SLe en los pacientes no irradiados fue 79% y en los irradiados 91% ($p=0.0008$). (Dörffel 2003)

Otro EC con la evaluación del tratamiento para LH GPOH-HD95 encontró Respuesta completa al final de la quimioterapia para estado avanzado igual a 18%. La SLR para todos los pacientes 92% con radioterapia y 81% sin radioterapia ($p=0.01$); la SLR para estado intermedio y avanzado 93% con radioterapia y 89% sin radioterapia ($p=0.09$). Los pacientes de riesgo intermedio y alto con radioterapia tuvieron sobrevida libre de recaída de 92% vs 81% en los que no recibieron radioterapia ($p=0.01$). Se encontraron 72 eventos: 66 fallas de tratamiento, segundas malignidades en 3 pacientes, una infección fatal durante quimioterapia y 2 muertes no relacionadas. Se encontraron mas fallas de tratamiento con significancia límite en el grupo de pacientes con enfermedad avanzada que no recibieron radioterapia comparado con aquellos que si la recibieron (Rühl 2001)

QUIMIOTERAPIA COMBINADA CON RADIOTERAPIA BASADA EN RESPUESTA TEMPRANA

Un ensayo clínico evaluó pacientes con LH clasificados como: riesgo intermedio y alto. Los pacientes con respuesta completa después de 3 ciclos (respondedores tempranos) recibieron radioterapia con 21 Gy en el campo inicialmente comprometido. Protocolo de quimioterapia ABVE-PC. La SG a 5 años para todo el grupo 95.4% y SLe 5 años para todo el grupo fue 84%, la SLe para los pacientes respondedores tempranos rápidos (RER) 86% y para los respondedores tempranos lentos (SER) 83%. $p=0.85$. Para los pacientes de riesgo intermedio SLe a 5 años 84%, RER 82% SER 88%. SLe 5 años para alto riesgo 85%, RER 88%, SER 82% (Schwartz 2009).

Un análisis retrospectivo de 58 niños con LH asignados en 3 grupos de riesgo: Bajo I y IIA , Intermedio IIB, IIA y Alto IIIB y IV. Los pacientes fueron tratados con una combinación de quimioterapia ABVD/COEP. Después de la quimioterapia se aplicó radioterapia a todos los grupos. La SLe para riesgo alto fue 40.7%; SG fue 76.2%. Pacientes con remisión completa temprana tuvieron una sobrevida global de 97% y los de remisión completa tardía 86% .La tasa de sobrevida libre de evento para remisión completa temprana es 87,6% y remisión completa tardía es 52% $p=0.0002$. Tasa de recaídas es mas alta en el grupo de alto riesgo (57.9%).

Pacientes con síntomas B tuvieron tasa de recaída del 50% $p < 0.005$. 2 pacientes murieron de septicemia por neutropenia (Ali 2010)

Un ensayo clínico evaluó la respuesta de la terapia VAMP/COP más radioterapia en campo comprometido en pacientes con LH desfavorable y enfermedad avanzada. La supervivencia global a 5 años fue de 75.6%. No hubo diferencias en SLe por la presencia de síntomas B, ni por la presencia de masa mediastinal voluminosa. La incidencia acumulada de progresión o recaídas a 5 años fue de 22.4% (Hudson 2004)

Recomendaciones:

- En pacientes pediátricos con LH estado avanzado se recomienda el uso de combinaciones de quimioterapia basadas en ABV (ABVD, ABVE/PC) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP.
Recomendación Fuerte a favor
- Se recomienda administrar al menos 6 ciclos de quimioterapia combinada.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda adicionar radioterapia a campos inicialmente comprometidos, con dosis entre 20 y 30 Gy.
Recomendación Fuerte a favor
- Se recomienda que la radioterapia sea realizada con equipos de tipo acelerador lineal con simulación con TAC.
Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

Son necesarios estudios diseñados para establecer cuál puede ser el campo y la dosis de radioterapia en los pacientes con LH en estado avanzado y riesgo desfavorable.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS ÚTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN

La evaluación adecuada al diagnóstico de una neoplasia es crucial para definir el manejo apropiado y la evaluación de la respuesta al tratamiento, esto es especialmente cierto en LH. La TAC ha sido utilizada para evaluar la extensión de enfermedad una vez se hace el diagnóstico y también en el seguimiento durante el tratamiento para monitorizar la respuesta después de iniciar tratamiento; la TAC tiene limitaciones para la detección de lesiones pequeñas, extranodales, compromiso de médula ósea, para detectar si lesiones residuales son fibróticas o tiene tejido tumoral viable. La tomografía con emisión de positrones especialmente la integrada con TAC ha mostrado gran utilidad en la detección de lesiones residuales viables, y del compromiso extranodal. Es importante recalcar que como tecnología nueva se requiere evaluar cuidadosamente las fortalezas y debilidades de la prueba para su uso como parte de la evaluación de los pacientes con LH. (*Connors 2011, Miller 2006*),

PET/CT PARA RE-ESTADIFICAR TUMORES EN PEDIATRÍA Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO

Una revisión sistemática de la literatura incluyó 758 pacientes pediátricos en 8 estudios de LH para evaluar el desempeño diagnóstico del PET al finalizar el tratamiento de primera línea. La sensibilidad fue de 0.84 (IC 95% 0.71-0.92) y la especificidad de 0.90 (IC95% 0.84-0.94) (*Zijlstra 2006, 1++*) Una revisión sistemática de la literatura incluyó 15 estudios que evaluaron la respuesta con PET al final del tratamiento; en evaluación post-terapia: sensibilidad de 0.59 a 1.00, especificidad de 0.67 a 1.00, área bajo la curva 0.94. Evaluación de masa residual: sensibilidad de 0.43 a 1.00, especificidad de 0.67 a 1.00 área bajo la curva 0.93 (*Terasawa 2008, 2++*)

En un estudio de prueba diagnóstica se evaluaron el PET y la TAC. La sensibilidad para re-estadificación durante la terapia fue de 94% PET/CT, 52% para PET y 64% para TAC. La sensibilidad para detección de recaídas de linfoma PET/CT 64%, PET 55% y TAC 64%. La sensibilidad para la detección de nódulos pulmonares mayores de 0.5 cm y ganglios linfáticos menores de 1 cm 91% PET/CT, PET 55% y TAC 80%. La sensibilidad para lesiones menores de 0,5 cms PET/CT, PET solo y TAC solo fue de 90%, 0%, 90%. La especificidad del PET/CT, PET o

TAC para detección de lesiones menores de 0.5 cm fue de 63%, 94% y 63% respectivamente (Kleis 2008, 2++) En un estudio diagnóstico se analizaron los resultados del PET scan para identificar las características operacionales según punto de corte: captación del trazador en hígado y “pool” sanguíneo de las estructuras del mediastino; la sensibilidad fue de 67 y 100%, la especificidad 72 y 64%, el VPP 17 y 19% y el VPN 96 y 100%. (Furth 2011, 2++)

Las imágenes de evaluación con PET son un predictor de SLE en pacientes con LH. Un estudio evaluó con PET la respuesta después de 2 ciclos ABVD; la SLE a los 3 años fue de 53.4% en los pacientes con PET positivo, y de 90.5% en los pacientes con PET negativo ($p < 0.001$), el VPN global fue 91.8% (IC95% 0.82-0.96), en estados tempranos (I-II): 94.1% (IC95% 0.78-0.98) y para enfermedad avanzada (III-IV): 90.0% (IC95% 0.75-0.96) (Cerci 2010, 2+) En un estudio diagnóstico se evaluó la utilidad del PET/CT integrado en el seguimiento de pacientes con LH, encontrando que todas las recaídas fueron correctamente identificadas con el PET/CT, la tasa de falsos positivos fue de 46%, el valor predictivo negativo de 100%, la sensibilidad de 100% y la especificidad de 70%. (Crocchiolo 2009, 2+).

Un estudio evaluó la sensibilidad y especificidad de PET/CT integrado después de la primera línea de tratamiento comparandolo con el seguimiento clínico o biopsia como estándar de referencia; para el PET/CT se encontró una sensibilidad de 100%, especificidad de 91% (IC95% 84.1-97.9), VPP de 85% y un VPN de 100%. La presencia de enfermedad voluminosa (mayor de 5cm) al final del tratamiento fue un predictor significativo de enfermedad recurrente ($p < 0.05$) (Schaefer, 2007, 2+). Otro estudio diagnóstico evaluó la utilidad del PET/CT integrado; el PET/CT identificó más lesiones extranodales que el TAC. De los pacientes con masas residuales identificadas al final de tratamiento, 62.5% tuvieron recaída de la enfermedad *versus* 4% en los pacientes sin masas residuales identificadas. El estudio tuvo limitaciones: fue retrospectivo con solo 3 fallas de tratamiento. (Miller 2006, 2+).

Un estudio de prueba diagnóstica evaluó el PET comparado con la TAC al final del tratamiento y en el seguimiento. En términos de detección de recaídas la eficacia del PET scan solo, realizado de forma regular al final de tratamiento fue de 3.9% (6 of 155 PET scans) y en pacientes con sospecha clínica de recaída solo 18.5% (5 of 27 PETscans) confirmaron el tumor ($p = 0.02$, RR = 0.21 IC95% 7-64). (Mocikova 2010, 2+)

GAMMAGRAFÍA CON GALIO EN EL DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

En un estudio de pruebas diagnósticas se evaluaron los resultados de PET scan *versus* gammagrafía con galio. Galio y PET no predicen la probabilidad de recaída en el momento de la evaluación temprana cuando el resultado es positivo, pero cuando el resultado es negativo es mejor predictor de recaída el galio (79% versus 67%) conclusión basada sólo por evolución hacia recaída no por la prueba *per se*. (*Hines-Thomas 2008, 2+*) En un estudio de diagnóstico en pacientes adultos con LH (13) y LNH (25) se evaluaron las características de PET versus TAC y gammagrafía con galio al momento de la estadificación inicial. Al finalizar el tratamiento el VPP de PET, TAC y galio para masa residual fue 100%, 33% y 0% ($p = 0.006$) (*Foo 2004, 2+*)

EVALUACIÓN DE LESIONES RESIDUALES

- **VERIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE PET/CT POSITIVO EN PACIENTES CON LINFOMA MEDIASTINAL**

PET/CT versus BIOPSIA

En un estudio de concordancia diagnóstica evaluó PET/CT en lesiones positivas al final del tratamiento comparado con los resultados de biopsia. Resultados sensibilidad de 100%, especificidad de 91%, valor predictivo positivo de 85% y valor predictivo negativo de 100%. (*Schaefer 2007, 2+*) Se identificó un estudio comparando hallazgos de PET con biopsia. 151 pacientes en seguimiento por linfomas mediastinales, 57 con LH, en quienes se evidenció PET anormal al final del tratamiento, se realizó TAC y biopsia de la lesión. Los VP fueron 57%, los falsos positivos 43%. La medida de captación anormal en PET positivo (SUV= valor de captación estandarizado) fue mayor en quienes se confirmó recaída ($p=0.01$) (*Zinzani 2007*)

UTILIDAD DEL GALIO EN EVALUACIÓN DE LH CON LESIONES RESIDUALES

En un estudio de comparación de imágenes de radiología simple de tórax, TAC y gammagrafía con galio se encontró que ninguna de las imágenes utilizadas fue lo suficientemente sensible o específica para predecir en masas residuales la presencia de linfoma de Hodgkin haciendo

necesario hacer biopsia de masas residuales. (Nasr 2006, 2+). Un estudio evaluó la concordancia de la gammagrafía con galio con el desenlace clínico que fue 97%. En el grupo que no alcanzó remisión completa (RC) en el seguimiento según gammagrafía con galio 50% tuvieron recaída, mientras que en el grupo que alcanzó RC se presentó recaída en el 10.9%. Al comparar las curvas de sobrevida se encontró diferencias entre los que alcanzaron RC y respuesta incompleta (RP o progresión) con gammagrafía con galio tanto en sobrevida global como en sobrevida libre de enfermedad ($p=0.0001$ y $p=0.0004$, respectivamente). (Castellani 2005, 2++)

SEGUIMIENTO DURANTE EL TRATAMIENTO

EVALUACION INTERMEDIA

Se recomienda que los niños con LH sean seguidos en su respuesta intermedia con imágenes PET/CT para estado temprano después de 2 ciclos y para intermedio y avanzado después de 3 ciclos

Grado de recomendación: B

Si no se dispone de PET/CT se sugiere el uso de gammagrafía con galio más TAC

Grado de recomendación: C

EVALUACION AL FINAL DE TRATAMIENTO

Se recomienda que los niños con LH sean seguidos en su respuesta al final del tratamiento (quimioterapia y radioterapia) con PET/CT

Grado de recomendación: B

Se recomienda que toda lesión positiva en PET/CT sea confirmada con biopsia.

Grado de recomendación: B

Si no se dispone de PET/CT se sugiere el uso de gammagrafía con galio más TAC en la evaluación de la respuesta al final del tratamiento.

Grado de recomendación: C

Se recomienda tomar las imágenes de PET/CT 8 a 12 semanas después de finalizada la radioterapia

Buena práctica

Se sugiere a los pacientes con LH estados IIB, III, y IV realizar biopsia de médula ósea bilateral al finalizar el tratamiento

Grado de recomendación: D

FUTURAS INVESTIGACIONES

Se sugiere realizar estudios para establecer si las imágenes diagnósticas funcionales pueden individualizar el tratamiento de los pacientes de acuerdo a la respuesta intermedia.

SEGUIMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN DEPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO

MORTALIDAD Y MORBILIDAD EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE LH

Una Revisión sistemática evaluó la enfermedad cardiovascular en pacientes que recibieron dentro del tratamiento radioterapia. La mortalidad cardiovascular mostró un RR: 2.2, ($p=0.05$) para pacientes que recibieron radioterapia ajustada por género, edad al diagnóstico, tiempo de seguimiento. (*Van der Pal 2005, 1++*) Se evaluaron los efectos a largo plazo en pacientes tratados. Los resultados fueron: SG a 30 años 74.1% (IC95%71.8-76.6). La sobrevida a 5 años: Dosis de radiación mayor de 30 Gy HR: 7.4 (IC95%1.8-30.3) ($p<0.01$). Adición de antraciclinas al tratamiento. Mas de una: HR:2.3 (IC95%1.2-4.2), mas de 2: HR:5 (IC95%2.9-8.7), más de 3 HR:6.6 (IC95%2.6-16.2). Presencia de agentes alquilantes HR:2.3 (IC94%1.4-3.9). HR de mortalidad por cualquier causa: Radiación mayor a 30 GY HR:3,8 (IC95%1.1-12.6) uso de 2 antracilinas: HR: 2.6 (IC95%1.6-4.3), uso de 3 antracilinas: 4.4 (IC95%1.9-10.1) Mujeres sin cancer de seno: 2.6 (IC95%1.4-5.1) Hombres con segundas neoplasias 2.3 (IC95%1.4-3.9) (*Castellino 2011 2+*)

SEGUNDAS NEOPLASIAS ASOCIADAS A TRATAMIENTO PARA LH

Un metanálisis analizó la relación de segundas neoplasias en pacientes con LH quienes recibieron tratamiento con quimioterapia, radioterapia o una combinación de las 2 estrategias. Los resultados fueron: Radioterapia versus terapia combinada riesgo de segundas neoplasias menor con terapia combinada (10.79% versus 8.69%, OR 0.78, IC95% 0.63 a 0.98) Quimioterapia versus terapia combinada riesgo de segundas neoplasias mayor con terapia combinada (OR 1.38, 95% IC 1.00 a 1.89) para todos los estados, para estados avanzados existe mayor riesgo de segundas neoplasias con terapia combinada (OR 1.41, IC95% 1.00 a 1.98). RT versus QT: No se encontró diferencia significativa en incidencia de segundas neoplasias (OR 2.12, IC95% 0.81 a 5.55) para todos los estados. Para estados tempranos se encontró mayor riesgo en grupo de QT (OR 3.37, IC95% 1.01 a 11.20). Para estados avanzados no se encontró diferencia (OR 0.92, IC95% 0.18 a 4.62). RT localizada versus RT extendida: No se encontró

diferencia en la incidencia de segundas neoplasias (OR 1.17, IC95% 0.88 a 1.57) para todos los estados. Para cáncer de seno se encontró un mayor riesgo con RT extendida (OR 3.25, IC95% no reportado) (Franklin 2006, 1+)

Una revisión sistemática de la literatura analizó la incidencia de cáncer de seno en pacientes irradiadas en tórax. Los resultados fueron: no hay evidencia consistente que demuestre que las mujeres tratadas siendo adultos o jóvenes, en moderada a alta dosis de radioterapia en tórax terapéutico (mayor o igual 20 Gy) tienen un riesgo elevado de cáncer de mama a una edad temprana (Henderson 2010, 1++)

Un estudio de cohorte analizó la incidencia de neoplasias 5 años después de finalizada la terapia en los supervivientes de linfoma de Hodgkin. Se obtuvieron resultados donde la incidencia de segundas neoplasias fue de 18.4%, (IC 95% 16.1-20.8). Las diferencias entre los supervivientes que han padecido neoplasias subsiguientes y los no las han padecido muestran riesgos relativos: edad mayor al momento de la primera neoplasia (RR=1.3 para ≥ 15 años, IC 95% 1.1-1.6), género femenino (RR=1.5, IC 95% 1.3-1.5), exposición a radioterapia (RR=2.7, IC 95% 2.2-3.3) y diagnóstico primario de linfoma de Hodgkin (RR=1.5, IC 95% 1.1-1.9). (Friedman 2010, 2+)

La red nacional para la atención integral de cáncer en Norteamérica (NCCN) publicó en el 2008 los lineamientos basados en consenso de expertos para el seguimiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin.

SEGUIMIENTO DESPUES DE FINALIZAR TRATAMIENTO

RECOMENDACIONES:

Se sugiere que los pacientes tratados para LH deben ser seguidos por oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica para detectar recaídas de la enfermedad los primeros 5 años y después anualmente para detección de segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares.

Grado de recomendación: D

SEGUIMIENTO LOS PRIMEROS 2 AÑOS DE ALTA

RECOMENDACIONES:

Se sugiere durante los 2 primeros años de alta evaluar al paciente cada 2 a 4 meses con exámen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea.
Cada 6 meses radiografía de tórax o TAC de tórax.
Cada 6-12 meses TAC de abdomen y pelvis.
Cada año TSH si recibió radioterapia cervical.

Grado de recomendación: D

SEGUIMIENTO DEL SEGUNDO AL QUINTO AÑO DE ALTA

RECOMENDACIONES:

Se sugiere durante los 2 – 5 años de alta evaluar al paciente cada 3 a 6 meses con exámen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea.
Cada año TSH si recibió radioterapia cervical.
Cada 6 – 12 meses radiografía de tórax o TAC de tórax.
Cada 6- 12 meses TAC de abdomen y pelvis.

Grado de recomendación: D

SEGUIMIENTO DESPUÉS DE 5 AÑOS DE ALTA

RECOMENDACIONES:

Se sugiere después de 5 años de alta evaluar al paciente cada 12 meses con exámen clínico, hemograma, VSG, química sanguínea.
Cada año TSH si recibió radioterapia cervical.
Cada año radiografía de tórax si tiene factores de riesgo: haber recibido tratamiento con bleomicina y/o radioterapia en tórax o factores de riesgo para cáncer de pulmón.
Vacuna para influenza anual si recibió radioterapia en tórax o tratamiento con bleomicina.
Vacuna para pneumococo cada 5 – 7 años si recibió radioterapia esplénica o esplenectomía
Ecocardiograma más prueba de esfuerzo a los 10 años de alta.
Mamografía inicial a los 8 – 10 años de finalizado el tratamiento si hubo radioterapia en tórax o axilar.
RNM de seno adicional a la mamografía si la radioterapia fué entre los 10 y 30 años de edad

Grado de recomendación: D

FACTORES PRONÓSTICOS PARA EL RESULTADO DEL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA DE HODGKIN

FACTORES PRONÓSTICO DURANTE TRATAMIENTO

Evidencia clínica

Un estudio de cohorte evaluó los patrones de falla de respuesta a tratamiento en pacientes con LH quienes recibieron protocolos de quimioterapia. Los predictores de falla en la respuesta local son la enfermedad mediastinal (RR =5.4 p=0.005), el género masculino (HR =2.89 p =0.034), bajo nivel inicial de hemoglobina menor de 11 g/dL (HR=3.185 p=0.018) (*Krasin 2005, 2+*) En una cohorte retrospectiva se identificaron como pronósticos de inferior SLE: género masculino (RR 1.99, p=0.03), estados IIB, IIIB y IV (RR 2.00, p = 0.04), enfermedad mediastinal voluminosa (RR 2.01, p=0.02), leucocitos mayores de 13.5 (RR 1.92, p=0.04), hemoglobina menor a 11g/dl (RR 2.08, p=0.02). (*Smith 2003, 2+*) Un estudio de cohorte identificó que tener más de 4 áreas anatómicas implicadas y estado avanzado tuvo un impacto negativo en la supervivencia libre de eventos (Alto riesgo = 6.4, IC 95% =1.08-38.33, p = 0.04). (*Morais 2009, 2+*)

Un estudio de cohorte analizó los factores asociados a compromiso de médula ósea. Se encontró asociación con fiebre OR 14.8 (p= 0.0006), compromiso esplénico OR 4.7 (p=0.005), leucopenia OR 4.4 (p: 0.002), subgrupos histológicos de celularidad mixta y depleción linfocítica OR 3.1 (p=0.04) (*Spector 1997, 2+*). Se evaluó el valor pronóstico de la expresión de molécula HLA II en las células Reed Sternberg en pacientes con LH. La pérdida de la expresión de HLA II coincide con un resultado adverso medido por disminución de 2 parámetros (5 años libre de evento), 67% sin la expresión de HLA II versus 85% con la expresión; p=0.001 y la supervivencia relativa a 5 años relacionada con el sexo y la edad (RS), 80% sin la expresión y 90% con la expresión (p = 0.027) (*Arjan 2007, 2+*)

Para el valor pronóstico de la expresión de factor derivado de macrófagos, se encontró sobreexpresión génica en el grupo de falla en tratamiento para factor tumoral asociado a macrófagos (p = 0.01). También se observó sobreexpresión de células angiogénicas (p = 0.04), adipocitos (p = 0.01) y células de Reed Sternberg (p = 0.047) y disminución en la expresión de células B del centro germinal (p = 0.01). La presencia en las células de CD68 (p = 0.03). Para los pacientes con expresión genética de factor tumoral asociado a macrófagos la supervivencia fue menor (p = 0.02) en la cohorte analizada con inmunohistoquímica la presencia de células CD68

positivas mostró pobre respuesta a tratamiento comparado con los que no lo tenían ($p = 0.03$). La ausencia de CD68 en pacientes con estados tempranos se correlacionó con sobrevida del 100% (Steidl 2010, 2+). Otros factores pronósticos independientes desfavorables para la supervivencia global fueron: la carencia de expresión de CD15 en células de Reed Stenberg y el índice de proliferación menor del 74% (Dinand 2008, 2+)

Recomendaciones:

- Se sugiere revisar los factores que predicen pronóstico del tratamiento de población pediátrica con LH durante el tratamiento: género masculino, enfermedad mediastinal, hemoglobina <11 gr/dl, leucocitos mayores de $13.500/\text{mm}^3$, estados avanzados (IIB, IIIB y IV), compromiso esplénico, compromiso de más de 4 áreas

Grado de recomendación: C

- De ser posible se sugiere evaluar: pérdida de la expresión de HLA II en células tumorales, ausencia de CD68, sobreexpresión génica del factor tumoral asociado a macrófagos, pérdida de expresión de CD15.

Grado de recomendación: C

BIBLIOGRAFÍA

1. ACS. American Cancer Society; Enfermedad de Hodgkin; pagina web: <http://www.cancer.org/Espanol/cancer/EnfermedaddeHodgkin/Guiadetallada/index>. Descargado Enero 2012.
2. Ali A, Sayed H, Farrag A, El-Sayed M. Risk-based combined-modality therapy of pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. *Leuk Res.* 2010;34(11):1447-52.
3. Al-Tonbary Y, Sarhan MM, El-Ashry RA, Salama E, Sedki M, Fouda A. Comparative study of two mechlorethamine, vincristine, procarbazine, and prednisone derived chemotherapeutic protocols for the management of pediatric Hodgkin lymphoma (HL): single-center 5-year experience. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(4):656-3.
4. Almenares C, ed. Recurso en internet: Anuario Estadístico "para el control del cáncer". República de Colombia, ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Cancerología (en línea). Vol 5. Bogotá, Legis, 2008. <http://www.cancer.gov.co/documentos/Anuario%20Estaditico/2007/Anuario2007> consulta: (Noviembre de 2009)
5. André N, Fabre A, Colavolpe C, Jacob T, Gaudart J, Coze C, Paris M, Gentet JC, Guedj E, Michel G, Mundler O. FDG PET and evaluation of posttherapeutic residual tumors in pediatric oncology: preliminary experience. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008 May;30(5):343-46.
6. Antonopoulos C, Sergeantanis T, Papadopoulou C, Andrie E, Dessypris N, Panagopoulou P, Polychronopoulou S, Pourtsidis A, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Sidi V, Moschovi M, Petridou E. Maternal smoking during pregnancy and childhood lymphoma: A meta-analysis. *Int J Cancer.* 2011 Jan 10.
7. Arjan Diepstra, Gustaaf W. van Imhoff, Henrike E. Karim-Kos, Anke van den Berg. Lymphoma. HLA class II expression by Hodgkin Reed-Sternberg cells is an independent prognostic factor in classical Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007; 20;25(21):3101-8
8. Bakshii NA, Finn WG, Schnitzer B, Valdez R, Ross CW. Fascin expression in diffuse large B-cell lymphoma, anaplastic large cell lymphoma, and classical Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 May;131(5):742-7.
9. Belgaumi A, Al-Kofide AA, Khafaga Y, Joseph N, Jamil-Malik R, Siddiqui KS, Sabbah RS. Clinical characteristics and outcome of pediatric patients with stage IV Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2(1):278-84.
10. Belgaumi A, Al-Kofide AA, Khafaga Y, Joseph N, Jamil-Malik R, Siddiqui KS, Sabbah RS. Clinical characteristics and outcome of pediatric patients with stage IV Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2009;2(1):278-84.
11. Bener A, Hoffmann GF, Afify Z, Rasul K, Tewfik I. Does prolonged breastfeeding reduce the risk for childhood leukemia and lymphomas? *Minerva Pediatr.* 2008;60(2):155-61.
12. Besson C, Roetync S, Williams F, Orsi L, Amiel C, Lependeven C, Antoni G, Hermine O, Brice P, Ferme C, Carde P, Canioni D, Association of killer cell immunoglobulin-like receptor genes with Hodgkin's lymphoma in a familial study. *PLoS One.* 2007;2;2(5):e406.

13. Bhatti P, Veiga LH, Ronckers CM, Sigurdson AJ, Stovall M, Smith SA, Weathers R, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Friedman DL, Neglia JP, Meadows AT, Donaldson SS, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD. Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res.* 2010 Dec;174(6):741-52.
14. Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, Silver B, Kadin ME, Canellos GP, Shulman LN, Tarbell NJ, Mauch PM. Clinical presentation and outcome in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1997;15(9):3060-6.
15. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Clinical and cost-effectiveness of cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic review. *British Journal of Cancer* 2007;96(2) 226-230
16. Bryant J, Picot J, Baxter L, Levitt G, Sullivan I, Clegg A. Use of cardiac markers to assess the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: A systematic review. *European journal of cancer* (2007) 43: 13 (1959-1966).
17. Castellani MR, Cefalo G, Terenziani M, Aliberti G, Maccauro M, Alessi A, Villano C, Bombardieri E. Gallium scan in adolescents and children with Hodgkin's disease (HD). Treatment response assessment and prognostic value. *Q J Nucl Med.* 2003;47(1):22-30.
18. Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC, Leisenring WM, Tooze JA, Goodman P. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood.* 2011;10;117(6):1806-16.
19. Cazals-Hatem D, André M, Mounier N, Copin MC, Divine M, Berger F, Bosly A, Kerneis Y, Brière J, Quesnel B, Diebold J, Gaulard P. Pathologic and clinical features of 77 Hodgkin's lymphoma patients treated in a lymphoma protocol (LNH87): a GELA study. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(3):297-306.
20. Cerci JJ, Pracchia LF, Soares Junior J, Linardi Cda C, Meneghetti JC, Buccheri V. Positron emission tomography with 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose for initial staging of hodgkin lymphoma: a single center experience in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64(6):491-8.
21. Cerci JJ, Pracchia LF, Linardi CC, Pitella FA, Delbeke D, Izaki M, Trindade E, Soares J J. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma. *J Nucl Med.* 2010;51(9):1337-43.
22. Chang ET, Montgomery SM, Richiardi L, Ehlin A, Ekblom A, Lambe M. Number of siblings and risk of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(7):1236-43.
23. Chang ET, Zheng T, Weir EG, Borowitz M, Mann RB, Spiegelman D, Mueller NE. Childhood social environment and Hodgkin's lymphoma: new findings from a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(8):1361-70.
24. Cheng G, Chen W, Chamroonrat W, Torigian DA, Zhuang H, Alavi A. Biopsy versus FDG PET/CT in the initial evaluation of bone marrow involvement in pediatric lymphoma patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011 Aug;38(8):1469-76.
25. Claviez A., Tiemann M., Lüders H., Krams M., Parwaresch R., Schellong G., Dörffel W. Impact of latent Epstein-Barr virus infection on outcome in children and adolescents with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005 23:18 (4048-4056) Cited by: 19
26. Colorado M, Cuadrado MA, Insunza A, Mazorra F, Acinas O, Iriondo A. Simultaneous cytomorphologic and multiparametric flow cytometric analysis on lymph node samples is faster than and as valid as histopathologic study to diagnose most non-Hodgkin lymphomas. *Am J Clin Pathol.* 2010 ;133(1):83-91.

27. Connors JM. Positron Emission Tomography in the Management of Hodgkin Lymphoma. *Hematology* 2011 2011:317-32.
28. Constine LS, Hoppe RT, Colman M, Deming RL, Mendenhall NP, et al, Expert Panel on Radiation Oncology-Hodgkin's Disease Work Group. Pediatric Hodgkin's disease. Reston (VA): AmericanCollegeofRadiology(ACR);2006.
http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?ss=15&doc_id=9609&nbr=5129 Noviembre de 2009.
29. Crocchiolo R, Fallanca F, Giovacchini G, Ferreri AJ, Assanelli A, cols. Role of 18FDG-PET/CT in detecting relapse during follow-up of patients with Hodgkin's lymphoma *Ann Hematol.* 2009 Dec;88(12):1229-36.
30. Depas G, De Barsey C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, Paquet N, Foidart J, Rigo P, Hustinx R. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Jan;32(1):31-8.
31. Dieckmann K, Pötter R, Hofmann J, Heinzl H, Wagner W, Schellong G; Pediatric Cooperative Hodgkin Disease Study Group of the GPOH. Does bulky disease at diagnosis influence outcome in childhood Hodgkin's disease and require higher radiation doses? Results from the German-Austrian Pediatric Multicenter Trial DAL-HD-90. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(3):644-52.
32. Dinand V, Malik A, Unni R, Arya LS, Pandey RM, Dawar R. Proliferative index and CD15 expression in pediatric classical Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):280-3.
33. Dinesh K, Thulkar S, Bakhshi S, Madhusudan KS, Upadhyay AD. Pediatric Hodgkin Lymphoma: CT features at presentation, on treatment and its prognostic significance. *Indian J Pediatr.* 2011;78(5):549-54.
34. Donaldson SS, Hudson MM, Lamborn KR, Link MP, Kun L, cols. VAMP and low-dose, involved-field radiation for children and adolescents with favorable, early-stage Hodgkin's disease: results of a prospective clinical trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3081-7.
35. Dörffel W, Lüders H, Rühl U, Albrecht M, Marciniak H, cols. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr.* 2003 215(3):139-45.
36. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, cols. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin Study Group HD11 trial. *J Clin Oncol.* 2010;20;28(27):4199-206. Epub 2010 Aug 16.
37. Engert A, Franklin J, Eich HT, Brillant C, Sehlen S, cols. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 10;25(23):3495-502. Epub 2007 Jul 2.
38. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, cols. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 12;363(7):640-52.
39. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No. 5. Lyon: IARC Press, 2001. Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, cols. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med.* 2007 Nov 8;357(19):1916-27.
40. Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J.* 2004;34(7):388-97.
41. Franklin J, Plütschow A, Paus M. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: Meta-analysis of the randomised trials *Annals of Oncology* (2006) 17:12 (1749-1760)

42. Friederike G.A.J., Hakvoort-Cammel, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hähnen K. Treatment of Pediatric Hodgkin Disease Avoiding Radiotherapy: Excellent Outcome With the Rotterdam-HD-84-Protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:8–16
43. Friedmann DL, Whitton J, Leisenring W, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst.* 2010 Jul 21;102(14):1083-95. Epub 2010 Jul 15.
44. Friedmann AM, Hudson MM, Weinstein HJ, Donaldson SS, Kun L, Tarbell NJ, Link MP. Treatment of unfavorable childhood Hodgkin's disease with VEPA and low-dose, involved-field radiation. *J Clin Oncol.* 2002 Jul 15;20(14):3088-94.
45. Furth C, Denecke T, Steffen I, Ruf J, Voelker T, Misch D, Vondran F, Plotkin M, Stöver B, Henze G, Lemke AJ, Amthauer H. Correlative imaging strategies implementing CT, MRI, and PET for staging of childhood Hodgkin disease. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Aug;28(8):501-12.
46. Furth C, Steffen IG, Amthauer H, Ruf J, Misch D, Schönberger S, Kobe C, Denecke T, Stöver B, Hautzel H, Henze G, Hundsdoerfer P. Early and late therapy response assessment with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in pediatric Hodgkin's lymphoma: analysis of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 10;27(26):4385-91. Epub 2009 Aug 10.
47. Furth C., Amthauer H., Hautzel H., Steffen I.G., Ruf J., Schiefer J., Schönberger S., Henze G., Grandt R., Hundsdoerfer P., Dietlein M., Kobe C. Evaluation of interim PET response criteria in paediatric Hodgkin's lymphoma-results for dedicated assessment criteria in a blinded dual-centre read *Annals of Oncology* 2011 22:5 (1198-1203)
48. Garrett KM, Hoffer FA, Behm FG, Gow KW, Hudson MM, Sandlund JT. Interventional radiology techniques for the diagnosis of lymphoma or leukemia. *Pediatr Radiol.* 2002 Sep;32(9):653-62. Epub 2002 Jul 6.
49. Globocan. Descargado de [www. //globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170](http://www.globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=170) el 25 de febrero de 2011
50. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates DG. Associations between infectious mononucleosis and cancer: record-linkage studies. *Epidemiol Infect.* 2009 May;137(5):672-80. Epub 2008 Oct 8.
51. Goldin LR, Landgren O, Kristinsson SY, Björkholm M, Paltiel O. Infection in infancy and subsequent risk of developing lymphoma in children and young adults. *Blood.* 2011 Feb 3;117(5):1670-2. Epub 2010 Dec 2.
52. Hain S.F., Stevens N., Daw S., Shankar A., Bomanji J.B., Humphries P.D. Fused FDG-PET/contrast-enhanced CT detects occult subdiaphragmatic involvement of Hodgkin's lymphoma thereby identifying patients requiring six cycles of anthracycline-containing chemotherapy and consolidation radiation of spleen. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):671-80. Epub 2010 Aug 6.
53. Hakvoort-Cammel FG, Buitendijk S, van den Heuvel-Eibrink M, Hähnen K. Treatment of pediatric Hodgkin disease avoiding radiotherapy: excellent outcome with the Rotterdam-HD-84-protocol. *Pediatr Blood Cancer.* 2004 Jul;43(1):8-16.
54. Henderson TO, Amsterdam A, Bhatia S, Hudson MM, Meadows AT, Neglia JP, Diller LR, Constine LS, Smith RA, Mahoney MC, Morris EA, Montgomery LL, Landier W, Smith SM, Robison LL, Oeffinger KC. Systematic review: surveillance for breast cancer in women treated with chest radiation for childhood, adolescent, or young adult cancer. *Ann Intern Med.* 2010 Apr 6;152(7):444-55

55. Herbst C, Rehan FA, Brillant C, Bohlius J, Skoetz N, cols. Combined modality treatment improves tumor control and overall survival in patients with early stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Haematologica* 2009; 95: 494-500.
56. Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, cols. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 (2):CD002035
57. Hines-Thomas MR, Howard SC, Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC, cols. Utility of bone marrow biopsy at diagnosis in pediatric Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*.2010 Oct;9(10): 1691-6. Epub 2010 May 21.
58. Hines-Thomas MR, Howard SC, Hudson MM, Krasin MJ, Kaste SC, Shulkin BL, Metzger ML. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):198-203.
59. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, cols. Hodgkin lymphoma, version 2.2012 featured updates to the NCCN guidelines.*J Natl Compr Canc Netw*. 2012 May;10 (5):589-97.
60. Howard SC, Pedrosa M, Mecneide L, Pedrosa A, Pui CH, cols. Establishment of a Pediatric Oncology Program and Outcomes of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in a Resource Poor Area. *JAMA*. 2004; 291:2471-2475. Experiencia Mexico, Centro America
61. Howard SC, Ortiz R, Baez LF, et al. Protocol-based treatment for children with cancer in low income countries in Latin America: a report on the recent meetings of the Monza International School of Pediatric Hematology/Oncology (MISPHO)—part II. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48: 486–490.
62. Hsu SC, Metzger ML, Hudson MM, et al. Comparison of treatment outcomes of childhood Hodgkin lymphoma in 2 US centers and a center in Recife, Brazil. *Pediatric Blood Cancer*. 2007; 49:139–144.
63. Hua C, Hoth KA, Wu S, Kun LE, Metzger ML, Spunt SL, Xiong X, Krasin MJ. Incidence and correlates of radiation pneumonitis in pediatric patients with partial lung irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Sep 1;78(1):143-9. Epub 2010 Jan 7.
64. Hudson MM, Krasin M, Link MP, Donaldson SS, Billups C, Merchant TE, cols.Risk-adapted, combined-modality therapy with VAMP/COP and response-based, involved-field radiation for unfavorable pediatric Hodgkin's disease *J Clin Oncol*. 2004 (22):4541-50.
65. Illés A, Simon Z, Tóth E, Rosta A, Miltényi Z, Molnár Z. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL)-clinicopathological features based on the data of two Hungarian lymphoma centres.*Pathol Oncol Res*. 2008 Dec;14(4):411-21. Epub 2008 Apr 23.
66. Isasi C.R. Lu P. Blaufox M.D. A metaanalysis of (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma *Cancer* (2005) 104:5 (1066-1074).
67. Jiménez-Heffernan JA, Vicandi B, López-Ferrer P, Hardisson D, Viguer JM Value of fine needle aspiration cytology in the initial diagnosis of Hodgkin's disease. Analysis of 188 cases with an emphasis on diagnostic pitfalls. *Acta Cytol*. 2001 May-Jun;45(3):300-6.
68. Kabickova E, Sumerauer D, Cumlivska E, Drahokoupilova E, Nekolna M, cols. Comparison of 18F-FDG-PET and standard procedures for the pretreatment staging of children and adolescents with Hodgkin's disease.*Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Sep;33 (9): 1025-31. Epub 2006 Mar 25.
69. Kelly KM, Hutchinson RJ, Sposto R, Weiner MA, Lones MA, Perkins SL, Massey V; Children's Oncology Group. Feasibility of upfront dose-intensive chemotherapy in children with advanced-stage Hodgkin's

lymphoma: preliminary results from the Children's Cancer Group Study CCG-59704. Ann Oncol. 2002;13 Suppl 1:107-11.

70. Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, Lones M, Villaluna D, Weiner M. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. Blood. 2011 Mar 3;117(9):2596-603. Epub 2010 Nov 15.
71. Kennedy BJ, Loeb V, Jr., Peterson V, Donegan W, Natarajan N, Mettlin C. Survival in Hodgkin's disease by stage and age. Med Pediatr Oncol 1992; 20(2): 100-104
72. Kleis M, Daldrop-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, Schreck C, Chu PW, Hawkins RA, Franc BL. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jan;36(1):23-36. Epub 2008 Aug 22.
73. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, Prosnitz RG, Gockerman JP, Moore JO, Prosnitz LR. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: cure balanced against complications. J Clin Oncol. 2006 Feb 1;24(4):605-11.
74. Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, Merchant TE, Metzger ML, Kaste SC, Howard SC, Hudson MM. Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. J Clin Oncol. 2005 Nov 20;23(33):8406-13.
75. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Annals of Oncology. 2002. VOL: 13(6) PAG: 819-829
76. Krohmer S, Sorge I, Krausse A, Kluge R, Bierbach U, Marwede D, Kahn T, Hirsch W. Whole-body MRI for primary evaluation of malignant disease in children. Eur J Radiol. 2010 Apr;74(1):256-61. Epub 2009 Mar 10.
77. Kung FH, Schwartz CL, Ferree CR, London WB, Ternberg JL, cols. Children's Oncology Group. POG 8625: a randomized trial comparing chemotherapy with chemoradiotherapy for children and adolescents with Stages I, IIA, IIIA1 Hodgkin Disease: a report from the Children's Oncology Group. J Pediatr Hematol Oncol. 2006 Jun;28(6):362-8.
78. Landgren O, Engels EA, Pfeiffer RM, Gridley G, Møller M, Olsen JH, Kerstann KF, Wheeler W, Hemminki K, Linet MS, Goldin LR. Autoimmunity and susceptibility to Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study in Scandinavia. J Natl Cancer Inst. 2006 Sep 20;98(18):1321-30.
79. Landman-Parker J, Pacquement H, Leblanc T, Habrand JL, Terrier-Lacombe MJ, cols. Localized childhood Hodgkin's disease: response-adapted chemotherapy with etoposide, bleomycin, vinblastine, and prednisone before low-dose radiation therapy-results of the French Society of Pediatric Oncology Study MDH90. J Clin Oncol. 2000 Apr;18(7):1500-7.
80. Mack TM, Cozen W, Shibata DK, et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N Engl J Med 1995; 332(7): 413-18.
81. Mahoney DH Jr, Schreuders LC, Gresik MV, McClain KL. Role of staging bone marrow examination in children with Hodgkin disease. Med Pediatr Oncol. 1998 Mar;30(3):175-7.
82. Maisy NR, Hill ME, Webb A, Cunningham D, Flux GD, Padhani A, Ott RJ, Norman A, Bishop L. Are 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging useful in the prediction of relapse in lymphoma residual masses? Eur J Cancer. 2000;36(2):200-6.

83. Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*. 2005 Dec 20;117(6):1020-31
84. Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, cols. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3680-6. Epub 2010 Jul 12.
85. Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, Sayar D, Burstein Y, Toren A, Yaniv I, Even-Sapir E. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. *J Comput Assist Tomogr*. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.
86. Mocikova H, Obrtlíkova P, Vackova B, Trnec M. Positron emission tomography at the end of first-line therapy and during follow-up in patients with Hodgkin lymphoma: a retrospective study. *Ann Oncol*. 2010 Jun;21(6):1222-7. Epub 2009 Nov 9.
87. Molnar Z, Simon Z, Borbenyi Z, Deak B, Galuska L, cols. Prognostic value of FDG-PET in Hodgkin lymphoma for posttreatment evaluation. Long term follow-up results *Neoplasma*. 2010;57(4):349-54.
88. Morais A, Barros MH, Hassan R, Morais VL, Muniz MT. Number of involved anatomic areas as a risk predictor in pediatric Hodgkin's lymphoma: a retrospective study. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):236-42.
89. Mourad WA, Al Thani S, Tbakhí A, Al Omari M, Khafaga Y, Shoukri M, El Weshi A, Al Shabana M, Ezzat A. Morphologic, immunophenotypic and clinical discriminators between T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2008 Jan-Mar;1(1):22-7.
90. Mulder RL, Kremer LC, van Santen HM, Ket JL, van Trotsenburg AS, Koning CC, Schouten-van Meeteren AY, Caron HN, Neggers SJ, van Dalen EC. Prevalence and risk factors of radiation-induced growth hormone deficiency in childhood cancer survivors: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2009 Nov;35(7):616-32. Epub 2009 Jul 28.
91. Nasr A, Stulberga J, Weitzmanb, Ted SJ Gerstle. Assessment of residual posttreatment masses in Hodgkin's disease and the need for biopsy in children. *Journal of Pediatric Surgery* (2006) 41, 972– 974
92. Naumann R, Vaic A, Beuthien-Baumann B, Bredow J, Kropp J, Kittner T, Franke WG, Prognostic value of positron emission tomography in the evaluation of post-treatment residual mass in patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol*. 2001 Dec;115(4):793-800.
93. Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, Hagenbeek A, Krol AD, cols. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3128-35. Epub 2006 Jun 5.
94. Ogura M, Itoh K, Kinoshita T, Fukuda H, Takenaka T, cols. Phase II study of ABVd therapy for newly diagnosed clinical stage II-IV Hodgkin lymphoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG 9305). *Int J Hematol*. 2010 Dec;92(5):713-24. Epub 2010 Nov 16.
95. Olcese F, Clavio M, Rossi E, Spriano M, Ballerini F, cols. The addition of radiotherapy to chemotherapy does not improve outcome of early stage Hodgkin's lymphoma patients: a retrospective long-term follow-up analysis of a regional Italian experience. *Ann Hematol*. 2009 Sep;88(9):855-61. Epub 2009 Feb 3.

96. Pang D, Alston RD, Eden TO, Birch JM. Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2008 Sep 15;123(6):1407-10.
97. Papadopoulou E, Michailidi E, Papadopoulou E, Paspalaki P, Vlahakis I, Kalmanti M. Cervical lymphadenopathy in childhood epidemiology and management. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009 Sep;26(6):454-60.
98. Papadopoulou C, Antonopoulos CN, Sergeantanis TN, Panagopoulou P, Belechri M, Petridou ET. Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2011 Feb 23
99. Paulino AC, Margolin J, Dreyer Z, Teh BS, Chiang S. Impact of PET-CT on involved field radiotherapy design for pediatric Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Aug 8. doi: 10.1002/pbc.23273. [Epub ahead of print]
100. Pavlovsky S, Corrado C, Pavlovsky MA, Prates MV, Zoppegno L, Giunta M, Cerutti I, Palomino E, Pagani F, Lastiri F, Bar D, Bezares RF, Avila G. Risk-adapted therapy with three or six cycles of doxorubicin/bleomycin/vinblastine/dacarbazine plus involved-field radiation therapy in Hodgkin lymphoma, based on prognosis at diagnosis and early response: results from the GATLA study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2010 Jun;10(3):181-5.
101. Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, Bisi G. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;52(1):9-16.
102. Perry CL, Smith MA, Linet M, cols. Cancer Incidence and Survival among children and Adolescents United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, Md National Cancer Institute, SEER Program 1999. NIH Pub No 99 – 4649, pp 35-50
103. Punwani S., Taylor S.A., Bainbridge A., Prakash V., Bandula S., De Vita E., Olsen O.E., Hain S.F., Stevens N., Daw S., Shankar A., Bomanji J.B., Humphries P.D. Pediatric and adolescent lymphoma: Comparison of Whole-Body STIR half-fourier rare MR imaging with an enhanced PET/CT reference for initial staging. *Radiology* 2010 255:1 (182-190) Cited by: 9
104. Purz S, Mauz-Körholz C, Körholz D, Hasenclever D, Krausse A, cols, [18F]fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Detection of Bone Marrow Involvement in Children and Adolescents With Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2011 Aug 8. [Epub ahead of print]
105. Ravoet C, Demartin S, Gerard R, Dehon M, Peny MO, cols. Contribution of flow cytometry to the diagnosis of malignant and non malignant conditions in lymph node biopsies. *Leuk Lymphoma*. 2004 Aug;45(8):1587-93.
106. Reiter A, Ferrando A. Malignat Lymphomas and Lymphadenopathies. En Orkin SH, Fisher D, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG eds. *Oncology of infancy and childhood*. 1st ed. 2009. P. 418-508.
107. Richardson J, Smith J E, McIntyre M, Thomas R, Pilkington K Aloe vera for preventing radiation-induced skin reactions: a systematic literature review *Clinical Oncology* 2005; 17(6) 478-484
108. Rini JN, Núñez R, Nichols K, Tronco GG, Tomas MB, cols. Coincidence-detection FDG-PET versus gallium in children and young adults with newly diagnosed Hodgkin's disease. *Pediatr Radiol*. 2005 Feb;35(2):169-78. Epub 2004 Nov 12.
109. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, Patte C, Pacquement H, Vérité C, Robert A, Michel G, Margueritte G, Gandemer V, Hémon D, Clavel J. Household exposure to

- pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect.* 2007 Dec;115(12):1787-93.
110. Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, Hartmann. Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE). *Int J Cancer.* 2007 Jul 1;121(1):119-26.
 111. Rueda Domínguez A, Márquez A, Gumá J, Llanos M, Herrero J, de Las Nieves MA, Miramón J, Alba E. Treatment of stage I and II Hodgkin's lymphoma with ABVD chemotherapy: results after 7 years of a prospective study. *Ann Oncol.* 2004 Dec;15(12):1798-804.
 112. Rühl U, Albrecht M, Dieckmann K, Lüders H, Marciniak H, cols. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1209-18.
 113. Salama ME, Rajan Mariappan M, Inamdar K, Tripp SR, Perkins SL. The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma. *Int J Surg Pathol.* 2010 Apr;18(2):121-8. Epub 2009 Feb 17.
 114. Santoro A, Bonadonna G, Bonfante V, Valagussa P. Alternating drug combinations in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *NEJM* 306:770-775, Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman C, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin Disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer*, 1993; 71(6): 2062-2071
 115. Sarmiento I, Rodriguez A, Espinosa S, Trillos CE. Sobrevida de pacientes pediátricos con enfermedad con Enfermedad de Hodgkin en la Fundacion Hospital de la Misericordia Bogota-Colombia, 2000 A 2007.
 116. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Comparison of gallium and PET scans at diagnosis and follow-up of pediatric patients with Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Aug;51(2):198-203.
 117. Schaefer NG, Taverna C, Strobel K, Wastl C, Kurrer M, Hany TF. Hodgkin disease: diagnostic value of FDG PET/CT after first-line therapy--is biopsy of FDG-avid lesions still needed? *Radiology.* 2007 Jul;244(1):257-62.
 118. Schellong G, Riepenhausen M, Bruch C, Kotthoff S, Vogt J, cols. Late valvular and other cardiac diseases after different doses of mediastinal radiotherapy for Hodgkin disease in children and adolescents: report from the longitudinal GPOH follow-up project of the German-Austrian DAL-HD studies. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 1;55(6):1145-52.
 119. Schillaci O, Filippis AM, Anselmo AP, Monteleone F, Capocchetti F, Massa R, Maurizi Enrici R, Scopinaro F. Technetium-99m tetrofosmin imaging in malignant lymphomas. *Tumori.* 2002 May-Jun;88(3):S24-5.
 120. Schulze-Rath R, Hammer GP, Blettner M. Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer: a systematic review *Radiation and Environmental Biophysics* 2008 47(3) 301-312
 121. Schwartz CL, Constine LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Sposto R, Lipschultz SE, Turner CS, deAlarcon PA, Chauvenet A. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood.* 2009 Sep 3;114(10):2051-9. Epub 2009 Jul 7.

122. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer* 2010 10:337
123. Smith RS, Chen Q, Hudson MM, Link MP, Kun L, Weinstein H, Billett A, Marcus KJ, Tarbell NJ, Donaldson SS. Prognostic factors for children with Hodgkin's disease treated with combined-modality therapy. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2026-33.
124. Spector N, Nucci M, Oliveira De Moraes JC, Maiolino A, Portugal RD, Costa MA, Pulcheri W. Clinical factors predictive of bone marrow involvement in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1997 Jun;26(1-2):171-6.
125. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 2010 Mar 11;362(10):875-85.
126. Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, cols. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood.* 2004 Dec 1;104(12):3483-9. Epub 2004 Aug 17.
127. Tarbell NJ, Gelber RD, Weinstein H, Mauch P. Sex differences in risk of second malignant tumours after Hodgkin's disease in childhood. *Lancet* 1993; 341(8858): 1428-32.
128. Tarella C, Passera R, Magni M, Benedetti F, Rossi A, cols. Risk factors for the development of secondary malignancy after high-dose chemotherapy and autograft, with or without rituximab: a 20-year retrospective follow-up study in patients with lymphoma. *J Clin Oncol.* 2011 Mar 1;29 (7):814-24. Epub 2010 Dec 28.
129. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, cols. Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 2007 Feb 10;25(5):493-500.
130. Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, cols. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1906-14.
131. Terasawa T, Nishihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 49(1) 13-21
132. Usmani GN. Hematology Oncology in the Third World. *Current Opinion in Pediatrics* 2001 13 1-9.
133. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Hakvoort-Cammel FG, van den Bos C, van der Pal HJ, Krenning EP, de Rijke YB, Pieters R, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, growth, and thyroid function in long-term survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy only. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1904-9. Epub 2009 Mar 17.
134. van der Pal HJH, van Dalen EC, Kremer LCM, Bakker PJM, van Leeuwen FE. Risk of morbidity and mortality from cardiovascular disease following radiotherapy for childhood cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, Volume 31, Issue 3, May 2005, Pages 173-185
135. Vestergaard H, Westergaard T, Wohlfahrt J, Hjalgrim H, Melbye M. Tonsillitis, tonsillectomy and Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer.* 2010 Aug 1;127(3cols. Fluorine-18 fluorodeoxy glucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med.* 2002 Mar;112(4):262-8.

136. Von Wasielewski. Classical Hodgkin's disease. Clinical impact of the immunophenotype. Am J Pathol 1997; 151 (4):1123-30
137. Washburn E, Orza MJ, Berlin JA, Nicholson WJ, Todd AC, cols. Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis Cancer Causes and Control Volume 5, Number 4, 299-309 1994
138. Zijlstra JM, Lindauer-van der Werf G, Hoekstra OS, Hooft L, Riphagen, II, Huijgens PC. 18F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review. Haematologica, 2006 Apr; 91: 522 - 529.
139. Zinzani PL, Tani M, Trisolini R, Fanti S, Stefoni V, cols. Histological verification of positive positron emission tomography findings in the follow-up of patients with mediastinal lymphoma
140. Haematologica 2007; 92:771-777

**GUÍA DE ATENCION INTEGRAL PARA LA DETECCIÓN
OPORTUNA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y
SEGUIMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS,
NIÑAS Y ADOLESCENTES**

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LINFOMA NO HODGKIN

El término Linfoma no Hodgkin (LNH) comprende un grupo de neoplasias malignas con origen en células linfoides, heterogéneos en su comportamiento clínico e incluye todos los linfomas no clasificados como Enfermedad de Hodgkin. La distribución de subtipos de acuerdo a la clasificación de la OMS es diferente en niños y en adultos. En la población pediátrica, el linfoma Linfoblástico de precursores B o T, el linfoma de Burkitt, y el linfoma anaplásico son las variedades predominantes, mientras que el linfoma B difuso de célula grande, menos frecuente, incrementa proporcionalmente con la edad. Estas variedades de LNH que predominan en la edad pediátrica muestran grandes diferencias en su comportamiento clínico y biológico lo cual es crucial para definir la mejor estrategia terapéutica y mejorar la sobrevivencia de los pacientes. (Reiter, 2009).

INCIDENCIA, PREVALENCIA

El Linfoma no Hodgkin (LNH) comprende aproximadamente 7 al 10% de las causas de cáncer en niños y jóvenes menores de 20 años. En EU se diagnostican aproximadamente 800 casos nuevos al año, con una incidencia de 10 casos por millón de habitantes por año. En general, ocurren más frecuentemente en la segunda década de la vida y no es común en niños menores de 3 años. La incidencia en las dos últimas décadas ha aumentado en los grupos de edad entre 15 y 19 años, y se ha mantenido estable en los menores de 15 años. El LNH se ha observado más frecuentemente en caucásicos que en afroamericanos y en hombres que en mujeres. Las inmunodeficiencias tanto congénitas como adquiridas (VIH o postrasplante) aumentan el riesgo de LNH. El virus de Epstein Barr está relacionado con el desarrollo de LNH (Percy, 1999)

El registro oblatcional de cáncer de Cali encontró una incidencia de LNH en niños de 3 casos por millón, que corresponden al 5.2% de todos los tipos de cáncer, en el periodo de 1994 a 2003. (Bravo 2009)

Un estudio realizado por la Universidad del Valle en Pasto, encontró una incidencia de LNH en niños de 13,3 por millón por año en el periodo de 2001 a 2005, con una mortalidad de 5.7 por millón. (Gomez 2009)

TASAS DE MORTALIDAD, TASAS DE RECUPERACIÓN

Los resultados varían dependiendo del estado y la histología, pero en general con los tratamientos actuales pueden llegar a sobrevidas libres de enfermedad del 80% a 5 años. Los pacientes con tumores extra-torácicos y extra-abdominales, o abdominales con resección completa tienen mejor pronóstico, las sobrevidas alcanzan el 90%. El compromiso testicular no afecta el pronóstico. Los linfomas con compromiso mediastinal masivo, de médula ósea mayor del 25% (leucemia) o con compromiso en SNC, tienen resultados precarios y requieren terapia mas intensiva. (Burkhardt, 2005)

El registro poblacional de cáncer de Cali encontró en el Hospital Universitario del Valle, en el periodo de 1998-2002 una sobrevida global acumulada a uno y cinco años de 51% y 41% respectivamente en linfomas no Hodgkin en menores de 15 años. (Alvarez J, 2002)

Quintero y cols. reportaron los casos confirmados de LNH en el INC, con edad menor a 15 años, durante el periodo 1982 a 2000; la probabilidad de sobrevida global estimada a 3 años fue de 68% (IC 95%, 61-75%) y 64% (57-71%) para sobrevida libre de evento.

De los Reyes y cols. reportaron en el INC, durante los años 1980 a 2001, 19 casos de linfomas de célula grande tanto B difusos como anaplásicos. A los dos años, la sobrevida libre de evento fue de 47,3% y la sobrevida global del 68%; a cinco años, la sobrevida libre de evento fue de 28,8%. (De los Reyes 2005)

Un estudio publicado por Piñeros y cols sobre mortalidad por cáncer infantil en Colombia encontró que en el periodo 1985 a 2008 se produjeron 13542 muertes por cáncer en menores de 15 años y representan entre 3.4% y 3.5% del total de muertes de niños. Los LNH representaron el 7.6% de las causas de muertes de niños por cáncer. (Piñeros, 2011)

En el Hospital de La Misericordia se reportaron 129 niños con LNH entre los años 1988 a 2001 la sobrevida global a 10 años fue de 65%, y la SLE del 65%. (Obregón P. 2001 Tesis de grado)

GENERALIDADES CLÍNICAS DE LNH:

La distribución de los diferentes subtipos de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO) es muy diferente en adultos que en niños. Para el propósito de esta guía en niños se consideran los cuatro subtipos más frecuentes: linfomas Burkitt y tipo Burkitt

(LB), linfoma linfoblástico (LL), linfoma de célula B grande difuso y linfoma anaplásico de células grandes (Reiter, 2009)

LINFOMA BURKITT Y TIPO BURKITT (LB)

Corresponden aproximadamente del 40 al 50% de los LNH en la edad pediátrica. Exhiben comportamiento clínico agresivo de rápido crecimiento con alta tasa de duplicación celular. Su localización más frecuente es en abdomen y región maxilar. De todos los LNH son los que con más frecuencia infiltran el sistema nervioso central y la médula ósea (Burkhard 2005). Está asociado al virus de Epstein Barr (VEB), encontrándose molecularmente en tejido tumoral hasta en el 85% de los casos endémicos-Africanos y en el 15% de los esporádicos (Queiroga 2008).

Las células tumorales tienen un fenotipo B maduro y son negativas a la enzima terminal TdT. Expresan inmunoglobulina M de superficie con cadena ligera *kappa* o *lambda*. Se encuentran otros marcadores de fenotipo B como CD20 y CD 22. La gran mayoría expresa CALLA (CD10). Las translocaciones más frecuentes son t (8;14) y t(8;22), que se yuxtaponen al gen c-myc (regulatorio de expresión de las inmunoglobulinas) haciendo que su expresión sea anormal y contribuya a la rápida proliferación celular. Algunas anomalías citogenéticas contenidas en estos tumores como 7q, 13q y 22q, se han asociado a mal pronóstico, por pobre respuesta a quimioterapia. No es fácil diferenciar el linfoma/leucemia Burkitt del tipo Burkitt o Burkitt “atípico”; el estudio citogenético de reordenamiento del c-myc es el estándar de oro para el diagnóstico de LB. Hasta el 30% de los linfomas de célula B grande y difuso tienen cambios genéticos similares a los del LB (Gross 2011).

LINFOMA LINFOBLÁSTICO (LL)

Representan entre el 20 al 30% de los LNH pediátricos. En general son positivos para TdT y más del 75% son del fenotipo de precursores T, el 25% restante de precursores B. No están bien caracterizadas las anomalías cromosómicas, pero hay estudios que sugieren que la pérdida de heterocigocidad del 6q está relacionada con aumento en el riesgo de recaída. Las manifestaciones más frecuentes son masa en mediastino anterior y derrame pleural. También puede haber compromiso de médula ósea y sistema nervioso central, menos frecuentemente de órganos abdominales, óseo, cutáneo, testículos o anillo de Waldeyer. La mayoría de los pacientes tienen estados avanzados, III o IV, de la enfermedad al momento del diagnóstico (Sheibani 1987).

LINFOMA B DIFUSO DE CÉLULA GRANDE (LBDCG)

Corresponden entre el 10 y el 20% de los LNH y se presentan más frecuentemente en la segunda década de la vida. El cuadro clínico es similar al LB, pero compromete menos frecuentemente la MO y el SNC. La gran mayoría de casos pediátricos tienen un fenotipo de célula B madura, de la zona germinal central a diferencia del adulto. Los resultados en los niños son más favorables que en los adultos, con una tasa de supervivencia global a 5 años hasta del 90% (Patte 2007).

Alrededor del 20% se presenta con localización en mediastino y tiene relación con resultados más precarios. Esta última presentación tiene alteraciones cromosómicas peculiares como 9p+ y 2p+ en regiones que implican JACK-2 y c-rel y muestran desactivación del SOCS1 ya sea por mutación o eliminación genética. Se requiere hacer diagnóstico diferencial con el Linfoma Hodgkin. (Bea 2005)

LINFOMA ANAPLASICO DE CELULA GRANDE (LACG)

Corresponde aproximadamente al 10% de los LNH. El inmunofenotipo predominante es de células T maduras, con una menor proporción las células nulas (es decir, células que no expresan ni fenotipo T o B, ni NK). La OMS lo clasifica como Linfoma de células T periférico, pero difiere en la respuesta al tratamiento pues hay informes de mejor respuesta de la variedad anaplásica con respecto a otros de células T periférico. (WHO Classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues 2008)

Clínicamente tiene una alta variedad de manifestaciones, que incluyen compromiso linfático y extranodal especialmente en piel y huesos y con menor frecuencia en tracto GI, pulmones, pleura y músculo. Generalmente no compromete SNC ni MO. (Gross 2011)

CLASIFICACION POR ESTADOS: (APLICA PARA TODOS LOS TIPOS DE LNH)

La clasificación por estados es crítica al momento del diagnóstico ya que esta no solo define el tratamiento a seguir, sino también el pronóstico de la enfermedad, la mayoría de los pacientes con LNH tienen estados avanzados de enfermedad.

El esquema más utilizado de Estadificación es el del St. Jude Children's Research Hospital (Estadificación de Murphy 1980) (Reiter, 2009)

ESTADO I: tumor único (extraganglionar) o área ganglionar única con excepción del mediastino y abdomen.

ESTADO II:

- * Tumor único (extraganglionar) con compromiso de ganglios linfáticos regionales.
- * Dos o más tumores o áreas ganglionares en el mismo lado del diafragma.
- * Tumor del tracto gastrointestinal (generalmente del área ileocecal) resecado completamente con o sin compromiso de ganglios regionales (mesentéricos).

ESTADO III:

- * Dos tumores (extraganglionares) ubicados a ambos lados del diafragma.
- * Dos o más áreas ganglionares situados a ambos lados del diafragma.
- * Todos los tumores primarios intra-torácicos (mediastino, pleura, timo)
- * Toda enfermedad intra-abdominal extensa.
- * Tumor paraespinal o tumor epidural, independiente de otro sitio tumoral.

ESTADO IV:

- * Compromiso inicial de MO y/o SNC, independiente de otros sitios afectados.

Se considera compromiso de la MO cuando hay más del 5% de linfoblastos.

En LL y LB, un compromiso de la MO superior al 25%, se considera leucemia.

Para los efectos de esta Guía se consideran los estados I y II como enfermedad localizada y los estados III y IV como enfermedades avanzadas o diseminadas ya que establecen diferencia en la intensidad del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

Esta clasificación ha probado ser útil para establecer la intensidad del tratamiento de los diferentes tipos de LNH, especialmente los linfomas linfoblástico, Burkitt y tipo Burkitt. Es menos útil para los infomas anaplásicos de célula grande por su comportamiento biológico. Recientemente los grupos de estratificación de riesgo FAB (French-American-British) y BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) han propuesto una nueva clasificación basada en grupos de riesgo aplicable a todas las variedades de Linfomas.

FAB/LMB:

Grupo A: estado I de cualquier localización y estado II abdominal completamente resecados.

Grupo B: múltiples sitios extraabdominales. Estado I no resecado y II, III y IV (MO <25% de blastos y SNC negativo).

Grupo C: médula ósea con infiltración superior al 25% y/o cualquier compromiso del SNC (Patte 1986)

BFM:

R1: estado I de cualquier localización y estado II abdominal completamente resecados.

R2: estado I/II no resecados y estado III con LDH menor de 500

R3: estado III con LDH entre 500-999, estado IV compromiso de MO superior al 25% de blastos, no compromiso de SNC y LDH menor de 1000.

R4: estado III, IV compromiso MO superior al 25% de blastos y LDH igual o superior a 1000 y cualquier compromiso del SNC (Reiter 1995).

Para determinar las recomendaciones terapéuticas de los Linfomas Burkitt, LBDCG y LACG se utiliza la estadificación FAB y BFM así: estados localizados tempranos: A, B y R1, R2 respectivamente y para estados avanzados: C y R3, R4 respectivamente.

TRATAMIENTO:

Este tipo neoplasias deben ser tratadas con protocolos de quimioterapia adaptados al tipo histológico y al estado de la enfermedad.

Dada la agresividad de estas enfermedades y la necesidad de usar quimioterapias intensivas con dosis altas de medicamentos que tienen alto riesgo de producir complicaciones graves potencialmente mortales estas neoplasias deben ser tratadas en centros de oncología pediátrica de alto nivel de complejidad que puedan brindar atención multidisciplinaria.

NIVELES DE ATENCIÓN

La mayoría de los niños con cáncer al inicio son atendidos en centros básicos debido a que los síntomas de LNH se pueden confundir con otras enfermedades. Es frecuente que esta atención inicial esté a cargo del médico general o pediatra quienes, luego de una revisión clínica general y unos exámenes de laboratorio anormales, remiten al niño al centro especializado. Si luego de

la evaluación en este sitio se descarta la sospecha de cáncer, el niño debe continuar manejo o seguimiento por pediatría, pero si se confirma la enfermedad maligna el paciente debe continuar en dicho centro hasta finalizar el tratamiento. La realidad actual es desafortunada, ya que el niño no tiene continuidad en una sola institución lo que conlleva en la mayoría de los casos a la aparición de eventos como abandono, recaída y muerte (Vera 2012).

Las altas tasas de curación en países desarrollados y algunos en desarrollo no se han podido reproducir en nuestro país a pesar de contar con personal especializado, tecnología para el diagnóstico y los medicamentos necesarios para el tratamiento. Se han identificado como determinantes de esta disparidad en la sobrevida, entre otros, la falta de acceso a los servicios especializados por distancia territorial, la falta de adherencia al tratamiento y el tratamiento en centros sin habilitación para atención integral.

OBJETIVOS:

Proveer una guía de atención integral (GAI) basada en la evidencia que permita:

- Mejorar la sobrevida libre de enfermedad, la sobrevida global y la calidad de vida de los niños y adolescentes supervivientes de linfoma no Hodgkin.
- Determinar los factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.
- Mejorar la calidad de la atención en salud y la utilización racional de recursos en el cuidado clínico de los niños, niñas y adolescentes con sospecha clínica y diagnóstico confirmado de linfoma no Hodgkin.
- Disminuir la variabilidad injustificada en el manejo diagnóstico y terapéutico especializado.
- Identificar campos clínicos y económicos de linfoma no Hodgkin pediátrico que necesitan investigación.
- Centralizar la atención especializada en instituciones de tercer o cuarto nivel de niños, niñas y adolescentes con sospecha diagnóstica para su confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento.

ALCANCE:

La guía está dirigida al equipo de la salud que atiende directamente a los pacientes, pero también indirectamente a quienes toman decisiones administrativas, tanto en el medio hospitalario como en las aseguradoras, pagadores del gasto y en las políticas de salud. Pretende lograr un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado de los pacientes pediátricos con LNH. La guía está limitada a la detección temprana, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la población diana.

La presente Guía dará recomendaciones para el manejo de pacientes con LNH por parte del personal de salud especializado en onco-hematología pediátrica, a todo el personal involucrado en los niveles de atención III y IV del SGSS para el manejo integral del paciente. Al ser una guía del Ministerio de la Protección Social, las recomendaciones generadas sólo serán aplicables en escenarios con dependencia administrativa o normativa con esta entidad.

Aspectos clínicos centrales:

La guía se referirá a métodos de detección temprana, diagnóstico, tratamiento, pronóstico, seguimiento y mejoramiento de la calidad de vida. Abordará los siguientes aspectos del manejo clínico de primera línea.

- Factores de riesgo
- Detección temprana
- Diagnóstico
- Tratamiento
- Factores de Pronóstico
- Seguimiento

No se abordaran aspectos del cuidado de enfermería, situaciones inusuales, aspectos de provisión o como afecta la unidad de pago por capitación (UPC).

POBLACIÓN Y USUARIOS DIANA:

En la guía de LNH se consideraran los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes en edad pediátrica, incluye niños, niñas y adolescentes de 0 a 18 años.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de LNH en cualquier estado de la enfermedad.
- Pacientes con sospecha de LNH.

El alcance de esta guía contempla, los pacientes con diagnóstico de VIH, recuento de CD4 mayor a 200 y sospecha de LNH, que recibirán el mismo esquema terapéutico que la población general.

DETECCIÓN DE LINFOMAS EN ATENCIÓN PRIMARIA

El cáncer pediátrico no es prevenible, pero se puede detectar oportunamente. La demora en la remisión del paciente con cáncer y el inicio tardío o la suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte.

La estrategia de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI) fue lanzada en 1995 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, con el fin de controlar las cinco principales causas de muerte infantil en el mundo: neumonía, diarrea, sarampión, malaria y malnutrición. AIEPI tiene una visión integral en salud infantil, interviene en el tratamiento de las enfermedades más prevalentes, genera estrategias para su prevención y promueve prácticas conducentes al mejoramiento de la situación de salud infantil.

La estrategia AIEPI se expande de manera progresiva a otros aspectos de salud en la infancia como salud oral y detección temprana de cáncer. Luego de una revisión de la literatura y consenso de expertos con el fin de “facilitar la identificación de niños con cáncer por el personal del nivel primario de atención, para lograr una referencia oportuna y darles la oportunidad de ser curados” se desarrolló dentro del convenio 637 OPS-Ministerio de Protección Social el módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro del programa AIEPI (AIEPI, 2011).

Con el objetivo de detectar a tiempo los linfomas y leucemias agudas es determinante que el personal de salud reconozca los signos y síntomas de sospecha diagnóstica de un cáncer pediátrico. El cáncer no se considera diagnóstico diferencial, por tanto utilizar una herramienta que identifique adecuadamente signos y síntomas que generen una alta sospecha clínica es fundamental en los procesos de remisión oportuna para diagnosticar leucemia o linfoma.

El módulo de diagnóstico temprano de cáncer en la niñez dentro de la AIEPI cuenta con un formato validado por expertos del país (incluyendo miembros del GDG) que permite una adecuada identificación de la sospecha diagnóstica de esta patología. El formato permite clasificar cada caso de la siguiente forma: Posible cáncer o enfermedad muy grave, algún riesgo de cáncer y poca probabilidad de cáncer. Las categorías posible cáncer o algún riesgo de cáncer se consideran sospecha diagnóstica (AIEPI, 2011. *Nivel de evidencia 4*).

Recomendaciones:

Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato* del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)

Grado de recomendación: D

*El formato puede ser encontrado en el Anexo del presente documento.

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE LINFOMAS Y LEUCEMIAS AGUDAS

Una de las principales causas por las que Colombia no ha podido lograr la tasa de sobrevivencia en linfoma y leucemia aguda de otros países es el pobre diagnóstico y la falta de un tratamiento oportuno y adecuado. La demora en la remisión a un especialista ante la sospecha de cáncer y el inicio tardío o la suspensión del tratamiento pueden significar la diferencia entre la vida y la muerte (OPS, 2011).

El módulo de diagnóstico temprano de AIEPI determina: “Cuando un niño presenta algún signo o síntoma sospechoso de cáncer, el único procedimiento es remitir al paciente de inmediato a un centro especializado, sin estudiarlo y aun sin la certeza del diagnóstico. La razón es que cualquier estudio para confirmar o descartar el diagnóstico puede demorar semanas e incluso meses. Adicionalmente, en caso de precisar una biopsia, lo más seguro y apropiado es que esté a cargo de un patólogo con experiencia en oncología pediátrica y sea realizado en un laboratorio provisto de, o con fácil acceso a, técnicas de histopatología e inmunohistoquímica. Es decir que toda la demora y los trámites se pueden evitar si se remite al niño directamente a un centro que cuente con especialistas en oncohematología, oncología o hematología pediátrica que cuente con todos esos recursos o tenga acceso a exámenes de alta tecnología.

Además si el examen se debe repetir, se expone al niño a nuevos estudios que pueden conllevar a mayor morbilidad” (AIEPI, 2011. Nivel de evidencia 4).

Recomendación:

Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología, pediátrica.

Grado de recomendación D

El centro de atención de cáncer pediátrico debe contar con interdependencia e integralidad con los servicios de atención avanzada de soporte, atención hospitalaria y de urgencias 24 horas.

Buena práctica

Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, extendido de sangre periférica, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.

Grado de recomendación D

La realización de los exámenes paraclínicos iniciales no debe retrasar la remisión del paciente.

Buena práctica

SIGNOS Y SÍNTOMAS DE LINFOMA NO HODGKIN PARA PRIMER NIVEL DE ATENCION

Los signos y síntomas más comunes de LNH en edad pediátrica son:

Recomendación:

Se sugiere evaluar por los principales signos y síntomas de Linfoma No Hodgkin en población pediátrica son: masa abdominal, crecimiento de los ganglios, adenomegalias de cualquier localización, inflamación del cuello o la mandíbula, ingurgitación venosa del cuello, dificultad para deglutir, asimetría de las amígdalas, dificultad respiratoria, tos, sibilancias, ortopnea, hipoventilación, dolor óseo, fiebre, hepatomegalia y/o esplenomegalia, pérdida de peso, palidez, petequias, sangrado, cambios de pigmentación, aumento del tamaño testicular, asimetría facial, parálisis facial central o periférica, sudoración nocturna, masa maxilar y/o orbitaria, cefalea, debilidad para la marcha, paraplejia/paraparesia

Grado de recomendación: D

FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DE LINFOMA NO HODGKIN

Introducción

La etiología del LNH, como en otros tipos de neoplasias, es multifactorial y en otros casos desconocida. En la búsqueda de factores de riesgo se han realizado múltiples estudios, uno de los primeros y más destacados, fue conducido por el doctor Denis Burkitt, en el que describió la asociación de linfoma en niños de África ecuatorial, donde las lluvias excedían los 500 mm al año, la temperatura en meses frescos era mayor de 15 grados °C y la malaria es endémica. Estas observaciones permitieron al virólogo Anthony Epstein descubrir en los linfocitos B de pacientes provenientes de zonas endémicas el virus de Epstein Barr, causante de la mononucleosis infecciosa, que en cultivos de linfocitos B in vitro causan la inmortalidad de estas células y que posteriormente se asoció con síndromes linfoproliferativos en pacientes inmunocomprometidos (Gross, 2011).

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA LA PRESENTACIÓN DE LINFOMA NO HODGKIN?

Evidencia clínica

Factores ambientales e infecciones virales

Una revisión sistemática que evaluó la relación entre el uso de pesticidas y cáncer encontró un estudio de casos y controles en el cual se evidenció un aumento del riesgo de desarrollar LNH en niños de hogares donde se usaban pesticidas casi todos los días (OR 7,3, $p<0,05$), donde los pesticidas eran usados por profesionales en casa (OR 3,0, $p=0,002$), cuando los niños tenían exposición postnatal directa (OR 2,4, $p=0,001$) y cuando los padres tuvieron una exposición laboral (OR 1,74, $p>0,05$) (*Bassil, 2007. Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio de casos y controles exploró la asociación entre la exposición a pesticidas en el hogar y el desarrollo de neoplasias hematológicas. Se incluyeron 166 casos de LNH en los que el uso de insecticidas en el hogar durante el embarazo se asoció con ocurrencia de LNH (OR 1,8, IC 95% 1,3–2,6%), principalmente para LB (OR 2,7, IC 95% 1,6–4,5%) así como el uso paterno de pesticidas en el hogar se asoció con LNH (OR 1,7, IC 95% 1,2–2,6%) (*Rudant, 2007. Nivel de evidencia 2+*).

Un estudio con 1778 casos y 1802 controles demostró que no hay relación entre nacer en un área cercana a cultivos con exposición a insecticidas y la incidencia de cáncer en la niñez del tipo LNH (OR 1,5, IC 95% 0,6–3,7%) y específicamente LB (OR 1,5, IC 95% 0,4–5,5%) (*Carozza, 2009*). Un estudio poblacional de casos y controles en Suecia encontró asociación entre las infecciones respiratorias y gastrointestinales que requirieron hospitalización antes del primer año de vida y el desarrollo de LNH especialmente el subtipo de célula B agresivo (OR 2,11, IC 95% 1,11–4,04%, $p=0,02$) (*Goldin, 2011. Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio realizado en Atenas, Grecia, encontró asociación entre la exposición tardía a infecciones virales frecuentes y el desarrollo de LNH y LH (OR 1,45, IC 95% 1,10–1,93%, $p=0,01$). Discriminando por infecciones virales se encontró una asociación de desarrollar LNH y ser seronegativo para virus sincitial respiratorio (VSR) (OR 7,27, IC 95% 1,59–33,28% $p=0,01$), para Epstein Barr virus (EBV) (OR 6,73 IC 95% 1,45–31,20%, $p=0,01$). (*Michos, 2009*).

Un estudio realizado en Malawi encontró que los pacientes con LNH tipo Burkitt tenían con mayor frecuencia títulos positivos para VIH en comparación con los controles (OR 12,4 IC 95% 1,3-116,2%, $p=0,03$). El OR para LB se incrementó a medida que aumentaron los títulos de anticuerpos contra EBV y malaria ($p=0,001$ y $0,01$ respectivamente). Por otro lado los pacientes con LB HIV negativo tuvieron trece veces más elevados los niveles de anticuerpos contra EBV y malaria frente a los controles (OR 13,2; IC 95% 3,8-46,6, $p=0,001$) (*Mutalima, 2008. Nivel de evidencia 2+*). Un estudio poblacional de cohorte retrospectivo, realizado en menores de 65 años encontró asociación entre mononucleosis infecciosa y el diagnóstico posterior de LNH (RR 5,6, IC 95% 2,9–9,8) (*Goldacre, 2008. Nivel de evidencia 2+*). Un metanálisis de cinco estudios estableció la asociación entre la proximidad residencial a la transmisión de electricidad y equipos de distribución con la ocurrencia de LNH (RR 1,58, IC 95% 0,91-2,76%) pero los estudios tuvieron deficiencias metodológicas (*Washburn, 1994. Nivel de evidencia 2++*).

Factores familiares

Un estudio de casos y controles realizado en Francia encontró que fumar por parte del padre antes de la concepción y durante el embarazo estaba asociado con LB (OR 2,0, IC 95% 1,2-3,2%) y con LACG (OR 3,2, IC 95% 1,2-9,1%). Adicional a esto, se evidenció que el OR aumentó significativamente con el número de cigarrillos fumados. La asociación entre consumo materno de alcohol y tabaco durante el embarazo fue menos consistente con el desarrollo de neoplasias hematolinfoides (*Rudant, 2008. Nivel de evidencia 2+*). Un estudio alemán de casos y controles con 234 niños encontró que los factores de riesgo relevantes para desarrollar LNH fueron: tabaquismo materno durante el embarazo mayor a 20 cigarrillos por día (OR 5,2, IC 95% 1,2-22,4%) y tabaquismo paterno de 1 a 10 cigarrillos por día durante el embarazo (OR 1,6, IC 95% 1,0-2,5%). Este estudio tuvo dificultades en su interpretación debido al riesgo de sesgo de memoria. (*Schüz, 1999. Nivel de evidencia 2+*).

Un estudio de casos y controles realizado en Francia buscó la relación entre el antecedente familiar de cáncer y la etiología de neoplasias hematolinfoides en niños con LNH dentro del estudio nacional ESCALE que incluyó 163 niños con LNH. Se encontró asociación entre la historia familiar de cáncer y aumento en el riesgo de LNH (OR 1,8, IC 95% 1,3-2,5%), el OR fue mayor cuando hubo antecedente de dos familiares con cáncer o cuando el caso familiar de

cáncer tuvo menos de 46 años (*Rudant, 2007*). Un estudio de cohortes comparativas realizado en el noreste de Inglaterra buscó el papel de la susceptibilidad genética en la etiología de linfomas en niños y encontró que para LNH no hubo mayor incidencia de cáncer en SNC en familiares de primer grado (SIR 2,9, IC 95% 0,8–7,4%) ni de segundo ni tercer grado (SIR 1,5) (*Pang, 2008. Nivel de evidencia 2+*).

Un metanálisis encontró que la asociación entre bajo peso al nacer y linfoma no fue estadísticamente significativa (OR 1,07, IC 95% 0,71-1,62%), ni cualquier peso al nacer con LB (OR = 1.02, 95% CI = 0.79-1.33). Tampoco se encontró asociación significativa al comparar alto peso al nacer con peso normal y el riesgo de desarrollar LNH incluyendo LB (OR 1,17, IC 95% 0,76-1,80%) (*Papadopoulou, 2012. Nivel de evidencia 2++*).

RECOMENDACION

- Se sugiere indagar en la evaluación clínica si la madre o el niño tuvieron contacto con pesticidas durante el embarazo o la infancia temprana.

Grado de recomendación: C

- Se sugiere a la madre embarazada y al padre con quien convive no fumar durante el embarazo.

Grado de recomendación: C

- Se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya, esquema de vacunación, estructura familiar y los antecedentes familiares de cáncer.

Grado de recomendación: B

- Se sugiere la vacunación en aquellas enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y el seguimiento de pacientes con historia de malaria, VIH e inmunodeficiencias primarias buscando signos tempranos de linfoma.

Grado de recomendación: C

- Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica.

Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

La evidencia muestra que los estudios moleculares y genéticos representan el futuro para identificar los marcadores de riesgo en pacientes con antecedentes familiares, en la actualidad están en estudio y no se hacen de rutina. Debido a que los estudios sobre campos electromagnéticos son imprecisos aun no se puede hacer una recomendación al respecto. Se plantea realizar nuevos estudios teniendo en cuenta una adecuada clasificación y medición de la exposición a campos electromagnéticos.

DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Introducción

Los LNH constituyen un grupo grande de neoplasias con características clínicas, morfológicas, fenotípicas y citogenéticas muy heterogéneas, lo que ha generado un debate permanente acerca de cuál es la mejor manera de clasificarlos. Históricamente la clasificación de Rappaport los dividió según su patrón de crecimiento en difusos y nodulares y según su citología en diferenciados e indiferenciados. La clasificación de Lukes Collins se basó en la ontogenia de las células según tuvieran origen en linfocitos B o T. La clasificación de Kiel pretendió agrupar las características clínicas, morfológicas y de inmunofenotipo con el origen, organización y diferenciación de las células del sistema inmune normal. La fórmula de trabajo (WF: working formulation) del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (EE.UU.) los agrupó según su comportamiento clínico en grados de malignidad, alto, intermedio y bajo. (Reiter, 2009).

La clasificación de Kiel fue muy aceptada en Europa y Asia mientras que la WF se ha usado regularmente en EE.UU., esto generó enormes dificultades para comparar los resultados de los ensayos clínicos, lo que motivó en 1990 la creación del grupo internacional de estudio de los linfomas (ILSG) con el objetivo de crear un sistema de clasificación uniforme basado en la biología de los tumores; el resultado fue la clasificación REAL (Revised european-american classification of lymphoid neoplasms) que posteriormente fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud y se conoce como la clasificación WHO. Esta clasificación toma en cuenta el origen celular, T, B o NK y para cada línea celular distingue subtipos según morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas, según estas características considera dos categorías mayores: las neoplasias de precursores B o T con origen en el compartimiento de diferenciación del sistema inmune independiente de antígenos externos y las neoplasias de células B o T maduras o periféricas con origen en el compartimiento de diferenciación dependiente de antígenos externos (Reiter, 2009).

En la población pediátrica esto permite considerar dos grandes grupos de patologías; las neoplasias de precursores B o T dentro de las que están los linfomas linfoblásticos, y el grupo

de las neoplasias de células B maduras periféricas dentro de las que están los LB y tipo Burkitt, los linfomas de célula B grande y difusos, los linfomas anaplásicos de célula grande y otras variedades menos frecuentes como los linfomas T periféricos (Reiter, 2009).

Los estudios necesarios de se puede discriminar así:

- Estudios indispensables: histopatología, citología, inmuno-histoquímica e inmuno-fenotipo por citometría de flujo de material apropiado.
- Estudios indicados en casos seleccionados: citogenética, estudios moleculares como FISH, RT-PCR para análisis de translocaciones o transcritos de genes de fusión específicos.
- Futuro: determinación de perfiles completos de expresión genética, matrices de hibridación genómica comparativa y nuevas pruebas moleculares (Reiter, 2009).

¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS UTILES EN LA CONFIRMACIÓN DE CASOS DE LNH EN POBLACION PEDIATRICA?

Evidencia clínica

Ante un paciente con sospecha diagnóstica de LNH se deben realizar los estudios más precisos y con menor riesgo para establecer el diagnóstico, puesto que, muchos pacientes tienen masas de crecimiento rápido con alto riesgo de complicaciones que pueden amenazar la vida como compresión de la vía aérea, compresión epidural y síndrome de lisis tumoral. En todos los pacientes se debe realizar un hemograma con análisis del extendido de sangre periférica, LDH, análisis bioquímico completo, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo y magnesio (dado el riesgo de síndrome de lisis tumoral), aspirado y biopsia de MO bilateral, así como punción lumbar con toma de LCR para estudio citológico y citoquímico, radiografía del tórax y ecografía abdominal (Gross, 2011. *Nivel de evidencia 4*).

Un estudio diagnóstico con 57 muestras de ganglios en los que se realizó citometría de flujo y estudio de inmunohistoquímica de rutina y cuyas muestras correspondieron a pacientes entre los 5 y los 72 años, encontró que la concordancia entre las dos pruebas fue del 88% en general, para el caso específico de los LNH B fue del 91,2% y para los LNH T fue del 66,7%. La

sensibilidad de la citometría de flujo para el diagnóstico de LNH fue del 94,6% con una especificidad del 100% (*El Sayed 2008. Nivel de evidencia 2++*). Otro estudio evaluó la utilidad de la citometría de flujo para establecer el diagnóstico de malignidad o no en la biopsia de ganglios; se estudiaron 118 muestras de 116 pacientes con edades entre 1 y 96 años y como prueba de patrón de oro se realizó el estudio de rutina con inmunohistoquímica. Para los LNH se observó una concordancia del 96,7% (IC 95% 83-100%) (*Ravoet, 2004. Nivel de evidencia 2+*).

Un estudio diagnóstico comparó cito- morfología y citometría de flujo con estudios de rutina de inmunohistoquímica. Se utilizaron 223 muestras de adenopatías cervicales, inguinales, abdominales y supraclaviculares de pacientes con edades entre 4 y 93 años. La sensibilidad para el diagnóstico de LNH fue del 94,79% (IC 95% 89,83-99,76%), con una especificidad del 95,85% (IC 95% 90,78-100%), un VPP de 96,81% (IC 95% 92,72-100%) y un VPN de 93,42% (IC 95% 87,19-99,65%). El nivel de concordancia para el diagnóstico de enfermedad hematológica maligna comparado con los estudios de inmunohistoquímica fue del 97%; para la clasificación de los diferentes tipos de LNH, según la clasificación de la OMS, la concordancia fue del 87% (*Colorado, 2010. Nivel de evidencia 2+*).

Un estudio realizado por Mathlot y cols., para evaluar la eficacia de la citología por aspiración con aguja fina mas citometría de flujo para el diagnóstico de adenopatías superficiales incluyó 39 muestras para diagnóstico y 49 para seguimiento. Se realizó una comparación con estudios de inmunohistoquímica y la concordancia fue de 83% para linfoma B difuso de células grandes y de 90% para LNH de bajo grado (Mathiot, 2006. Nivel de evidencia 4).

RECOMENDACIÓN:

- Se sugiere tomar hemograma completo, extendido de sangre periférica, análisis bioquímico completo: creatinina, nitrogeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, ácido urico, sodio, potasio, calcio, fosforo, magnesio, LDH , radiografía de torax y ecografía abdominal a todo paciente con sospecha de LNH

GRADO DE RECOMENDACIÓN D

- Se sugiere tomar las muestras para estudio de patología del sitio comprometido de más fácil acceso y con menor morbilidad para el paciente.

GRADO DE RECOMENDACIÓN C

- Se sugiere realizar siempre y como primera elección estudios de Patología básica con Inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo para la confirmación y adecuada tipificación de los casos de LNH.

GRADO DE RECOMENDACIÓN C

FORMULACIÓN DE RECOMENDACIONES DE DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO POR CONSENSO DE HEMATOPATOLOGOS Y PATOLOGOS

Se convocó a un grupo de 20 expertos hematopatólogos, patólogos clínicos y especialistas en oncología, oncohematología o hematología pediátrica para definir las recomendaciones por consenso de expertos.

ESTADIFICACIÓN DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO

Recomendaciones

- Se recomienda biopsia por escisión de la adenopatía sospechosa a realizarse en una unidad de atención integral de cáncer pediátrico.

Recomendación: Fuerte a favor

- Si hay patólogo disponible de manera inmediata, se recomienda transportar el tejido fresco en solución salina para estudio de patología básica y muestra para citometría de flujo, estudios de biología molecular y genética

Recomendación: Fuerte a favor

- Si no hay patólogo disponible de manera inmediata se recomienda fijar en formol tamponado la muestra para estudio de patología

Recomendación: Fuerte a favor

- En caso de masa abdominal, mediastinal o si el estado clínico del paciente no permite realizar biopsia por escisión, se recomienda como alternativa realizar biopsia incisional o con aguja de Trucut (con excepción de masa abdominal) para realizar estudio de patología básica

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda estudio de patología básica a todo material sospechoso de linfoma

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en primera línea diagnóstica:

- Linfoma Linfoblastico: CD 3, Ki67, CD 79^a, TdT PAX 5, CD 10
- Linfoma Burkitt: CD 20, CD 10, BCL2, CD 3, Ki 67, TdT
- Linfoma Anplásico: CD 20, CD 30, ALK, CD 43, CD 2
- Linfoma B Difuso: CD 20, CD10, PAX 5, CD 3, Ki 67

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda el siguiente panel de inmunohistoquímica en casos donde no sea posible confirmar el diagnóstico con la primera línea diagnóstica:

- Linfoma Linfoblastico: CD 20, CD 2, CD 8, CD 4, CD 5, CD 7, BCL2, CD 1a
- Linfoma Burkitt: BCL6, Prueba Genética- C MYC
- Linfoma Anaplásico: CD 15, CD 4, LMP-1, CD 8, CD 5, gramzima, EMA
- Linfoma B Difuso: BCL6, BCL2, MUM-1, TdT y pruebas de genética.

Recomendación: Fuerte a favor

CONFIRMADO DE LINFOMA NO HODGKIN

Introducción

Determinar el estado de extensión de la enfermedad en los pacientes con diagnóstico confirmado de LNH es indispensable para establecer el tipo de tratamiento a seguir y el pronóstico de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con LNH tienen estados avanzados al momento del diagnóstico.

Ante un paciente con sospecha diagnóstica de LNH se deben realizar los estudios más precisos y con menor riesgo para establecer el diagnóstico, dado que, muchos pacientes tienen masas de crecimiento rápido con alto riesgo de complicaciones que pueden amenazar la vida como compresión de la vía aérea, compresión epidural y síndrome de lisis tumoral. En todos los pacientes se debe realizar un hemograma con análisis del extendido de sangre periférica, LDH, análisis bioquímico completo (dado el riesgo de síndrome de lisis tumoral), aspirado y biopsia de MO, así como punción lumbar con muestra del LCR para estudio citológico y citoquímico (Gross, 2011).

Los estudios radiológicos deben incluir TAC o IRM del sitio primario, ante la sospecha de compromiso de la vía aérea se debe realizar TAC de cuello y de tórax previo a cualquier procedimiento invasivo (Gross 2011).

Las clasificaciones por estados para LNH se hicieron inicialmente con base en hallazgos clínicos, imágenes de radiografía simple y la posibilidad de resección quirúrgica de los tumores abdominales; los métodos mas recientes de imágenes como la PET tienen la posibilidad de encontrar lesiones pequeñas no detectadas por los métodos convencionales y en consecuencia alterar la clasificación por estados, esto debe considerarse cuidadosamente en los pacientes con estados localizados en los que se alcanzan tasas de sobrevida cercanas al 100%, ya que al cambiar el estado clínico de un paciente previamente clasificado como I o II a un estado avanzado puede llevar a los pacientes a ser sobretratados. El uso de nuevos métodos de imágenes debe someterse a estudios clínicos prospectivos para determinar qué tipo de pacientes se benefician realmente de ellos (Reiter, 2009).

¿CUÁLES SON LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS ÚTILES PARA LA ESTADIFICACIÓN DE CASOS CONFIRMADOS DE LNH EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA?

Evidencia clínica

Ante un paciente con sospecha diagnóstica de LNH se deben realizar estudios más precisos que representen el menor riesgo para establecer el diagnóstico, dado que, muchos pacientes tienen masas de crecimiento rápido con alto riesgo de complicaciones que pueden amenazar la vida como compresión de la vía aérea, compresión epidural y síndrome de lisis tumoral. En todos los pacientes se debe realizar un hemograma con análisis del extendido de sangre periférica, LDH, análisis bioquímico completo, creatinina, nitrógeno ureico, transaminasas, bilirrubinas, ácido úrico, sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio (dado el riesgo de síndrome de lisis tumoral), aspirado y biopsia de MO bilateral, así como punción lumbar con muestra del LCR para estudio citológico y citoquímico, radiografía de tórax y ecografía abdominal (*Gross, 2011. Nivel de evidencia 4*).

PET

Una revisión sistemática evaluó la utilidad del PET en la estadificación y re-estadificación de pacientes con linfomas; incluyó 20 estudios que mostraron que en los pacientes con LNH PET con FDG tuvo una sensibilidad del 87,5% (rango 81,5-97,6%) y una especificidad del 93,8% (rango 80%-100%) (*Isasi, 2005. Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio comparativo entre PET y las imágenes diagnósticas convencionales (TAC). En las lesiones que hubo discordancia (58%) la imagen de PET fue la imagen acertada en el 86% de los casos, y cuando la PET fue positiva y las imágenes convencionales negativas, la PET fue la modalidad acertada en 74% de los casos; en el caso contrario (PET/CT negativa con imágenes convencionales positivas) la PET fue correcto en 94% de los casos (*London, 2011. Nivel de evidencia 2+*). Un estudio que incluyó 24 pacientes, 18 con diagnóstico confirmado de LH y 6 con LNH, con una edad promedio de 15 años, en el que los pacientes con LNH eran en su mayoría estado III de la enfermedad, encontró que PET tiene una sensibilidad del 78% y una especificidad del 98% comparado con la tomografía axial computarizada, que mostró una sensibilidad y especificidad del 79% y 88%, respectivamente, con VPP y VPN de 94% (IC 95% 85–99%) y de 80% (IC 95% 70–88%), respectivamente (*Hernandez-Pampaloni, 2006. Nivel de evidencia 2+*).

Un estudio retrospectivo que incluyó pacientes con LB, con edades entre los 7 y 80 años, informó que la sensibilidad y especificidad de PET para pacientes con enfermedad nodal fueron del 100% (IC 95% 59,7-100%) y del 95,9% (IC 95% 84,8-99,2%); en pacientes con

enfermedad extranodal la sensibilidad fue de 100% (IC 95% 51,6 -100%) con una especificidad de 94% (IC 95% 82-98%). Los VPP y VPN para enfermedad nodal fueron 80% (IC 95% 44-96%) y 100% (IC 95% 90-100%) respectivamente; para los paciente con enfermedad extranodal los VPP y VPN fueron del 66% (IC 95% 30-90%) y del 100% (IC 95% 90-100%) respectivamente (Karantanis, 2010. Nivel de evidencia 2+).

GAMMAGRAFIA CON GALIO

Evidencia clínica

Un estudio comparativo entre PET, TAC y el galio 67 que incluyó 182 pacientes mostró que la sensibilidad de estas imágenes fue del 90%, 90% y 72%, con una especificidad del 88%, 63% y 67%, los VPP fueron del 90%, 75% y 80% y los VPN fueron del 88%, 84% y 57% respectivamente (Mody, 2007. Nivel de evidencia 2+).

Un estudio retrospectivo comparó PET y el galio entre ellos y con los estudios convencionales en 50 pacientes con LH y LNH, con edad promedio de 48 años (rango de 17 a 80 años), 20 de ellos con LNH agresivo. En este estudio PET demostró una mayor positividad que la gammagrafía con galio soportando la utilización de PET en lugar de la gammagrafía con galio. La tasa de positividad la para evaluación convencional fue del 90%, para PET del 95%,y para la gammagrafía con galio del 88%;para la evaluación convencional más PET fue del 100% y para la evaluación convencional más galio del 98%. La tasa de positividad por sitios para la evaluación convencional fue del 68%, para PET del 82% y para la gammagrafía con galio del 69% (estadificación convecional versus PET, $p=0,01$ y estadificación convencional versus gammagrafía con galio, $p=0,01$). (Wirth, 2002. Nivel de evidencia 2+).

RECOMENDACIONES:

- Se sugiere realizar TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis con contraste para la estadificación de los pacientes con LNH.

Grado de Recomendación: C

- Se sugiere tomar a todos los pacientes con diagnóstico de LNH; LDH, aspirado y biopsia de medula ósea bilateral, así como LCR para estudio de citología y citoquímico.

Grado de Recomendación: D

Se recomienda realizar estudios clínicos prospectivos y de prueba diagnóstica para evaluar la utilidad de PET en la estadificación del LNH pediátrico

TRATAMIENTO DEL LINFOMA NO HODGKIN

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LINFOMA NO HODGKIN

El efecto de la quimioterapia sobre las células tumorales sigue una cinética de primer orden: una dosis de agente de quimioterapia destruye una fracción constante de células tumorales y no un número fijo de ellas, usualmente entre el 99% y 99,9%. En un segundo ciclo del medicamento se destruirá una carga similar de células quedando el 0,1% de las células tumorales. Se espera que otros mecanismos como el sistema inmune del individuo contribuyan a la curación destruyendo esta carga tumoral mínima. Las razones para que los tumores no respondan completamente a los agentes de quimioterapia son varias: los agentes de quimioterapia actúan sobre células en fase de replicación y no siempre al momento de la administración todas las células están en la misma fase y por ende no son igualmente sensibles, los intervalos necesarios entre cada ciclo debido a la toxicidad de los medicamentos permiten el crecimiento tumoral durante ese tiempo de espera para la nueva administración del citostático y las células residuales pueden generar mecanismos de resistencia a la acción del agente antineoplásico. Los tiempos de espera entre uno y otro ciclo de quimioterapia, no justificados desde el punto de vista médico o por condiciones del paciente, permiten el surgimiento de los mecanismos mencionados y conllevan a resistencia de las células tumorales y a recaídas de la enfermedad tumoral (Aldaz, 2006).

En la actualidad en países más desarrollados los niños y adolescentes con diagnóstico de LNH tienen una probabilidad de sobrevivir mayor al 80%, a expensas de protocolos de quimioterapia con altas dosis. Los protocolos actuales son agresivos e implican un riesgo significativo de muerte y complicaciones asociadas al tratamiento, por esta razón los pacientes deben ser tratados exclusivamente en instituciones con amplia experiencia en el tratamiento de niños con cáncer, que cuenten con un equipo multidisciplinario y una infraestructura adecuada para proveer todo el cuidado necesario de soporte, que incluye cuidado intensivo pediátrico y terapia de soporte renal. (Reiter, 2009)

RECOMENDACIONES:

- Los pacientes con LNH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.

Buena práctica

Se recomienda estratificar a los pacientes según el riesgo utilizando la clasificación del grupo FAB/BFM.

Buena práctica

MANEJO DEL LINFOMA NO HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

LINFOMA DE CÉLULAS B (BURKITT, TIPO BURKITT Y DE CÉLULA GRANDE Y DIFUSO)

Dentro de este grupo de neoplasias de células B maduras periféricas se consideran los LB y tipo Burkitt y los linfomas de célula B grande y difusos. Históricamente la ciclofosfamida ha sido el agente más efectivo para el tratamiento del LB. En el LB endémico en estados localizados en el maxilar se usó con éxito como monoterapia, mientras que la mayoría de los pacientes con tumores abdominales recayeron con extensión de la enfermedad a SNC (Magrath, 1991).

Los siguientes protocolos combinaron la ciclofosfamida y la vincristina con metotrexato o citarabina, encontrando tasas de remisión más duraderas comparadas con los resultados obtenidos con monoterapia (Ziegler, 1977). Para enfermedades localizadas se encontró una SLe de hasta 95% con esquemas de quimioterapia multiagente con FAB/LMB o BFM 90-95 (Reiter, 1999). Estos resultados son similares en los niños con LBDCG tratados con protocolos para LB, acorde con los datos biológicos que describen que los LBDCG observados en pediatría son altamente proliferativos y más agresivos, comparados con los que se observan en adultos (Pinkerton, 1999).

Para los pacientes con enfermedad de alto riesgo en estados avanzados que requieran una terapia más intensiva, los diferentes grupos de estudio evaluaron la intensificación de las dosis sistémicas y de la quimioterapia intratecal (Murphy, 1986). Los ciclos de quimioterapia intensiva se aplicaron cuando hubo signos de recuperación hematológica, intentando prevenir la progresión de la enfermedad entre los ciclos, con esta estrategia se logró incrementar la SLe del 50% al 90% para los estados III y IV. Los pacientes con enfermedad en el SNC alcanzaron tasas de SLe del 80% y no se beneficiaron de irradiación del SNC (Cairo, 2007).

Durante la última década la evolución de la terapia contra LNH de célula B ha buscado no solamente mejorar los resultados en sobrevida global, sobrevida libre de evento y sobrevida libre de enfermedad sino también reducir las consecuencias negativas del tratamiento a corto y largo plazo. Una de las características principales del LNH en niños, es que se trata de una enfermedad sistémica desde el comienzo, y la mayoría de los casos se diagnostican en estados avanzados. El conocimiento de la biología del crecimiento tumoral del LB ha permitido

desarrollar tratamientos de quimioterapia intensiva, combinando múltiples medicamentos de corta duración, estratificados por grupos de riesgo con toxicidades aceptables, que han permitido una mejoría dramática en las tasas de sobrevida de estas neoplasias (Reiter, 2009).

**EN NIÑOS CON LINFOMA DE CÉLULA B (BURKITT Y CÉLULA B GRANDE Y DIFUSO),
¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFECTIVO CON MEJORES TASAS DE SOBREVIDA
LIBRE DE ENFERMEDAD, EN ESTADOS LOCALIZADOS (I; II) Y AVANZADOS (III, IV)?**

MANEJO DEL LINFOMA DE CÉLULAS B EN ESTADOS LOCALIZADOS EN POBLACION PEDIATRICA

Introducción

En la actualidad para el manejo de los linfomas de células B en estados localizados (grupos de riesgo R1-R2 del protocolo BFM 9095 y grupos A y B del FAB/LMB) los protocolos más utilizados son el BFM 90-95 y el FAB/LMB. El protocolo COMP fue históricamente uno de los primeros en demostrar el beneficio de la terapia combinada en estados localizados en 232 pacientes menores de 21 años con LNH localizados (Meadows, 1989).

Evidencia clinica:

COPAD

Un estudio multicéntrico documentó una cohorte de 132 pacientes pediátricos con diagnóstico de linfoma B en el grupo A de riesgo de acuerdo a la clasificación de Murphy (estado I resecado y abdominal completamente resecado), se encontró una sobrevida global a los 4 años del 99,2% (IC 95% 95;8-99.9%) y una SLE del 98,3% (IC 95% 94,0-99,5%). En cuanto a la toxicidad, el 3% de los pacientes tuvo estomatitis significativa (grado 3 y 4 de toxicidad), el 27% de los pacientes tuvo episodios infecciosos (grado 3 y 4), estreñimiento severo en el 12% y dolor severo asociado a la vincristina en 9% (Gerard, 2008).

BFM

Una cohorte de 413 pacientes que utilizaron el protocolo BFM 90 comparó los resultados con el anterior protocolo BFM 86. La SLE por tipo histológico en el linfoma tipo Burkitt/B-ALL fue del $89\pm 2\%$, para el LBDCG fue del $95\pm 3\%$ y para el LNH B no clasificable fue del $84\pm 7\%$ ($p:0,14$). Los eventos adversos fueron: muerte temprana en el $0,7\%$, progresión en el $6,5\%$, muerte no relacionada con el tumor en el $2,7\%$ y segunda malignidad en el $0,5\%$ 11 niños presentaron muertes tóxicas. Los efectos tóxicos más frecuentes fueron mielosupresión y mucositis con grado mayor a 2 hasta en el 48% de los ciclos con dosis altas de metotrexato. Al comparar BFM 90 versus BFM 86, la SLE a 6 años en el LNH-B y LLA de células B maduras fue del $89\pm 2\%$ versus $82\pm 3\%$ ($p=0,0087$) (*Reiter, 1999*). Una serie de 55 pacientes pediátricos de China tratados con el protocolo BFM 90 encontró una SLE del $85\pm 5\%$, con 100% para el grupo de riesgo R1, $84\pm 7\%$ para el grupo de riesgo R2 y $72\pm 13\%$ para el grupo de riesgo R3. Las principales toxicidades fueron neutropenia febril en el 18% y 13% , mielosupresión sin muertes secundarias y mucositis grado 2 o más (*Sun, 2006*).

Un estudio describió los resultados obtenidos en una cohorte de Turquía en un grupo de pacientes tratados con BFM 90 versus BFM 95. El BFM 90 utilizó 1 o 3 g de metotrexato en lugar de $5 \text{ gr/m}^2/\text{día}$ y el BFM 95 utilizó vincristina en lugar de vinblastina. La SG a 5 años en el BFM 90 y el BFM 95 fue del $85,2\%$ y del $87,5\%$ y la SLe a 5 años fue del $84,6\%$ y del 70% , respectivamente ($p>0,05$). La diferencia en la SLe fue atribuida a que se trató de un pequeño grupo de pacientes con alto riesgo en el BFM 95. Las toxicidades más frecuentes fueron neutropenia febril en el 67% de los ciclos de quimioterapia aplicados y mucositis en el 36% (*Karadeniz, 2007*).

LMB

Un ensayo clínico evaluó el protocolo FAB/LMB 96 y se encontró que la SLE a los 4 años fue del $93,4\%$ con dosis plena de ciclofosfamida y del $90,9\%$ con la reducción de la dosis a la mitad (HR 1,3, $p=0,40$), una SLE de $91,9\%$ con el mantenimiento 1 y una SLe del $92,5\%$ sin el mantenimiento 1 (HR 1,01, $p=0,98$). La toxicidad grado 3 y 4 fue del 76% y 78% , respectivamente, luego del primer COPADM independiente de la reducción de ciclofosfamida a la mitad. En el segundo COPADM con la reducción de la ciclofosfamida, la toxicidad fue del

66% ($p<0,001$), la incidencia de mucositis fue hasta del 25% y hasta un 6% requirió traslado a la unidad de cuidados intensivos (*Patte, 2007*).

Una cohorte con LMB 89 evaluó 561 niños con diagnóstico de LNH B y LLA L3, los clasificó en 3 grupos: A (estado I resecado y estado II abdominal), grupo B (no incluidos en A o en C) y grupo C (compromiso de SNC o de médula ósea con 70% o mas de blastos) y encontró que la SG y SLe por grupos de riesgo fue, respectivamente: grupo A 100% y 98% (IC 95% 90-100%), grupo B 94% (IC 95% 91-96%) y 92% (IC 95% 89-95%). La mortalidad relacionada con la toxicidad fue del 1,2% para toda la serie y relacionado con la intensidad del tratamiento fue del 0% en el grupo A, 0,8% en el grupo B y 3,2% en el grupo C. La morbilidad más frecuente asociada al tratamiento fue la mielosupresión, en especial durante los cursos COPADM y CYVE, más del 75% de los pacientes presentó neutropenia febril y requirió inicio de antibióticos y más del 50% requirió transfusiones (*Patte, 2001*).

Metotrexato

El estudio del grupo BFM evaluó el impacto del tiempo de infusión del metotrexato y la dosis usada en el tratamiento de niños y adolescentes con neoplasias de célula B en el NHL-BFM95. Respecto a la supervivencia libre de fallas en el primer año, en los grupos de riesgo R1 y R2 no hubo diferencias significativas en la forma de administración de 4 horas *versus* 24 horas; R1 con el $95\pm5\%$ y 100% ($p=0,34$) y R2 con el $95\pm2\%$ y $96\pm2\%$ ($p=0,72$); con un menor grado de toxicidad en el grupo que recibió la infusión en 4 h. Al comparar 5 g de metotrexato *versus* 1 g en el grupo de riesgo R2, no hubo diferencias en SLe ($p>0.05$) (*Woessmann, 2005*).

Burkhardt y cols. (2011) reportaron los resultados de los protocolos BFM en adolescentes, ellos encontraron una SLe del $79\pm2\%$, la cual fue ligeramente inferior a la alcanzada en niños ($85\pm2\%$) ($p=0,014$). Esta diferencia probablemente esta relacionada con que la mayoría de los adolescentes se presentaron con enfermedades más avanzadas.

Rituximab

En niños la adición de rituximab en terapia de primera línea en pacientes con diagnóstico nuevo de LB no demostró resultados favorables como en el estudio de fase II de Meinhardt

(2010) que evaluó la adición de rituximab antiCD20 en pacientes con diagnóstico nuevo de linfoma B, en especial estados II y III, con el fin de determinar la actividad y tolerancia del rituximab en pacientes pediátricos con LNH-B tratados con una dosis de 375 mg/m² EV en el día 1, concomitante con la terapia con rasburicasa intratecal triple. La tasa de respuesta se consideró en 45% para actividad no favorable y 65% para actividad favorable, y en este estudio fue del 41,4% (IC95% 31-52%) es decir, no favorable (Meinhardt, 2010).

Las tablas de GRADE se encuentran en el anexo

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM-95.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda en los pacientes con estados localizados I y II con dosis de metotrexato entre 500 mg/m² y 1 gramo/m² en infusión de 4 horas.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda que el tiempo total de tratamiento sea de máximo 4 meses que incluya prefase y de 2 a 4 ciclos según clasificación de riesgo.
Buena práctica

FUTURAS INVESTIGACIONES

- Se deben evaluar los estudios en curso para determinar si la adición de rituximab a los esquemas actuales mejora los resultados en sobrevida de los pacientes y además evaluar los efectos secundarios asociados a su uso.

MANEJO DE LINFOMA DE CÉLULAS B EN ESTADOS AVANZADOS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Introducción

Se han sido utilizado varios protocolos con el fin de aumentar las tasas de SLe en pacientes de alto riesgo buscando manteniendo perfiles aceptables de toxicidad; en la actualidad los pacientes en pediátricos con estados avanzados o también denominados diseminados se tratan de acuerdo a dos protocolos, BFM o FAB/LMB.

Evidencia clínica

PROTOCOLOS LNH-BFM 86 - 90 - 95

La evaluación del BFM 86 identificó una SLe a 7 años para el grupo de linfoma célula B (n=225) del $81\pm3\%$, en el grupo de riesgo estándar del $98\pm2\%$, en el grupo de alto riesgo del $79\pm4\%$ y en IV/B-ALL del $75\pm5\%$. La diferencia de probabilidad de sobrevida libre de evento en los diferentes subtipos no fue significativa ($p>0,5$). Se presentaron recaídas en el 12% de los pacientes. Las muertes tempranas por progresión de la enfermedad fueron el 1% y se observó falla en la remisión tumoral inicial en 9 casos. (*Reiter A, 1995*). Otro estudio analizó los resultados en un grupo de 378 adolescentes con LNH B tratados con los protocolos LNH-BFM y encontró una SLe para todo el grupo del $79\pm2\%$ versus el 85,1% para menores de 15 años. Al analizar por género, en niñas la SLe fue del $70\pm5\%$ contra el $83\pm2\%$ en niños ($p= 0.004$). (Burkhardt 2011)

El Tokyo Children's Cancer Study Group evaluó el protocolo NHL B9604, similar al BFM 90 con ciclos cortos e intensivos en 91 pacientes con LB, célula grande, leucemia de células B o sin clasificar. La SLe y SG en el grupo total fue del $81,9\pm4,4\%$ y $90,1\pm3,1\%$. 15 pacientes presentaron eventos adversos: 3 fallas en la inducción, 8 recaídas (3 localizados, 4 en MO y 1 local y en MO), 2 muertes por toxicidad y dos desarrollaron segundas neoplasias (*Kikuchi A, 2008*). Un estudio de cohorte con 413 pacientes tratados con el protocolo BFM 90. La SLe por grupos de riesgo a 6 años para el R1 fue del 100%, para el R2 del $96\pm2\%$ y para el R3 del

78±3%. La SLe por tipo histológico para el tipo Burkitt/B-LLA de células B maduras fue del 89±2%, para el LBDCG del 95±3% y para el LNH B no clasificado del 84±7% ($p>0,14$). Los eventos adversos fueron: muerte temprana en un 0,7%, progresión en un 6,5%, muerte no relacionada con el tumor en un 2,7% y segunda malignidad en 0,5%. Al comparar BFM 90 contra BFM 86, la SLe a 6 años para el LNH-B/B-ALL fue del 89±2% versus el 82±3% ($p=0,0087$) (*Reiter, 1999*).

Se evaluó el impacto del esquema de administración de metotrexato en el protocolo BFM 95 en pacientes con neoplasia de célula B. 364 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir metotrexato en infusión de 4 h o 24 h, la sobrevida libre de falla a un año fue del 95±5% versus el 100%, respectivamente. En el grupo de riesgo R1 fue del 94±2% versus el 96±2% en el grupo de riesgo R2 y 77% versus 93±3% entre los grupos R3 y R4. La incidencia de mucositis grado 3/4 fue significativamente menor con metotrexato en infusión de 4 h en todos los grupos de riesgo. La SLe con respecto a la dosis de metotetraxe fue del 95±2% en dosis de 1 g y del 97±1% en dosis de 5 g/m² en el grupo de riesgo R2. (*Woessmann, 2005*).

PROTOCOLO LMB

Cairo (2007) publicó un estudio con 190 pacientes tratados con LMB 89 (disminución de la dosis de citarabina y del etopósido y supresión de tres ciclos de mantenimiento. La supervivencia a 4 años fue del 93± 2,7% y del 83±4% ($p=0,032$) para tratamiento estándar y reducido con una reducción significativa para los pacientes tratados con terapia reducida con mini CYVE, en estomatitis grado 3/4, (OR 0,27, $p<0,01$), en infección (OR 0,56) y otras toxicidades no hematológicas (OR 0,7 $p<0,005$).

El protocolo LMB 89 analizó la reducción de ciclofosfamida y del mantenimiento en el grupo de riesgo intermedio que alcanzó remisión completa. La SLe a los 4 años fue del 93,4% a dosis plena de ciclofosfamida, del 90,9% en la reducción de la dosis a la mitad (RR 1,3, $p=0,40$), del 91,9% con el mantenimiento 1 y del 92,5% sin el mantenimiento 1 (RR 1,01, $p=0,98$). La toxicidad descrita fue grado III a IV en 76 al 78% de los ciclos COPADM (*Patte, 2007*).

Patte (2001) con el protocolo LMB89 reportó una sobrevida a 5 años y SLe para el estado I del 100% y 93%(IC 95% 78-98%), para el estado II del 99% y 99% (IC 95% 94-100%), para el estado III del 93% (IC 95% 89-95%) y del 91% (IC 95% 87-94%), para el estado IV del 87% y 87% (IC 95%

77-93%)y para el LLA del 88% (IC 95% 80-93%) y del 87% (IC 95% 79-92%). La mortalidad relacionada con toxicidad fue del 1,2%. La morbilidad asociada al tratamiento más frecuente fue la mielosupresión especialmente durante los cursos COPADM y CYVE, más del 75% de los pacientes presentó neutropenia febril y requirió inicio de antibióticos y más del 50% requirió transfusiones. La morbilidad fue mayor en el grupo con las altas dosis de metotrexato y Ara-C.

Un grupo utilizó el protocolo LMB en 30 niños con compromiso testicular al diagnóstico. Concluyó que el compromiso testicular es curable con una combinación intensiva de quimioterapia, y reportó una SLE del 87±10% a 10 meses, del 83±15% para estados III y IV y del 92±6% para LLA-B. *(Dale, 2011).*

OTROS PROTOCOLOS

La utilidad del trasplante autólogo como parte del tratamiento en pacientes con estados avanzados fue evaluada por Lynch, quien no encontró beneficio de este abordaje terapéutico en un grupo de pacientes en su mayoría adultos (edad promedio de 48 años) con diagnóstico de LBDCG, comparado con quimioterapia CHOP en 6 a 8 ciclos para linfoma B difuso de célula grande *(Lynch, 2010).*

Cairo (2002) que describió una serie de 42 pacientes pediátricos con LNH tratados con el protocolo ORANGE corto e intensivo, encontró una SLE a 5 años del 77±7% y sobrevida global de 80%±7%, , al comparar entre riesgo estándar y alto riesgo a 5 años la SLe fue del 100% versus 61±11% ($p<0,003$) y sobrevida global a 5 años del 100% versus 65±11% ($p<0,01$), respectivamente. *(Cairo, 2002)* Sandlund y colaboradores evaluaron una cohorte utilizando el protocolo DAC (Dexametasona, dosis altas de citarabina y carboplatino) en estados avanzados, donde describió una SLe del 64±9% y una sobrevida global del 80±8% a 5 años, pero la toxicidad hematológica grado 4 fue del 73%.*(Sandlund 2008)*

El estudio UKCCSG-NHL 86 evaluó una serie de 44 casos pediátricos con diagnóstico de LNH estado III de Murphy, con el protocolo 2-MACHO, se encontraron altas tasas de morbilidad con incidencia de neutropenia febril en el 92%, necesidad de soporte nutricional en el 46% y muertes tóxicas en el 7%. La SLe fue del 75% (IC 95% 46-90%) *(Pinkerton, 1991).* Burke (2003) confirmó el papel de la ciclofosfamida como agente principal en el manejo de pacientes con linfoma B con un aumento en la tasa de fallas de remisión a 10% en contraste con los estudios

de Laver JH del 2001 y 2005, donde se describieron los resultados de 120 pacientes tratados con el protocolo ACOP versus APO sin encontrar diferencias significativas ni beneficio de la supresión de ciclofosfamida en términos de sobrevida o toxicidad. (Burke 2003) Spreafico y colaboradores realizaron un estudio en 60 niños con edad promedio de 9 años (rango 2,1 a 17 años) con diagnóstico de LB estados III y IV, quienes recibieron un protocolo corto muy intensivo de 45 días, y encontró una tasa de sobrevida libre de evento y SLE a 5 años del $81\pm 5\%$ y $87\pm 5\%$, respectivamente, 6 pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad y 5 por complicaciones relacionadas con el tratamiento, 8,3% del total. (Spreafico 2002)

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda tratar los pacientes con Linfoma No Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 incluye el estadio III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda utilizar dosis altas de metotrexato de 5 g/m^2 para los pacientes con LNH B en estados avanzados.
Recomendación: Fuerte a favor
- Se recomienda realizar medición de los niveles de metotrexato cuando se utilizan dosis altas.
Buena práctica
- Se recomienda como tiempo máximo de tratamiento 6 meses, con 5 a 6 ciclos, según los grupos de riesgo.
Buena práctica
- Se recomienda omitir la radioterapia terapéutica sobre SNC positivo al diagnóstico, cuando se utilicen protocolos de dosis altas de metotrexato con quimioterapia intratecal triple intensiva.
Recomendación: Fuerte a favor

FUTURAS INVESTIGACIONES

Se recomienda la realización de estudios clínicos controlados con pacientes pediátricos que se evalúen la utilidad del rituximab adicional a la quimioterapia en pacientes con linfoma B difuso de célula grande y linfoma B primario mediastinal en estados avanzados.

LINFOMA LINFOBLÁSTICO

Introducción

Comprende 20 a 30% de los LNH pediátricos. La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico tienen estados avanzados de la enfermedad, III o IV y son de fenotipo T. La similitud morfológica y biológica entre el LL y la LLA llevaron a los investigadores de St. Jude en la década de 1970 a tratar estos pacientes con protocolos de quimioterapia efectivos en LLA, inicialmente este abordaje demostró ser útil en los estados localizados, en los estados avanzados se probaron protocolos más intensivos como el LSA2-L2 del Memorial Sloan Kettering o APO del Dana Farber Cancer Institute que mostraron mejores resultados (Link 2006).

Evidencia clínica

Actualmente la terapia estándar para el LL se basa en los protocolos de quimioterapia usados para pacientes con LLA de fenotipo T, que incluyen al menos una inducción con 4 drogas, intensificación y consolidación con altas dosis de metotrexato con rescate y profilaxis de SNC con quimioterapia triple intratecal. Los estados I y II se tratan como LLA de riesgo estándar o bajo y los casos avanzados, estados III y IV, se tratan con protocolos de LLA de alto riesgo (Link, 2006. Reiter, 2009).

Se evaluaron 105 pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico T, tratados con el protocolo NHL-BFM 90, los pacientes con estados III y IV recibieron adicionalmente radioterapia profiláctica sobre SNC y no se realizó radioterapia sobre el tumor primario, el tiempo de seguimiento fue de 6,4 años, la SLe estimada a 5 años fue del $91,4 \pm 2.7\%$ para los 105 pacientes, para los pacientes con estados III y IV la SLe fue del $90 \pm \%$ y del $95 \pm 5\%$ respectivamente (Grenzebach, 2001).

Se compararon 2 cohortes, una de 156 niños tratados con el protocolo NHL-BFM 95, en los que no se realizó radioterapia profiláctica sobre SNC en estados avanzados III y IV con SNC negativo y otra de 163 niños tratados con el protocolo NHL-BFM 90-86, que se usó como cohorte histórica, quienes sí recibieron radioterapia profiláctica sobre SNC. Para el grupo sin radioterapia la SLe fue del $82 \pm 3\%$ a 5 años, para el grupo control la SLe fue del $88 \pm 3\%$, la

sobrevida libre de enfermedad a 5 años fue del $88\pm 3\%$ en el grupo NHL-BFM 95 comparado con el $91\pm 2\%$ en el NHL-BFM 90-86 (Burkhardt, 2006).

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda que los pacientes con linfoma no Hodgkin linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.

Recomendación: Fuerte a favor

- Para los estados I y II con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia.

Recomendación: Fuerte a favor

- Para los estados III y IV (SNC+ y/o infiltración de médula ósea mayor al 25%) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento con quimioterapia intratecal triple, hasta completar 24 meses de terapia.

Recomendación: Fuerte a favor

- Se recomienda no realizar Radioterapia profiláctica de SNC en los estados I, II y III.

Recomendación: Fuerte a favor

LINFOMA ANAPLÁSICO DE CÉLULA GRANDE

Introducción

Los linfomas anaplásicos de célula grande (LACG), representan aproximadamente el 10% de los LNH y corresponden al 30 - 40% de los linfomas de células grandes. Fueron descritos por primera vez en Europa en la década de 1980 y clasificados en el grupo de los linfomas inmunoblásticos u otros de célula grande, sin embargo, tienen un comportamiento biológico particular que los diferencia.

Con los protocolos actuales de quimioterapia su pronóstico ha mejorado y se logran sobrevividas entre el 75% - 85%. Los abordajes terapéuticos más eficaces son los esquemas de quimioterapia intensiva de corta duración como los usados para linfomas de células B maduras, también se han aplicado protocolos modificados para LLA en estados avanzados (Reiter, 2009).

MANEJO DEL LINFOMA NO HODGKIN ANAPLÁSICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESTADOS LOCALIZADOS

Evidencia clínica

Un estudio de cohorte que comparó el protocolo CCG 5911 con 4 protocolos previos, realizados desde 1977 hasta 1995 contó con 279 pacientes con LACG Y LBDCG; con mediana de edad de 12 años, de los cuales 67 presentaron enfermedad localizada. En todo el grupo la SLe a 5 años fue del $92\pm 3,3\%$ (Cairo, 2003).

En una cohorte de 82 pacientes con LNH tratados entre 1987 y 1997, de los cuales 49 presentaron LNH de linaje B y 22 LNH de linaje no B, se encontró que el 28% (22 pacientes) fueron clasificados como estados I y II de linfoma anaplásico de célula grande y fueron tratados con protocolos tipo BFM para LNH. La SLe en los pacientes con estados localizados fue del 80%, la incidencia de toxicidad hematológica grado 3/4 fue del 100% y del 88% para fiebre e infección. En general la mortalidad asociada al tratamiento fue del 3% (Vivanco, 1998).

Recomendación construida por consenso de expertos.

Recomendaciones

Se recomienda el protocolo BFM 90/95 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande en estados I y II.

Recomendación: Fuerte a favor

FUTURAS INVESTIGACIONES

- Se recomienda realizar estudios clínicos prospectivos de tratamiento para estados tempranos de LACG.

MANEJO DEL LINFOMA NO HODGKIN ANAPLÁSICO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN ESTADOS AVANZADOS

Evidencia clínica

Un ECA con 217 niños con diagnóstico de LACG de alto riesgo evaluó el impacto de adicionar vinblastina a un esquema de tratamiento de 4 meses basado en el protocolo LNH-BFM 90. Durante el periodo de seguimiento no hubo diferencia significativa en la SLe entre los grupos aleatorizados (HR 0,91, IC 95% 0,55-1,5, $p=0,71$). La toxicidad fue similar entre los dos grupos (*Le Deley, 2010*). Otro ECA comparó la eficacia de adicionar daunorrubicina al protocolo COMP (D-COMP) *versus* el protocolo COMP en 404 pacientes con enfermedad diseminada. La SLe a 10 años en los pacientes aleatorizados tratados con COMP fue del $55\pm4,3\%$ y para los pacientes tratados con D-COMP fue del $57\pm4,2\%$. La toxicidad comparativa de los protocolos COMP *versus* D-COMP para trombocitopenia fue del 17% *versus* 10%, para neutropenia del 86% *versus* 78% y para estomatitis del 13% *versus* 20%, respectivamente (*Spoto, 2001*).

Un estudio observacional comparó el protocolo CCG-5911 con 4 protocolos previos del CCG, realizados desde 1977 a 1995, con 279 pacientes con diagnóstico de LACG. La SLe a 5 años fue del $50\pm3,5\%$ para estados avanzados. Luego de ajustar el tratamiento corto e intenso utilizado en el último protocolo (CCG-5911) basado en LMB 89, grupo C de riesgo y protocolo Orange por LDH, edad y compromiso de MO, en 18 pacientes con enfermedad avanzada mostró un mejor resultado (SLe del $65\pm12\%$) en comparación con los cuatro anteriores (SLe del $49\pm3,8\%$) ($p<0,05$). (*Cairo, 2003*) Un estudio de cohorte con 86 pacientes pediátricos con diagnóstico de LACG diseminado fueron tratados con el protocolo CCG 5941 y se concluyó que tiene eficacia similar a protocolos previos pero con toxicidad hematológica significativa (*Lowe, 2009*).

Una cohorte de 364 pacientes con diagnóstico de linfoma anaplásico de célula grande clasificados en 2 grupos, menores y mayores de 15 años, tratados con protocolos BFM 90-95 mostró una sobrevida libre de evento a 5 años del 70% en ambos grupos. No se describieron datos de toxicidad en este reporte (*Burkhardt, 2011*).

RECOMENDACIONES:

- Se recomienda la utilización del protocolo LNH-BFM 90/95 para el tratamiento del linfoma anaplásico en estados avanzados.

Recomendación: Fuerte a favor

FUTURAS INVESTIGACIONES

- Se recomienda realizar estudios clínicos prospectivos específicos para LACG.

PREVENCIÓN DE INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Introducción

Los elementos más importantes para el pronóstico de los pacientes con LNH son el tipo histológico y la extensión de la enfermedad, en general, los pacientes con estados localizados tienen mejor pronóstico que los avanzados, el compromiso del SNC al diagnóstico es poco frecuente, sin embargo, antes del uso de los tratamientos profilácticos de la invasión a SNC los pacientes con LB y LL recaían en 30% a 40% en los estados avanzados. El compromiso del SNC se ha asociado con peor pronóstico, razón por la cual los protocolos de tratamiento de LNH han incluido históricamente quimioterapia intratecal o radioterapia tanto terapéutica como profiláctica (Tarbell, 2005).

¿CUÁL ES LA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA MÁS EFECTIVA PARA PREVENIR LA INFILTRACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN?

Evidencia clínica

Se compararon una cohorte con linfoma linfoblástico tratados con el protocolo NHL-BFM 95 en los que no se realizó radioterapia profiláctica sobre SNC en estados avanzados III y IV con SNC no comprometido y otra cohorte tratada con el protocolo NHL-BFM 90-86 que se usó como cohorte histórica, que sí recibieron radioterapia profiláctica sobre SNC. Para el grupo sin radioterapia la SLe fue del 82±3% a 5 años, para el grupo control la SLe fue del 88±3%, la SLe a 5 años fue del 88±% en el grupo NHL-BFM 95 comparado con el 91±2% en NHL-BFM 90-86 . El grupo NHL-BFM 95 tuvo 2 muertes por toxicidad y 3 en el NHL-BFM 90-86 (Burkhardt, 2006).

Una cohorte analizó 41 pacientes con linfoma linfoblástico en estados avanzados, 30 pacientes en estado III y 11 pacientes en estado IV, tratados con el protocolo NHL-13 de St Jude derivado del protocolo para LLA-T. Se encontró una SLe del 82,9±6,3 %, la SG a 5 años fue del 90,2±4.8%. Los pacientes no recibieron radioterapia profiláctica sobre SNC y los eventos adversos fueron 3 recaídas, 2 locales y una combinada en SNC y MO, una LMA secundaria y una muerte por tiflitis (Sandlud, 2009).

Boehme (2007) realizó un estudio en adultos en el cual analizó los factores de riesgo asociados con recurrencia en el SNC para LNH agresivo de alto riesgo; se encontró que la incidencia de recaída en el SNC en este grupo de adultos fue relativamente baja. Como factores de riesgo se identificaron la elevación de la LDH y el compromiso extranodal de más de un sitio. La introducción de etopósido como parte del protocolo de quimioterapia pareció ser un factor protector de recurrencia en SNC (Boehme, 2007).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda la utilización del protocolo BFM 90/95 con dosis de metotrexato entre 0.5 a 5 gramos/m² más quimioterapia intratecal triple acorde con la clasificación de riesgo como mejor estrategia para la prevención de la infiltración del SNC.

Recomendación: Fuerte a favor

- No se recomienda utilizar radioterapia profiláctica al SNC cuando se aplican protocolos intensivos de quimioterapia como el BFM 90/95.

Recomendación: Fuerte en contra

RADIOTERAPIA EN TUMORES PRIMARIOS

Introducción

La radioterapia ha sido históricamente uno de los métodos terapéuticos más usados en la oncología general, sin embargo, en oncología pediátrica se ha limitado su uso por los posibles efectos adversos sobre los tejidos jóvenes en crecimiento y el riesgo de segundas neoplasias en edad adulta. En los LNH de la edad pediátrica en general, no se indica el uso de la radioterapia de manera sistemática. Se recomienda para el tratamiento de las complicaciones agudas potencialmente mortales refractarias a quimioterapia, como el síndrome de mediastino o vena cava superior y la compresión medular con riesgo de paraplejía, en estos casos las dosis y los campos de irradiación deben ser limitados (Seth 2011).

En los casos de linfoma linfoblástico se utiliza de manera terapéutica cuando se documenta infiltración del SNC y de manera profiláctica sobre SNC en los estados avanzados III o IV. En los demás LNH de células B con infiltración de SNC no se recomienda la irradiación craneal terapéutica ni profiláctica sobre el SNC (Cairo, 2011).

La radioterapia local sobre el sitio primario no parece tener un papel benéfico en el tratamiento de los niños con LNH, aunque estos linfomas son radiosensibles, la falla de remisión se redujo de manera considerable con los protocolos actuales de quimioterapia intensiva y altas dosis de medicamentos como el metotrexato y la citarabina. El uso de radioterapia local se ha restringido a la localización primaria en hueso, en el resto de los casos debe evaluarse de manera particular (Reiter, 2009).

¿CUÁL ES LA UTILIDAD DE LA RADIOTERAPIA EN LOS SITIOS COMPROMETIDOS POR TUMOR PRIMARIO EN LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN?

Evidencia clínica

Un estudio multicéntrico aleatorizado analizó 129 pacientes pediátricos con estados localizados I y II según la clasificación de Murphy se asignaron a recibir o no radioterapia local sobre el tumor primario. La SLe proyectada a 4 años fue del $87,9 \pm 8,8\%$ para los pacientes con solo quimioterapia y del $87,3 \pm 9,4\%$ para los que recibieron radioterapia mas quimioterapia.

Los que recibieron tratamiento combinado tuvieron una toxicidad hematológica mayor (*Link, 1990*). Otro ECA analizó 120 niños menores de 14 años. Los pacientes con estados II, III y IV recibieron el mismo esquema de quimioterapia intensiva y fueron aleatorizados para recibir o no radioterapia sobre el sitio primario, la supervivencia libre de falla a 5 años para los que recibieron radioterapia fue del 60% y para los no irradiados fue del 75% (*Mott, 1984*).

Se evaluaron 105 pacientes con diagnóstico de linfoma linfoblástico T, con edad promedio de 8,8 años, la mayoría en estado III (82 pacientes) y IV (19 pacientes). Todos los pacientes recibieron tratamiento para leucemia linfocítica aguda basado en el protocolo NHL-BFM 90, los pacientes con estados III y IV adicionalmente recibieron radioterapia profiláctica sobre SNC y no se realizó radioterapia sobre el tumor primario. La SLe estimada a 5 años fue del 91,4±2.7 para los 105 pacientes y para los pacientes con estados III y IV la SLe fue del 90±3% y 95±5%, respectivamente (*Grenzebach, 2001*).

Se reportaron dos ensayos clínicos consecutivos con 340 pacientes pediátricos en estados localizados I y II. Los pacientes recibieron 9 semanas de quimioterapia sin radioterapia, 8 meses de quimioterapia sin radioterapia y quimioterapia con radioterapia. La posibilidad de mantenerse en remisión completa proyectada a 5 años fue del 89%, 86% y 88%, respectivamente. Para los pacientes con linfoma linfoblástico en estados localizados la SLe a 5 años fue del 63% comparada con 88% para los demás subtipos de LNH ($p<0,001$) (*Link, 1997*).

RECOMENDACIONES

- Se recomienda no realizar radioterapia complementaria sobre los sitios primarios del tumor en los pacientes pediátricos con LNH tanto en los estados avanzados como en los localizados.

Recomendación: Fuerte en contra

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS MÁS ÚTILES PARA EL SEGUIMIENTO ADECUADO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN

Introducción

Los pacientes que reciben tratamiento para un LNH tienen un riesgo de recaída en promedio del 20%, por tal razón, requieren un seguimiento clínico y paraclínico estrecho. Las recaídas más frecuentes se presentan en el sitio primario del tumor, seguidas por las recaídas en MO y SNC. Con el tiempo, el riesgo de recaída disminuye y se deben vigilar los efectos tardíos del tratamiento y la posibilidad de segundas neoplasias, tal como se hace en los pacientes con linfoma de Hodgkin (Reiter, 2009).

Las segundas neoplasias en sobrevivientes de LNH son menos frecuentes que en otras neoplasias. Leung (2001) describió el análisis retrospectivo de una cohorte de 497 pacientes pediátricos con LNH, entre 1970 y 1997, en los que la incidencia acumulada de segundas neoplasias fue del $2,1 \pm 0,7\%$ a 10 años y del $4,8 \pm 1,3\%$ a 20 años; entre los pacientes con linfomas B la incidencia acumulada de segundas neoplasias a 20 años fue del 0,5%, en LACG fue del $5,8 \pm 3,3\%$ y en la LL fue del $10,9 \pm 3,6\%$.

Evidencia clínica

Los pacientes con LNH-B maduros tienen más riesgo de recaída en los primeros 6 meses de finalizada la quimioterapia. Los pacientes con LL tienden a recaer durante la quimioterapia de mantenimiento o en los primeros 6 meses de ser dados de alta. En los pacientes con LACG el mayor riesgo de recaída puede verse hasta un año después del alta y en los LNH-B tempranos pueden ocurrir recaídas incluso en el segundo año. Por estas razones los pacientes con antecedente de LNH deben ser vigilados de manera estrecha durante el primer y segundo año de seguimiento con exámenes clínicos y paraclínicos que incluyan: hemograma completo, LDH e imágenes de control del sitio primario; biopsias de tejidos o punción lumbar solo se hacen durante el seguimiento si se sospecha recaída de la enfermedad (Reiter, 2009. Nivel de evidencia 4).

PET

Se realizó un meta-análisis con el fin de determinar el desempeño de la PET en la evaluación de la respuesta a la quimioterapia de primera línea en pacientes con enfermedad de Hodgkin y LNH agresivos. Se encontraron 15 estudios que involucraron 705 pacientes en los que la sensibilidad y especificidad para la detección de enfermedad residual en LNH fue del 100% (IC 95% 97-100%) (*Zijlstra, 2006. Nivel de evidencia 2++*). Una revisión sistemática analizó la utilidad de la PET como evaluación final del tratamiento en pacientes con LH y LNH agresivos, en busca de enfermedad residual. Se evaluaron 8 estudios que incluyeron 254 pacientes pediátricos y adultos con LNH. En la evaluación post-tratamiento de los pacientes con LNH, la sensibilidad fue del 33-77%, con una especificidad del 82-100%. Para la detección de enfermedad residual los resultados son similares a los de estudios con imágenes convencionales (*Terasawa 2008, Nivel de evidencia 2++*).

TAC

Un estudio retrospectivo de 53 pacientes con LNH B con edades entre 17 y 61 años, con promedio de 34, documentó que la TAC del sitio primario tomada cada 6 meses es suficiente para el seguimiento una vez se alcanza la remisión completa (*Boger-Megiddo, 2002. Nivel de evidencia 3*).

RECOMENDACIONES GLOBALES:

Se sugiere realizar evaluación con imágenes de TAC con contraste del sitio primario después de la prefase o el ciclo de inducción

Grado de Recomendación: D

Se sugiere realizar evaluación de fin de tratamiento con hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, imágenes de TAC con contraste del sitio primario, radiografía de tórax y ecografía abdominal.

Grado de recomendación: D

Se recomienda adicionar el estudio de PET/CT al seguimiento de los pacientes con antecedente de LNH cuando exista duda sobre la viabilidad tumoral de una lesión residual mediastinal.

Grado de recomendación: B

Se sugiere realizar siempre en LB en la evaluación de fin de tratamiento punción lumbar para estudio de LCR con citología y citoquímico. En los demás tipos de LNH se recomienda realizar punción lumbar para estudio de LCR y estudio de medula ósea si había compromiso inicial en estos sitios al diagnóstico.

Grado de Recomendación: D

Se recomienda la consulta de seguimiento de fin de tratamiento por onco-hematología, oncología o hematología pediátrica hasta un periodo máximo de 5 años

Recomendación: Fuerte a favor

Se sugiere realizar hemograma, ecografía del sitio primario y LDH en cada consulta de seguimiento que se realice

Grado de recomendación: D

Se recomienda realizar biopsia de tejidos o punción lumbar durante el seguimiento solo si se sospecha recaída de la enfermedad.

Buena práctica

Se recomienda vigilar los efectos tardíos del tratamiento y la posibilidad de segundas neoplasias tal como se hace para pacientes con Linfoma Hodgkin. (Ver Guía de LH)

Buena práctica

FACTORES PRONÓSTICOS

Introducción

En el LNH la estadificación, donde se evalúa la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico, es el principal factor pronóstico. Es por esto que se ha intentado unificar los criterios de estadificación para así poder brindar una terapia más efectiva. Durante el desarrollo de los estudios se identificaron múltiples factores que pueden predecir la evolución y el resultado de esta patología. Los estudios clínicos mostraron que en el LNH el estado avanzado, los niveles elevados de LDH al diagnóstico, la mala respuesta a la quimioterapia citorreductora y la enfermedad mixta de MO y SNC, están asociados con baja SLE. Los desarreglos en el gen MYC/8q24 (R8q24) son característicos del LB, pero hay poca información acerca de otras alteraciones citogenéticas y su importancia pronóstica (Poirel, 2009).

PET EN LNH COMO FACTOR PRONÓSTICO

Evidencia clínica

Un estudio retrospectivo evaluó si la PET a la mitad del tratamiento pudo predecir el resultado final del LNH y LH agresivos. Para esto se realizó PET al diagnóstico (PET1) y a la mitad de la inducción (PET2). Se encontró que la SLE para LNH con PET2 negativo (n=18) *versus* positivo (n=6) fue del 61% y 50%, respectivamente ($p=0,0006$) y SG $p=0,04$ (Querello, 2006. Nivel de evidencia 2+). Se realizó un estudio de cohorte con 61 pacientes con LNH, con los subtipos LNH indolente en un 31,1%, agresivo en un 54,1%. y altamente agresivo en un 14,8%, rango de edad 12-85 años, a quienes se les realizó 18 F-PET al diagnóstico (PET1) y después de 3 o 4 ciclos de quimioterapia (PET2). La SLP a 2 años para PET2 positivo fue del 23% y para el caso negativo fue del 72,2% ($p<0,0005$), la HR ajustada para PET positivo *versus* negativo fue del 5,414 (IC95% 2,318-12,646%, $p<0,001$) (Zhao, 2007. Nivel de evidencia 2+).

GENÉTICA Y MARCADORES MOLECULARES COMO PRONÓSTICO EN LNH

Evidencia clínica:

Poirel (2009) realizó un estudio de cohorte con 238 cariotipos anormales de niños con LNH de célula B madura, con edad promedio de 9,1 años y subtipos LB 76%, tipo Burkitt 8%, LBDCG

13% y no clasificable 3%. Tres alteraciones citogenéticas se asociaron de manera independiente con menor SLe: R8q24 (HR 6,1; $p=0,03$), +7q (HR 2,5, $p=0,015$) y (13q) (HR 4,0 $p=0,0003$). El pronóstico adverso de R8q24 solo se observó en LBDCG mientras que la del(13q) y +7q tienen un efecto similar en LBDCG y LB.

Klumb (2003) realizó un estudio transversal con muestras de 49 niños con LNH B en quienes se estudió la presencia de mutación en el gen TP53, el cual esta involucrado con la regulación del ciclo, reparación y apoptosis celular y se ha asociado con mal pronóstico. No se encontró una correlación significativa entre la presencia de la mutación de TP53 con la edad, género, estado clínico ni nivel de LDH. La diferencia entre las curvas de SLe tampoco fue significativa entre los que tenían la mutación *versus* los que no ($p=0,16$).

Petridou (2009) realizó un estudio de casos y controles buscando la asociación de niveles séricos de adiponectina y leptina como factores de riesgo en niños con LNH. Este estudio incluyó 121 casos y 121 controles de niños menores de 14 años con LNH. Los altos niveles de adiponectina al diagnóstico se asociaron de manera positiva con recaídas (RR 1,56 IC95% 1,09-2,25%) y pobre sobrevida (RR 1,46, IC95% 1,03-2,08%), sin diferenciarse por subtipos de LNH.

Chaiwatanatorn (2009) realizó un estudio en 80 pacientes con diagnóstico nuevo de LBDCG, edad promedio de 62 años (rango 16–90), para evaluar la importancia pronóstica de PKC- β II. Se encontró que no hubo relación significativa entre la expresión de PKC- β II y la SG y SLP en el grupo de pacientes tratado con CHOP. Se observó una mejoría significativa en la SG (100%) y la SLP (100%) a 2 años en pacientes en quienes el tumor no expresó PKC- β II y en el 68% y 65% de aquellos con expresión de PKC- β II ($p=0,05$ y $p=0,04$).

Un estudio de cohorte investigó la significancia pronóstica de la expresión de CD95, BCL2 y p53, marcadores de la apoptosis y de la regulación celular en los LNH extranodales, específicamente en los LBDCG y MALT. Incluyeron 71 pacientes adultos, rango de edad 16 a 83 años, 45 con diagnóstico de LBDCG en quienes se encontró una SG a 5 años del 71,5% para los casos positivos de CD95 y del 35% para los casos negativos ($p=0,004$), la SG a 5 años fue significativamente mejor en los casos BCL2 negativo (70,8%) comparada con los casos positivos (37%, $p=0,009$), independiente del estado (Chatzitoliou, 2010).

Damm-Welk (2007) realizó un estudio en 80 pacientes con diagnóstico de LACG con el fin de evaluar la presencia de células circulantes positivas para la translocación NPM-ALK en médula ósea y sangre periférica (SP) al diagnóstico y su impacto en el pronóstico. Se encontró que los

pacientes con alto número de células tumorales circulantes positivas para NPM-ALK en médula ósea y SP tuvieron mal pronóstico: 38 pacientes con PCR positiva fueron asociados con una incidencia acumulada de recaídas (CI-Rs) del 50±% *versus* 42 pacientes con PCR negativa, 15±7% ($p<0,001$). Al tener en cuenta el número normalizado de copias (NCN), el cual indica la cantidad de copias detectadas del gen traslocado, 16 pacientes con más de 10 NCNs de NPM-ALK en médula ósea tuvieron una CI-Rs del 71±14% comparada con el 18±6% para los 59 pacientes con 10 o menos NCNs ($p<0,001$).

Un estudio descriptivo de inmunohistoquímica en nódulos linfáticos de 80 pacientes con LBDCG, con edad promedio de 62 años (rango 14 a 94), investigó si la inhibición de la vía de señalización de la apoptosis (caspasa 8 o 9) predice el resultado. Los pacientes con perfil de inhibición de la caspasa 9 fueron asociados con mala respuesta a la quimioterapia y usualmente con resultado fatal, mientras que la inhibición de la caspasa 8 fue asociada con excelente resultado, la SLe a 5 años fue del 24% *versus* 100%, respectivamente ($p=0,001$) (Muris, 2005)

Hazar (2005) realizó un estudio de casos y controles en el que incluyó 25 casos (18 con LLA y 7 con LNH), con edad promedio de $6,3 \pm 4,13$ años. No encontró diferencia estadística en la medición de sFas entre los casos ($3,34 \pm 1,02$ ng/mL) y los controles ($3,14 \pm 0,84$ ng/mL) ($p>0,05$), pero para sFasL fue significativamente mayor al momento del diagnóstico en los casos ($1,05 \pm 1,46$ ng/mL) comparado con los controles ($0,36 \pm 0,18$ ng/mL) ($p=0,024$). Al momento de la remisión se observó una disminución significativa en el sFasL de todos los pacientes ($p=0,008$).

LINAJE COMO FACTOR PRONÓSTICO

Evidencia clínica

Hutchison (1995) realizó un estudio de cohortes con 69 casos de LNH (célula B 25, célula T 23, indeterminado 21), para establecer la importancia del linaje (T o B) y la positividad del CD30 como factores pronósticos. Se encontró que la SLe a 3 años por fenotipo para célula B fue del 96%, para célula T fue del 67% y para el linaje indeterminado fue del 74% ($p=0,027$). La SLe a 5 años con CD30 positivo fue del 75,5% *versus* 72,4% con CD30 negativo ($p=0,96$). La SLe 5 años para LACG fue del 77,9% frente al no LACG con 70,4% ($p=0,90$). Se concluyó que los LNH de linaje B son menos frecuentes en niños que en adultos, el CD30 se encuentra con mayor

frecuencia asociado a LNH de linaje T y el fenotipo B se presenta más en niños mayores y se asocia con mayor supervivencia.

EDAD Y GÉNERO COMO FACTOR PRONÓSTICO

Evidencia clínica

Burkhardt (2011) realizó un estudio de cohorte con el objetivo de evaluar el impacto de la edad y el género en la biología tumoral que incluyó 2084 pacientes con LNH distribuidos así: linfoblástico T (T-LL) 335, precursor de B (pB-LL) 97, linfoma/leucemia Burkitt (LB y LLA de células B maduras) 1004, LBDCG-CB 173, PMLBL 40 y LACG 215. La SLe en T-LL y LBDCG-CB fue significativamente mayor para el género masculino ($p=0,029$ y $0,015$ respectivamente), sin diferencias significativas en los otros subtipos. En el análisis multivariado, ajustando por otras variables pronósticas, se encontró que en el pB-LL la edad mayor a 4 años tiene un pronóstico favorable, con un RR de 0,15 (IC 95% 0,05-0,48%, $p=0,001$) y en LACG la edad mayor a 10 años tuvo mejor pronóstico, con un RR de 0,58 (IC 95% 0,35-0,95%, $p=0,031$). La edad no tuvo impacto para los hombres, a diferencia de las mujeres que tiene peor evolución en la adolescencia con T-LL y LBDCG-CB.

Se hizo un de cohorte con el objetivo de comparar la supervivencia de pacientes con LNH niños y adolescentes (0 a 19 años) *versus* adultos jóvenes (20 a 29 años). Incluyó 2442 pacientes y encontró que los adultos jóvenes tuvieron más probabilidad de morir que los niños y adolescentes (HR 2,06, IC 95% 1,65-2,56%), incluso teniendo en cuenta el subtipo de LNH y el estado de la enfermedad al diagnóstico. Los pacientes con estados III (HR 1,71, IC 95% 1,20-2,46%) y IV de la enfermedad al diagnóstico (HR 3,19, IC 95% 2,47-4,13%) tuvieron más probabilidad de fallecer, comparados con pacientes con estado I de la enfermedad al diagnóstico. (Tali 2010)

OTROS FACTORES PRONÓSTICOS EN LNH

Evidencia clínica

Celkan (2010) realizó un estudio observacional de 48 niños con LB, con edad promedio de 8 años. El análisis univariado evidenció tres factores de mal pronóstico: Hb menor de 10 g/dL

($p=0,001$), LCR positivo ($p=0,001$) y necesidad de diálisis al diagnóstico ($p=0,004$). El análisis multivariado confirmó que el nivel de Hb menor de 10 g/dL y la indicación de diálisis al diagnóstico fueron predictores importantes de SLE ($p=0,0001$).

Le Deley (2008) realizó un estudio de cohorte prospectivo con 225 niños con LACG incluidos en tres grupos europeos: BFM, SFOP y UKCCSG, con el fin de identificar factores pronósticos en este subtipo de LNH. El análisis multivariado evidenció que el riesgo de progresión o recidiva se relacionó con tres factores: el compromiso visceral en pulmón, hígado o bazo (RR 2,1, IC 95% 1,2-3,5%, $p=0,006$), las lesiones cutáneas (RR 1,9, IC 95% 1,1-3,2%, $p=0,015$) y el compromiso mediastinal (RR 2,1, IC 95% 1,3-3,6%, $p=0,004$).

RECOMENDACIONES

- Se sugiere realizar pruebas de inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo de manera rutinaria para establecer el linaje celular y el tipo específico de LNH al diagnóstico para determinar pronóstico y la estrategia terapéutica a seguir.

Grado de la Recomendación: C

- Se recomienda identificar los siguientes factores de mal pronóstico: género femenino, adolescentes, compromiso de SNC, LDH elevada, tener comorbilidades como anemia y falla renal y LACG con compromiso cutáneo, de mediastino y visceral (pulmón, hígado y bazo).

Fuerza de la Recomendación: B

FUTURAS INVESTIGACIONES

1. Para definir utilidad de la PET se deben realizar estudios prospectivos en niños con LNH y establecer la seguridad pronóstica según el tipo de linfoma y la fase de tratamiento.
2. Si bien, se demostró que tres alteraciones citogenéticas están asociadas de manera independiente con menor SLe, R8q24 solo con LBDCG y +7q y del (13q) en LBDCG y LB, es necesario desarrollar una escala de riesgo y encontrar una mayor relación de estas alteraciones con el pronóstico y tratamiento, para ser utilizadas en la clínica.

3. La evidencia muestra que en el LACG la detección de NPM-ALK en MO o SP por PCR y NCNs, es un factor pronóstico que debe contemplarse como parte del estudio para categorizar riesgos y definir el tratamiento, pero debe contar con mayores estudios de estandarización.
4. El impacto de la mutación en el gen P53 en LNH debe evaluarse más profundamente, pues los datos no son conclusivos.
5. La identificación de la expresión de PKC por inmunohistoquímica es útil en los pacientes con DLBCL para determinar el pronóstico y evaluar la necesidad de terapias más intensivas, pero aun se necesitan más estudios y estandarización de la prueba que demuestren su utilidad clínica.
6. El sFas y sFasL no tienen una relación con la sobrevida, aunque sFasL puede ser un marcador en el monitoreo de la remisión completa en niños con neoplasias linfoproliferativas, pero deben ampliarse los estudios.
7. La adiponectina se asocia a mal pronóstico en linfoma, pero carece de estudios que incluyan más pacientes antes de recomendarla como marcador de factor pronóstico.

INDICACIÓN DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA DISMINUIR LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA NO HODGKIN

Evidencia clínica

Una revisión sistemática Cochrane, buscó el efecto de los factores estimulantes de granulopoyesis en la prevención de efectos adversos en el tratamiento del linfoma maligno. Incluyó ensayos clínicos aleatorizados que compararon el uso de G-CSF o GM-CSF (Granulocito-Macrófago) frente al uso de placebo o sin profilaxis en adultos (mayores de 16 años) con linfoma maligno, tratados con quimioterapia. Se incluyeron 13 estudios con 2607 pacientes. Se encontró que no hubo mejoría en la SG (HR 0,97; IC 95% 0,87-1,09%, I2 0%; p=0,92) o en el tiempo libre de falla al tratamiento (HR 1,11, IC 95% 0,91-1,35%, I2 0%, p=0,99). Se encontró una reducción del RR para neutropenia severa (HR 0,67, IC 95% 0,60-0,73%), para neutropenia febril (RR 0,74, IC 95% 0,62-0,89%) y para infección (HR 0,74, IC 95% 0,68-0,85%). No hubo diferencias significativas en la reducción del número de pacientes que requirieron antibióticos (HR 0,82, IC 95% 0,57-1,18%), ni de la mortalidad relacionada con infección (RR 0,93, IC 95% 0,51-1,71%), ni del incremento en la respuesta completa al tumor (HR 1,03, IC 95% 0,95-1,1%). Un estudio evaluó la calidad de vida, sin encontrar diferencias (Bohlius 2008).

La evidencia en ensayos clínicos aleatorizados de la efectividad y seguridad de los factores estimulantes de colonia en niños y adolescentes con LNH es poca. Los expertos consideran que la evidencia en adultos no es extrapolable a la población pediátrica. De manera global no se encontró evidencia de efectividad de filgrastim (Patte, 2002) pero sí de un alto riesgo de complicaciones neutopénicas (Weycker, 2009). Un estudio mostró efectividad del pegfilgrastim (Andre, 2007) y otro estudio mostró que no existieron diferencias de efectividad con filgrastim (Borinstein, 2009).

Recomendaciones por consenso de expertos:

- No se recomienda el uso rutinario del factor estimulante de colonias de granulocitos como tratamiento complementario en pacientes pediátricos con LNH.

Recomendación: Fuerte en contra

- Se debe considerar su uso solamente en pacientes pediátricos con LNH que tengan simultáneamente los siguientes factores de riesgo:
 - Antecedente de neutropenia severa y aplazamiento de ciclo actual por neutropenia severa.
 - Antecedente de fungemia durante el tratamiento y antecedente de sepsis.

Recomendación: Fuerte a favor

Comentarios del panel de expertos

Si el paciente no tiene alguno de los factores de riesgo mencionados, se considera inapropiado el tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. Se discutieron por parte de los expertos las contradicciones en la efectividad del factor. El pegfilgrastim no se recomienda en pacientes que tienen peso menor a 45Kg y cuando sea necesario en un paciente con menos peso, se debe usar el filgrastim.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn HK, Kim SJ, Yun J, Yi JH, Kim JH, Won YW, Kim K, Ko YH, Kim WS. Improved treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients." *Int J Hematol.* 2010 Apr;91(3):456-63.
- Alvarez J, Arboleda OA, Borrero C y Cols. Supervivencia al cáncer hematopoyético infantil en el Hospital Universitario del Valle 1998-2002. En Parkin DM, Kramárová E, Draper G J, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S, Stiller CA, eds. (1998) *International Incidence of Childhood Cancer: Vol. II* (International Agency for Cancer Research, Lyon, France).
- Alvarez Ruiz S, Rodeño Ortiz De Zárate E, Alonso Colmenares I, Cortés Hernández J, Alcorta P. Effectiveness of (67)Ga scintigraphy in the diagnosis of lymphoma relapse *Rev Esp Med Nucl.* 2002 Apr;21(2):88-92.
- Anderson JR, Jenkin RD, Wilson JF, Kjeldsberg CR, Spoto R, Chilcote RR, Coccia PF, Exelby PR, Siegel S, Meadows AT, et al Long-term follow-up of patients treated with COMP or LSA2L2 therapy for childhood non-Hodgkin's lymphoma: a report of CCG-551 from the Childrens Cancer Group " *J Clin Oncol.* 1993 Jun;11(6):1024-32.
- Atra A, Imeson JD, Hobson R, Gerrard M, Hann IM, Eden OB, Carter RL, Pinkerton CR Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol *Br J Cancer.* 2000 Apr;82(8):1396-402
- Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Trebo M, Urban C, Fink FM, Horcher E, Reiter A, Riehm H, Gadner H Malignant non-Hodgkin's lymphoma of childhood and adolescence in Austria--therapy results between 1986 and 2000 *Wien Klin Wochenschr.* 2002 Dec 30;114(23-24):978-86
- Baldissera, R.C. ; Nucci, M. Frontline therapy with early intensification and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy in unselected high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: a prospective randomized GEMOH report. *Acta Haematol.* 2006;115(1-2):15-21.
- Bassil KL;Vakil C;Sanborn M;Cole DC;Kaur JS;Kerr KJ; Cancer health effects of pesticides: systematic review *Can Fam Physician,* 2007 Oct
- Bea S, Zetti A, Wrigth 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;106:3183-3190
- Boehme V, Zeynalova S, Kloess M, Loeffler M, Kaiser U, Pfreundschuh M, Schmitz N; German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL) "
- Boffetta P, van der Hel O, Kricker A, Nieters A, de Sanjosé S, Maynadié M, Cocco PL, Staines A, Becker N, Font R, Mannetje A, Goumas C, Brennan P" "Exposure to ultraviolet radiation

and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study" *Int J Epidemiol*. 2008 Oct;37(5):1080-94. Epub 2008 May 29

- Boger-Megiddo I, Apter S, Spencer JA, Ben-Yehuda D, Nof E, Libson E. Is chest CT sufficient for follow-up of primary mediastinal B-cell lymphoma in remission? *AJR Am J Roentgenol*. 2002 Jan;178(1):165-7.
- Bos GM, van Putten WL, van der Holt B, van den Bent M, Verdonck LF, Hagenbeek A. For which patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma is prophylaxis for central nervous system disease mandatory? Dutch HOVON Group *Ann Oncol*. 1998 Feb;9(2):191-4.
- Bravo LE, Collazos T, García LS, Gutiérrez A, Carrascal E. Cáncer infantil en Cali, Colombia 1994–2003. Registro Poblacional de Cáncer en Cali, 2009. Cali, Colombia: 2009.
- Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, Mann G, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky I, Lamant L, Reiter A. Impact of the methotrexate administration dose on the need for intrathecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial of the EICNHL Group *J Clin Oncol*. 2009 Feb 20;27(6):897-903
- Brunstein CG, Cantero S, Cao Q, Majhail N, McClune B, Burns LJ, Tomblyn M, Miller JS, Blazar BR, McGlave PB, Weisdorf DJ, Wagner JE. "Promising progression-free survival for patients low and intermediate grade lymphoid malignancies after nonmyeloablative umbilical cord blood transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009 Feb;15(2):214-22
- Burkhard B, Zimmermann M, Oschlies I, et al.: The impact of age and gender on biology, clinical and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescent. *British Journal of Haematology* 131. 2005; (1):39-49.
- Burkhardt B, Woessmann W, Zimmermann M, Kontny U, Vormoor J, Doerffel W, Mann G, Henze G, Niggli F, Ludwig WD, Janssen D, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma *J Clin Oncol*. 2006 Jan 20;24(3):491-9
- Burkhardt B, Oschlies I, Klapper W, Zimmermann M, Woessmann W, Meinhardt A, Landmann E, Attarbaschi A, Niggli F, Schrappe M, Reiter A. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):153-60. Epub 2010 Oct 29.
- Cahu X, Bodet-Milin C, Brissot E, Maisonneuve H, Houot R, Morineau N, Solal-Celigny P, Godmer P, Gastinne T, Moreau P, Moreau A, Lamy T, Kraber-Bodere F, Le Gouill S. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography before, during and after treatment in

mature T/NK lymphomas: a study from the GOELAMS group. *Ann Oncol.* 2011 Mar;22(3):705-11. Epub 2010 Aug 25.

- Cairo M. Non Hodgkin Lymphoma. En: Lanzkowsky P Ed. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 5 ed. pp 624 a 646
- 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;109:2736–2743
- Cairo MS, Krailo MD, Morse M, Hutchinson RJ, Harris RE, Kjeldsberg CR, Kadin ME, Radel E, Steinherz LJ, Morris E, Finlay JL, Meadows AT Long-term follow-up of short intensive multiagent chemotherapy without high-dose methotrexate ('Orange') in children with advanced non-lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a children's cancer group report *Leukemia*. 2002 Apr;16(4):594-600
- Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S Agricultural pesticides and risk of childhood cancers *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Mar;212(2):186-95
- De los Reyes I, Martínez T, Vizcaíno M, Moreno C. Linfoma de célula grande en niños y adolescentes Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C. (Colombia), 1980-2001. *Revista Colombiana de Cancerología* 2005;9(1):19-28
- De Moerloose B, Suciu S, Bertrand Y, Mazingue F, Robert A, Uyttebroeck A, Yakouben K, Ferster A, Margueritte G, Lutz P, Munzer M, Sirvent N, Norton L, Boutard P, Plantaz D, Millot F, Philippet P, Baila L, Benoit Y, Otten J" "Improved outcome with pulses of vincristine and corticosteroids in continuation therapy of children with average risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma (NHL): report of the EORTC randomized phase 3 trial 58951." *Blood*. 2010 Jul 8;116(1):36-44. Epub 2010 Apr 20
- De Pascale A, Giorcelli R, Garofalo G, Perotto F, Parvis G, Gino M, Fava C. Follow-up of mediastinal lymphoma: role of ultrasonography. *Radiol Med.* 2006 Sep;111(6):759-72. Epub 2006 Aug 11.
- Depas G, De Barsy C, Jerusalem G, Hoyoux C, Dresse MF, Fassotte MF, Paquet N, Foidart J, Rigo P, Hustinx R. 18F-FDG PET in children with lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005 Jan;32(1):31-8. Epub 2004 Jul 24.
- Dodero A, Crocchiolo R, Patriarca F, Miceli R, Castagna L, Ciceri F, Bramanti S, Frungillo N, Milani R, Crippa F, Fallanca F, Englaro E, Corradini P. Pretransplantation [18-F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan predicts outcome in patients with recurrent Hodgkin lymphoma or aggressive non-Hodgkin lymphoma undergoing reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation. *Cancer.* 2010 Nov 1;116(21):5001-11
- Edward P. Washburn, Michele J. Orza, Jesse A. Berlin, William J. Nicholson, Andrew C. Todd, Howard Frumkin and Thomas C. Chalmers Residential proximity to electricity transmission and

distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis "Cancer Causes and Control Volume 5, Number 4, 299-309 1994

- El-Sayed Am, El-Borai Mh, Bahnassy A El-Gerzawi SMS. Flow cytometric immunophenotyping (fci) of lymphoma: correlation with histopathology and immunohistochemistry. *Diagnostic Pathology* 2008, 3:43
- Fernberg P, Chang ET, Duvefelt K, Hjalgrim H, Eloranta S, Sørensen KM, Porwit A, Humphreys K, Melbye M, Ekström Smedby K" Genetic variation in chromosomal translocation breakpoint and immune function genes and risk of non-Hodgkin lymphoma *Cancer Causes Control*. 2010 May;21(5):759-69
- Foo SS, Mitchell PL, Berlangieri SU, Smith CL, Scott AM. Positron emission tomography scanning in the assessment of patients with lymphoma. *Intern Med J*. 2004 Jul;34(7):388-97.
- Garrett KM, Hoffer FA, Behm FG, Gow KW, Hudson MM, Sandlund JT. Interventional radiology techniques for the diagnosis of lymphoma or leukemia. *Pediatr Radiol*. 2002 Sep;32(9):653-62. Epub 2002 Jul 6.
- Goldacre M, Wotton C, Yeates D. Associations between infectious mononucleosis and cancer: record linkage studies. *Epidemiol. infect.*(2009), 137,672-680
- Goldin LR, Landgren O, Kristinsson SY, Björkholm M, Paltiel O" Infection in infancy and subsequent risk of developing lymphoma in children and young adults. *Blood*. 2011 Feb 3;117(5):1670-2
- Gomez S. Cancer Infantil en Pasto. Estudio de caracterización y de impacto 2001 – 2005. Tesis de grado, Universidad del Valle, Facultad de Salud, Escuela de Salud Publica 2009.
- Grenz Bach J, Schrappe M, Ludwig WD, Parwaresch R, Zimmermann M, Gadner H, Riehm H, Reiter A. Favorable outcome for children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma with an intensive ALL-type therapy without local radiotherapy.; *Ann Hematol*. 2001;80 Suppl 3:B73-6
- Groos TG, Perkins SL. Malignant Non Hodgkin Lymphomas in Children. In Pizzo P, Poplack D. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 2011. Sexta edición. Pags 663-664
- Grulich AE, Vajdic CM, Falster MO, Kane E, Smedby KE, Bracci PM, de Sanjose S, Becker N, Turner J, Martinez-Maza O, Melbye M, Engels EA, Vineis P, Costantini AS, Breen EC, Birmann B, Cozen W" Birth order and risk of non-hodgkin lymphoma--true association or bias? *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 15;172(6):621-30
- Gururangan S, Spoto R, Cairo MS, Meadows AT, Finlay JL Outcome of CNS disease at diagnosis in disseminated small noncleaved-cell lymphoma and B-cell leukemia: a Children's Cancer Group study *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2017-25

- Gustavsson A;Osterman B;Cavallin-Stahl E; A systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma Acta Oncol , 2003
- Han LN, Zhou J, Hirose T, Imai Y, Ishiguro T, Chou T. "Feasibility and efficacy of high-dose melphalan, cyclophosphamide, etoposide, and dexamethasone (LEED) chemotherapy with or without rituximab followed by autologous stem cell transplantation for aggressive and relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Int J Hematol. 2006 Aug;84(2):174-81.
- Hernandez-Pampaloni M, Takalkar A, Yu JQ, Zhuang H, Alavi A. F-18 FDG-PET imaging and correlation with CT in staging and follow-up of pediatric lymphomas. Pediatr Radiol. 2006 Jun;36(6):524-31. Epub 2006 Apr 19.
- Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, cols FAB LMB96 international study committee. Excellent survival following two courses of copad chemotherapy in children and adolescents with resected localized b-cell non-hodgkin's lymphoma: results of the fab/lmb 96 international study. Br J Haematol. 2008 JUN;141(6):840-7. EPUB 2008 MAR 26.
- Iagaru A, Wang Y, Mari C, Quon A, Goris ML, Horning S, Gambhir SS. (18)F-FDG-PET/CT evaluation of response to treatment in lymphoma: when is the optimal time for the first re-evaluation scan? Hell J Nucl Med. 2008 Sep-Dec;11(3):153-6.
- Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma--a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). Ann Oncol. 2007 Jan;18(1):149-57. Epub 2006 Oct 3.
- Intragumtornchai T, Bunworasate U, Nakorn TN, Rojnuckarin P "Rituximab-CHOP-ESHAP vs CHOP-ESHAP-high-dose therapy vs conventional CHOP chemotherapy in high-intermediate and high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma. 2006 Jul;47(7):1306-14.
- Isasi C, Lu P. Blaufox M.D." "A metaanalysis of (18)F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma" Cancer (2005) 104:5 (1066-1074).
- Karantanis D, Durski JM, Lowe VJ, Nathan MA, Mullan BP, Georgiou E, Johnston PB, Wiseman GA. 18F-FDG PET and PET/CT in Burkitt's lymphoma. Eur J Radiol. 2010 Jul;75(1):e68-73. Epub 2009 Aug 27..
- Kast R, Rabah R, Wills H, Poulik J, Auner GW, Klein MD. Differentiation of small round blue cell tumors using Raman spectroscopy. J Pediatr Surg. 2010 Jun;45(6):1110-4. Kikuchi A, Mori T, Fujimoto J, Kumagai M, Sunami S, Okimoto Y, Tsuchida M. Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B9604 protocol. Leuk Lymphoma. 2008 Apr;49(4):757-62.
- Kim SJ, Kang HJ, Kim JS, Oh SY, Choi CW, Lee SI, Won JH, Kim MK, Kwon JH, Mun YC, Kwak JY, Kwon JM, Hwang IG, Kim HJ, Park J, Oh S, Huh J, Ko YH, Suh C, Kim WS." "Comparison of treatment strategies for patients with intestinal diffuse large B-cell lymphoma: surgical

resection followed by chemotherapy versus chemotherapy alone. *Blood*. 2011 Feb 10;117(6):1958-65

- Kleis M, Daldrup-Link H, Matthay K, Goldsby R, Lu Y, Schuster T, Schreck C, Chu PW, Hawkins RA, Franc BL. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Jan;36(1):23-36. Epub 2008 Aug 22.
- Kolonić SO, Prasek-Kudrna K, Roso V, Radić-Kristo D, Planinc-Peraica A, Dzebro S, Kardum-Skelin I, Jaksić B. Value of fine-needle aspiration cytology in diagnosis of Hodgkin's lymphoma and anaplastic large cell lymphoma: one centre experience. *Coll Antropol*. 2010 Mar;34(1):75-9.
- Kostakoglu L, Goldsmith SJ, Leonard JP, Christos P, Furman RR, Atasever T, Chandramouly A, Verma S, Kothari P, Coleman M. FDG-PET after 1 cycle of therapy predicts outcome in diffuse large cell lymphoma and classic Hodgkin disease. *Cancer*. 2006 Dec 1;107(11):2678-87.
- Krohmer S, Sorge I, Krausse A, Kluge R, Bierbach U, Marwede D, Kahn T, Hirsch W. Whole-body MRI for primary evaluation of malignant disease in children. *Eur J Radiol*. 2010 Apr;74(1):256-61. Epub 2009 Mar 10.
- Laver JH, Kraveka JM, Hutchison RE, Chang M, Kepner J, Schwenn M, Tarbell N, Desai S, Weitzman S, Weinstein HJ, Murphy SB. Advanced-stage large-cell lymphoma in children and adolescents: results of a randomized trial incorporating intermediate-dose methotrexate and high-dose cytarabine in the maintenance phase of the APO regimen: a Pediatric Oncology Group phase III trial. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 20;23(3):541-7
- Laver JH, Mahmoud H, Pick TE, Hutchinson RE, Weinstein HJ, Schwenn M, Weitzman S, Murphy SB, Ochoa S, Shuster JJ. Results of a randomized phase III trial in children and adolescents with advanced stage diffuse large cell non Hodgkin's lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leuk Lymphoma*. 2001 Jul;42(3):399-405
- Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, Zsiros J, Uyttebroeck A, Marky IM, Lamant L, Woessmann W, Pilon M, Hobson R, Mauguén A, Reiter A, Brugières L. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 1;28(25):3987-93
- Lei KI, Johnson PJ. The prognostic significance of serum levels of soluble intercellular adhesion molecules-1 in patients with primary extranodal non-Hodgkin lymphomas. *Cancer*. 2000 Sep 15;89(6):1387-95.
- Leung W, Sandlund JT, Hudson MM, Zhou Y, Hancock ML, Zhu Y, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Kun LE, Razzouk B, Evans WE, Pui CH. Second malignancy after treatment of childhood non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2001 Oct 1; 92(7):1959-66. Vajdic CM; Falster MO; de SS; Martinez-Maza O; Becker N; Bracci PM; Melbye M; Smedby KE; Engels EA; Turner J; Vineis P; Costantini AS; Holly EA; Kane E; Atopic disease and risk of non-Hodgkin lymphoma: an InterLymph pooled analysis. *Cancer Res*, 2009 Aug 15

- Linch DC, Yung L, Smith P, Maclennan K, Jack A, Hancock B, Cunningham D, Hoskin P Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHLBr J Haematol. 2010 Apr;149(2):237-43
- Link MP, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy N Engl J Med. 1990 Apr 26;322(17):1169-74
- Link P, Weinstein HJ. Malignant Non Hodgkin Lymphomas in children. En Pizzo P, Poplack DG eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 5 ed. 2006. pp
- London K, Cross S, Onikul E, Dalla L, Howman R. 18F-FDG PET/CT in paediatric lymphoma: comparison with conventional imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38:274-284.
- Madero, L. Manual de hematología pediátrica 2006, capítulo 16: página 191
- Magrath IT, Haddy TB, Adde MA Treatment of patients with high grade non-Hodgkin's lymphomas and central nervous system involvement: is radiation an essential component of therapy Leuk Lymphoma. 1996 Mar;21(1-2):99-105
- Magrath IT. African Burkitt's lymphoma. History, biology, clinical features, and treatment. Am J Pediatr Hematol Oncol 1991;13:222–246
- Mandell LR, Wollner N, Fuks Z. "Is cranial radiation necessary for CNS prophylaxis in pediatric NHL? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1987 Mar;13(3):359-63
- Martin RM, Gunnell D, Owen CG, Smith GD Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. Int J Cancer. 2005 Dec 20;117(6):1020-31
- Meadows AT, Sposto R, Jenkin RDT, Kersey JH, Chilcote RR, cols. Similar efficacy of 6 and 18 months of therapy with four drugs (COMP) for localized non-hodgkin's lymphoma of children: a report from the childrens cancer study group..Journal of Clinical Oncology, VOL 7, NO 1 (JANUARY), 1989: PP 92-99.
- Michos A, Dessypris N, Pourtsidis A, Moschovi M, Polychronopoulou S, Athanasiadou-Piperopoulou F, Kalmanti M, Syriopoulou VP, Mavrouli MD, Petridou ET. Delayed exposure to infections and childhood lymphomas: a case-control study Cancer Causes Control. 2009 Jul;20(5):795-802
- Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, Sayar D, Burstein Y, Toren A, Yaniv I, Even-Sapir E. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.
- Miller E, Metser U, Avrahami G, Dvir R, Valdman D, Sira LB, Sayar D, Burstein Y, Toren A, Yaniv I, Even-Sapir E. Role of 18F-FDG PET/CT in staging and follow-up of lymphoma in pediatric and young adult patients. J Comput Assist Tomogr. 2006 Jul-Aug;30(4):689-94.

- Milne E, Laurvick CL, Blair E, de Klerk N, Charles AK, Bower C "Fetal growth and the risk of childhood CNS tumors and lymphomas in Western Australia. *Int J Cancer*. 2008 Jul 15;123(2):436-43
- Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Frey KA, Shulkin BL. Comparison of (18)F Flurodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2007 Apr;48(4):699-707.
- Morton LM;Zheng T;Holford TR;Holly EA;Chiu BC;Costantini AS;Stagnaro E;Willett EV;Dal ML;Serraino D;Chang ET;Cozen W;Davis S;Severson RK;Bernstein L;Mayne ST;Dee FR;Cerhan JR;Hartge P; Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis *Lancet Oncol*, 2005 Jul
- Murphy SB, Hustu HO. "A randomized trial of combined modality therapy of childhood non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer*. 1980 Feb 15;45(4):630-7
- Murphy SB, Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (Slg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 1986;4:1732–1739
- Murphy SB. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980;7:332–339.
- Mutalima N, Molyneux E, Jaffe H, Kamiza S, Borgstein E, Mkandawire N, Liomba G, Batumba M, Lagos D, Gratrix F, Boshoff C, Casabonne D, Carpenter LM, Newton R "Associations between Burkitt lymphoma among children in Malawi and infection with HIV, EBV and malaria: results from a case-control study. *PLoS One*. 2008 Jun 18;3(6):e2505
- Nelson M, Perkins SL, Dave BJ, Coccia PF, Bridge JA, Lyden ER, Heerema NA, Lones MA, Harrison L, Cairo MS, Sanger WG. "An increased frequency of 13q deletions detected by fluorescence in situ hybridization and its impact on survival in children and adolescents with Burkitt lymphoma: results from the Children's Oncology Group study CCG-5961. *Br J Haematol*. 2010 Feb;148(4):600-10. Epub 2009 Nov 4.
- Ngeow JY, Quek RH, Ng DC, Hee SW, Tao M, Lim LC, Tan YH, Lim ST. High SUV uptake on FDG-PET/CT predicts for an aggressive B-cell lymphoma in a prospective study of primary FDG-PET/CT staging in lymphoma. *Ann Oncol*. 2009 Sep;20(9):1543-7. Epub 2009 May 27.
- Obregon P. El Linfoma No Hodgkin en el Hospital La Misericordia. Tesis de Grado, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Medicina, departamento de Pediatria, Division de OncoHematologia Pediatrica. 2001.
- Olivieri A, Santini G, Patti C, Chisesi T, De Souza C, Rubagotti A, Aversa S, Billio A, Porcellini A, Candela M, Centurioni R, Congiu AM, Brunori M, Nati S, Spriano M, Vimercati R, Marino G, Contu A, Tedeschi L, Majolino I, Crugnola M, Sertoli MR; NHLCSG. "Upfront high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's

lymphoma: long-term results by the NHLCSG. *Ann Oncol*. 2005 Dec;16(12):1941-8. Epub 2005 Sep 12

- Pang D, Alston RD, Eden TO, Birch JM. Cancer risks among relatives of children with hodgkin and non-hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2008 SEP 15;123(6):1407-10. C.
- Papadopoulou, C.N. Antonopoulou S, T.N. Sergentanis, P. Panagopoulou, M. Belechri Petridou E.T.. A meta-analysis. Is birth weight associated with childhood lymphoma? *Int. J. Cancer*: 2011
- Patte C, Auperin A, Gerrard M et als. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109:2773-2780
- Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Sposto R, Weston C, Raphael M, Perkins SL, McCarthy K, Cairo MS Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients *Blood*. 2007 Apr 1;109(7):2773-80
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, Lutz P, Coze C, Perel Y, Raphaël M, Terrier-Lacombe MJ "The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3370-9
- Patte C, Philip T, Rodary C et al. Improved survival rate in children with stage III and IV B-cell non-Hodgkin's lymphoma and leukemia using multiagent chemotherapy: Results of a study of 114 children from French Pediatric Oncology Society. *J Clin Oncol* 1986; 4:1219-26.
- Pelosi E, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Skanjeti A, Vitolo U, Bisi G. FDG-PET in the detection of bone marrow disease in Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical management. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Mar;52(1):9-16.
- Pelosi E, Pregno P, Penna D, Deandreis D, Chiappella A, Limerutti G, Vitolo U, Mancini M, Bisi G, Gallo E. Role of whole-body [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG-PET/CT) and conventional techniques in the staging of patients with Hodgkin and aggressive non Hodgkin lymphoma. *Radiol Med*. 2008 Jun;113(4):578-90. Epub 2008 Apr 14.
- Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. En: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649., pp 35-50.
- Petridou ET, Dikaloti SK, Skalkidou A, Andrie E, Dessypris N, Trichopoulos D "Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece." *Cancer Causes Control*. 2007 Nov;18(9):1031-7

- Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, López-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M; CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group "Lancet Oncol. 2006 May;7(5):379-91.
- Pillon M, Di Tullio MT, Garaventa A, Cesaro S, Putti MC, Favre C, Lippi A, Surico G, Di Cataldo A, D'Amore E,. Long-term results of the first Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology protocol for the treatment of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma (AIEOP LNH92). Cancer. 2004 Jul 15;101(2):385-94
- Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. Rev Panam Salud Publica. 2011;30(1):15–21.
- Pinkerton CR. The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. Br J Haematol 1999;107:220–234
- Poirel HA, Cairo MS, Heerema NA, et al.: Specific cytogenetic abnormalities are associated with a significantly inferior outcome in children and adolescents with mature B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. Leukemia 23 (2): 323-31, 2009
- Queiroga EM, Gualco G, Harrington WJ, et al. Viral studies in Burkitt Lymphoma: association with Epstein Barr virus but not HHV8. Am J Clin Pathol. 2008 Aug;130(2):186-92.
- Querellou S, Valette F, Bodet-Milin C, Oudoux A, Carlier T, Harousseau JL, Chatal JF, Couturier O. FDG-PET/CT predicts outcome in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma Ann Hematol. 2006 Nov;85(11):759-67. Epub 2006 Jul 27.
- Quintero M, Vizcaino M, Terselich G y cols. Linfomas No Hodgkin en niños en Colombia sobrevida y factores de riesgo. 10 Simposio de investigación en salud, Universidad del valle 2008. <http://uvsalud.univalle.edu.co/pdf/simposios>.
- Rangel M, Cypriano M, de Martino Lee ML, Luisi FA, Petrilli AS, Strufaldi MW, Franco Mdo C"Leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, and Wilms tumor in childhood: the role of birth weightEur J Pediatr. 2010 Jul;169(7):875-81
- Ravoet C, Demartin S, Gerard R, Dehon M, Peny MO, Petit B, Delannoy A, Husson B. Contribution of flow cytometry to the diagnosis of malignant and non malignant conditions in lymph node biopsies. Leuk Lymphoma. 2004 AUG;45(8):1587-93.
- Razack R, Michelow P, Leiman G, Harnekar A, Poole J, Wessels G, Hesseling P, Stefan C, Louw M, Schubert PT, Clarke H, Wright CA. An interinstitutional review of the value of FNAB in pediatric oncology in resource-limited countries. Diagn Cytopathol. 2011 Jan 6. [Epub ahead of print]
- Reiter A, Ferrando A: Malignant lymphomas and Lymphadenopathies. En: Orkin S, Fisher D, Thomas Look A, et al.,eds: Oncology of infancy and Childhood, 1 ed. 2009. pp 445-483.

- Reiter A, Schrappe M, Parwaresch R, Henze G, Müller-Wehrich S, Sauter S, Sykora KW, Ludwig WD, Gadner H, Riehm H. 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 Feb;13(2):359-72.
- Rhodes MM, Delbeke D, Whitlock JA, Martin W, Kuttlesch JF, Frangoul HA, Shankar S. Utility of FDG-PET/CT in follow-up of children treated for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006 May;28(5):300-6.
- Rieger M, Osterborg A, Pettengell R, White D, Gill D, Walewski J, Kuhnt E, Loeffler M, Pfreundschuh M, Ho AD. "Primary mediastinal B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: results of the Mabthera International Trial Group study" *Ann Oncol*. 2011 Mar;22(3):664-70.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, Patte C, Gandemer V, Hémon D, Clavel J. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE)" *Environ Health Perspect*. 2007 Dec;115(12):1787-93.
- Sandlund JT, Santana VM, Hudson MM, Onciu M, Head D, Murry DJ, Ribeiro R, Wallace D, Rencher R, Pui CH. Combination of dexamethasone, high-dose cytarabine, and carboplatin is effective for advanced large-cell non-Hodgkin lymphoma of childhood. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):782-90.
- 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 Jun;23(6):1127-30.
- Savage EC, Vanderheyden AD, Bell AM, Syrbu SI, Jensen CS. Independent diagnostic accuracy of flow cytometry obtained from fine-needle aspirates: a 10-year experience with 451 cases. *Am J Clin Pathol*. 2011 Feb;135(2):304-9.
- Schaefer NG, Strobel K, Taverna C, Hany TF. Bone involvement in patients with lymphoma: the role of FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007 Jan;34(1):60-7. Epub 2006 Sep 22.
- Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, Peter N, Loeffler M, Rosenwald A, Pfreundschuh M. "Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group" *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3418-25.
- Schüz J, Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. Association of childhood cancer with factors related to pregnancy and birth. *Int J Epidemiol*. 1999 Aug;28(4):631-9.
- Eidemann K, Tiemann M, Schrappe M, Yakisan E, Simonitsch I, Janka-Schaub G, Dörffel W, Zimmermann M, Mann G, Gadner H, Parwaresch R, Riehm H, Reiter A. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large

cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90 Blood. 2001 Jun 15;97(12):3699-706.

- Seth R, Bhat AS. Management of common oncologic emergencies. *Indian J Pediatr.* 2011 Jun;78(6):709-17. Epub 2011 Mar 12.
- Sheibani K, Nathwani Bn, Winberg K, et als. Antigenically definend subgroups of Limphoblastic Lymphomas. *Cancer* 1987 60: 183-190
- Smedby KE, Eloranta S, Duvefelt K, Melbye M, Humphreys K, Hjalgrim H, Chang ET. Vitamin D receptor genotypes, ultraviolet radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Am J Epidemiol.* 2011 Jan 1;173(1):48-54
- Smeland S, Blystad AK, Kvaløy SO, Ikonomou IM, Delabie J, Kvalheim G, Hammerstrøm J, Lauritzsen GF, Holte H. Treatment of Burkitt's/Burkitt-like lymphoma in adolescents and adults: a 20-year experience from the Norwegian Radium Hospital with the use of three successive regimens. *Ann Oncol.* 2004 Jul;15(7):1072-8.
- Sposto R, Meadows AT, Chilcote RR, Steinherz PG, Kjeldsberg C, Kadin ME, Krailo MD, Termuhlen AM, Morse M, Siegel SE. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: A report from the Children's Cancer Group Med *Pediatr Oncol.* 2001 Nov;37(5):432-41
- Sposto R, Meadows AT, Chilcote RR, Steinherz PG, Kjeldsberg C, Kadin ME, Krailo MD, Termuhlen AM, Morse M, Siegel SE. Comparison of long-term outcome of children and adolescents with disseminated non-lymphoblastic non-Hodgkin lymphoma treated with COMP or daunomycin-COMP: A report from the Children's Cancer Group Med *Pediatr Oncol.* 2001 Nov;37(5):432-41
- Stark B, Avigad S, Luria D, Manor S, Reshef-Ronen T, Avrahami G, Yaniv I. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Jan;52(1):20-5.
- Strehl J;Mey U;Glasmacher A;Djulgovic B;Mayr C;Gorschluter M;Ziske C;Schmidt-Wolf IG; High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica,* 2003 Nov
- Tarbell NJ, Weinstein HJ. Non Hodgkin's Lymphoma. En Halperin EC, Constine LS, Tarbell NJ, Kun LE, eds. *Pediatric Radiation Oncology.* 4th ed. 2005, pp 262-271
- Tauro S, Cochrane L, Lauritzsen GF, Baker L, Delabie J, Roberts C, Mahendra P, Holte H. "Dose-intensified treatment of Burkitt lymphoma and B-cell lymphoma unclassifiable, (with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma) in young adults (<50 years): a comparison of two adapted BFM protocols." *Am J Hematol.* 2010 Apr;85(4):261-3.

- Terasawa T, Lau J, Bardet S, Couturier O, Hotta T, Hutchings M, Nihashi T, Nagai H. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for interim response assessment of advanced-stage Hodgkin's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1906-14.
- Terasawa T, Nihashi T, Hotta T, Nagai H. 18F-FDG PET for posttherapy assessment of Hodgkin's disease and aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review. *Journal of Nuclear Medicine* 2008 49(1) 13-21
- Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system recurrence and improves survival in aggressive non-hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2002 Aug 1;95(3):576-80.
- Traoré F, Coze C, Atteby JJ, André N, Moreira C, Doumbe P, Ravelomanana N, Ye D, Patte C, Raquin MA, Raphael M, Lemerle J. "Cyclophosphamide monotherapy in children with Burkitt lymphoma: a study from the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP)" *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jan;56(1):70-6
- Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Experiencia en el análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32(3).
- Washburn EP, Orza MJ, J Berlin JA, Nicholson WA, Todd AC, Frumkin H, Chalmers TC; Residential proximity to electricity transmission and distribution equipment and risk of childhood leukemia, childhood lymphoma, and childhood nervous system tumors: systematic review, evaluation, and meta-analysis; *Cancer Causes And Control* Volume 5, Number 4, 299-309 1994.
- Wirth A, Seymour Jf, Hicks Rj, Ware R, Fisher R, Prince M, Macmanus MP, Ryan G, Januszewicz H, Wolf M. "FLUORINE-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography, gallium-67 scintigraphy, and conventional staging for hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphoma." *Am J Med*. 2002 MAR;112(4):262-8.
- Woessmann W, Seidemann K, Mann G, Zimmermann M, Burkhardt B, Oschlies I, Ludwig WD, Klingebiel T, Graf N, Gruhn B, Juergens H, Niggli F, Parwaresch R, Gadner H, Riehm H, Schrappe M, Reiter A. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005 Feb 1;105(3):948-58
- Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, Brugières L, Le Deley MC. "Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL99 randomised trial" *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Jul 1;56(7):1071-7
- Yu JI, Nam H, Ahn YC, Kim WS, Park K, Kim SJ. "Involved-lesion radiation therapy after chemotherapy in limited-stage head-and-neck diffuse large B cell lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Oct 1;78(2):507-12. Epub 2010 Jan 7.

- Zhao J, Qiao W, Wang C, Wang T, Xing Y. Therapeutic evaluation and prognostic value of interim hybrid PET/CT with (18)F-FDG after three to four cycles of chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. Hematology. 2007 Oct;12(5):423-30.
- Ziegler JL. Treatment results of 54 American patients with Burkitt's lymphoma are similar to the African experience. N Engl J Med 1977;297:75–80
- Zijlstra, G Lindauer-van der Werf, OS Hoekstra, L Hooft, Riphagen, II, PC Huijgens 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for post-treatment evaluation of malignant lymphoma: a systematic review Haematologica, 2006 Apr; 91: 522 - 529.
- Zinzani PL, Fanti S, Battista G, Tani M, Castellucci P, Stefoni V, Alinari L, Farsad M, Musuraca G, Gabriele A, Marchi E, Nanni C, Canini R, Monetti N, Baccarani M. Predictive role of positron emission tomography (PET) in the outcome of lymphoma patients. Br J Cancer. 2004 Aug 31;91(5):850-4.

PREGUNTAS GENERALES ACERCA DE LA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA, LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA, LINFOMA DE HODGKIN Y LINFOMA NO HODGKIN EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS INSTITUCIONES QUE ATIENDEN A NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Esta sección fue evaluada por los 18 expertos que participaron en el consenso, la escala de votación evaluó el grado de acuerdo o desacuerdo con el que consideraron cada una de las condiciones.

RECOMENDACIÓN

- Se recomienda que todos los pacientes pediátricos con leucemias y linfomas sean tratados en unidades funcionales para la atención integral del cáncer.

Recomendación: Fuerte a favor

CONDICIONES MÍNIMAS DE LAS UNIDADES FUNCIONALES PARA LA ATENCIÓN INTEGRAL DEL CÁNCER EN EL TRATAMIENTO DE NIÑOS Y ADOLESCENTES CON LEUCEMIAS Y LINFOMAS

Recomendaciones

Las unidades funcionales de atención integral del cáncer deben contar o dispone de las siguientes condiciones:

1. Especialista en oncología pediátrica, onco-hematología pediátrica o hematología pediátrica que viva en la ciudad de localización de la unidad.
2. Disponibilidad de atención prioritaria en urgencias por pediatras en la misma institución.
3. Personal de enfermería con capacitación en enfermería oncológica y pediátrica.
4. Protocolos de manejo para las patologías tratadas en la unidad.
5. Disponibilidad de Banco de sangre o unidad transfusional o soporte transfusional las 24 horas del día.
6. Farmacia con disponibilidad de medicamentos oncológicos y medicamentos para el soporte del paciente oncológico.
7. Disponibilidad de servicio farmacéutico con central de mezclas para la preparación de medicamentos antineoplásicos.
8. Disponibilidad de servicio de infectología.
9. Disponibilidad de Servicio de cirugía pediátrica.
10. Disponibilidad de Servicio de neurocirugía.
11. Disponibilidad de Servicio de radioterapia.
12. Disponibilidad de Unidad de cuidados intensivos.
13. Disponibilidad de Servicio de rehabilitación.
14. Disponibilidad de Programa de cuidado paliativo.
15. Disponibilidad de grupo de apoyo de Psicología y Trabajo social
16. Unidad de imágenes diagnósticas de alta complejidad.
17. Laboratorio clínico.
18. Servicio de patología.
19. Mecanismos de verificación y seguimiento de la adherencia al tratamiento.
20. Camas de hospitalización dedicadas a la atención de pacientes oncológicos pediátricos.
21. Disponibilidad de sistemas de información en oncología pediátrica con indicadores adecuados de proceso, resultado e impacto.
22. Hacer parte del sistema nacional de información en cáncer pediátrico

Fuerza de recomendación: Fuerte a favor

Comentarios

Algunos expertos consideraron que no era necesario que algunos servicios se ubicaran físicamente en la misma institución en la cual se trata al paciente, tal es el caso de los servicios de radioterapia, rehabilitación, cuidado paliativo y la unidad de farmacia y central de mezclas, sin embargo, el consenso consideró incluirlos en la misma institución. Se reconoció la importancia de la dedicación del especialista en oncología, oncohematología o hematología pediátrica en número adecuado por servicios y con una dedicación de tiempo adecuada al cuidado de los pacientes. Se estableció como poco adecuado el tratamiento en centros ambulatorios con poca o ninguna integración a los servicios de hospitalización, urgencias y unidad de cuidados intensivos pediátricos.

ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL AGUDA

Introducción

El síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA) es el conjunto de manifestaciones metabólicas después de la rápida destrucción de células tumorales neoplásicas, en especial hematológicas, como en la LLA y los LNH en especial el LB. Las características de las neoplasias que llevan al SLTA son: alta tasa replicativa, gran volumen tumoral y alta sensibilidad a la quimioterapia. La incidencia del SLTA es variable según los estudios, pero una revisión retrospectiva encontró una incidencia del 3,4% en pacientes con LLA, 5,2% en LMA y 6,2% en LNH; la mortalidad por lisis tumoral en esa revisión fue del 17,5% (Annemans, 2003). Puede presentarse desde pocos días antes de iniciar la quimioterapia hasta 7 días después de iniciada. Se define como síndrome de lisis tumoral de laboratorio (LSLT): la presencia de dos o más de las siguientes características: ácido úrico sérico mayor a 8 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, potasio sérico mayor a 6 meq/L o un incremento del 25% respecto del valor basal, fosfato sérico mayor a 5 mg/dL o un incremento del 25% respecto del valor basal, calcio menor 8 mg/dL o una disminución del 25% respecto del valor basal. Se diagnostica SLTA clínico cuando se presenta creatinina sérica mayor a 1,5 veces el límite superior normal para el valor ajustado a la edad, o convulsiones, o arritmia cardíaca o muerte súbita (Hochberg, 2008).

¿CUÁLES SON LOS FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE SLTA?

Evidencia clínica

Un estudio retrospectivo con 328 pacientes con diagnóstico de LLA, identificó como factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal (OR: 12,2, IC_{95%} 4,9-30,4%, $p<0,0001$) y el valor de la LDH (OR 7,6, $p<0,0001$). El modelo de regresión múltiple identificó 4 variables independientes de SLTA: edad mayor o igual a 10 años (OR: 5,1%, IC_{95%} 2,6-10%, $p<0,0001$), presencia de esplenomegalia (OR: 2,5; IC_{95%} 1,3-4,6%), masa mediastinal (OR: 6, IC_{95%} 2,2-16,6%) y recuento inicial de leucocitos mayor o igual a 20.000 (OR: 3,7, IC_{95%} 2-7,1%) (Truong, 2007. Nivel de evidencia 2+).

Una cohorte de pacientes mayores de 13 años con diagnóstico de LMA evaluó los factores pronósticos para desarrollar SLTA y encontró los siguientes: recuento de leucocitos menor o igual a 25.000/mm³ (OR 1) (puntaje 0), de 25.000 a 75.000 (OR 2,7, IC_{95%} 1,4-5,4%) (Puntaje 1), menor de 75.000 (OR 7,3, IC_{95%} 2,0-29,1%) (puntaje 2); ácido úrico sérico menor o igual a 7,5

mg/dL (OR: 1) (puntaje 0), mayor a 7.5 mg/dL (OR: 9,1 IC_{95%} 3,3-26,6%) (Puntaje 1). LDH menor o igual a una vez el límite superior normal (OR: 1) (puntaje 0), 1 a 4 veces el límite superior normal (OR: 3,9, IC_{95%} 1,5-10,8%) (Puntaje 1) y mayor a 4 veces el límite superior normal (OR: 15,2 IC_{95%} 2,2-96,8%) (Puntaje 2) (Montesinos, 2008. Nivel de evidencia 2+).

Recomendaciones:

- Se recomienda establecer el riesgo de desarrollo de síndrome de lisis tumoral aguda en niños con leucemias agudas y linfoma no hodgkin. **Buena práctica**
- Se sugiere tener en cuenta los factores de riesgo para el desarrollo de SLTA: masa mediastinal, esplenomegalia y LDH elevada. **Grado de recomendación C**
- Se sugiere evaluar los criterios clínicos y de laboratorio para SLTA en pacientes pediátricos con LLA, LMA y LNH (Burkitt y linfoblástico). **Grado de recomendación C**
- Se recomienda evaluar la presencia de SLTA utilizando los criterios clínicos y de laboratorio.

Buena práctica

¿CUÁL ES LA EFECTIVIDAD DE LAS INTERVENCIONES MEDICAMENTOSAS PARA LA PREVENCIÓN DE LISIS TUMORAL?

Introducción

Los pacientes pediátricos con neoplasias de rápido crecimiento como la LLA, LMA y el LB se consideran como un grupo de riesgo intermedio y alto para el desarrollo de SLTA. Hay algunos aspectos clínicos y de laboratorio que confieren riesgo alto para el desarrollo de SLTA: en los pacientes con LLA mas de 100.000 leucocitos/mm³, y aumento de la LDH mayor a 2 veces el límite superior; en los pacientes con LNH los estados clínicos avanzados (III y IV) y el aumento de la LDH mayor a 2 veces el límite superior. Los pacientes con riesgo intermedio para desarrollar SLTA son aquellos con LB y linfoblástico en estados tempranos, linfoma anaplásico en estado avanzado, LMA con leucocitos entre 25.000 y 1.000.000/mm³, LLA con menos de 100.000 leucocitos/mm³ y elevación de la LDH menor a 2 veces el límite superior. Un consenso de expertos recomendó que para pacientes con riesgo intermedio de desarrollar SLTA se haga

seguimiento de complicaciones por SLTA, se administre hidratación intensiva y alopurinol en dosis de 100-300 mg/8h via oral (Cairo, 2010).

Evidencia clínica

Un metanálisis con un ECA y 4 ensayos controlados con 794 pacientes evaluó el uso de urato oxidasa en dosis de 0,2 mg/kg *versus* 0,15 mg/kg comparado con placebo, no tratamiento u otro tipo de tratamiento como alopurinol (inhibidor de la xantina oxidasa). El único ECA incluido no encontró diferencias en mortalidad o falla renal. Al comparar la efectividad de la urato oxidasa *versus* el alopurinol se encontró que la primera fue más efectiva en la reducción rápida de la hiperuricemia; empero es incierto que el uso rutinario de urato oxidasa sea efectivo para la prevención del SLTA o reduzca la mortalidad o la falla renal asociada en el SLTA en niños con cáncer (Cheuck, 2010).

Goldman (2001) analizó en un ECA a 52 pacientes pediátricos con malignidades hematológicas, y evaluó el área bajo la curva de los niveles plasmáticos de ácido úrico en las primeras 96 horas y encontró que la reducción del ácido úrico a las 4 horas al comparar rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 a 7 días) con alopurinol (10 mg/kg/día por 5 a 7 días) fue significativamente mayor en el grupo de la rasburicasa (RR: 19,09, IC_{95%} 1,28-285,41%). En los pacientes hiperuricémicos el control del ácido úrico sérico en el grupo de rasburicasa fue a las 4 horas y en el grupo de alopurinol a las 23,9 horas. La reducción se observó en pacientes con LLA y con LNH.

En un ECC con 36 pacientes pediátricos se evaluó la disminución de los niveles séricos de ácido úrico cuando se utilizó rasburicasa (0,2 mg/kg/día por 5 días) en malignidades hematológicas; los resultados se compararon con un grupo control histórico de 14 pacientes y se encontró que la reducción del nivel inicial de ácido úrico sérico a las 4 horas fue significativa (de 343 µmol/L a 58 µmol/L, p<0,001). En el grupo control histórico se observó reducción del ácido úrico a las 61 horas con alopurinol (Renyi, 2007).

Kikuchi evaluó 30 pacientes diagnosticados con malignidades hematológicas. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de dosis de rasburicasa (0,15 o 0,20 mg/Kg). Las concentraciones séricas basales en promedio de ácido úrico se redujeron en un 84,8% (IC_{95%} 76,7-92,9%) y 92,9% (IC_{95%} 88,7-97,0%), luego de la administrar rasburicasa con dosis de 0,15 y 0,20 mg/Kg, respectivamente. Las reducciones en el nivel de ácido úrico sérico fueron

similares entre los dos grupos a las 24 h de la última administración de rasburicasa en el día 6 (aproximadamente del 88%). Como evento adverso se documentó el riesgo de hemólisis inducida por rasburicasa, que puede causar anemia hemolítica y metahemoglobinemia, riesgo aún mayor en pacientes con deficiencia de G6PD debido a la acumulación de peróxido de hidrógeno.

Recomendaciones:

- Se recomienda el uso de rasburicasa en los pacientes con alto riesgo de desarrollar el SLTA (LLA, LNH y LMA).

Recomendación: Fuerte a favor

- En pacientes con niveles elevados de ácido úrico sérico, se sugiere usar rasburicasa para disminuir rápidamente la hiperuricemia.
- **Recomendación: Débil a favor**

Bibliografia

1. Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, van den Berg H, Myint H, et al. Incidence, medical resource utilisation and costs of hyperuricemia and tumour lysis syndrome in patients with acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in four European countries. *Leukemia Lymphoma* 2003;**44**(1):77–83.
2. Cairo M, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *British Journal of Haematology*, 149, 578–586
3. Cheuk DK, Chiang AK, Chan GC, Ha SY. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD006945.
4. Cortes J, Moore JO, Maziarz RT, Wetzler M, Craig M, Matous J, Luger S, Dey BR, Schiller GJ, Pham D, Abboud CN, Krishnamurthy M, Brown A Jr, Laadem A, Seiter K Control of plasma uric acid in adults at risk for tumor Lysis syndrome: efficacy and safety of rasburicase alone and rasburicase followed by allopurinol compared with allopurinol alone--results of a multicenter phase III study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2010 Mar;**19**(2):212-20. Epub 2009 May 21.
5. Hochberg J, CairoMS. Tumor lysis syndrome: current perspective. *Haematologica* | 2008; **93**(1):9-13
6. Kikuchi A, Kigasawa H, Tsurusawa M, Kawa K, Kikuta A, Tsuchida M, Nagatoshi Y, Asami K, Horibe K, Makimoto A, Tsukimoto I. A study of rasburicase for the management of hyperuricemia in pediatric patients with newly diagnosed hematologic malignancies at high risk for tumor lysis syndrome. *Int J Hematol*. 2009 Nov;**90**(4):492-500. Epub 2009 Aug 22.
7. Mato AR, Riccio BE, Qin L, Heitjan DF, Carroll M, Loren A, Porter DL, Perl A, Stadtmauer E, Tsai D, Gewirtz A, Luger SM. A predictive model for the detection of tumor lysis syndrome during AML induction therapy. *Leuk Lymphoma*. 2006 May;**47**(5):877-83.
8. Montesinos P, Lorenzo I, Martín G, Sanz J, Pérez-Sirvent ML, Martínez D, Ortí G, Algarra L, Martínez J, Moscardó F, de la Rubia J, Jarque I, Sanz G, Sanz MA. Tumor lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: identification of risk factors and development of a predictive model. *Haematologica*. 2008 Jan;**93**(1):67-74.
9. Ozdemir MA, Karakukcu M, Patiroglu T, Torun YA, Kose M. Management of hyperleukocytosis and prevention of tumor lysis syndrome with low-dose prednisone

continuous infusion in children with acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol.* 2009;121(1):56-62. Epub 2009 Apr 2.

10. Tatay VS, Castilla JD, Ponce JM, Hurtado JM, Cantero EQ, Abril ML. Rasburicase *versus* allopurinol in the treatment of hyperuricaemia in tumour lysis syndrome. *An Pediatr (Barc)*. 2010 Feb;72(2):103-10. Epub 2009 Dec 21.

CAMBIOS EMOCIONALES DE LOS NIÑOS CON CÁNCER

El cáncer infantil es una enfermedad que amenaza la vida de forma crónica y afecta no solo al paciente sino además a su familia y entorno social. Es una experiencia traumática para el niño quien debe enfrentarse a procedimientos dolorosos, estresantes, efectos adversos de los tratamientos y cambios corporales. La mayoría de los estudios se enfocan en el ajuste psicológico después del tratamiento y los efectos a largo plazo, sin embargo, existe poca investigación en el campo de la psicología de niños con cáncer durante el tratamiento (Long, 2009).

Evidencia clínica

Una revisión sistemática mixta identificó 19 artículos que buscaron comprender los efectos psicológicos de la terminación del tratamiento en niños y adolescentes con cáncer. Los pacientes presentaron cambios de humor, baja autoestima, disminución del funcionamiento motor, ansiedad, depresión, dificultades para aprender y problemas para dormir. El estrés de los padres en el momento del diagnóstico se correlacionó con el ajuste psicológico de los niños después del tratamiento. Los niños que terminaron el tratamiento tuvieron mejor comportamiento social y salud mental que quienes no terminaron (Wakerfield, 2010. *Nivel de evidencia 2++*).

La imagen corporal es un constructo multidimensional que incluye autopercepciones, actitudes, pensamientos, creencias y sentimientos. Una revisión sistemática no identificó diferencias de la imagen corporal entre niños y adolescentes. Los hombres se acoplaron con mayor facilidad a los cambios corporales que las mujeres. Al inicio del tratamiento no se identificaron cambios importantes de la imagen corporal, pero durante la remisión, se presentó un retraimiento de las interacciones sociales y baja autoestima. Los pacientes afectados en su imagen corporal presentaron mayor ansiedad, depresión y problemas de comportamiento. El apoyo familiar y del personal médico moderó los efectos de la imagen corporal en los pacientes pediátricos, lo cual facilitó la reintegración a las actividades normales de la vida cotidiana (Fan, 2009. *Nivel de evidencia 2++*).

Un estudio pseudo-experimental comparó los problemas psicológicos de 132 niños con cáncer durante los primeros 6 meses de tratamiento frente a 100 niños del grupo control. El puntaje Rutter se utilizó para medir la condición psicológica de los participantes y no se encontraron

diferencias por tipo de cáncer ($p>0,05$). Las principales alteraciones emocionales identificadas fueron hiperactividad, ansiedad y neurosis (Gerali, 2011. Nivel de evidencia, 2+).

Recomendación:

El personal de salud debe reconocer los cambios emocionales que presentan los pacientes y deben brindar apoyo durante el tratamiento.

Grado de recomendación: B

Bibliografía

1. Fan S, Eiser C. Body image of children and adolescents with cancer: a systematic review. *Body image* 2009. 6: 247-256
2. Geraldi M, Servitzoglou M, Paikapoulou D, Theodosopoulou H, Madianos M, Vasilatou H. Psychological problems in children with cancer in the initial period of treatment. *Cancer nursing*. 2011. 3(4): 269-276
3. Long KA, Marsland AL. Family adjustment to childhood cancer: a systematic review. *Clin Child Fam Psychol Rev*. 2011 Mar;14(1):57-88.
4. Wakefield C, McLoone J, Goodenough B, Lenthén K, Cairns D, Cohn R. The psychosocial impact of completing childhood cancer treatment: a systematic review of literature. *Journal of Pediatric psychology*. 2009. 35(3):2062-274

EFFECTIVIDAD DE LOS CARDIOPROTECTORES

Introducción

La sobrevida cada vez mayor en la población pediátrica con cáncer ha hecho evidente los efectos tóxicos tardíos de los agentes de quimioterapia usados durante el tratamiento, dentro de los cuales se incluyen las antraciclinas, que se han asociado con toxicidad cardíaca aguda y tardía. Las antraciclinas son parte de muchos regímenes citotóxicos, como elementos muy importantes en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer. Su efecto antineoplásico está mediado por la inhibición de la síntesis, transcripción y replicación del ADN, al mismo tiempo, se generan radicales libres derivados de oxígeno que usan el hierro como cofactor. Los radicales libres causan daño directo a las proteínas, los lípidos y el ADN. Adicionalmente, el estrés oxidativo induce apoptosis en las células del músculo cardíaco.

Los cardioprotectores, como el dexrazoxane, son medicamentos que previenen el daño vascular coronario y de los miocitos cardíacos al disminuir la formación de radicales libres, los cuales son tóxicos para el corazón. Se usan en conjunto con las antraciclinas debido a la toxicidad cardíaca de estas. Algunas formas indirectas de evaluar tal toxicidad son con los niveles séricos de troponina y la medición de la fracción de eyección (FEVI) y de acortamiento del ventrículo izquierdo (FA) (Steven, 2004).

Evidencia clínica

Una revisión sistemática de ensayos clínicos evaluó el riesgo de cardiotoxicidad temprana y tardía con el uso de antraciclinas en pacientes adultos y niños con diferentes tipos de cáncer (mama, ovario, linfoma, mieloma o sarcoma). La cardiotoxicidad clínica fue significativamente mayor con el uso de antraciclinas comparadas con mitoxantrona (OR: 2,88, IC_{95%} 1,29-6,44%) y con el uso de bolos de antraciclinas comparadas con infusiones continuas (OR: 4,13, IC_{95%} 1,75-9,72%). El riesgo de cardiotoxicidad fue significativamente menor con epirubicina comparada con doxorubicina (OR: 0,39, IC_{95%} 0,20-0,78%), con el uso de epirubicina liposomal comparado con doxorubicina no liposomal (OR: 0,18, IC_{95%} 0,08-0,38%) y con el uso concomitante de un agente cardioprotector (OR: 0,21, IC_{95%} 0,13-0,33) (Smith, 2010).

Una revisión sistemática incluyó 25 estudios con 2.569 pacientes en, que presentaron patologías como LLA, LH, osteosarcoma, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms y otros tumores. Se encontró que la frecuencia de cardiopatía subclínica fue diferente entre los diversos estudios desde 0% hasta 57%. En general, en el subgrupo tratado con dosis acumulada de antraciclinas mayor a 300 mg/m², la frecuencia de cardiopatía fue del 15,5%, y el 27,8% presentó una fracción de acortamiento (SF) anormal comparado con el grupo tratado con dosis menores de 300 mg/m² (0-15,2%) (Kremer, 2002).

En relación a las segundas neoplasias asociadas en algunos estudios a dexrazoxane, se encontró un estudio de 205 pacientes con LLA de alto riesgo que evaluó doxorubicina y doxorubicina con dexrazoxane. No se encontraron diferencias en la incidencia de segundas neoplasias malignas entre el grupo que recibió dexrazoxane y el que no (p=0,66). Ningún paciente tratado con dexrazoxane presentó neoplasia maligna secundaria (NMS). Con un seguimiento medio de 6,2 años, la incidencia acumulada a los 5 años de NMS para los pacientes asignados a recibir dexrazoxane fue cero (Barry, 2008).

Tebbi (2007) realizó un ensayo clínico aleatorizado en el que evaluó la efectividad y seguridad del uso de dexrazoxano (DRZ) en pacientes con LH, menores de 21 años, con estados I, II y III 1A sin enfermedad voluminosa que recibieron tratamiento con ABVE (doxorubicina, bleomicina, vincristina y etopósido) o ABVE-PC (ABVE con prednisolona y ciclofosfamida). El corto tiempo de seguimiento de los pacientes de este estudio no ha permitido evaluar el efecto cardioprotector del DRZ. Los autores han reportado que aunque la adición de DRZ a la terapia de tratamiento en pacientes con LH no cambió la respuesta temprana ni aumentó la tasa de supervivencia, si aumentó la aparición de NMS como tumores sólidos (carcinoma papilar de tiroides u osteosarcoma) y leucemia mieloide aguda, que sin ser estadísticamente significativa, se ha considerado clínicamente significativa (tasa de incidencia acumulada a 4 años del 3,43% en el grupo con DRZ *versus* 0,85% en el grupo sin DRZ) (p=0,06).

Lipshukz (2010) realizó un ensayo clínico en el que analizó 100 niños tratados con doxorubicina y 105 con doxorubicina más dexrazoxano en LLA de alto riesgo. Se encontró una SL para el uso de doxorubicina del 77% (IC_{95%} 67-84%) *versus* doxorubicina mas dexrazoxano del 76% (IC_{95%} 67-84%, p=0,99), fracción eyección con doxorubicina se redujo -0.82 *versus* doxorubicina mas dexrazoxane -0.41 (diferencia -0.41, IC_{95%} 1,07-0,26).

RECOMENDACIONES:

- No existe evidencia precisa para recomendar de forma rutinaria los agentes cardioprotectores o la formulación de formas liposomales de las antraciclinas.

Fuerza de recomendación: Incierta

- Mejorar el monitoreo y la evaluación de la función cardíaca en los pacientes tratados con antraciclinas y otros antineoplásicos.

Buena práctica

- Se recomienda que la administración de antraciclina sea por infusión continua entre 6 a 24 horas para disminuir la cardiotoxicidad; se debe vigilar la mielotoxicidad .

Buena práctica

Investigaciones futuras

Se requieren estudios clínicos controlados, y aleatorizados con un período de seguimiento prolongado para identificar la importancia de los factores de riesgo y las consecuencias de la cardiotoxicidad relacionada a las antraciclinas, además de la necesidad de evaluar nuevas tecnologías para estimar el potencial de daño cardíaco sin alterar la eficacia antitumoral de las antraciclinas.

Bibliografía

1. Bryant, J Picot, G Levitt, I Sullivan, L Baxter and A Clegg. Cardioprotection against the toxic effects of anthracyclines given to children with cancer: a systematic reviewHealth Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 27.
2. Herbst Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer. BMC Cancer 2010 10:337.
3. Kremer L C, van der Pal H J, Offringa M, van Dalen E C, Voute P A Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review . Annals of Oncology. 2002. VOL: 13(6) PAG: 819-829
4. Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et Al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):950-61.
5. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials BMC Cancer 2010 10:337
6. Tebbi CK, London WB, Friedman D, Villaluna D, De Alarcon PA, Constine LS, Mendenhall NP, Sposto R, Chauvenet A, Schwartz Dexrazoxane-associated risk for acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome and other secondary malignancies in pediatric Hodgkin's disease. CL. J Clin Oncol. 2007 Feb 10;25(5):493-500.

PLAN DE ACTUALIZACION

El objetivo de la actualización es actualizar el contenido de las versiones anteriores de la guía de atención integral.

Las actividades a desarrollar pretenden:

1. Actualizar las recomendaciones cada 3 años a partir de la fecha de la última búsqueda de la literatura.
2. Actualizar la evidencia científica que apoya las recomendaciones.
3. Construir un formato que permita identificar fácilmente las modificaciones realizadas a las recomendaciones.
4. Proponer una serie de indicadores de proceso y seguimiento.

METODOLOGIA

De manera global, la actualización debe tener los siguientes pasos:

Conformación del grupo actualizador (GA)

Para el proceso de actualización se debe conformar un equipo actualizador que incluya a los diferentes grupos de interés. Cada uno de los miembros debe diligenciar un formato de conflicto de intereses durante la elaboración de las GPC.

Busqueda de la evidencia

El GA debe actualizar las estrategias de búsqueda incluyendo términos de nuevas tecnologías o medicamentos. La búsqueda debe realizarla a partir de la fecha de búsqueda reportada en la Guía de atención integral.

Selección y evaluación de la evidencia

El proceso de selección y evaluación de la evidencia se realizará siguiendo la metodología estándar más rigurosa. Las modificaciones deberán ser reportadas en el texto de la guía.

Formulación de recomendaciones

El proceso de reformulación de las recomendaciones considerará toda la evidencia y a través de metodología de consenso formal e informal determinará si las recomendaciones deberán ser o no modificadas.

Documento final

El texto final de la guía actualizada debe mostrar claramente si se realizaron o no modificaciones a las recomendaciones originales y cuales son los cambios. Así como los cambios realizados durante el proceso.

PLAN DE IMPLEMENTACION

INTRODUCCIÓN

Este documento contiene las Recomendaciones generales y específicas para la Implementación de la Guía de Atención Integral para el Tratamiento para la detección temprana, diagnóstico, atención integral y seguimiento de leucemias y linfomas, la cual hace parte del conjunto de Guías desarrolladas por la Universidad Nacional de Colombia.

Las recomendaciones contenidas en este documento, están construidas entendiendo que una Guía de Atención Integral corresponde en sí misma a una Tecnología, y por lo tanto su implementación debe contemplar desarrollo de metodologías y técnicas apropiada para su incorporación en un servicio de salud, en una comunidad, o en una organización.

Puesto que una Tecnología en Salud corresponde a un conjunto de conocimientos empíricos o científicos necesarios y suficientes para la solución de un problema práctico, la GAI LEUCEMIAS Y LINFOMAS es una Tecnología en Salud, para cuya implementación no es suficiente con la existencia del documento que la identifica, sino el desarrollo de capacidades entre las personas y organizaciones de tal manera que aquella pueda ser incorporada con éxito en la gestión organizacional, institucional y social.

Es importante enfatizar, que sin el desarrollo de capacidades para la incorporación de tecnologías en la gestión organizacional, es probable que una tecnología como la GAI, no contribuya efectivamente con la solución de los problemas que le brindan sentido

OBJETIVOS

- a) Proponer estrategias generales para la diseminación, difusión e implementación de la GAI en el territorio nacional.
- b) Sugerir estrategias específicas para la implementación en los diferentes grupos de usuarios instituciones, profesionales y pacientes
- c) Lograr que los profesionales usuarios directos e indirectos de la GAI se apropien del conocimiento sobre los fundamentos, usos, aplicaciones y adopten la misma en sus escenarios de trabajo.
- d) Propiciar en el territorio nacional, escenarios y estrategias permanentes de educación, consulta y aprendizaje sobre la GAI que aseguren su adecuada utilización e implementación.

ALCANCE

Las sugerencias contenidas en el presente plan de implementación son de orden nacional. Se espera que todas las Instituciones gubernamentales y no gubernamentales a nivel nacional, departamental y municipal adopten la GAI en un plazo no mayor de tres años, a partir de la promulgación oficial del Ministerio de Salud y Protección Social.

RECOMENDACIONES CLAVE PARA LA GENERACION DE INDICADORES DE IMPLEMENTACION

LINFOMA HODGKIN

- Se sugiere que el personal de salud que atiende niños en nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia
- Se sugiere que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de (AIEPI) linfoma se realice remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel, de alta complejidad que cuente con servicio y especialistas en Oncología, hematología, oncohematología pediátrica.
- Se sugieren como exámenes paraclínicos iniciales hemograma, VSG, LDH, radiografía de tórax y ecografía de abdomen.
- Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.
- Se recomienda que los pacientes menores de 18 años con Linfoma de Hodgkin reciban tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia
- Se recomienda que los niños con LH sean evaluados en su respuesta al final del tratamiento (Quimioterapia y radioterapia) con PET/CT
- Se sugiere que los pacientes tratados para LH sean seguidos por oncólogo, hematólogo, oncohematólogo pediatra para detectar recaídas de la enfermedad los primeros 5 años y después anualmente para detección de segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares

RECOMENDACIONES CLAVE

LINFOMA NO HODGKIN

- Se sugiere realizar siempre y como primera elección estudios de Patología básica con Inmunofenotipo por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo para la confirmación y adecuada tipificación de los casos de LNH.
- Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM-95.
- Se recomienda tratar los pacientes con Linfoma No Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95.
- Se recomienda que los pacientes con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfocítica aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.
- Para los estados III y IV (SNC+) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia
- Se recomienda el protocolo BFM 90/95 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande en estados I y II
- Se recomienda la utilización del protocolo BFM 90/95 con dosis de Metotrexato entre 0.5 a 5 gramos/m² más quimioterapia intratecal triple acorde con la clasificación de riesgo como mejor estrategia para la prevención de la infiltración del SNC.

ACTORES CLAVE EN EL PROCESO DE IMPLEMENTACION

Las estrategias contempladas en el Plan de implementación están dirigidas a la población profesional que se desempeñe en cualquiera de las áreas de interés de la guía de práctica clínica.

El grupo objetivo de profesionales, se encuentra dividido en dos subgrupos, a los que se debe llegar, con el fin de que se conviertan en facilitadores de estrategias de implementación propuestas en el presente plan.

a. Usuarios directos de las guías de práctica clínica:

El primer grupo se refiere a los profesionales en salud que se desempeñan en las diferentes áreas descritas a continuación, para quienes el Plan de implementación garantiza actividades que abarquen los niveles de difusión, diseminación y capacitación.

- Para los aspectos clínicos de factores de riesgo, detección oportuna y algunas recomendaciones de seguimiento, los usuarios son los médicos, pediatras del primer nivel de atención.
- Para los aspectos clínicos de diagnóstico, tratamiento y seguimiento, los usuarios son los hematooncólogos pediatras.
- Formuladores de política en la planificación, ejecución y evaluación en salud (Instituto Nacional de Salud, CRES, Superintendencia de Salud, etc)
- Profesionales del sector académico, encargados de la formación de profesionales de salud.
- Investigadores en los diferentes campos de la salud
- Administradores de servicios de salud
- Auditores en salud

Es importante destacar que el grupo de Usuarios Directos comprende a todos los profesionales del Ministerio de la Protección Social y de las instituciones que en el nivel nacional están encargadas de la coordinación, seguimiento e implementación de la guía de práctica clínica.

El proceso de implementación en este grupo de usuarios se concentrará en las estrategias y actividades que las entidades gubernamentales llevarán a cabo para la implementación de la GAI en instituciones prestadoras de servicios, instituciones educativas y asociaciones de profesionales.

Es importante que cada institución cuente con una persona líder que se encargue del proceso de implementación de la guía; podría ser un profesional del grupo de garantía de la calidad o un especialista en hemato-oncología pediátrica que lidere el grupo de la institución para el proceso de adopción de la guía.

b. Usuarios indirectos de las guías (otros profesionales):

El segundo grupo está conformado por profesionales del área de la salud y de otros campos, que trabajan temas de salud en general.

El Plan de implementación garantizará actividades de información y comunicación que les permita usar adecuadamente la guía en sus sitios de trabajo,

- Profesionales de la salud: médicos, enfermeras, trabajadores sociales, psicólogos, etc.
- Profesionales de otros campos que aborden los temas de salud: economistas, abogados, administradores de empresas, politólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud: directores de IPS, EPS, secretarios de salud, directores de departamentos de salud pública, entre otros.
- Pacientes beneficiarios de las guías o sus padres o cuidadores, con quienes se realizarán actividades de información y comunicación, centradas en las recomendaciones de las guías, abordadas en las guías de pacientes, elaboradas como estrategia para fortalecer la adhesión a las guías.

1. ANALISIS DEL CONTEXTO LOCAL

Las GPC son un elemento central en el marco del Sistema Obligatorio de Garantía de la Calidad de Atención en Salud, que busca mantener y mejorar la calidad de los servicios de salud en el país, por tal razón se hace necesario que estas sean incorporadas e implementadas efectivamente dentro de los componentes del sistema.

Para mejorar y facilitar el proceso implementación de las GAI, es importante revisar la normatividad vigente en salud a nivel nacional e internacional, de manera que se puedan identificar las barreras normativas existentes y entonces armonizar la GAI con el fin de evitar que las recomendaciones emitidas vayan en una dirección opuesta a lo que se ha planteado en materia normativa para el tratamiento de la condición objeto de la GAI.

Para surtir este proceso, se realizó una búsqueda en los sitios web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, UNICEF y UNIFEM; Para la identificación de la normatividad nacional se buscó en la página web del Ministerio de Salud y Protección Social, Departamento Nacional de Planeación y Supersalud, adicionalmente, se realizó una búsqueda de normatividad específica para el tema de cáncer y leucemias en el país.

Una vez revisadas las normas en las que se enmarca la GAI leucemias linfomas en niños, se identificó que en general existe una ventana de oportunidad para el proceso de implementación y adopción de las GPC en el contexto nacional, dada la importancia que ha

tomado la calidad en la prestación de los servicios de salud, sumado a la existencia de un marco de política pública específico para atención integral del cáncer en la niñez y el código de adolescencia. Este se constituye en un elemento importante para lograr la efectividad de la implementación pues es necesario contar con un entorno favorable y apoyo político y social.

1.1. Descripción del ambiente local y las políticas de salud que favorecen la implementación de las GAI

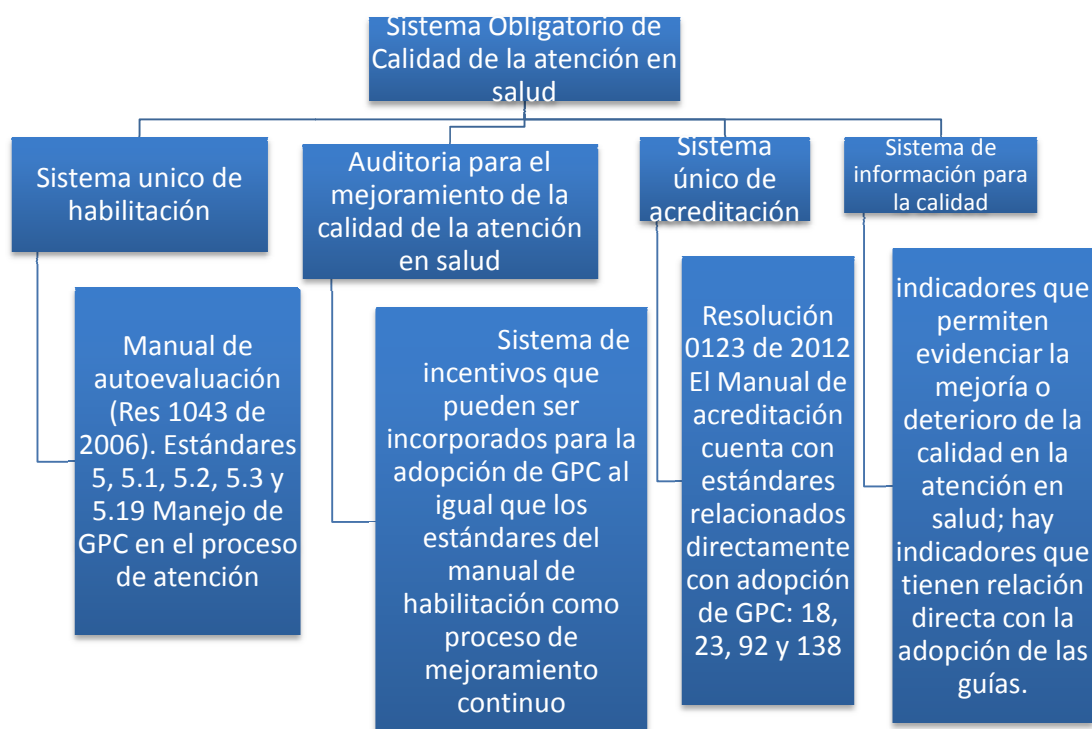
En Colombia existe una amplia normatividad general en salud en donde las guías de atención se articulan: el artículo 49 de la constitución política de 1991, en el cual la atención en salud es declarada como un servicio público a cargo del estado; la ley 100 de 1993 mediante la cual se crea el Sistema General de Seguridad Social en Salud, la ley 1438 de 2011 que establece en el artículo 96 la necesidad de generar guías de atención basadas en evidencia y los artículos 153 y 177 que establecen el deber de atender a los pacientes de acuerdo con la evidencia científica y establecer procedimientos para controlar la atención integral, eficiente, oportuna y de calidad en los servicios.

El Plan Nacional de Salud Pública reglamentado mediante el decreto 3039 de 2007 demanda la evaluación permanente del acceso, oportunidad, calidad, pertinencia y grado de satisfacción de los usuarios y entre otros lineamientos, plantea la necesidad de definir normas técnicas y guías de atención integral basadas en la evidencia para estandarizar la atención en los procesos del POS.

Al ser las guías de atención integral una herramienta para el mejoramiento de la calidad en la prestación de los servicios de salud, estas deben ser adoptadas dentro del sistema obligatorio de calidad de la atención en salud que fue creado mediante el Decreto 1011 de 2006.

Como se presenta en la figura 1, el sistema obligatorio de calidad de la atención en salud se encuentra dividido en 4 subsistemas dentro de los cuales las guías de atención integral son un elemento importante para su adecuado funcionamiento; el sistema de habilitación, el sistema de auditoría, el sistema de acreditación y el sistema de información que cuentan con manuales en los cuales existen definidos claramente estándares específicos con el manejo de guías de atención integral en el marco de la atención a los pacientes. El manual de acreditación es de obligatorio cumplimiento para las instituciones que se encuentren en este proceso. Para las demás que no están en proceso de acreditación, solamente debe tenerse en cuenta el manual de habilitación al cual se le hace seguimiento mediante la auditoría como una estrategia para el mejoramiento de la calidad. Por su parte, el subsistema de información permite evidenciar la mejoría o deterioro de la calidad en la atención en salud.

Figura 1. Esquema Sistema Obligatorio de Calidad de la atención en salud



Adicional a los cuatro componentes del sistema de garantía de la calidad existen otros lineamientos normativos que se convierten en una ventana de oportunidad a nivel nacional para el ejercicio de adopción de las guías de práctica clínica dentro de los que se encuentran:

- a. 2010; aunque No es de obligatoria aplicación para las instituciones, es de obligatorio cumplimiento dentro del proceso de acreditación. Esta guía técnica sugiere el desarrollo o adopción de las guías de práctica clínica basada en la evidencia como procedimientos de estandarización que permiten mejorar la seguridad del paciente.
- b. Política Nacional de Seguridad del Paciente: en la cual se define como seguridad del paciente el “conjunto de elementos estructurales, procesos, instrumentos y metodologías basadas en evidencias científicamente probadas que propenden por minimizar el riesgo de sufrir un evento adverso en el proceso de atención de salud o de mitigar sus consecuencias”.

Respecto a la normatividad en salud específica para cáncer, niñez y adolescencia, se evidencian en el país recientes desarrollos que hacen un especial énfasis en la importancia de la adopción de guías de atención integral como herramientas para mejorar la calidad en la prestación de los servicios y disminuir la mortalidad evitable por cáncer en Colombia, así como el diagnóstico temprano y tratamiento a partir de intervenciones basadas en la evidencia científica.

La figura No 2 presenta la normatividad vigente en salud, específicamente para la atención del cáncer y la niñez con cáncer, haciendo énfasis en los artículos en los cuales se señalan las guías de práctica clínica como herramientas importantes dentro de la prestación de los servicios.

Figura 2. Normatividad en salud para niños, niñas y adolescentes y en cáncer general e infantil en Colombia

Conpes 140 de 2011	• Modifica los objetivos de desarrollo del milenio dentro de los cuales se encuentra: disminuir la mortalidad en menores de 5 años
Ley 1098 de 2006	• Código de infancia y adolescencia plantea la salud como un derecho en donde los niños, niñas y adolescentes deben acceder al servicio de salud integral independiente de su régimen de afiliación.
Conpes 109 de 2007	• Política Nacional por la primera Infancia la cual busca promover el desarrollo integral de los niños y niñas desde la gestación hasta los 6 años, respondiendo a sus necesidades y características específicas.
Ley 1384 de 2010	• Por la cual se establecen las acciones para la atención integral del cáncer en Colombia. El artículo 7 establece que la prestación de servicios oncológicos en Colombia seguirá de manera obligatoria los parámetros establecidos en la presente ley, basados en las guías de práctica clínica las cuales deben ser elaboradas y adoptadas en un plazo de seis meses después de entrada en vigencia la ley.
Ley 1388 de 2010	• El artículo 8 define que el médico general o especialista, debe disponer de las guías que permitan, sin ninguna dilación, remitir al menor con una impresión diagnóstica de Cáncer, o las enfermedades, las cuales deben ser elaboradas luego de 6 meses de promulgada la ley y promoverá las acciones de capacitación, para dar el manejo adecuado y oportuno a los niños.
Plan nacional para el control del cáncer 2010-2019	• Busca disminuir las muertes evitables de cáncer mediante el mejoramiento de la detección temprana y calidad de la atención; tiene como una meta el diseño e implementación de guías de práctica clínica para los 10 tipos de cáncer en Colombia y para Leucemia en niños.

A pesar de la ventana de oportunidad identificada en la normatividad vigente, es importante que las GAI sean acogidas en el marco del Sistema General de Seguridad Social en Colombia oficialmente por el Ministerio de Protección Social en los diferentes planes de beneficios existentes tanto subsidiado como contributivo, para que se facilite el proceso de adopción en

los diferentes niveles de atención en el país, sin generar incongruencias entre lo establecido en las guías y lo que se encuentra vigente en la normatividad a nivel nacional.

Una vez surtido este paso de promulgación oficial por parte del Ministerio, la Comisión de regulación en Salud CRES deberá surtir el proceso de actualización del Plan Obligatorio de Salud para incorporar las intervenciones derivadas de las recomendaciones de la GAI. Una vez finalizados estos dos pasos, debe realizarse un proceso de preparación y adecuación institucional para la adopción de las guías, el cual se encuentra descrito en el plan de implementación general de las GPC preparado por la ALIANZA CINETS para el país, y que está centrado en procesos de formación con multiplicadores y nodos regionales para la asistencia técnica.

2. IDENTIFICACIÓN DE BARRERAS

Con el fin de dar cuenta del nivel de aplicabilidad de las recomendaciones de la guía se realizaron dos procesos: 1) la revisión de la inclusión de los medicamentos y procedimientos recomendados por la GAI en el acuerdo 029 de 2010 de la CRES y 2) la aplicación del GLIA y análisis de implementabilidad por parte del grupo desarrollador

Como producto de la revisión del acuerdo 029 se identificó que algunas de las recomendaciones elaboradas para las guías plantean procedimientos y/o medicamentos que no hacen parte de los planes de beneficios, generando una limitación para el proceso de adopción de las guías hasta que estos sean incorporados en el POS, adicionalmente se identificó como barrera administrativa el hecho de que para acceder a los esquemas de quimioterapia se requiere un tiempo mínimo de cotización de hasta 26 semanas según la Ley 1122 de 2007, excepto para atención inicial de urgencias.

La tabla No 1 se describen las intervenciones no incluidas en el POS

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
SUBGUÍA LINFOMA HODKING				
Se recomienda el uso de PET/CT integrado como primera opción para la estadificación inicial de pacientes pediátricos con LH.				X
Se recomienda el uso de PET/CT en la evaluación de sitios extranodales (bazo,				X

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
médula ósea, hueso).				
En caso de no contar con PET/CT, se recomienda como segunda opción para la estadificación inicial TAC complementado con gammagrafía con galio.				X
Se recomienda para pacientes pediátricos con LH en estado temprano esquemas de quimioterapia combinada basada en ABV (ABVD, COPP/ABV, ABVE) o la combinación OPPA (OEPA)/ COPP		Procarbazina es POS pero no esta disponible en el país. MESNA se requiere para uroprotección en pacientes en los que se trata con combinación COPP		
En los pacientes pediátricos con LH estado intermedio se recomienda utilizar esquemas de quimioterapia combinada basadas en ABV (ABVD, ABVD/COEP) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP entre 4 y 6 ciclos		Procarbazina es POS pero no esta disponible en el país. MESNA se requiere para uroprotección en pacientes en los que se trata con combinación COPP		
En pacientes pediátricos con LH estado avanzado se recomienda el uso de combinaciones de quimioterapia basadas en ABV (ABVD, ABVE/PC) o la combinación OEPA (OPPA) / COPP		Procarbazina es POS pero no esta disponible en el país. MESNA se requiere para uroprotección en pacientes en los que se trata con combinación COPP		
Se recomienda que los niños con LH sean seguidos en su respuesta intermedia con imágenes PET/CT para estado temprano despues de 2 ciclos y para intermedio y avanzado despues de 3 ciclos				X
Si no se dispone de PET/CT se recomienda el uso de gammagrafía con galio más TAC				X
Se recomienda que los niños con LH sean evaluados en su respuesta al final del tratamiento (Quimioterapia y radioterapia) con PET/CT				X

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
Se recomienda que toda lesión positiva en PET/CT sea confirmada con biopsia				X
Si no se dispone de PET/CT, se recomienda el uso de TAC más gammagrafía con galio en la evaluación de la respuesta al final del tratamiento.				X
Se recomienda tomar las imágenes de PET/CT 8 a 12 semanas después de finalizada la radioterapia				X
SUBGUÍA LINFOMA NO HODKING				
Se recomienda tratar los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM-95.		Dexametasona solamente es POS la solución ótica y oftálmica Etopósido, Ifosfamida mercaptopurina		
Se recomienda tratar los pacientes con Linfoma No Hodgkin B estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2) con el protocolo BFM-90/95.		Dexametasona solamente es POS la solución ótica y oftálmica Etopósido, Ifosfamida mercaptopurina		
Se recomienda que los pacientes con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico deben ser tratados con las estrategias terapéuticas de leucemia linfoide aguda que incluyen Inducción de 8 semanas, Consolidación (Protocolo M), Reinducción y Mantenimiento hasta completar 24 meses de terapia.		Mercaptopurina		
Para los estados I y II con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia.		Mercaptopurina		
Para los estados III y IV (SNC+) con inducción de 8 semanas, consolidación (protocolo M), reinducción (1 ciclo) y mantenimiento, con intratecales triples, hasta completar 24 meses de terapia.		Mercaptopurina		
Se recomienda el protocolo BFM 90/95 para el tratamiento de pacientes con LNH anaplásico de célula grande en estados I y II		Dexametasona solamente es POS la solución ótica y oftálmica		

RECOMENDACIONES	MEDICAMENTO POS	MEDICAMENTO NO POS	PROCEDIMIENTO POS	PROCEDIMIENTO NO POS
		Etopósido, Ifosfamida mercaptopurina		
Se recomienda la utilización del protocolo LNH-BFM 90/95 para el tratamiento del linfoma anaplásico de célula grande		Dexametasona solamente es POS la solución ótica y oftálmica Etopósido, Ifosfamida mercaptopurina		
Se recomienda adicionar el estudio de PET/CT al seguimiento de los pacientes con antecedente de LNH cuando exista duda sobre la viabilidad tumoral de una lesión residual mediastinal.				X

BARRERAS DE IMPLEMENTACION

Se ha enfatizado en el proceso sistemático y estructurado que permitió la construcción y desarrollo de esta Guía; sin embargo, esto no es suficiente para asegurar que será aceptada e implementada por los profesionales a quienes va dirigida^{1, 2}; es necesario identificar las barreras y los facilitadores para el cambio, que pudieran estar relacionados con el proceso de implementación. Conocer las barreras y facilitadores fortalece la toma de decisiones y ha sido destacada por varios autores expertos en el tema^{3,4}. Una parte importante del proceso es la clasificación de barreras y facilitadores en el proceso de implementación. Existen varias clasificaciones entre ellas el modelo propuesto por Glor y colaboradores, que propone clasificar las barreras en aquellas relacionadas con el profesional sanitario, el contexto social y el contexto organizativo⁵.

Sin embargo para esta guía se ha adaptado la clasificación del Grupo Cochrane para una Práctica y Organización Sanitaria Efectivas (Cochrane Effective Practice and Organisation of

¹ Manual de Implementación. Guíasalud.2008

² Pauta para la elaboración, aplicación y evaluación de guías de práctica clínica Unidad de Evaluación de Tecnologías de Salud ETESA - Ministerio de Salud

³ Oxman AD, Thomson MA, Davis DA et al.1995. "No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice", CMAJ 153: 1423-1431

⁴ Grimshaw J, Russell I. Achieving health gain through clinical guidelines. I: Developing scientifically valid guidelines. Qual Health Care 1993;2:4 243-248 doi:10.1136/qshc.2.4.243

⁵ Glor R. Personal paper. Beliefs and evidence in changing clinical practice. BMJ. 1997 August 16; 315(7105): 418–421.

Care - EPOC)⁶ por considerar que es un listado práctico y completo de las barreras y facilitadores de su implementación. Clasifica las barreras de la siguiente forma: (1) incertidumbre clínica de la gestión de la información, (2) sentido de la competencia, (3) percepción de los riesgos, (4) expectativas del paciente, (5) normas de la práctica, (6) falta de incentivos financieros, (7) limitaciones administrativas y (8) otras.

Como resultado de los procesos que determinaron el nivel de aplicabilidad de las recomendaciones de la guías (siendo el primero la inclusión de medicamentos según el acuerdo 029), se analizaron los resultados de las GLIA y las encuestas efectuadas a los participantes en las diferentes reuniones de consenso a partir de un ejercicio tipo encuesta que permitió la determinación y el análisis de las diferentes barreras y facilitadores dentro de los diferentes grupos que trabajaron para su construcción: clínicos, usuarios, las diferentes sociedades y ONGs. A continuación se muestran los resultados:

Clasificación	Barreras	Facilitadores
Administración de la Información acerca de la Incertidumbre clínica	1. Inexistencia de políticas públicas que obliguen a documentar la información 2. Desconocimiento del personal de salud de las guías y protocolos establecidos 3. Falta de comunicación entre las diferentes áreas de manejo del paciente 4. Inexistencia o falta de conocimiento sobre la tecnología 5. Falta de precisión en los diagnósticos tempranos 6. Dificultad para la toma de niveles de metrotexato. 7. Falta de conocimiento serológico del Epstein Barr	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios
Sentido de Competencia	1. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 2. Falta de conocimiento de los pacientes y de sus historias clínicas por parte de los especialistas como los radiólogos al momento de realizar exámenes diagnósticos 3. Falta de entrenamiento del personal de salud	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios

⁶ Cheater F, Baker R, Gillies C, Hearnshaw H, Flottorp S, Robertson N, Shaw EJ, Oxman AD. Tailored interventions to overcome identified barriers to change: effects on professional practice and health care outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005, Issue 3. Art. No.: CD005470. DOI: 10.1002/14651858.CD005470.

Percepción de los riesgos	1. Educación familiar pobre o inexistente 2. Irradiación a los pacientes para el diagnóstico(TAC Y PET) 3.Falta de autocuidado	1. Ministerio de Salud 2. Escuelas de Medicina 3. ACHOP 4. IPS 5. EPS 6. Gremios
Expectativas del paciente	1. Falta de precisión en los diagnósticos tempranos 2. Poco interés por parte de las personas administrativas por falta de conocimiento de los pacientes	1. Motivación para tratarse 2. Buen nivel de educación 3. Campañas de estilo de vida saludable
Normas de la práctica	1. Desconocimiento de la estrategia AIEPI y/o falta de difusión por parte del personal de salud y del equipo médico 2. Políticas tomadas por las EPS 3. Inexistencia o falta de difusión de políticas públicas con respecto a la información actualizada de los pacientes y su condición 4. Medicamentos no incluidos en el POS	1. Personal e salud de primer nivel 2. Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales
Falta de incentivos financieros	1. Motivación económica de las EPS (centralización en determinados lugares) 2. Hemato-Oncólogos pediatras insuficientes sobre todo en territorios lejanos del país. 3. Poca oferta de patólogos especializados 4. Red insuficiente 6. Falta de personal mejor pago pero más capacitado para el manejo de los pacientes y sus familias	Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales
Limitaciones administrativas	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia o lentitud en los procesos existente en las EPS e IPS 3. Falta de autoreferenciaciones 4. Tipo de contratación de las EPS con respecto a las IPS , al personal de salud , medicos especialistas, etc. 5. Demora en las autorizaciones 6. Red hospitalaria insuficiente 7. Exceso en los trámites administrativos en el proceso de atención para el personal tratante y para el paciente o sus responsables	1. Interacción de ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales
Otras	1. Fragmentación de la atención 2. Falta de disponibilidad de camas, medicamentos, personal entrenado en clínicas y hospitales, especialmente los de carácter público	1. Ministerio de Salud 2. IPS 3. EPS

Como puede observarse, los factores que limitan el uso de una guía son sumamente variados, razón por la cual es poco probable que existe una “intervención modelo”⁷ La evaluación del contexto local e identificación de tanto de barreras como factores facilitadores permite generar información necesaria para guiar la implementación de guías de una manera más efectiva y segura.

Metodología de identificación de Barreras

La identificación de barreras fue realizada utilizando diferentes estrategias:

1. Mesas de trabajo con grupos de interés y pacientes.

Los invitados a las mesas de trabajo (Asociaciones científicas, ONGs, representantes estatales) diligenciaron un formato donde para las recomendaciones de cada aspecto clínico, los participantes podían escribir las barreras potenciales a la implementación y los facilitadores.

2. Experiencia del grupo desarrollador.

Las barreras para las recomendaciones fueron también identificadas por el grupo desarrollador a través del instrumento GLIA.

3. Búsqueda de la literatura

Se realizó una búsqueda de la literatura para identificar las barreras potenciales publicadas a nivel nacional o internacional.

La identificación de las barreras a través de las tres metodologías permitió construir las tablas que se presentan a continuación:

⁷ Guía de Adaptación de Guías de Práctica Clínica. Ministerio de la Salud de la Nación Argentina . 2007

IDENTIFICACION DE LOS FACILITADORES Y BARRERAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES

LINFOMA NO HODGKIN

FACTOR DE RIESGO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Se recomienda indagar en la evaluación clínica si la madre o el niño tuvieron contacto con pesticidas durante el embarazo o en la infancia -Se recomienda a la madre embarazada y al padre con el que convive no fumar durante el embarazo - Se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya esquema de vacunación, estructura familiar y antecedentes familiares de cáncer -Se recomienda la vacunación en aquellas enfermedades inmunoprevenibles como la influenza y el seguimiento de pacientes con historia de malaria, VIH, inmunodeficiencias primarias buscando signos de linfoma -Se recomienda incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de políticas públicas que obliguen a documentar la información 3. Pobre educación familiar 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Políticas de la EPS 6. Falta de comunicación	1. Motivación 2. Buen nivel de educación 3. Campañas de estilo de vida saludable 4. Personal e salud de primer nivel 5. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

DETECCIÓN OPORTUNA		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Se recomienda que el personal de salud que atiende niños a nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)	1. Falta de comunicación 2. Falta de educación 3. Inexistencia de divulgación de la información 3. Desconocimiento de la estrategia y/o falta de difusión AIEPI por parte del personal de salud y del equipo médico 4. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 5. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 6. Exceso de papelería para la información requerida	1. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales 2. La importancia que le da el Ministerio a la accesibilidad a las Guías a la población colombiana 3. Campañas del Ministerio en AIEPI 4. Actualizaciones 5. Facilidad de aplicación de la Estrategia AIEPI

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LINFOMAS		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice la remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel de complejidad que cuente con servicio de oncología/hematología pediátrica	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de oncólogos pediátricos suficientes sobre todo en territorios lejanos del país 3. Sistema de remisión 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Ineficiencia y negligencia de las EPS 6. Comunicación y motivación pobres 7. Motivación económica de las EPS (centralización en determinados lugares)	1. Establecer tiempos de consulta mas largos 2. Gestión oportuna de los procesos de referencia para los pacientes 3. Implementación de la ley de cáncer 4. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda hemograma completo, extendido de sangre periférica, LDH, Rx de tórax, ecografía abdominal a todo paciente con sospecha de LNH . Se recomienda tomar las muestras para estudio de patología del sitio comprometido de fácil acceso y con menor morbilidad del paciente . Se recomienda realizar siempre y como primera elección estudios de patología básica con inmunofenotipo ya sea por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo para la confirmación y adecuada tipificación de los casos de LNH	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de tecnología 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Inexistencia del Sistema de Salud 6. Falta de autoreferenciaciones	1. Unificación de los criterios de la Asociación Colombiana de OncoHematología 2. tiempos necesarios para el diagnóstico 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

ESTADIFICACIÓN INICIAL

Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda realizar TAC de cuello , tórax, abdomen, pelvis con contraste como estudios de elección para la estadificación de LNH .Se recomienda tomar a todos los pacientes con diagnóstico de LNH: LDH, aspirado y biopsia de MO así como punción lumbar para toma de LCR para estudio de citología y citoquímico	1. Inexistencia de tecnologías en muchas instituciones 2. Mucha irradiación a los pacientes (CT y PET) 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones 4. Poca oferta de los patólogos especializados 5. Inexistencia del Sistema de Salud 6. Falta de precisión para los estados I y II	1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados 2. tiempos necesarios para el la estadificación 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Los pacientes con LNH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas .Los pacientes con LNH deben ser tratados en instituciones de tercer y cuarto nivel	1. Inexistencia del Sistema de Salud 2. El tipo de contratación que hacen las EPS facilita la fragmentación e interrupción del tratamiento 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones 4. Ausencia de listado de IPS especializadas Y RED insuficiente 5. Costos	1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados 2. Cambio en el sistema con la ley de cáncer infantil 3. Compromiso de las ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales para buscar unidades de calidad

TRATAMIENTO LNH B ESTADO TEMPRANO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda tratar a los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo I y II excepto estadio III del riesgo 2) con el protocolo BFM-90 o BFM -95 .Se recomienda tratar a los pacientes con LNH B estados localizados I y II con metrotexato entre 500 mg/m2 y 1 g /m2	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención 4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Dificultad para hacer seguimiento de los niveles de MTX	1. Tratamiento de los centros especializados en cáncer infantil 2. Oncohematólogos pediatras 3. EPS/IPS

TRATAMIENTO LNH ESTADO AVANZADO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda tratar a los pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo III Y IV) con el protocolo BFM-90 o BFM -95 .Se recomienda tratar a los pacientes con LNH B estados avanzados con metrotexato 5 g /m2	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención 4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Dificultad para medir niveles de MTX	1. Desarrollo de las guías nacionales 2. Tratamiento en centros donde se encuentren Oncohematólogos pediatras

SEGUIMIENTO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda realizar evaluaciones con imágenes del sitio primario 2) con el protocolo BFM-90 o BFM -95	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención 4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos	1. Desarrollo de las guías nacionales 2. Oncohematólogos pediatras 3. EPS/IPS

Tabla 3. **LINFOMA HODGKIN**

FACTOR DE RIESGO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Durante la valoración de niños, niñas y adolescentes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se recomienda realizar una historia clínica completa en la que se incluya la estructura familiar y antecedentes familiares de cáncer - Se recomienda realizar una historia clínica completa de pacientes pediátricos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en la que se incluya exposición a pesticidas/insecticidas por parte de la madre embarazada , antecedentes del virus de Epstein Barr y de enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y púrpura trombocitopénica en el paciente -Se recomienda la lactancia materna de acuerdo a las recomendaciones de la OMS - Se recomienda Incluir el peso al nacer en la elaboración de la historia clínica oncológica	1. Conocer el estado serológico del Epstein Barr 2. Desconocimiento de la estrategia y/o falta de difusión AIEPI por parte del personal de salud y del equipo médico 3. Factores de riesgo desconocidos 4. Tiempo de consulta insuficiente 5. Exceso en la cantidad de trámites administrativos 6. Tiempo limitado para la consulta 7. Negación voluntaria del prestador a seguir estas recomendaciones	1. Motivación 2. Buen nivel de educación 3. Campañas de estilo de vida saludable 4. Personal de salud de primer nivel capacitado 5. Realizar una buena historia clínica al ingreso 6. Estrategias AIEPI 7. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

DETECCIÓN OPORTUNA		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Se recomienda que el personal de salud que atiende niños a nivel primario y secundario de atención utilice el formato del módulo de diagnóstico temprano del cáncer de la Estrategia de Atención Integral para las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI)	1. Falta de comunicación 2. Falta de educación 3. Inexistencia de divulgación de la información 3. Falta de disponibilidad de formatos en general 4. Falta de interés de los médicos y del personal de salud en actualizarse 5. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 6. Exceso de papelería para la información requerida	1. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales 2. La importancia que le da el Ministerio a la accesibilidad a las Guías a la población colombiana 3. Campañas del Ministerio en AIEPI 4. Actualizaciones(Universidades) 5. Facilidad de aplicación de la Estrategia AIEPI

PROCEDIMIENTO PARA CASOS CON SOSPECHA DIAGNOSTICA DE LINFOMAS		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
-Se recomienda que ante la clasificación de posible cáncer o sospecha diagnóstica de linfoma se realice la remisión inmediata a un centro asistencial de tercer o cuarto nivel de complejidad que cuente con servicio de oncología/hematología pediátrica	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de oncólogos pediátricos suficientes sobre todo en territorios lejanos del país 3. Dificultad en el proceso de remisión 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Ineficiencia y negligencia de las EPS 6. Desconocimiento de antecedentes de exposición 7. Motivación económica de las EPS (centralización en determinados lugares)	1. Establecer tiempos de consulta mas largos 2. Implementación de la ley de cáncer 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

DIAGNÓSTICO CONFIRMATORIO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
	1. Tiempo limitado de la consulta para documentar la información 2. Inexistencia de tecnología 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS 4. Desconocimiento médico y del personal de salud 5. Inexistencia del Sistema de Salud 6. Falta de autoreferenciaciones 7. Prescripción local por los médicos tratantes *	1. Unificación de los criterios de la Asociación Colombiana de OncoHematología 2. Ley de cáncer infantil 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

ESTADIFICACIÓN INICIAL		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda realizar TAC de cuello , tórax, abdomen, pelvis con contraste como estudios de elección para la estadificación de LH, biopsia MO bilateral para estadios IIB, III, IV e imágenes funcionales -Se recomienda uso de 18 FDG-PET /TAC integrado como primera opción para la estadificación inicial de pacientes con LH	1. Inexistencia de tecnologías en muchas instituciones 2. Costo de CT y PET 3. Demora en el sistema de salud y en las EPS – principalmente en las autorizaciones 4. Pobre acceso geográfico a los sitios donde hay TAC o PET disponibles	1. Tratamiento de los pacientes en centros especializados 2. tiempos necesarios para el la estadificación 3. ACHOP/Sociedad Colombiana de Pediatría/Ministerio de Salud/Entes territoriales

Se recomienda uso de 18 FDG-PET /TAC Integrado en la evaluación de sitios extranodales en pacientes con LH En caso de no contar con 18 FDG-PET /TA C integrado como primera era opción para la estadificación inicial de pacientes con LH se hará con TAC complementado con gamagrafia de galio		
---	--	--

GENERALIDADES DEL TRATAMIENTO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas	1. Inexistencia del Sistema de Salud 2. El tipo de contratación que hacen las EPS facilita la fragmentación e interrupción del tratamiento 3. Trabas en el sistema de salud y en las EPS – demora en las autorizaciones 4. Ausencia de listado de IPS especializadas Y RED insuficiente 5. Costos	1. Cambio en el sistema con la ley de cáncer infantil

TRATAMIENTO LH ESTADO TEMPRANO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda tratar a los pacientes con LH en estado temprano con quimioterapia combinada con ABV(COPP/ABV o ABVE) o la combinación OPPA mas radioterapia de campos comprometidos con dosis	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención	1. Tratamiento de los centros especializados en cáncer infantil 2. Especialistas en oncología pediátrica, oncohematlog pediatria

entre 20 y 30 gy . Para pacientes con LH en estado temprano se recomienda administrar entre 2 y 4 ciclos de quimioterapia combinada	4. Falta de disponibilidad de recursos especialmente en hospitales públicos	o hematología pediátrica.
--	---	---------------------------

TRATAMIENTO LH ESTADO INTERMEDIO Y AVANZADO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda tratar a los pacientes con LH en estado intermedio con quimioterapia combinada con ABV(COPP/ABV o ABVE) o la combinación OPPA entre 3 y 6 ciclos . Se recomienda tratar a los pacientes con LH en estado avanzado con quimioterapia combinada con ABV(COPP/ABV o ABVE) o la combinación OPPA al menos 6 ciclos	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones 3. Fragmentación de la atención 4. Acceso a la tecnología 5. Falta de disponibilidad especialmente en hospitales públicos 6. Disponibilidad de equipos para la radioterapia	1. Desarrollo de las guías nacionales 2. Tratamiento en centros donde se encuentren especialistas en oncología pediátrica, oncohematología pediátrica o hematología pediátrica.

Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
. Se recomienda tratar a los pacientes con LH con mercaptopurina y metotexat . Se recomienda reajustar las dosis de mercaptopurina y metotexat de acuerdo a los recuentos de leucocitos . Se recomienda que la duración de esta fase sea de al menos 2 años	1. Desconocimiento de los protocolos establecidos 2. Demora autorizaciones	1. Ley de cáncer infantil

SEGUIMIENTO Y PRONOSTICO		
Recomendaciones	Barreras	Facilitadores
Se recomienda que los niños con LH sean seguidos en su respuesta intermedia y al finalizar el tratamiento con TAC de torax y abdomnoplevico Se recomienda la imagen funcional 18 FDG PET integrado con TAC Se recomienda que toda lesión postiva de 18FDG PET /TAC sea confirmada con biopsia Si no se dispone de 1 FDG –PET se recomienda el uso de gammagrafia con galio mas TAC en la evaluación de respuesta al final del tratamiento	1. Falta de disponibilidad de PET 2. Fragmentación en la atención	1. Centralizar el manejo de los pacientes en centros de excelencia

Se recomienda tomar imágenes de 18FDG PET /TAC 8 a 12 semanas después de finalizada la radioterapia		
---	--	--

3. ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACION

A continuación, se presentan las fases que deben llevarse a cabo para la Implementación de la GAI leucemia linfoma y las sugerencias específicas sobre las estrategias a utilizar; el orden y secuencia de los momentos no implica un orden asociado con la manera como aquí se describen. De hecho, varios deben ser simultáneos para lograr su realización y corresponderán a los contextos técnicos y a la gestión que se requiera propiciar para que todo el proceso de implementación se lleve a cabo.

Como estrategias generales que orientan el plan de implementación se tienen en cuenta:

- Lanzamiento: permite que la divulgación de la GAI tenga un buen impacto inicial, aprovechando un acontecimiento (u escenario) relevante relacionado directa o indirectamente con la guía.
- Conformación de alianzas estratégicas: Plantea la divulgación como una coordinación entre estamentos/instituciones. Para la conformación de estas alianzas se debe invitar a todos los actores relacionados con el uso de la guía y la generación de políticas alrededor de la misma (sociedades científicas y educativas e instituciones encargadas de las políticas en salud).
- Difusión en medios especializados e información dirigida: esta técnica busca concentrar la divulgación en medios de comunicación especializados en temas de salud, y políticas públicas relacionadas con la calidad en salud (Aprovechar publicaciones científicas y secciones especiales).
- Presencia en eventos: Determinar presencia en eventos dirigidos al grupo objetivo planteado (conferencias, congresos, seminarios, ferias) en un plazo de tres años a partir del lanzamiento de las guías.
- Elaboración de un módulo de planificación: Esta técnica permite proyectar un determinado número de actividades en los medios de comunicación seleccionados, que se irán desarrollando en la medida que se van alcanzando objetivos parciales de cobertura y frecuencia (determinados por los indicadores y alcances según el cronograma). Este método asegura una presencia constante mediante campañas difundidas en medios durante el periodo de implementación de las guías.

3.1 Fase de alistamiento

Para lograr el desarrollo del plan de implementación, se requiere en primera instancia de un equipo rector o coordinador en el Ministerio de Salud y Protección Social o el Instituto de Evaluación de Tecnologías. El grupo coordinador además debe estar acompañado por

profesionales expertos en la GAI de Leucemias y Linfomas (Grupo Especializado o Grupo Temático Especializado).

Este grupo especializado, será quien lidere la implementación de la GAI leucemia linfoma incluyendo asistencia técnica en el territorio nacional para el proceso de adopción.

Algunas funciones recomendadas para el Grupo Especializado en GAI leucemia linfoma son:

- a. Coordinar la ejecución del plan de implementación, lo que implica la gestión necesaria para el proceso de ajustes institucionales necesarios dirigidos hacia la adopción efectiva de la GAI, coordinando la incorporación de la misma como parte de las responsabilidades contenidas en el Manual de Acreditación en Salud, Ambulatorio y Hospitalario Versión 03 – 2011.
- b. Elaborar una resolución oficial de adopción de la guía, promulgada por el Ministerio de Salud y Protección Social, como parte del proceso de legitimación de las mismas en el contexto nacional.
- c. Hacer seguimiento a la CRES en el proceso de incorporación de procedimientos y medicamentos incluidos en la GAI leucemia linfoma dentro de los planes de beneficios del plan obligatorio de salud subsidiado y contributivo.
- d. Brindar asistencia técnica a los departamentos y municipios para el proceso de adopción de la GAI leucemia linfoma.
- e. Desarrollar la gestión de un mecanismo de incentivos institucionales o profesionales por la adopción de la GAI leucemia linfoma, en el marco del sistema general de calidad de la atención en salud y de los sistemas institucionales de incentivos y estímulos.
- f. Conformar nodos territoriales que faciliten el proceso de capacitación y adopción de la GAI leucemia linfoma en los diferentes niveles de atención
- g. Actualizar la GAI leucemia linfoma de acuerdo con la evidencia científica disponible en los tiempos recomendados por el grupo desarrollador de la guía.
- h. Poner en marcha el plan de implementación de la GAI leucemia linfoma.

De la Fase de alistamiento, hace parte lo que se considera esencial para continuar con las Fases siguientes, esto es la realización de una línea de base que consiste en realizar una Medición de Capacidades Tecnológicas de Innovación de las instituciones y profesionales involucrados en la Implementación de la GAI leucemia linfoma, cuyo resultado concreto será la identificación de las áreas clave de intervención a nivel organizacional, para que la Implementación sea exitosa.

Esta propuesta hace énfasis en que la implementación de la GAI leucemia linfoma puede ser exitosa, si se conocen las capacidades tecnológicas de innovación de los involucrados en su aplicación, y si se determinan las áreas clave en la que las instituciones deben centrar sus esfuerzos para garantizar su adopción e implementación. Es probable que aunque la GAI leucemia linfoma esté disponible para las IPS y EPS, si las capacidades para incorporarla como

una innovación tecnológica no se encuentran disponibles, el documento se preserve sin aplicación.

La línea de base debe hacer la medición en tres grupos de organizaciones:

Grupo 1: todas las IPS Acreditadas en Colombia por el ICONTEC.

Grupo 2: una muestra de IPS habilitadas, con intención de Acreditación.

Grupo 3: una muestra de IPS habilitadas, sin intención de Acreditación.

Los resultados en cada Grupo, podrán brindar indicios al Ministerio de Salud y Protección Social, así como al Instituto de Evaluación de Tecnología, acerca de cuáles son los esfuerzos específicos que resultan necesarios en cada conjunto de instituciones, para la implementación exitosa de la GAI leucemia linfoma.

Definición del horizonte de innovación:

Para la definición del horizonte de innovación se sugiere seguir el siguiente proceso:

1. Identificación de problemas para la implementación de una tecnología como la GAI – leucemia linfoma.
2. Priorización del problema o los problemas a intervenir para la implementación de la tecnología GAI – leucemia linfoma.
3. Análisis de los problemas seleccionados, con la metodología de marco lógico.
4. Análisis de los problemas en relación con los componentes de la tecnología y desde la perspectiva de cada uno de los actores.
5. Disección y caracterización en la perspectiva de cada actor en las cinco celdas capacidades, potencialidades, deficiencias.
6. Disección de las soluciones, analizadas desde los diferentes componentes de tecnología.
7. Formulación del proyecto de la comunidad de práctica.
8. Ejecución del proyecto que contiene el horizonte de innovación.
9. Evaluación.

La metodología para el desarrollo de este proceso, se encuentra detallada en el documento marco de implementación de las guías de la ALIANZA CINETS.

3.2 Fase de difusión y diseminación

Para realizar este proceso es necesario partir de la localización de los profesionales dentro de la población objetivo, así como de las instituciones públicas y privadas que agrupan a la población objetivo; para esto se proponen las siguientes alternativas:

- Identificación de las agremiaciones más destacadas a nivel nacional que reúnan con mayor eficacia a los profesionales planteados, expertos en el trabajo de leucemias linfomas.
- Envío a las sedes principales de estas agremiaciones e instituciones de la GAI leucemia linfoma, tanto en físico como electrónico, teniendo en cuenta todas las sedes principales de estas Instituciones y centrándose en el personal que trabaja directamente con ellas.
- Invitación directa y especial al lanzamiento de las guías, para las directivas y asociados de estas agremiaciones e instituciones, a través de correo físico, electrónico y los boletines virtuales elaborados por la oficina de comunicaciones del Ministerio o la instancia encargada.
- Invitación especial a estas agremiaciones para participar de las estrategias de educación propuestas en este plan de implementación.
- Identificación de las Instituciones públicas y privadas de salud, que son potenciales usuarias de las guías.
- Utilización de los medios de comunicación físicos y virtuales existentes en las instituciones educativas, salud, sociedades científicas o agremiaciones como boletines institucionales o revistas, para difundir la información de las guías y la importancia de su adopción.
- Participación en eventos científicos dirigidos al grupo objetivo, especialmente en aquellos que tengan alcance nacional y estén reconocidos por los profesionales especialistas en leucemia linfoma. La participación en estos eventos con actividades de las estrategias de Información, básicamente se hace con el fin de informar sobre la existencia de las guías, su importancia y donde conseguir mayor información sobre ellas.
- Énfasis en comunicación interactiva: Dado las características del grupo objetivo, que tiene acceso a estas tecnologías en la mayoría de los casos, se planteará una estrategia de comunicación centrada en medios interactivos. La gran diversificación y la penetración de Internet, lo ha convertido en un medio con el alcance de más alto crecimiento en la historia. Pueden ser dos tipos de medios para esta estrategia de comunicación:

- a) Medios off line: Los que no requieren de conexión a Internet como CDs y DVDs, que deben contener todo el material desarrollado para las estrategias de difusión y diseminación, como conferencias, talleres, cursos virtuales, documentos de las guías, y cualquier otro documento de interés.
- b) Medios on line: Los que requieren de conexión a Internet, estos son un link en el Ministerio o la institución encargada, específico con información de las guías, los Newsletter, todos los tipos de promoción en Internet, la biblioteca virtual, revista electrónica sobre guías, WAP (formato para dispositivos móviles), etc.

Efectos esperados de adecuadas estrategias de difusión, diseminación y adopción de la GAI leucemia linfoma:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con leucemia y linfoma.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología y el conocimiento, con fundamento en los cuales las IPS y las EPS usuarias de las GAI leucemia linfoma, puedan hacer uso inteligente de ese tipo de tecnología, y su uso se convierta en una rutina institucional, y les permita no sólo mejorar su capacidad de respuesta a las demandas específicas de los usuarios de los servicios de salud, sino generar innovaciones de producto o servicio.
- Incremento razonable del uso de los datos y la información para generación de conocimiento entre los médicos y los usuarios.
- Incremento de la capacidad de los especialistas para adoptar las recomendaciones contenidas en la GAI leucemia linfoma, tomando en cuenta por supuesto las preferencias de los pacientes y los límites establecidos en los contenidos del POS.

Evaluación del Desempeño en las Instituciones Públicas:

- En el marco de IPS y EPS públicas, se recomienda que los Profesionales que se encuentren en Carrera Administrativa y que por lo tanto son objeto de Evaluación y Calificación de Servicios, deban incluir en concertación con sus Jefes Inmediatos, Objetivos de Desempeño relacionados con la adherencia a la GAI leucemia linfoma adoptadas por las IPS y las EPS.

Estrategias generales con efecto sobre las IPS y EPS:

- Ajuste a la programación de los planes de Acreditación Institucional.
- Diseño y formulación de sistemas de gestión de la tecnología, el conocimiento y la innovación, en el marco de los cuales el uso de este tipo de tecnologías tenga efecto no sólo sobre el acto médico o asistencial, sino sobre la generación de conocimiento general en las organizaciones.
- Ajuste de los procesos de habilitación en todos los estándares, de acuerdo con las modificaciones de estructura o de proceso que sean indispensables para que la GAI leucemia linfoma se desarrolle adecuadamente.

- Revisión y ajuste de los Sistemas de Información de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que el Módulo de Historia Clínica Electrónica los Profesionales dispongan del inventario de las GAI elaboradas.
- Ajuste y revisión de las estrategias de Telesalud y Telemedicina de los que dispongan las IPS y las EPS, de tal manera que incorporen y hagan exigibles la consulta, el uso y la evaluación de la GAI leucemia linfoma.
- Desarrollo de jornadas semestrales de *Innovation jam* sobre GAI leucemia linfoma. Se trata de jornadas de no menos de 4 y no más de 8 horas, en las cuales los profesionales de las instituciones y en general los usuarios de la GAI leucemia linfoma en las IPS y EPS, responden guías orientadoras elaboradas y probadas por la Dirección o Jefatura de Red de Servicios (o la dependencia que haga sus veces), y proponen ajustes o innovaciones sobre la prestación de servicios de salud relacionadas con leucemia y linfoma. Los resultados deben ser usados por la organización para la generación de innovaciones. La participación de los involucrados, probada por el uso de correos electrónicos y la consulta del enlace para la jornada dispuesto en la *home page* de la organización, deben generar puntaje para participación en cursos o congresos, y para la selección de profesionales a los que se brindará atención personalizada para el desarrollo de la GAI leucemia linfoma y otros procesos de mejoramiento.

Estrategias generales con efecto sobre las Instituciones de Educación Superior con programas de formación en salud con las que las IPS han suscrito Convenios Docente Asistenciales -CDA:

- Revisión y ajuste de los Convenios Docente Asistenciales, de tal manera que sea exigible entre los involucrados en el CDA la consulta y uso de la GAI leucemia linfoma.

Estrategias generales con efecto sobre los formuladores de Políticas Públicas:

- Desarrollo de capacidades tecnológicas institucionales de uso de la evidencia científica para la comprensión e intervención de problemas en la prestación de servicios de salud relacionados con leucemia linfoma.
- Identificación y caracterización de las capacidades institucionales de asistencia técnica y asesoría a las IPS y EPS que implementarán la GAI leucemia linfoma.
- Revisión y ajuste de los procesos que las Autoridades Sanitarias han desarrollado para organizar la red de servicios de salud en sus jurisdicciones, de acuerdo con la competencias establecidas en la normatividad vigente, de tal manera que se desarrollen mecanismos efectivos de asesoría y asistencia técnica a las IPS de su jurisdicción en el desarrollo de capacidades para la implementación y el seguimiento de la GAI leucemia linfoma.

Estrategias generales con efecto sobre los usuarios directos de los servicios de salud:

- Información disponible para las Veedurías Ciudadanas en Salud, de tal manera que retroalimenten a sus representados y a las IPS y EPS en la necesidad del uso y adherencia a la GAI leucemia linfoma.

Incentivos para la implementación de las GAI:

Siempre que se logre el cumplimiento del 80% de los Indicadores contenidos en la Biblioteca Nacional de Indicadores de Calidad, Dominio Calidad Técnica, subtema Atención Efectiva con GAI, las Instituciones dispondrán del siguiente conjunto de Incentivos:

1. Participación sin costo en cursos que ofrecen Instituciones y Agencias con las que el MSPS tenga convenios de cooperación técnica.
2. Acceso a financiación de proyectos de desarrollo e investigación dirigidos a la comprensión e intervención de problemas relacionados con el objeto central de la GAI bajo la modalidad Convocatoria Institucional.
3. Convocatoria institucional COLCIENCIAS-MSPS-Instituto de Evaluación de Tecnologías-ICONTEC, por un monto hasta por 20 SMMLV por proyecto. Esta convocatoria se desarrollaría dos veces al año, con recursos del Fondo Nacional de Financiamiento para la Ciencia, la Tecnología y la Innovación.
4. Evaluación sin costo de proyectos de desarrollo e investigación relacionados con el objeto central de la GAI por parte de Universidades y Centros de Desarrollo Tecnológico Científico designados por COLCIENCIAS.
5. Apoyo económico para elaboración de pósters, traducción y publicación de artículos.
6. Apoyo a los investigadores en la actualización de hojas de vida en la plataforma de COLCIENCIAS.
7. Asesoría metodológica para la elaboración de protocolos de investigación, procesamiento y análisis de datos estadísticos, apoyo para digitación de datos y uso de Teleform, y preparación de manuscritos para ser sometidos a revistas.

3.3 Formación y capacitación

Esta estrategia estará dirigida principalmente al grupo de profesionales en salud encargados de la aplicación directa de las guías de práctica clínica. Consiste en la formación académica sobre las guías centrada en un grupo de multiplicadores.

A continuación se presentan los medios y las actividades para desarrollar esta estrategia.

Instituciones educativas como multiplicadoras

Las instituciones formadoras de talento humano en salud (medicina, enfermería, especialidades, auditoría en salud, etc) se consideran el “medio” más adecuado para que el ministerio en alianza con estas instituciones desarrollen un componente importante de la estrategia de educación; en este proceso las asociaciones de profesionales y sociedades científicas cumplen la función de impulsoras de estas iniciativas académicas a través de la gestión con los asociados y exalumnos.

Actividades propuestas para este medio:

Las actividades que se enumeran a continuación estarán dirigidas las instituciones educativas, las asociaciones de profesionales y sociedades científicas que actuarán como agentes multiplicadores de la GAI leucemia linfoma.

- a. Entrega de documento de GAI leucemia linfoma. a las diferentes facultades, departamentos o carreras. Estos documentos deben reemplazar el material empleado hasta la fecha o incorporarlo, es decir se debe modificar este tema de los planes de estudio de medicina, enfermería, nutrición, etc., para asegurar que todos los estudiantes en formación logren el conocimiento y la adecuada utilización de la GAI leucemia linfoma.
- b. Página Web interactiva en donde toda la población objetivo y profesionales puedan encontrar fácilmente y de manera permanente todo el material producido de la GAI leucemia linfoma..
- c. Cursos de formación de multiplicadores de la GAI leucemia linfoma., dirigido al grupo que tendrá la responsabilidad de realizar la formación de todos los usuarios directos e indirectos de las guías en el país. Este curso tendrá carácter teórico-práctico, será desarrollado con la participación de miembros de los equipos que participaron activamente en el proceso de definición de las guías. Se sugiere explorar en los grupos de participantes las estrategias metodológicas para realizar esta actividad, con el fin de maximizar el aprendizaje significativo. Con esto se busca generar nodos territoriales que puedan encargarse del proceso educativo en todo el país y de esta forma descentralizar el proceso para facilitar y agilizar la implementación y adopción de la GAI leucemia linfoma.

La selección de los integrantes del grupo de multiplicadores tendrá como criterios: experiencia docente, ubicación geográfica que garantice el cubrimiento de todos los posibles usuarios desde su rol como multiplicador, buen manejo de las tecnologías de información y comunicación entre otros.

Curso Virtual sobre la GAI leucemia linfoma. y su aplicación en plataformas de educación virtual (por ejemplo Blackboard) ya establecidas: Las plataformas de educación virtual (e-Learning) se consideran una herramienta avanzada de tele-enseñanza que permite la transmisión de audio y video de calidad, así como de diapositivas explicativas.

Los alumnos, además de recibir la información preestablecida dentro del curso, pueden interactuar en tiempo real con el profesor mediante audio, video o chat. Consta de un sistema de gestión e información de cursos, alumnos, material y contenido desarrollado en un entorno Web (sistema asíncrono) y un sistema multimedia en tiempo real (sistema síncrono); este sistema permite llegar simultáneamente a un número ilimitado de alumnos conectados a la red.

El cubrimiento amplio y la flexibilidad convierte a este tipo de cursos en una herramienta indispensable para la educación sobre las guías, pues permitirá que todos los profesionales interesados en el tema puedan acceder a educación especializada sobre el mismo, obviando limitaciones inherentes al desplazamiento y disponibilidad de tiempo.

Las universidades también disponen de las plataformas (Blackboard y otras) que se pueden explorar para el desarrollo del curso y la formación de tutores desde los contenidos así como del manejo de las tecnologías de información y comunicación.

Temas sugeridos para cursos de formación en las guías de práctica clínica

- Proceso de construcción de la GAI leucemia linfoma.
- Importancia de la adopción de la GAI leucemia linfoma
- Proceso para la incorporación de la GAI leucemia linfoma en las dinámicas institucionales
- Recomendaciones de la GAI leucemia linfoma
- Flujogramas para la orientación de la práctica clínica
- Talleres (teórico – prácticos) de capacitación a nivel regional para profesionales que ofrezcan los aspectos conceptuales para la aplicación de la GAI leucemia linfoma.

Se recomienda que con estos talleres se llegue a toda la población objetivo de la GAI leucemia linfoma y que sean desarrollados en alianza con universidades formadoras de profesionales en salud. Es importante que dentro del proceso de desarrollo de estos Talleres, se planteé una alternativa resumida del mismo (ponencia/conferencia), con el fin de participar en eventos académicos, foros y encuentros de relevancia para el grupo poblacional objetivo.

Esta actividad forma parte de un conjunto de estrategias educativas que estarán a disposición de todos los profesionales en salud y demás profesionales para cumplir los objetivos del plan de implementación y asegurar la calidad en el desarrollo de los talleres.

Medios de comunicación Interactiva como canales para la educación.

En la estrategia de educación, los medios interactivos proporcionan información académica sobre las guías de práctica clínica por demanda al público objetivo e incluyen: el Internet y los programas informáticos presentados en el sitio Web o como CD interactivo para su uso sin conexión a Internet.

Actividades propuestas para este medio:

- Disponibilidad de documentos de la GAI leucemia linfoma en pagina Web para su estudio como parte de la aplicación de la propuesta de favorecer la libertad de uso, distribución y reproducción de este documento.
- Disponibilidad de la documentación relacionada y de soporte (biblioteca virtual) para la GAI leucemia linfoma en la página Web.
- Revista electrónica, trimestral sobre la GAI leucemia linfoma con contenido especializado en recomendaciones para su aplicación, divulgación y enseñanza.
- CDs o DVDs con todos los documentos mencionados en los anteriores numerales, para su uso sin conexión a Internet.
- Se propone realizar una biblioteca virtual dentro de la página Web de las guías de práctica clínica para descarga de documentos destinados al equipo de trabajo y al público en general. Se debe contar con disponibilidad

documentación relacionada y de soporte sobre las guías de práctica clínica. Para garantizar la dinámica de este medio, requiere la asignación permanente de un grupo de expertos en el tema que coordine la actividad de actualización y/o contacto con usuarios para recoger propuestas, estudiarlas y decidir publicación del material: se propone rotar esta responsabilidad entre grupos de profesionales de instituciones, durante un periodo de dos años.

- Se propone realizar una interfase de actualización interna, clasificada por temas y fechas de publicación, que permita que un equipo de trabajo suba documentos de interés para la comunidad de usuarios, a la biblioteca.
- Presencia académica en eventos: Participación en eventos que estén dirigidos a profesionales pertenecientes al grupo objetivo, por medio de conferencias y talleres. Estos eventos pueden ser encuentros gremiales, coloquios, simposios y congresos, entre otros, a desarrollarse en todo el territorio nacional.
- Conferencias en versiones resumidas para su inclusión en eventos seleccionados dentro de este plan.
- Talleres sobre aspectos específicos de la GAI leucemia linfoma para desarrollar en eventos seleccionados.

4. PLAN DE SEGUIMIENTO Y EVALUACION DE IMPLEMENTACION

En este documento se estima que la implementación de la GAI leucemia linfoma supone no sólo que los Profesionales Médicos dispongan de la adherencia suficiente para que la GAI leucemia linfoma sea desplegada, para lo cual debe disponerse de indicadores que la identifiquen y la midan, sino que además se disponga de un entorno institucional favorable para que la GAI leucemia linfoma sea implementada, para estimar todo lo cual se propone un Tablero General de Indicadores que busca identificar y medir procesos centrales que pueden afectar la implementación de la GAI leucemia linfoma.

INDICADORES DE EVALUACION DE LA GAI

A continuación se presentan los indicadores, realizados sobre las recomendaciones clave, que permitan hacer seguimiento y evaluación a la implementación de la Guía.

LINFOMA HODGKIN

Proporcion del personal de salud que utiliza el formato AIEPI de diagnostico temprano de cáncer

Numero de personas que atienden niños en nivel primario y secundario de atención que utilizan el formato de diagnostico temprano del cáncer de AIEPI/ Numero de personas que atienden niños en nivel primario y secundario de atención en cada institución.

Proporción de niños clasificados con posible cancer o sospecha diagnostica de linfoma que sean remitidos a un centro asistencial de cuarto nivel.

Numero de niños clasificados con posible cancer o sospecha diagnostica de linfoma que sean remitidos de forma inmediata a un centro asistencial de cuarto nivel. / Numero de niños clasificados con posible cancer o sospecha diagnostica de linfoma

Proporcion de pacientes menores de 18 años con LH a quienes se realizan todos los exámenes paraclínicos

Numero de pacientes menores de 18 años con diagnostico confirmado de LH a quienes se les tomó radiografía de tórax, TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis e imágenes funcionales. Biopsia de medula osea bilateral para estados IIB, III, y IV / numero de pacientes menores de 18 años con diagnostico confirmado de LH.

Proporcion de pacientes menores de 18 años con LH que recibieron el tratamiento completo.

Numero de pacientes menores de 18 años con LH que recibieron el tratamiento indicado sin interrupciones/ Numero de pacientes menores de 18 años con LH que iniciaron tratamiento.

Proporcion de pacientes menores de 18 años con LH que recibieron quimioterapia y radioterapia

Numero de pacientes menores de 18 años con LH que recibieron quimioterapia y radioterapia/ Numero de pacientes menores de 18 años con LH que iniciaron tratamiento.

LINFOMA NO HODGKIN

- Proporción de pacientes con LH a quienes se les realizo diagnóstico de inmunofenotipo:

Número de niños y adolescentes hasta los 18 años, con diagnóstico de LNH con estudio de inmunofenotipo, por técnicas de inmunohistoquímica o citometría de flujo / total de niños con diagnóstico histológico de LNH, en el mismo periodo de tiempo X 100.

Este indicador puede ser realizado periódicamente (sugerencia anual), para evaluar la realización de la tipificación en el diagnóstico final.

- Proporción de LNH B estados localizados tratados adecuadamente:

Número total de pacientes con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2) tratados con el protocolo BFM-90 o BFM-95 / número total de pacientes diagnosticados con LNH B estados localizados I y II (riesgo 1 y 2 excepto estadio III del riesgo 2), en el mismo periodo de tiempo X 100.

Se sugiere realizar anualmente.

-Proporción de LNH Linfoblástico tratados adecuadamente:

Número total de pacientes con diagnóstico de LNH Linfoblástico tratados con estrategias de leucemia linfocítica aguda que completan 24 meses de terapia / Número total de pacientes con diagnóstico de LNH Linfoblástico X 100

- Proporción de LNH Linfoblástico avanzado tratados adecuadamente:

Número total de pacientes con diagnóstico de LNH Linfoblástico tratados con estrategias de leucemia linfocítica aguda, con terapias intratecales triples, que completan 24 meses de terapia / Número total de pacientes con diagnóstico de LNH Linfoblástico X 100

- Proporción de LNH B estados avanzados tratados adecuadamente:

Número total de pacientes con LNH B en estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2) tratados con el protocolo BFM-90 o BFM-95 / número total de pacientes diagnosticados con LNH B en estados avanzados (Riesgo 3 y 4 y el estado III del grupo de riesgo 2), en el mismo periodo de tiempo X 100.

Se sugiere realizar anualmente.

- Proporción de LNH anaplásico de célula grande tratados adecuadamente:

Número total de pacientes con LNH B anaplásico de célula grande tratados con el protocolo BFM-90 o BFM-95 / número total de pacientes diagnosticados con LNH B anaplásico de célula grande, en el mismo periodo de tiempo X 100

- Porporción de pacientes con adecuada prevención de infiltración del SNC:

Número total de pacientes que utilizaron protocolo BFM 90/95 con dosis de Metrotexato entre 0,5 y 5 g/m² y quimioterapia intratecal triple, acorde con la clasificación de riesgo / Número total de pacientes a riesgo, de acuerdo con la clasificación, en el mismo periodo X 100

Referencias:

1. <http://www.saludcapital.gov.co/Paginas/auditoriasalud.aspx>
2. Congreso de la República. Ley 100 de 1993. Sistema General de Seguridad Social en Colombia. Bogotá, 1993
3. Congreso de la República Ley 1122 de 2007. Modificaciones en el Sistema General de Seguridad Social en Salud y otras disposiciones. Bogotá, 2007
4. Congreso de la República. Ley 1438 de 2010 Por medio del cual se reforma el Sistema de Seguridad Social en Salud y se dictan otras disposiciones. Bogotá, 2011.
5. Congreso de la República. Ley 1384 de 2010. Por la cual se establecen las acciones para la atención integral del Cáncer en Colombia. Bogotá, 2010.
6. Congreso de la República. Ley 1388 de 2010. Por el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia. Bogotá, 2010
7. Comisión de Regulación en Salud. Acuerdo 029 de diciembre de 2011. Bogotá, 2011.
8. Ministerio de la protección Social. Plan Nacional para el control de Cáncer 2010 – 2019 Versión preliminar. Bogotá, 2010.
9. Ministerio de la Protección Social. Pautas de Auditoría para el Mejoramiento de la Calidad de la Atención en Salud. Bogotá. 2007
10. Ministerio de la Protección Social. Manual de Acreditación en Salud Ambulatorio y Hospitalario. Colombia, 2011.
11. Ministerio de la Protección Social. Resolución 1043 de 2006
12. Ministerio de la Protección Social. Resolución 2680 de 2007
13. Ministerio de la Protección Social. Resolución N° 3763 de 2007
14. Ministerio de la Protección Social. Manual Estándares de acreditación. Direcciones Territoriales de Salud Resolución 3960 de 2008
15. Ministerio de la Protección Social. Resolución 0123 de 2012, nuevo manual de acreditación en salud para el ámbito ambulatorio y hospitalario.
16. Ministerio de la Protección Social. Resolución 163 de 2012. Reglamenta funcionamiento del consejo nacional y consejos departamentales asesores en cáncer infantil. Bogotá, 2012.
17. Sánchez R, Ortiz N, Vargas D, Ardila E. Evaluación de actitudes frente a las guías de práctica clínica en el Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá - Colombia. Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia 2004;52(4).
18. ROTH Deubel André Noel (2006) Políticas Públicas: Formulación, implementación y evaluación. Ediciones Aurora. Bogotá.
19. MENY, Yves y Thoenig, Jean-Claude (1992). Las Políticas Públicas. Editorial Ariel. Barcelona. España.
20. Pallares, Francesc (1988) Las políticas públicas: el sistema político en acción. Revista de Estudios Políticos (Nueva Época) Núm. 6
21. Dodgson, M. The management of technological innovation. An international and strategic approach, Oxford University Press. Oxford. 2000.
22. Tidd, J. From Knowledge Management to Strategic Competence. Measuring Technological, Market and Organisational Innovation. Imperial College Press. Second Edition. London. 2006. 437 p.
23. Francke AL, Smit MC, de Veer AJ, Mistiaen P. Factors influencing the implementation of clinical guidelines for health care professionals: a systematic meta-review. BMC medical informatics and decision making 2008;8:38.



ANEXO

ANEXO 1 MODULO ATENCION TEMPRANA

Tomado de AIEPI Modulo de Cancer 2011. OPS-Min Social.

FORMULARIO DE REGISTRO DETECCIÓN DE CÁNCER INFANTIL		
Nombre _____		Fecha: _____
Edad _____		
¿Qué problema tiene el niño? _____		

Consulta inicial ____ Control ____ Peso: ____ Talla: ____ PC: ____ FC: ____ FR ____ T° ____ TA: ____		
PREGUNTAR ▪ Ha tenido fiebre por más de 7 días y/o sudoración importante? SI ____ NO ____ ▪ ¿Presenta recientemente dolor de cabeza que ha ido en aumento? SI ____ NO ____ ¿Desde cuándo? ▪ ¿Despierta el dolor de cabeza al niño? SI ____ NO ____ ▪ Se acompaña de algún otro síntoma como vómito? SI ____ NO ____ ▪ ¿Presenta dolores de huesos en el último mes? SI ____ NO ____ ▪ ¿Qué interrumpe sus actividades? SI ____ NO ____ ▪ ¿Qué ha ido en aumento? SI ____ NO ____ ▪ ¿Ha presentado cambios como pérdida de apetito, pérdida de peso o fatiga en los últimos 3 meses? SI ____ NO ____ ¿Cuáles y desde cuándo? _____ OBSERVACIONES:	OBSERVAR Y DETERMINAR: (encierre en un círculo lo positivo) ▪ Petequias, moretes o sangrado ▪ Palidez palmar y/o conjuntival: leve Intensa ▪ Anormalidad en los ojos: ojo blanco Falta de iris Estrabismo adquirido ojos de diferente color Sangre dentro del ojo ojo salido ▪ Ganglios Tamaño > 2,5 cm Sin dolor ni inflamación Consistencia dura y firme > 4 semanas de evolución • Signos y síntomas neurológicos focales de aparición aguda o progresiva: - Debilidad unilateral: debilidad unilateral, una de las extremidades o de un lado del cuerpo - Asimetría física (facial) - Cambios en el estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) - Pérdida del equilibrio al camina - Cojea por dolor - Dificultad para hablar - Alteración en la visión: (borrosa, doble, ceguera súbita) • Presencia de masa palpable abdominal • Hepatomegalia y/o esplenomegalia • Aumento de volumen en alguna región del cuerpo (masa)	CLASIFICAR POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE ALGÚN RIESGO DE CÁNCER POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER

Cuadro 4. Cuadro de clasificación de niños con probabilidad de cáncer

EVALUAR	CLASIFICAR	TRATAMIENTO
Uno de los siguientes signos: ▪ Fiebre por más de 7 días sin causa aparente		➤ Referir urgentemente a un hospital de alta complejidad con servicio de oncohematología pediátrica, si no es

▪ Dolor de cabeza, persistente y progresiva; de predominio nocturno, despierta al niño o aparece al momento de levantarse en la mañana y puede acompañarse de vómitos ▪ Dolores óseos que han aumentado progresivamente en el último mes e interrumpen su actividad ▪ Petequias, equimosis y/o sangrados ▪ Palidez palmar o conjuntival severa ▪ Leucocoria ▪ Estrabismo de inicio reciente ▪ Aniridia, Heterocromía, Hifema o Proptosis exoftalmos ▪ Ganglios >2,5 cm diámetro, duros, no dolorosos, con evolución ≥ 4 semanas ▪ Signos y síntomas neurológicos focales, agudos y/o progresivos: ➢ Debilidad unilateral (de una de las extremidades o de un lado del cuerpo) ➢ Asimetría física (facial) ➢ Cambios del estado de conciencia o mental (en el comportamiento, confusión) ➢ Pérdida del equilibrio al caminar ➢ Cojea por dolor ➢ Dificultad para hablar ▪ Alteraciones en la visión (borrosa, doble, ceguera súbita) ▪ Masa palpable en abdomen ▪ Hepatomegalia y/o esplenomegalia ▪ Masa en alguna región del cuerpo sin signos de inflamación ▪ Hemograma con pancitopenias con o sin blastos ▪ Hallazgo de masa en imágenes radiológicas ▪ Rx de hueso con reacción perióstica, neoformación ósea, sol naciente, osteolisis, osificación tejido blando	POSIBLE CÁNCER O ENFERMEDAD MUY GRAVE	posible a un servicio de hospitalización de pediatría ➢ Estabilizar al paciente, si es necesario iniciar líquidos intravenosos, oxígeno, manejo de dolor. ➢ Si se sospecha tumor cerebral y hay deterioro neurológico iniciar manejo para hipertensión endocraneana. ➢ Hablar con los padres, explicar la necesidad e importancia de la referencia y la urgencia de la misma ➢ Resuelva todos los problemas administrativos que se presenten ➢ Comuníquese con el centro de referencia ➢ Si cumple con la definición de caso probable de leucemia aguda notifique obligatorio
Uno de los siguientes: ▪ Pérdida de apetito en los últimos 3 meses ▪ Pérdida de peso en los últimos 3 meses ▪ Cansancio o fatiga en los últimos 3 meses ▪ Sudoración nocturna importante, sin causa aparente ▪ Palidez palmar o conjuntival leve ▪ Linfadenopatía dolorosa o con evolución < 4 semanas o con diámetro $\leq 2,5$ cm o consistencia no dura ▪ Aumento de volumen en cualquier región del cuerpo con signos de inflamación	ALGÚN RIESGO DE CÁNCER	➢ Examen físico completo en busca de una causa para los signos encontrados ➢ Revise la alimentación del niño y corrija los problemas encontrados ➢ Si hay pérdida de peso, pérdida de apetito, fatiga o cansancio refiera a consulta con el pediatra para iniciar estudios e investigar posible TB, VIH ➢ Si tiene palidez palmar leve inicie hierro y controla cada 14 días, si empeora referir urgentemente, si en control del mes no hay mejoría solicitar hemograma, buscar causa de anemia y tratar o referir según corresponda. ➢ Tratar la causa de la linfadenopatía con antibiótico si es necesario y control en 14 días, si no mejora referir. ➢ Tratar con antibiótico el proceso inflamatorio que produce aumento de volumen en una región del cuerpo y controle en 14 días, si no mejora referir ➢ Enseñe signos de alarma para regresar de inmediato. ➢ Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo
No cumple criterios para clasificarse en ninguna de las anteriores	POCA PROBABILIDAD DE CÁNCER	➢ Asegure inmunizaciones y control de crecimiento y desarrollo

ANEXO 2. FILTROS DE BUSQUEDA PARA GAI LINFOMA HODGKIN Y NO HODGKIN INFANTILES

FILTRO PEDIATRICO

1. Infant
2. Child, preschool
3. Child
4. Children
5. Adolescent
6. Adolescent*
7. Childhood
8. Pediatrics
9. Minors
10. Teen*
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

FILTRO LINFOMA DE HODGKIN

1. (Hodgkin Disease OR HD OR HL)
2. Hodgkin Lymphoma
3. Reed sternberg cell*
4. Hodgki\$
5. Large cells multinucleate
6. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5

FILTRO LINFOMA NO HODGKIN

1. (Burkitt Lymphoma OR Burkitt)
2. (Non-Hodgkin Lymphoma OR Lymphoma, Non-Hodgkin)
3. (Lymphoma, B-Cell)
4. (Non-Hodgkin OR (Non-Hodgkin AND lymphoma) OR NHL)
5. Anaplastic lymphoma
6. Diffuse large cell lymphoma
7. (Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma OR Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma)
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7

FILTRO FACTORES DE RIESGO

1. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional deficiency OR infant feeding OR Breast Feeding)
2. (Risk Factor OR Risk factors OR Causality OR etiology OR Predisposing factor* OR Enabling factor*)
3. (Monitoring, Immunologic OR immune status OR Age Factor* OR Genetic Factor* OR Epstein-Barr Virus OR Epstein-Barr OR Epstein Barr OR HSV-4 OR gender OR Immunocompetence OR EBV)
4. (Genetic Predisposition OR Genetic susceptibility OR Genetic susceptibilities)
5. (Birth Weight OR maternal smoking OR diagnostic x ray OR x ray OR Radiography electricity transmission)
6. (Hazardous Substances OR (toxic AND agents) OR Cytotoxins OR Alkylating Agents)
7. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6

FILTRO DIAGNÓSTICO

1. (Early Detection of Cancer OR Early diagnosis)
2. (Haemogram OR hemogram OR Hematologic Test OR Blood Cell Count)
3. (Diagnostic Imaging OR Diagnostic X-Ray Radiography OR Medical imaging OR Diagnostic X-Ray OR Ultrasonography OR Ultrasonography OR echography OR tomography OR Positron-Emission Tomography OR PET OR PET Scan OR 18 FDG-PET OR Magnetic Resonance Imaging OR NMR Imaging OR MRI OR Computer Assisted Tomography OR CAT OR CT X Ray OR CT OR Ultrasonic Diagnosis OR ultrasonic imaging OR technic* OR gammagraphy OR gallium citrate OR (gammagraphy AND gallium))
4. (Immunohistochemistry OR Immunogold technique OR Immunolabeling technique)
5. (Biopsy OR Pathology OR Sentinel Lymph Node Biopsy OR Biopsy, Needle)
6. (Diagnosis, Differential OR stratification)
7. (Immunologic Tests OR Reverse transcriptase polymerase chain reaction OR RT-PCR OR in situ hybridization, fluorescence OR Fluorescence In Situ Hybridization)
8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7
9. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
10. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #7

FILTRO TRATAMIENTOS PROTOCOLOS Y MEDICAMENTOS LH Y LNH

1. Drug Therapy
2. Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols
3. chemotherapy
4. ABVD
5. Chemotherapy protocol
6. COPP
7. BEACOPP
8. COPP-ABVD
9. C-MOPP
10. MOPP
11. Cancer Treatment Protocol
12. Antineoplastic Protocol*
13. MOPPEBVCAD
14. Stanford V protocol
15. EORTC
16. AIOPE
17. EBVD
18. Radiotherapy
19. Cancer therapy
20. Bleomycin OR Bleomycin sulfate
21. Cyclophosphamide
22. Combined regimen
23. Dacarbazine
24. Imidazole Carboxamide
25. Doxorubicin
26. Prednisone
27. Procarbazine
28. Vincristine
29. Vinblastine
30. Etoposide
31. Mechlorethamine
32. Melphalan
33. Hydroxydaunorubicin
34. Mesna
35. 2-Mercaptoethanesulfonate
36. Ifosfamide
37. Filgrastim

38. granulocyte colony-stimulating factor
39. G-CSF
40. DAL protocol
41. VAMP Protocol
42. GHSG
43. GHSG-HD
44. Epirubicin
45. BFM protocol
46. St. Jude
47. Cyclophosphamide
48. Imidazole Carboxamide
49. Methotrexate
50. Rituximab
51. 6-Mercaptopurine
52. Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II
53. CHOP protocol
54. COMP protocol
55. LMB protocol
56. Asparaginase
57. Thioguanine
58. Methylochlorothamine
59. Ifosfamide
60. Intratecal
61. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26
OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38
OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44
62. #1 OR #2 OR #3 OR #5 OR OR #11 OR #12 OR #18 OR #19 OR #21 OR #22 OR #25 OR #26 OR
#28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR
#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR
#54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60

FILTRO PRONOSTICO LH

1. (Prognosis OR Pathobiology parameter OR Prognostic factor* OR Biological Markers OR
Biological Marker OR biomarker)
2. (Nutritional Status OR Malnutrition OR Nutritional Deficiency)

3. (Monitoring, Immunologic OR immune status)
4. Age Factor*
5. Genetic Factor*
6. Immunocompetence
7. (Mediastinal Neoplasms OR Mediastinal mass\$ OR Mediastinal tumor)
8. (Immunosupression OR Immunologic Deficiency Syndromes OR Immunodeficienc\$)
9. (B symptom*OR B-symptom*)
10. Response to treatment
11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA PARA LINFOMA DE HODGKIN

Se identificaron un total de 3332 estudios, la selección inicial determinó que 152 fueron sometidos a calificación.

RESULTADOS DE LA BUSQUEDA PARA LINFOMA DE HODGKIN

Se identificaron un total de 3525 estudios, la selección inicial determinó que 175 fueron sometidos a calificación.

ANEXO 3. IDENTIFICACION DE GUIAS DE PRÁCTICA CLINICA Y DECISION DE ADAPTACION

INTRODUCCIÓN

Teniendo en cuenta la recomendación general propuesta por la Guía Metodológica acerca de adaptar guías nacionales y/o internacionales antes que desarrollar de novo guías locales, el paso siguiente en el proceso de desarrollo de las Guías de Atención Integral (GAI) es la búsqueda y calificación de calidad de las Guías de Práctica Clínica (GPC).

La decisión de **desarrollar una guía de novo** dependió de varios aspectos entre los cuales se destacaron: la inexistencia de concordancia entre el alcance y objetivos de las GPC encontradas y las GAI por desarrollar; que los hallazgos no permitieran responder a las preguntas relevantes de la GAI por desarrollar; cuando la calificación asignada por DELBI-AGREE fue “no recomendada”; cuando no se encontraron disponibles estrategias de búsqueda y tablas de evidencia; cuando hubo barreras insalvables para la implementación de las recomendaciones principales por GLIA.

El desarrollo de una guía *de novo*, de igual forma, siguió los pasos metodológicos previstos, partiendo de la declaración del conflicto de intereses por parte de los miembros del GDG.

METODOLOGÍA

Siguiendo la metodología propuesta por el manual del Ministerio de Protección Social, a continuación se presentan los pasos metodológicos de esta fase:

Búsqueda sistemática de Guía de Práctica Clínica:

El GDG realizó una búsqueda sistemática orientada a identificar las GPC nacionales e internacionales disponibles. Una descripción detallada de la estrategia de búsqueda por cada

uno de los tópicos de la guía se presenta en las tablas resumen del apartado 1 de la sección resultados del presente documento.

Evaluación de Guías de Práctica Clínica identificadas:

Posteriormente el GDG, procedió a la evaluación de la calidad de las GPC identificadas mediante la utilización del Instrumento AGREE II. Cada guía fue evaluada independientemente por 4 evaluadores capacitados quienes calificaron cada uno de los ítems contenidos en los diferentes dominios de la herramienta y se procedió a establecer un puntaje total ponderado a cada dominio según las calificaciones individuales otorgadas por los diferentes evaluadores. Así mismo, una vez evaluados todos los dominios, cada evaluador emitió un juicio sobre la calidad global de la guía.

Adicionalmente, de acuerdo a las recomendaciones otros GDG internacionales, se evaluó para cada guía, el grado de discrepancia de cada dominio con el fin de identificar dominios que necesitarán ser revisados y que servirán de insumo para la sesión de consenso. Para esto se utilizaron las calculadoras de agencias especializadas. Un resumen del proceso se presenta en las tablas del apartado 2 de la sección resultados del presente documento y las evaluaciones individuales y totales por dominio de cada una de las guías evaluadas se incluyen en Anexo 1.

Decisión de adaptación o desarrollo *de novo*.

Con la información obtenida de la calidad global de cada guía y la identificación de dominios del instrumento AGREE II, se realizaron reuniones de consenso no formal con el equipo desarrollador de cada sub-guía con el fin de determinar si existían guías para adaptar o la guía debía realizarse *de novo*.

Surtidos los pasos anteriormente descritos, el GDG procedió a tomar la decisión de desarrollar *de novo* o adaptar una o varias GPC existentes, tomando como insumo las calificaciones de calidad e implementabilidad y siguiendo los criterios contenidos en la matriz de decisión de adaptación o desarrollo *de novo* de GPC contenida en el manual metodológico del Ministerio de la Protección Social.

La tabla contenida en el apartado 3 de la sección resultados del presente documento presenta un resumen de las decisiones.

RESULTADOS

Búsqueda sistemática de GPC:

A continuación se presentan de manera general las características de la búsqueda sistemática de Guías de Práctica Clínica que aplica a las 4 sub-guías:

Tabla 1. Generalidades de la búsqueda de GPC

Bases de datos y periodo	Las búsquedas en las bases de datos electrónicas fueron realizadas en MEDLINE (PUBMED de 1966 a 2011), LILACS (a partir de 1982 a 2011) y Tripdatabase 2011
Portales	Así mismo, se revisaron los sitios web de varias organizaciones gubernamentales y no gubernamentales sugeridas por el Manual del Ministerio incluyendo el Instituto Nacional de Excelencia Clínica [http://www.nice.org.uk < http://www.nice.org.uk/ >], la red escocés de desarrollo de Guías de practica clínica [http://www.sign.ac.uk < http://www.sign.ac.uk/ >], la Organización Mundial de la Salud (OMS), el grupo de desarrollo de GPC de Nueva Zelanda [http://www.nzgg.org.nz/], la Asociación Médica Canadiense InfoBase, [http://www.gacguidelines.ca/] National Guideline Clearinghouse, [http://www.guideline.gov/resources/guideline_resources.aspx], Ministerio de protección social, guiasalud de España [http://www.guiasalud.com]. Adicionalmente, se busco en asociaciones científicas, google scholar y scirus.
Filtros	1. (evidence-based medicine OR (evidence-based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR recommendations)) OR (evidence based AND (guideline[tw] OR guidelines[tw] OR

	recommendation*)) OR consensus development conference[pt] OR health planning guidelines OR guideline[pt] OR cochrane database syst rev OR acp journal club OR health technol assess OR evid rep technol assess summ OR CPG) 2. ("Infant"[MeSH Terms] OR "Infant*"[Text Word] OR "Child, preschool"[MeSH Terms] OR "Child, preschool"[Text Word] OR "Preschool Child"[Text Word] OR "Preschool Children"[Text Word] OR "Child"[MeSH Terms] OR "Child"[Text Word] OR "Children"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "Adolescent*"[Text Word] OR "Adolescence"[Text Word] OR "childhood"[tw] OR "Pediatrics"[MeSH] OR "Paediatric\$"[tw] OR "Pediatric"[tw] OR "Peadiatric*"[tw] OR Teen* OR Minors[MeSH] OR "Minor*"[tw]) Se realizaron adaptaciones de los filtros para las diferentes bases de datos y portales.
Idiomas	Ingles, Español.
Población	Población pediátrica de menores de 18 años con sospecha diagnostica o diagnóstico confirmado.

A continuación se presentan los filtros utilizados por patología y los resultados preliminares.

Tabla 2. RESULTADOS DE LA SUB-GUÍA: LINFOMA NO HODGKIN

Filtro de búsqueda	("Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]) OR "Burkitt Lymphoma"[Mesh] OR "Lymphoma, B-Cell"[Mesh] OR "Non-Hodgkin Lymphoma"[tw] OR "Burkitt Lymphoma"[tw] OR "Lymphoma, B-Cell"[tw] OR "Non-Hodgkin"[All Fields] OR (Non-Hodgkin AND lymphoma*) OR "Non-Hodgkin" [tw] OR "anaplastic lymphoma"[tw] OR "Lymphoma,
--------------------	---

	Large B-Cell, Diffuse"[Mesh] OR "diffuse large cell lymphoma"[tw] OR "Burkit\$"[tw] OR (non-Hodgkin* OR non Hodgkin*[tw]) OR "Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh] OR "Precursor T-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma"[Mesh])
Número de GPC obtenidas	1
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	1

Tabla 3. RESULTADOS DE LA SUB-GUÍA: LINFOMA DE HODGKIN

Filtro de búsqueda	("Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Hodgkin disease"[tw] OR "Hodgkin Lymphoma"[tw] OR "Reed sternberg cell"[tw] OR "Reed-Sternberg Cells"[Mesh] OR "Hodgkins"[All fields] OR "Hodgki\$"[tw] OR "Large cells multinucleate"[tw])
Número de GPC obtenidas	2
Número de GPC evaluadas por los miembros del GDG	2

El resultado preliminar fue validado de apariencia por cada equipo desarrollador.

Evaluación de calidad de GPC

Cada guía identificada fue evaluada por el Instrumento AGREE II por 4 evaluadores con el fin de valorar la calidad global de la guía y conocer si se recomendaba, se recomendaba con modificaciones o no recomendaba.

Con el fin de ayudar al proceso de decisión de adaptar o desarrollar de *novo*, algunos grupos

NOMBRE DE LA GUIA	GRUPO DESARROLLADOR	PAIS	IDIOMA	AÑO DE PUBLICACION/ACTUALIZACION	FECHA DE BUSQUEDA	RECOMENDACIÓN SEGÚN CALIFICACION AGREE II
LINFOMA NO HODGKIN						
Linfoma No Hodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	National Cancer Institute	Estados Unidos	Ingles	Noviembre 2010 actualización	No reporta	No recomendada

desarrolladores recomiendan el cálculo del nivel de discrepancia entre los evaluadores para cada dominio y para la evaluación global de la GPC. El resultado permitió identificar cuales dominios debían ser revisados en las reuniones de consenso que puedan afectar la decisión final, así como brinda mayor transparencia al proceso.

Resultados de la identificación y calificación de GPC

LINFOMA DE HODGKIN						
Linfoma de Hodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	National Cancer Institute	Estados Unidos	Ingles	junio 10 2011 actualización	No reporta	No recomendada
Oncoguía de Hodgkin	Guiasalud	España	Español		No reporta	No recomendada

Decisión sobre adaptar o desarrollar una GPC de novo

En coherencia con el proceso previamente desarrollado, a continuación se presentan las decisiones tomadas por el GDG respecto a adaptar o desarrollar de novo. Para cada uno de las sub-guías, se detalla la justificación de la decisión tomada mediante consenso no formal.

La siguiente tabla se realizó con base en la matriz de decisiones de la Guía Metodológica.

Resumen de decisiones

NOMBRE DE LA GUIA	Concordancia con el alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia	Decisión del GDG
LINFOMA DE HODGKIN						
Linfoma de Hodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de novo
Oncoguía de Hodgkin	NO	NO	NO RECOMENDADA	SI	SI	
LINFOMA NO HODGKIN						
Linfoma NoHodgkin infantil: Tratamiento (PDQ®) para población pediátrica	SI	PARCIALMENTE	NO RECOMENDADA	NO	NO	Desarrollo de novo

CONCLUSION:

Para la elaboración de la Guía de Atención Integral de leucemias y linfomas en edad pediátrica es necesario realizar un desarrollo de *novo* puesto que no se encuentran guías de práctica clínica de calidad apropiada y con aspectos relevantes que permitan realizar una adaptación adecuada para el contexto colombiano.

ANEXO 4. TABLAS GRADE LH

Pregunta ¿Se recomienda quimioterapia combinada sola o quimioterapia más radioterapia en pacientes con LH en estados tempranos?

Referencias: Herbst, 2010; Engert 2010

Calidad de la evaluación							No de eventos		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia	Quimioterapia mas radioterapia	Relativo (IC95%)	Absoluto		
Sobrevida global a 5 años												
5	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria	Ninguna	43	8	HR 0.4 (0.27 a 0.6)	235 menos por cada 1000	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICO
Control del tumor (seguimiento a 5 años)												
4	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria ¹	Ninguna	26	85	HR 0.41 (0.25 a 0.66)	213 menos por cada 1000	⊕⊕⊕O MODERADO	CRITICO
Tasa completa de remisión												
4	ECA	No serio	No seria	No seria	Seria ²	Ninguna	941/1123	637/760	RR 1.07 (0.98 a	59 menos por	⊕⊕⊕O	CRITICO

							(83.8%)	(83.8%)	1.17)	cada 1000	MODERADO	
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia	Quimioterapia mas radioterapia	Quimioterapia	Quimioterapia mas radioterapia	Calidad	Importancia
Al menos un evento de toxicidad aguda grado 3 o 4 p<0.05												
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Ninguna	46	16	8.7%	2.9%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Segundas neoplasias p>0.05												
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Ninguna	31	24	5.9%	4.3%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

1. El análisis adicional cambia el estimado
2. Principalmente para ABVD.

Pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de BEACOPP/ABVD vs ABVD para LH temprano no favorable? Referencia: Eich 2010

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	BEACOPP	ABVD	Relativo (95% CI)	Absoluto		
Tasa de Remisión completa												
1	ECA	No serio	NA	Seria ¹	No seria	N/A	322/341 (94.4%)	337/356 (94.7%)	HR 0.97 (0.66 to 1.45)	5 por cada 1000	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Porcentaje %		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	BEACOPP	ABVD	BEACOPP	ABVD		
Toxicidad aguda a 91 meses p<0.001												
1	ECA	No serio	NA	Seria	No seria	N/A	511	362	73.8%	51.5%	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

1. Edad entre 16 y 50 años.

Pregunta:Cuál es la eficacia y seguridad de 4 ciclos de ABVD vs 2 ciclos de ABVD para pacientes pediátricos con LH temprano? Referencia: Engert 2010

Calidad de la evaluación							No de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	4 ciclos ABVD	2 ciclos ABVD	4 ciclos ABVD	2 ciclos ABVD	Calidad	Importancia
Sobrevida global a 5 años												
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Ninguna	579	574	97.1%	96.6%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Al menos un evento de toxicidad aguda grado 3 o 4												
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Ninguna	304	194	57.1%	33.2%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Segundas neoplasias												
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Ninguna	27	28	4.6%	4.8%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Pregunta: ¿Debe usarse quimioterapia combinada sola o quimioterapia combinada más radioterapia para el tratamiento de pacientes con LH intermedio?

Referencias: Schwartz 2009.

Calidad de la evaluación							No de eventos		Porcentaje %		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	ABVD	ABVD mas radioterapia	ABVD	ABVD mas radioterapia		
Tasa de recaídas p:0.61												
1	Ensayo clínico	Seria	NA	No Seria	Seria	NA	7	44	10.8%	7.7%	⊕⊕OO BAJA	CRITICO
Tasa de remisión completa												
1	Estudios observacionales	No Seria	NA	No Seria	No Seria	NA	33	44	62.3%	83%	⊕⊕OO BAJA	CRITICO

Pregunta: ¿Debe usarse quimioterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos con LH intermedio?

Referencias: Schwartz 2009, 2001

Calidad de la evaluación							No de eventos		Porcentaje %		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	OPPA-OEPA/COPP Estado intermedio	OPPA-OEPA/COPP Estado avanzado	OPPA-OEPA/COPP Estado intermedio	OPPA-OEPA/COPP Estado avanzado		
SLR a 5 años p:0.001												
1	Estudio observacional	No serio	NA	No seria	No seria	N/A	204	235	91.1%	83.9%	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRITICO

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	ABVE-PC Estado intermedio	ABVE-PC Estado avanzado	ABVE-PC Estado intermedio	ABVE-PC Estado avanzado	Calidad	Importancia
SLe a 5 años												
1	Ensayo clínico	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	N/A	45	139	84.9%±5	82.7%±3	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICO

Pregunta: ¿Debe usarse el esquema de quimioterapia ABVD ser usado en pacientes pediátricos con Linfoma de Hodgkin en estado avanzado?

Referencias: Pavlovsky 2011, Kelly 2011, Ali 2010

Calidad de la evaluación							Número de Pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	ABVD estado avanzado	ABVD otros estados	ABVD estado avanzado	ABVD otros estados		
Tasa de remisión completa p<0.01												
1	Estudio observacional	Seria	NA	No seria	No Seria	NA	278	255	97.5%	85.3%	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
Tasa de progresión p<0.01												
1	Estudios observacionales	Seria	NA	No Seria	No Seria	Asociación fuerte ¹	3	32	1.1%	10.7%	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Muerte durante tratamiento p<0.01												
2	Estudios observacionales	Seria	No Seria	No Seria	No Seria	NA	1	4	0.35%	1.3%	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA
No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	BEACOPP	ABVD	BEACOPP	ABVD	Calidad	Calidad

Neutropenia p<0.01												
1	Estudios observacionales	No Seria	NA	No Seria	No Seria	NA	81	30	82.7%	88.2%	⊕⊕○○ BAJA	CRITICA
Hipersensibilidad p<0.01												
1	Estudios observacionales	No Seria	NA	No Seria	No Seria	Asociación fuerte ²	7	0	7.1%	0%	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICA
Trombocitopenia p<0.01												
1	Estudios observacionales	No Seria	NA	No Seria	No Seria	Asociación fuerte ²	61	2	62.2%	5.9%	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICA

Pregunta: ¿Debe usarse quimioterapia combinada sola o quimioterapia combinada más radioterapia en LH avanzado?

Referencias: Oruga 2010, Dorfell 2003, Hudson 2004, Schwartz 2009

No de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	ABVD	ABVD mas radioterapia	ABVD	ABVD mas radioterapia	Calidad	Calidad
Tasa de remisión completa												
3	Estudios observacionales	No Seria	No Seria	No Seria	No Seria	NA	222	375	65.7%±9.4	68.7%±8.3	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Muerte durante tratamiento p<0.05												
1	Estudios observacionales	Seria	NA	No Seria	No Seria	NA	2	0	1.1%	0%	⊕○○○ MUY BAJA	CRITICA

TABLAS DE EVIDENCIA LNH

GUÍA LINFOMA NO HODGKIN

Cuál es el tratamiento más efectivo y con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad, en estados localizados (I; II) y avanzados (estados III, IV) en niños y adolescentes con linfoma de célula B (Burkitt y célula B grande y difuso)?

Autor: Sandlund, et al. 2008

Pregunta: Debe incorporarse DAC a los protocolos convencionales en Niños y Adolescentes con Linfoma No Hodgkin de célula grande en Estados III y IV?

Evaluación de calidad							No. Pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	DAC		DAC			
Sobrevida global (mediana seguimiento 9.1 años)												
1	Observacional Prospectivo	Serio ^{1,2}	No seria	No Seria	Seria ³	No	25		80 % ± 8 %		Muy Baja	Crítica
Sobrevida libre de evento (mediana seguimiento 9.1 años)												
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	No seria	No seria	Seria ³	No	25		64 % ± 9%		Muy Baja	Crítica
Eventos adversos: Toxicidad Hematológica Grado 4												

1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	No seria	No seria	Seria ³	No	25		73%		Muy Baja	Crítica
Eventos adversos: pérdida de la audición de alta frecuencia												
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	No seria	No seria	Seria ³	No	25		24%		Muy Baja	Importante

1. No tiene grupo de comparación
2. La supervivencia global incluye terapia de rescate, con trasplante autólogo de células madre en 6 pacientes
3. Número pequeño de pacientes

Pregunta: Cual es la efectividad de la quimioterapia Orange (multiagente corta e intensiva, sin altas dosis de metrotexato), comparada con CCG 503 en Niños con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico avanzado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	CCG 5911	% CCG 5911		
Supervivencia Global. Todos los participantes (seguimiento 7-9 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	39	80 ± 7	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global. Riesgo Estándar (seguimiento 7-9 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	16	100	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global. Alto Riesgo ³ (seguimiento 7-9 años)										

Supervivencia Global. Alto Riesgo³ (seguimiento 7-9 años)

1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	nexo ²	No	378	86 ± 2	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global. LB/L										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	101	83 ± 4	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global LCBGD-CB										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	55	90 ± 4	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global. Linfoma de células B primario mediastinal (LCBPM)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	24	73 ± 9	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Global. LACG										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	74	87 ± 4	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento. Todos los participantes (Mediana de seguimiento 6.3 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	378	79 ± 2	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento. LB/L										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	101	82 ± 4	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento. LCBGD-CB										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	55	85 ± 5	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento. LCBPM										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	24	57 ± 10	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento. LACG										

1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ¹	No	74	70 ± 6	Muy Baja	Crítica
---	------------------------------	--------------------	----	----------	--------------------	----	----	--------	----------	---------

¹ No hay grupo de comparación directo. Pacientes tratados de 1986 a 2007

² Reducido número de pacientes en el estudio

LB/L: Linfoma Burkitt y Leucemia; LCBGD-CB: Linfoma de Células B Grandes Difusas subtipo centroblástico; LCBPM: Linfoma de células B primario mediastinal; LACGA: Linfoma Anaplásico decélula Grande

Autor: Meadows, 1989

Pregunta: ¿Es similar la efectividad de la terapia con COMP durante 6 meses o 18 meses en niños con linfoma no Hodgkin localizado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	COMP 6 meses (CCG-551 y CCG-501)	COMP 18 meses (CCG-551 y CCG-501)	COMP 6 meses	COMP 18 meses		
Supervivencia Global a 5 años. Todos los aleatorizados (Mediana de seguimiento CCG-551 60 meses y CCG-501 30 meses)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No Serio	NA	No sería	No sería	No	54	50	-	-		Crítica
Supervivencia Libre de Evento a 5 años. Todos los aleatorizados P= n.s. (Mediana de seguimiento CCG-551 60 meses y CCG-501 30 meses)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No Serio	NA	No sería	No sería	No	54	50	96%	98%	Alta	Crítica

Autor: Meadows, 1989

Pregunta: ¿Es diferente la efectividad de los protocolos CCG-551 y CCG 501 en niños con linfoma no Hodgkin localizado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia
-----------------------	--	--	--	--	--	--	------------------	------------	---------	-------------

1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	45	16	84.6	70	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de evento a 5 años. Grupo de Riesgo 1 (Mediana de seguimiento 54 meses)												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Muy Seria ¹	No	5		100%		Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de evento a 5 años. Grupo de Riesgo 2 (Mediana de seguimiento 54 meses)												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	20		95%		Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de evento a 5 años. Grupo de Riesgo 3 (Mediana de seguimiento 54 meses)												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	35		72.5%		Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de evento a 5 años. Grupo de Riesgo 4 (Mediana de seguimiento 54 meses)												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Muy Seria ¹	No	1		60%		Muy Baja	Crítica

¹ Reducido número de pacientes en el estudio

Autor: Pinkerton 1991

Pregunta:Cuál es la efectividad de la quimioterapia de los protocolos UKCCGS NHL 86 – 01 y UKCCGS NHL 86 – 02 en población pediátrica con LNH Estado III?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	UKCCGS NHL 86 – 01	UKCCGS NHL 86 – 02 (MACHO)	UKCCGS NHL 86 – 01	UKCCGS NHL 86 – 02 (MACHO)		
Supervivencia Libre de evento (Mediana de seguimiento no reportada. Seguimiento mínimo 12 meses)												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	28	16	78% (57-90)	75% (46-90)	Muy Baja	Crítica

Toxicidad: Neutropenia febril												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	28	16	45%	92%	Muy Baja	Crítica
Muerte por toxicidad												
1	Observacional Prospectivo	No serio	NA	No seria	Seria ¹	No	28	16	0%	18%	Muy Baja	Crítica

¹ Reducido número de pacientes en el estudio

Autor: Gerrad, 2008

Pregunta: ¿Se debe ser utilizar el protocolo COPAD en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso?

Evaluación de calidad							No. Pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	COPAD régimen	COPAD		
Sobrevida global (mediana seguimiento 50.5 meses)										
1	COHORTE	Serio ¹	No	No seria	No seria	No	132	99.2% (95.8 – 99.9)	Muy baja	Crítica
Sobrevida Libre de Evento a 4 años (mediana seguimiento 50.5 meses)										
1	COHORTE	Serio ¹	No	No seria	No seria	No	132	98.3 % (94 – 99.5)	Muy baja	Crítica
Eventos adversos: Toxicidad Grado 4 (estomatitis e infección)										
1	COHORTE	Serio ¹	No	No seria	No seria	No	264 (ciclos)	0.9%	Muy baja	Crítica

1. No tiene grupo de comparación.

Autor: Pfreundschuh, et al. 2006.

Pregunta: ¿Se debe ser utilizar el rituximab como terapia adyuvante del esquema CHOP, en niños y adolescentes con linfoma de células B difusa?

Evaluación de calidad							No. Pacientes		tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	CHOP + RITUXIMAB	CHOP	Relativo (IC 95%)		
Desenlace 1: Sobrevida global											
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Pacientes con diagnóstico de linfoma de célula B difusa, tratados con ESQUEMA CHOP.	93% IC 95% (90 - 95)	84% IC 95% (80 - 88)	HR= 0,4 (0,26 - 0,64)	Alta	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida libre de evento											
1	ECA	No serio	NA	No seria	No seria	Pacientes con diagnóstico de linfoma de célula B difusa, tratados con ESQUEMA CHOP.	79% IC 95% (75 - 83)	59% IC 95% (54 - 64)	HR= 0,44 (0,34 - 0,59)	Alta	Crítica

Autor: Tsirigotis, 2010

Pregunta: ¿Se debe ser utilizar el rituximab en niños y adolescentes con linfoma de células B difusa o linfoma de Burkitt post trasplante de médula ósea?

Evaluación de calidad							No. Pacientes		tamaño del efecto		Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	QUIMIOTERAPIA + RITUXIMAB	QUIMIOTERAPIA.	Relativo (IC 95%)	Absoluto		
Desenlace 1: Sobrevida global												
1	ESTUDIO PSEUDOEXPERIMENTAL	Serio ¹	No	No seria	Seria ¹	Pacientes post trasplante de médula ósea	25 m (10 - 99)	23 m (4 - 187)			Baja	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida libre de progresión												
1	ESTUDIO PSEUDOEXPERIMENTAL	Serio ¹	No	No seria	Seria ¹	Pacientes post trasplante de médula ósea	No reportado aun	34 meses			Baja	Crítica

Autor: Meinhardt A, et al. 2010. Rieger M, et al. 2010.

Fecha: 2012-01-22

Pregunta: ¿Se debe ser utilizado el rituximab en niños y adolescentes con linfoma de células B difusa o linfoma de Burkitt?

Evaluación de calidad							No. Pacientes		tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	QUIMIOTERAPIA + RITUXIMAB	QUIMIOTERAPIA.	Relativo Absoluto (IC 95%)		
Desenlace 1: Reducción de crecimiento tumoral.											
1	EC	Serio	No	Serio	No	No	36/87 (41%)		RR= 41% (31% - 51%)	MODERADA	Crítica

2	ECA	No serio	No	No	No	Terapia CHOP + Rituximab. Linfoma de célula B difusa	245/282	197/275	P<0,001	Alta	Crítica
						Linfoma de célula B primario mediastinal	32/40	20/37	P<0,015		
Desenlace 2: Sobrevida global											
2	ECA	No serio	No	No	No				HR= 0,33 (0,09 - 1,24)	Alta	Crítica
Sobrevida libre de evento											
2	ECA	No serio	No	No	No				HR= 0,33 (0,14 - 0,77)	Alta	Crítica

Autor: Cairo, 2007.

Pregunta: ¿Se debe utilizar el esquema de intensidad reducida en pacientes de alto riesgo, en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso?

Evaluación de calidad							GLOBAL	No. Pacientes		tamaño del efecto		Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones		Régimen de intensidad	Régimen reducido de	Relativo (IC 95%)	Absoluto		

								estándar (FAB/LMB)	intensidad (citarabina + etoposido)				
Desenlace 1: Sobrevida global													
1	ECC	serio	No	No	serio	no	82% +/- 2.6%	93% +/- 2.7%	83% +/- 4.0%	p= 0,032		Moderada	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida Libre de Evento													
1	ECC	serio	No	No	serio	no	79% +/- 2.7%	90% +/- 3.1%	80% +/- 4.2%	p= 0,068		Moderada	Crítica

1	ECC	Serio	Serio (+) (-1)	No	Serio	Ensayo clínico	20 (95% +/- 5%)	88 (94% +/- 2%)	62 (77% +/- 5%)	19 (100 %)	95 (96% +/- %)	69 (93% +/- 3%)	88% +/- 2% (n=180) versus 95%+/-2% (n=184), 'p=0,015	HR R1 vs R2 1.28; IC 95%, 0.34-4.78. HR R3 + R4 3.58; IC 95%, 1.31-9.79		Moderada	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida libre de evento (3.3 años)																	
1	ECC	Serio	Serio	No	Serio	Ensayo clínico		BFM 90.222 (95% +/- 2%)			BFM 95.154 (97% +/- 1%)					Moderada	Crítica
Desenlace 3: Toxicidad																	
1	ECC	Serio	Serio	No	Serio	Mucositis 0	35	26	8	30	15	1		Test wilcoxon P 0.06 R1, .0002 R2, y .0027 para R3 + R4.		Moderada	Crítica
						Mucositis 1	45	27	15	15	13	4					
						Mucositis 2	15	26	20	15	28	16					
						Mucositis 3	5	16	32	25	22	36					
						Mucositis 4	0	6	25	15	22	43					

Autor: Patte 2007

Pregunta: ¿Se debe utilizar el tratamiento con el protocolo metrotexate mas ciclofosfamida en estados I y II, y mestotrexate mas ciclofosfamida mas citarabina en estados III y IV en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso o linfoma de Burkitt?

Evaluación de calidad							No. Pacientes				tamaño del efecto				Calidad	Importancia del desenlace
Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	Dosis full CPM en COPAD M segundo.	Mitad dosis CPM en COPADM segundo.	M1	No M1	HR Full CPM vs Mitad dosis (COPAD M) IC 90%	p	HR M1 vs no M1. IC 90%	p		
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (4 años).																
1	Ensayo clínico controlado*	Serio	Serio	No	Serio		n= 23. 93.4 (90-96)	n=29. 90.9 (87-94)	n=26. 91.9 (88-94)	n=26. 92.5 (89-95)	1.27 (0.80-2.0)	0,40	1.01 (0.64-1.6)	0,98	Alta	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (4 años)																
1	Ensayo clínico controlado*	Serio	Serio	No	Serio		n=14. 95.6 (93-97)	n=21. 93.6 (90-96)	n=19. 94.0 (91-96)	n=16. 95.2 (92-97)	1.56 (0.88-2.8)	0,20	0.86 (0.49-1.5)	0,66	Alta	Crítica

* ECC

Factorial.

Autor: Sun XF, et al. 2006.

Pregunta ¿Se deber utilizar el tratamiento con el protocolo BFM 90 en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso o linfoma de Burkitt

Evaluación de calidad	No. Pacientes	tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
-----------------------	---------------	-------------------	---------	---------------------------

Numero de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	BFM 90			GLOBAL	Relativo	Absoluto		
											(IC 95%)			
							RI	RII	RIII	N=55				
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (6 años).														
1	COHORTE PROSPECTIVA	Serio	Serio	No	Serio	Sujetos menores de 20 años con diagnóstico de LB, informa de células B o linfoma anaplásico	100%	84±7%	72±13%	85±5%	p=0,96	Linfoma T anaplásico (88%), LB (85%) y linfoma de célula B difuso (82%)	Baja	Crítica
Desenlace 2: Evento adverso.														
1	COHORTE PROSPECTIVA	Serio	Serio	No	Serio	Síndrome de lisis tumoral	5						Baja	Crítica
						Muerte	1							
						Mucositis	14							

Autor: Reiter 1999

¿Se debe utilizar el tratamiento con el protocolo BFM 90 en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso o linfoma de Burkitt?

Evaluación de calidad							Numero de pacientes				Tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	BFM 90			GLOBAL	Relativo absoluto (IC _{95%})		
							RI (n=71)	RII (n=167)	RIII (n=175)	N=413			
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (6 años).													
1	Estudio pseudo experimental	Serio	Serio	No	Serio	Sujetos menores de 21 años de edad	100%	6 (96±2%)	37 (78±3%)	43 (89±2%)	p=0,0013	Moderada	Crítica
Desenlace 2: Evento adverso.													
1	Estudio pseudo experimental	Serio	Serio	No	Serio	Muerte temprana	0	0	3	3		Moderada	Crítica
						Progresión	0	2	25	27			
						Muerte no relacionada al tumor	0	3	8	11			

Autor: Kikuchi 2008.

¿Se debe utilizar el tratamiento con el protocolo metotrexate mas ciclofosfamida en estados I y II, y metotrexato mas ciclofosfamida mas citarabina en estados III y IV en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso o linfoma de Burkitt?

Evaluación de calidad							Número de pacientes				Tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	Grupo A (MTX + ciclofosfamida)	Grupo B (MTX + ciclofosfamida)	Grupo C (citarabina)	Grupo D (citarabina)	GLOBAL		
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (4 años).													
1	Cohorte prospectiva	Serio	Serio	No	Serio	Pacientes menores de 18 años. Grupo A (estados I y II resecados), grupo B (estados I y II no resecados), grupo C (estados III, IV, SNC (-) o MO <70%), grupo D (estado IV, SNC (+) o MO>70%)	n=3. 66,7±27,2%	n= 25. 95,8±4,1%	n=46. 77,6±6,3%	n=17. 82,4±9,2%	81,9±4,4%	Baja	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (4 años)													

1	Ensayo clínico controlado	Serio	NA	No	Serio	5 años	n=18. 72% (2%)	n= 23. 62% (7%)	p=0,28	Moderada	Crítica
1	Ensayo clínico controlado	Serio	NA	No	Serio	8 años	70% (9%)	62% (12%)		Moderada	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (5 años, 8 anos)											
1	Ensayo clínico controlado	Serio	NA	No	Serio	5 años	82% (5%)	76% (6%)		Moderada	Crítica
1	Ensayo clínico controlado	Serio	NA	No	Serio	8 años	77% (8%)	76% (8%)		Moderada	Crítica
Desenlace 3: Toxicidad											
1	Ensayo clínico controlado	Serio	serio (+) (-1)	No	Serio	Neutropenia	95%			Moderada	Crítica
						Cardiotoxicidad por doxorubicina	n=1. 1%				
						Recaídas	n=28. 23%				
						Muerte en remisión	n=2. 1%				

Autor: Laver JH, et al. 2005.

¿Se de utilizar el tratamiento con el protocolo APO *versus* APO mas metotrexate en dosis intermedias mas citarabina en altas dosis en niños y adolescentes con linfoma de células B difuso o linfoma de Burkitt estado III y IV?

Evaluación de calidad	Número de pacientes	Tamaño del		Calidad	Importancia del
-----------------------	---------------------	------------	--	---------	-----------------

									efecto	GLOBAL		desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	APO	APO, MTX y citarabina	Relativo absoluto (IC _{95%})			
							n=85	n=90				
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (4 años)												
1	Ensayo clínico controlado	Serio	Serio	No	Serio	5 años	63,8% (ES 10,3%)	70,3% (ES 9%)	p=0,96	67,4% (ES 4,2%)	Alta	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (4 años)												
1	Ensayo clínico controlado	Serio	Serio	No	Serio	5 años	-	-		80,1% (ES 3,6%)	Alta	Crítica

Autor: Eldar 2009.

¿Se debe utilizar el protocolo FAB LMB 96 en niños y adolescentes con diagnóstico de linfoma de Burkitt?

Evaluación de calidad							Número de pacientes				Tamaño del efecto	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GLOBAL			

Desenlace 1: Tiempo libre de evento (3 años)												
1	Cohorte prospectiva	Serio	NA	No	Serio	Esquema de tratamiento FAB-LMB 96	100%	89,90%	78,60%	88,60%	Baja	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (3 años)												
1	Cohorte prospectiva	Serio	NA	No	Serio	Esquema de tratamiento FAB-LMB 96	100%	92,80%	78,60%	90,90%	Baja	Crítica

Autor: Spreafico 2002.

¿Se debe utilizar el tratamiento ultra corto de quimioterapia para niños y adolescentes con diagnóstico de linfoma de Burkitt avanzado?

Evaluación de calidad							Número de pacientes			Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	REGIMEN IA y IB (MTX altas dosis, vincristina y ciclofosfamida	REGIMEN II (MTX, vincristina, ciclofosfamida, etopósido y cisplatino.	GLOBAL		
Desenlace 1: Tiempo libre de evento (5 años)											
1	Cohorte prospectiva	Serio	Serio	No	Serio	Régimen IA en estados I y II sin infiltración de MO Régimen IB en estados I y II con infiltración de MO Régimen II en estados III y IV	73±8% (8/30)	89±6% (3/29)	81±5% (6/59)	Baja	Crítica
Desenlace 2: Sobrevida global (5 años)											

1	Cohorte prospectiva	Serio	Serio	No	Serio	Régimen IA, en estados I y II sin infiltración de MO Régimen IB en estados I y II con infiltración de MO Régimen II en estados III y IV	73±8% (8/30)	88±6% (3/29)	79±6% (11/59)	Baja	Crítica
---	---------------------	-------	-------	----	-------	---	--------------	--------------	---------------	------	---------

¿Cuál es el tratamiento más efectivo y con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad en niños y adolescentes con linfoma linfoblástico, en estados localizados (I y II) o avanzados (III y IV)?

Autor: Grenzebach, 2001

Pregunta: ¿Cuál es la efectividad de la terapia intensiva tipo ALL sin radioterapia local ?

Evaluación de calidad							No.Número de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	NHL-BFM 90	% NHL-BFM 90		
Supervivencia Libre de Eevento a 5 años. (Mmediana de seguimiento 6,4 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	105	91.,4% ± 2.7<5	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Eevento a 5 años., Eestado III.										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	NR	90 ± 3%	Muy Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Eevento a 5 años., Eestado IV.										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	NR	95 ± 5%	Muy Baja	Crítica

¹ No hay grupo de comparación.

Autor: Burkhardt, 2006

Pregunta: Cual es el impacto de la profilaxis con Radioterapia en SNC en niños y adolescentes con Linfoma Linfoblastico E III o IV, con SNC negativo?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	NHL-BFM 90/86	NHL-BFM 95	NHL-BFM 90/86	NHL-BFM 95		
Supervivencia Libre de Evento a los 2 años. (Mediana de seguimiento 5.1 años)												
1	Observacional Prospectivo - Retrospectivo	No serio	NA	No sería	No sería	No	156	163	91% ± 2	86% ± 3	Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Evento a los 5 años. (Mediana de seguimiento 5.1 años)												
1	Observacional Prospectivo - Retrospectivo	No serio	NA	No sería	No sería	No	156	163	88% ± 3	82% ± 3	Baja	Crítica
Supervivencia Libre de Enfermedad a los 5 años												
1	Observacional Prospectivo - Retrospectivo	No serio	NA	No sería	No sería	No	156	163	91% ± 2	88% ± 3	Baja	Crítica
Muerte por toxicidad												
1	Observacional Prospectivo - Retrospectivo	No serio	NA	No sería	No sería	No	156	163	1.3	1.8	Baja	Crítica

: ¿Cuál es el tratamiento más efectivo y con mejores tasas de sobrevida libre de enfermedad en niños y adolescentes con linfoma anaplásico en estados localizados (I y II) y avanzados (III y IV)?

Autor: Le Deley, 2010

Pregunta: ¿Se debe utilizar el protocolo NHL-BFM 90 mas vinblastina *versus* NHL-BFM 90 en niños y adolescentes con linfoma anaplásico de célula grande de alto riesgo?

Evaluación de calidad							Número de pacientes		Tamaño del efecto		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	NHL-BFM 90 +vinblastina	NHL-BFM 90	Relativo (IC _{95%})	Absoluto		
Supervivencia global (seguimiento promedio 4,8 años)												
1	Ensayo clínico aleatorizado	No serio	NA	No seria	Seria ¹	Ninguna	110	107	HR 1.28 (0,49-3,38%)	39 mas por 1000 (de 206 menos a 75 mas)	Moderada	Crítica
Supervivencia libre de evento (seguimiento promedio 4,8 años)												
1	Ensayo clínico aleatorizado	No serio	NA	No seria	Seria ¹	Ninguna	110	107	HR 0.91 (0.55 to 1.5)	34 menos por 1000 (de 216 menos a 136 mas)	Alta	Crítica

Supervivencia Libre de Evento al primer año (seguimiento mediano 1 año)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No sería	Seria ²	Ninguna	110	107	HR 4.98 (1.65 to 15)	507 mas por 1000 (de 125 mas a 742 mas)	Moderada	Importante
Supervivencia Libre de Evento al Segundo año (seguimiento mediano 2 años)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No sería	No sería	Ninguna	110 (27.3%)	107 (29.9%)	NA	NA	Alta	Importante
Muerte por toxicidad (seguimiento mediano 4.8 años)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No sería	Seria ³	Ninguna	1/110 (0.91%)	0/107 (0%)	NA	-	Moderada	Crítica

¹ El intervalo de confianza es muy amplio

² El intervalo de confianza es muy amplio.

³ Muy pocos eventos

Autor: Cairo, 2003

Debe utilizarse el Protocolo CCG-5911 vs Protocolos previos (CCG 551 - 501 - 503 -552) en Niños y adolescentes con Linfoma Anaplásico de célula Grande (LACG) Enfermedad diseminada?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		%		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolo CCG-5911	Protocolos previos (CCG 551 - 501 - 503 -552)	Protocolo CCG-5911	Protocolos previos (CCG 551 - 501 - 503 -552)		

Supervivencia Libre de Evento (seguimiento mediano 6.5 años)												
1	Estudios observacionales	serio ¹	NA	No seria	Seria ²	fuerte asociación ³	18	173	65% ± 12%	49% ± 3,8%	Baja	Crítica
Supervivencia global (seguimiento mediano 6.5 años)												
1	Estudios observacionales	serio ¹	NA	No seria	Serio ²	no	18	173	No suministrada	No suministrada	Muy Baja	Crítica

¹ Compara protocolos utilizados a lo largo de 20 años, contra el último protocolo. Puede haber otros cambios a lo largo del tiempo

² Solamente hubo 18 pacientes con el ultimo protocolo

³ Magnitud del efecto importante: 65% vs 49% de EFS

Autor(s): Cairo, 2003

Pregunta: Debe utilizarse el Protocolo CCG-551 y CCG 501 en Niños y adolescentes con Linfoma Anaplásico de célula Grande (LACG) con Enfermedad localizada?

Evaluación de calidad							No. de pacientes	%	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolos CCG- 551 y CCG-501	Protocolos CCG- 551 y CCG-501		
Supervivencia Libre de Evento (seguimiento mediano 6.5 años)										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No sería	No sería	No	67	92% ± 3,3%	Muy baja	Crítica

Supervivencia global (seguimiento mediano 6.5 años)

1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	67	97% ± 2,1%	Muy baja	Crítica
---	--------------------------	--------------------	----	----------	----------	----	----	------------	----------	---------

¹ No hay grupo de comparación

Autor: Sposto, 2001

Pregunta: Se debe utilizar daunomicina-COMP vs COMP en Niños y Adolescentes con Linfoma No Hodgkin Linfoblástico diseminado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		%		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Daunomicina-COMP	COMP	Daunomicina-COMP	COMP		
Supervivencia Libre de Evento 10 años												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	Serio ¹	NA	No sería	No sería	No	145	139	55% ± 4,3%	57% ± 4,2%	Intermedia	Crítica
Incidencia Trombocitopenia												

1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	no	60	75%	Muy Baja	Crítica
Supervivencia global (seguimiento mediano 50 meses)										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	no	60	81%	Muy Baja	Crítica

¹ No hay grupo de comparación

Autor: Lowe, 2009

Pregunta: ¿Se debe utilizarse el Protocolo CCG-5941 en Niños y adolescentes con Linfoma Anaplásico de célula grande (LACG)?

Evaluación de calidad							No. de pacientes	%	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Protocolo CCG 5941	Protocolo CCG 5941		
Supervivencia global (seguimiento mediano 5 años)										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	80 % (IC 95% 69 – 87)	Muy baja	Crítica

Supervivencia Libre de Evento (seguimiento mediano 5 años)										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	68 % (IC 95% 57 - 78)	Muy baja	Crítica
Mortalidad durante el tratamiento										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	4,7%	Muy baja	Crítica
Neutropenia Grado 4										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	82%	Muy baja	Importante
Trombocitopenia Grado 4										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	66%	Muy baja	Importante
Hepatotoxicidad Grado 4										
1	Estudios observacionales	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	86	4%	Muy baja	Importante

¹ No hay grupo de comparación

¿Cuál es la estrategia terapéutica más efectiva para prevenir la infiltración del sistema nervioso central en pacientes pediátricos con LNH?

Autor: Sandlund 2009

Pregunta: Cual es la efectividad del tratamiento del Linfoma Linfoblastico, NHL13 en estado avanzado sin irradiación craneal?

Evaluación de calidad							No. de pacientes	Porcentaje	Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	NHL13	NHL13		
Supervivencia Global a 5 años. (Mediana de seguimiento 9.3 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	41	90.2 % ± 4.8	Muy baja	Crítica
Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años. (Mediana de seguimiento 9.3 años)										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	41	82.9 % ± 6.3	Muy baja	Crítica
Remisión completa										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	41	95%	Muy baja	Crítica
Toxicidad: mortalidad por toxicidad										
1	Observacional Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	Seria ²	No	41	4.9%	Alta	Crítica

¹ No hay grupo de comparación

² Bajo número de pacientes

Autor: Boehme 2007
Pregunta: Es diferente la efectividad de los protocolos CCG-551 y CCG 501 en niños con Linfoma No Hodgkin localizado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Sin profilaxis SNC	Profilaxis SNC	Sin profilaxis SNC	Profilaxis SNC		
Falla en SNC												
1	Cohorte	No Serio	NA	Seria ¹	No seria	No	1639		2.2%		Baja	Crítica
Falla en SNC (P=0.2)												
1	Cohorte	No Serio	NA	Seria ¹	No seria	No	1622	71	2.1 %	4.2 %	Baja	Crítica

¹ Estudio realizado en Adultos.

¿Cuál es la utilidad de radioterapia en los sitios comprometidos por tumor primario en los pacientes pediátricos con LNH?

Autor: Link 1990

Pregunta: Cual es la efectividad de la quimioterapia con o sin radioterapia en niños con LNH localizado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes		Porcentaje		Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia sola	Quimioterapia con Radioterapia	Quimioterapia sola	Quimioterapia con Radioterapia		
Supervivencia Global a 5 años. (P>0.05). (Mediana de seguimiento 38 meses)												
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No seria	No seria	Si ¹	62	67	93	93	Alta	Crítica

Supervivencia Libre de Evento a 5 años. (Mediana de seguimiento 6.4 años)										
1	Observación al Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	105	91.4 ± 2.7	Baja	Crítica
Toxicidad: muerte relacionada con el tratamiento										
1	Observación al Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	105	0%	Baja	Crítica
Neoplasia secundaria (6 a 10 años)										
1	Observación al Prospectivo	Serio ¹	NA	No seria	No seria	No	105	3%	Alta	Crítica

¹ No hay grupo de comparación

Autor: Link 1997

Pregunta: Cual es la efectividad de la quimioterapia con o sin radioterapia en niños con LNH localizado?

Evaluación de calidad							No. de pacientes			Porcentaje			Calidad	Importancia del desenlace
Número de estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Quimioterapia 9 semanas sin Radioterapia	Quimioterapia 8meses sin Radioterapia	Quimioterapia 8 meses con Radioterapia	Quimioterapia 9 semanas sin Radioterapia	Quimioterapia 8meses sin Radioterapia	Quimioterapia 8 meses con Radioterapia		

Tasa de Remisión completa a 5 años. (P=0.66)														
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No seria	No seria	Si ¹	113	131	67	89	86	88	Alta	Crítica
Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años linfoma infoblástico estado temprano														
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No seria	No seria	Si ¹	50			63%			Alta	Crítica
Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 años. Otros subtipos de Linfoma														
1	Ensayo Clínico Aleatorizado	No serio	NA	No seria	No seria	Si ¹	261			88%			Alta	Crítica
Toxicidad: granulocitopenia severa o que compromete la vida														
1	Ensayo Clínico Asignación al azar	No serio	NA	No seria	No seria	Si ¹	0	131		0%	11%		Alta	Crítica

¹ Método de aleatorización no descrito

PREVENCION DE LISIS TUMORAL

Debería utilizarse Urato oxidado vs alopurinol en pacientes pediátricos con riesgo de síndrome de lisis tumoral aguda?

Bibliography: Cheuck D. Chiang A. Chang G. Urate oxidase for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in children with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jun 16;(6):CD00694

Evaluación de calidad							No, de pacientes		Efecto		Calidad	Importancia
No. De estudios	Diseño	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Aplicabilidad	Precisión	Otras consideraciones	Rasburicasa	Alopurinol	Relativo (95% CI)	Absoluto		
mortalidad por lisis tumoral												
2	Ensayos controlados	Bajo riesgo	Ninguna	Directa	Seria ¹	NA	0/164 (0%)	11/200 (5.5%)	RR 0.05 (0.00 to 0.89)	52 fewer per 1000 (from 6 fewer to 55 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICA
Falla renal que requiere terapia de remplazo												
1	ECA	No serio	NA	Directa	Seria ¹	NA	0/27 (0%)	1/25 (4%)	RR 0.31 (0.01 to 7.26)	28 fewer per 1000 (from 40 fewer to 250 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICA
Frecuencia de eventos adversos												
1	ECA	No serio	NA	Directa	Seria ¹	NA	1/27 (3.7%)	0/25 (0%)	RR 2.79 (0.12 to 65)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICA
Normalización de acido úrico después de 4 horas												

1	ECA	No serio	NA	Directa	Seria ¹	NA	10/10 (100%)	0/9 (0%)	RR 19.09- (1.28 to 285)		⊕⊕⊕⊕ LOW	CRITICA
---	-----	----------	----	---------	--------------------	----	-----------------	-------------	----------------------------	--	-------------	---------

¹ Tamaño de muestra de un estudio de bajo poder

CARDIOTOXICIDAD

Efectividad del uso de Doxorubicina Liposomal vs Doxorubicina en niños con LLA

Bibliografía Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer. BMC Cancer 2010 10:337.

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos				Calidad	Importancia
							N° de Pacientes		Efecto			
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones						
Cardiotoxicidad (Seguimiento mediana 21 meses; medidas: Falla Cardíaca)												
4	ECC	Limitaciones importantes ¹	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	OR gran efecto	50/755 (6.6%)	118/648 (18.2%)	OR 0.18 (0.08 to 0.38)	144 menos por 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Cardiotoxicidad Subclínica (seguimiento mediana 21 meses; medido con: Reducción FEVI)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	27/677 (4%)	85/648 (13.1%)	RR 0.31 (0.2 to 0.48)	91 menos por 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA
Evento cardiotóxico (seguimiento mediana 21 meses; medido con: Eventos cardíacos ²)												
3	ECC	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencias importantes	No grave	No grave	Ninguna	6/677 (0.89%)	34/648 (5.2%)	RR 0.3 (0.21 to 0.43)	37 menos por 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICA

¹ Los resultados de cardiotoxicidad se produjeron tempranamente en un tratamiento y en los demás no estaba claro cuándo habían ocurrido; es posible que algunos eventos se clasificaran de manera tardía (3 estudios)

² No definidos

: Efectividad del uso de dexrazosane como cardioprotector en niños con LLA en tratamiento con doxorubicina (ECC)

Bibliografía: Lipshultz SE, Scully RE, Lipsitz SR, Sallan SE, Silverman LB, et Al. Assessment of dexrazoxane as a cardioprotectant in doxorubicin-treated children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a prospective, randomised, multicentre trial. Lancet Oncol. 2010 Oct;11(10):950-61.

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Importancia
							N° de Pacientes		Efecto		Calidad	
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones						
Supervivencia (Seguimiento 8,7 años) Medido con: Supervivencia libre de enfermedad												
1	ECC	Serio ¹	N/A	No seria	N/A	Ninguna	80/105 (76%)	77/100 ² (77%)	--	---	⊕⊕⊕ MODERADA	CRITICA
Fracción de acortamiento VI Seguimiento 5 años) Medido con: MEDIA												
1	ECC	Serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	68	66	-	MD ³ 0.41 más bajo (-1.07 a 0.26)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Fracción de acortamiento VI por sexo(mujeres) (Seguimiento 5 años) Medido con: MEDIA												
1	ECC	Serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	68	66	-	MD ⁴ 1.17 mas bajo (0.24 a 2.11)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Fracción de acortamiento VI por sexo (hombres) (Seguimiento 5 años) Medido con: MEDIA												
1	ECC	Serio	N/A	No seria	N/A	Ninguna	68	66	-	MD ⁵ 0.10 más bajo (-0.87 a 0.68)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

¹ El número de participantes fue pequeño, sin embargo se consideró que la muestra examinada tiene suficiente poder para evaluar este desenlace. Riesgo no claro de sesgo.

² P=0.99

³ MD:Diferencia media intervención vs control; p=0.22

⁴MD:Diferencia media intervención vs control; p=0.01

⁵MD:Diferencia media intervención vs control; p=0.81

El uso de dexrazoxane como cardioprotector en niños con LLA disminuye la aparición de neoplasias malignas secundarias?

Bibliografía: Barry 2008

Evaluación de la calidad							Resumen de Hallazgos					Calidad	Importancia
							N° de Pacientes		Efecto				
N° de estudios	Diseño	Limitaciones del diseño	Inconsistencia	Aplicabilidad	Imprecisión	Otras consideraciones	Doxorubicina mas dexrazoxane	Doxorubicina	Relativo (95% IC)	Absoluto			
Incidencia segundas neoplasias (seguimiento 6.2 años; medida: incidencia)													
1	ECC	No seria	N/A	No grave	N/A	Ninguna	0/105 (0%)	0/100 (0%)	-	- ¹	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
Recaída (seguimiento 6.2 años; medida: Tasa de recaída)													
1	ECC	No seria	N/A	No grave	N/A	Ninguna	19/105 (18.1%)	16/100 (16%)	RR 1 (0. to 2)	0 menos por 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	
Muerte pos remisión (seguimiento mediana 6.2 years)													
1	ECC	No seria	N/A	No grave	N/A	Ninguna	1/105 (0.95%)	2/100 (2%)	RR 0.48 (0.4 to 5.2)	10 menos de 1000	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE	

¹ No se presentó ningún caso de neoplasia secundaria durante el tiempo de la observación. Como desenlace secundario y tras un seguimiento medio de 6.2 años se evaluó la sobrevida libre de enfermedad que fue del 77% ±4% para aquellos asignados a doxorubicina sola y 76%±4% para aquellos aleatorizados a la adición con dexrazoxane; p=0.95

ANEXO 5. ALGORITMO DE MANEJO

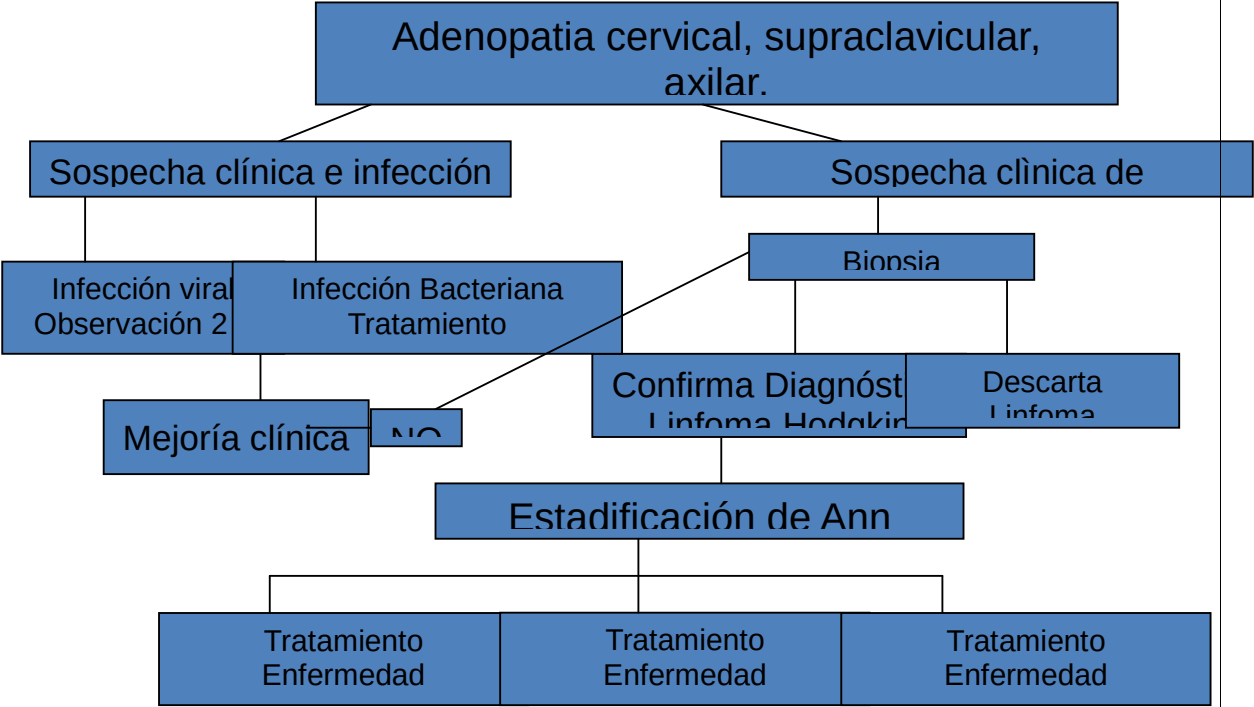


DIAGRAMA DE FLUJO PARA EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO

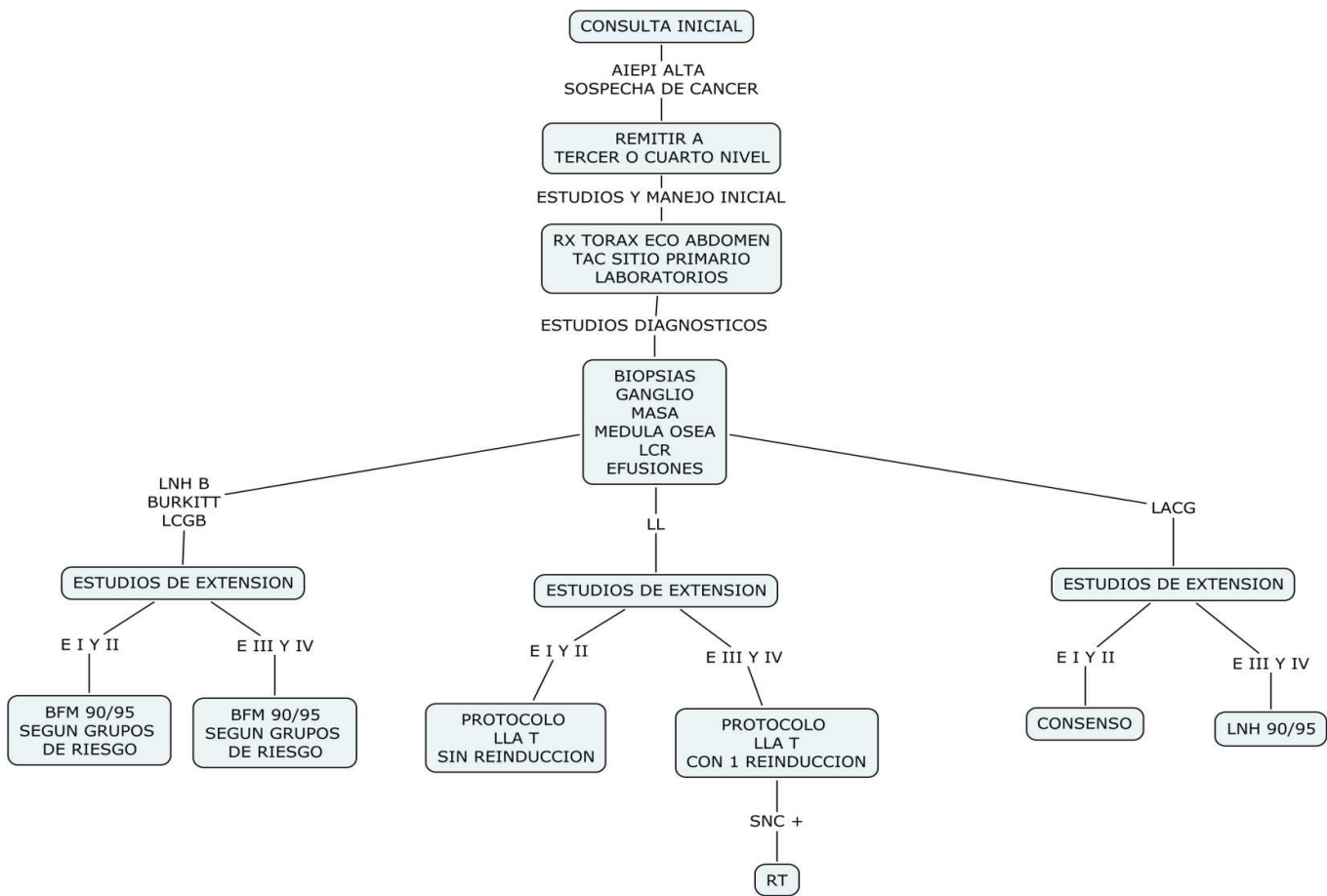
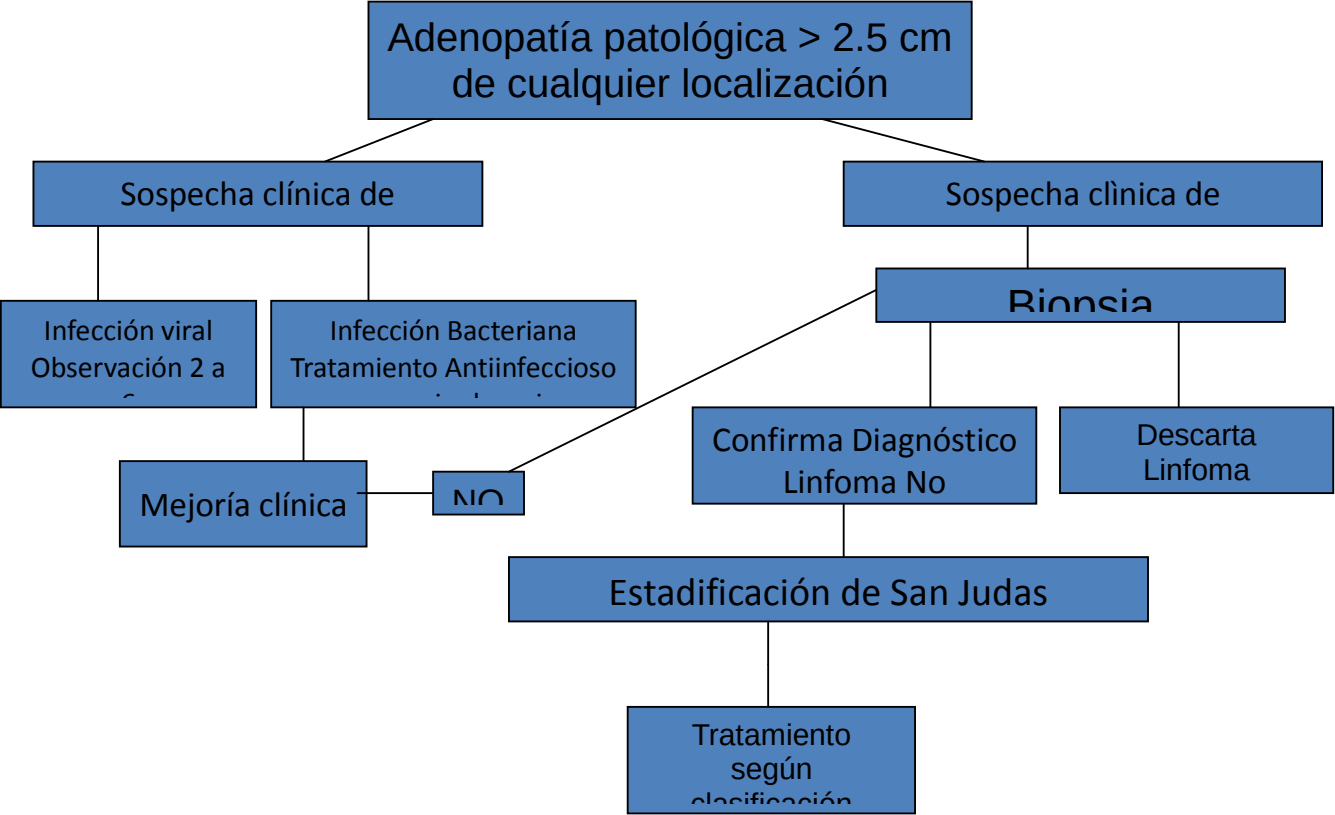
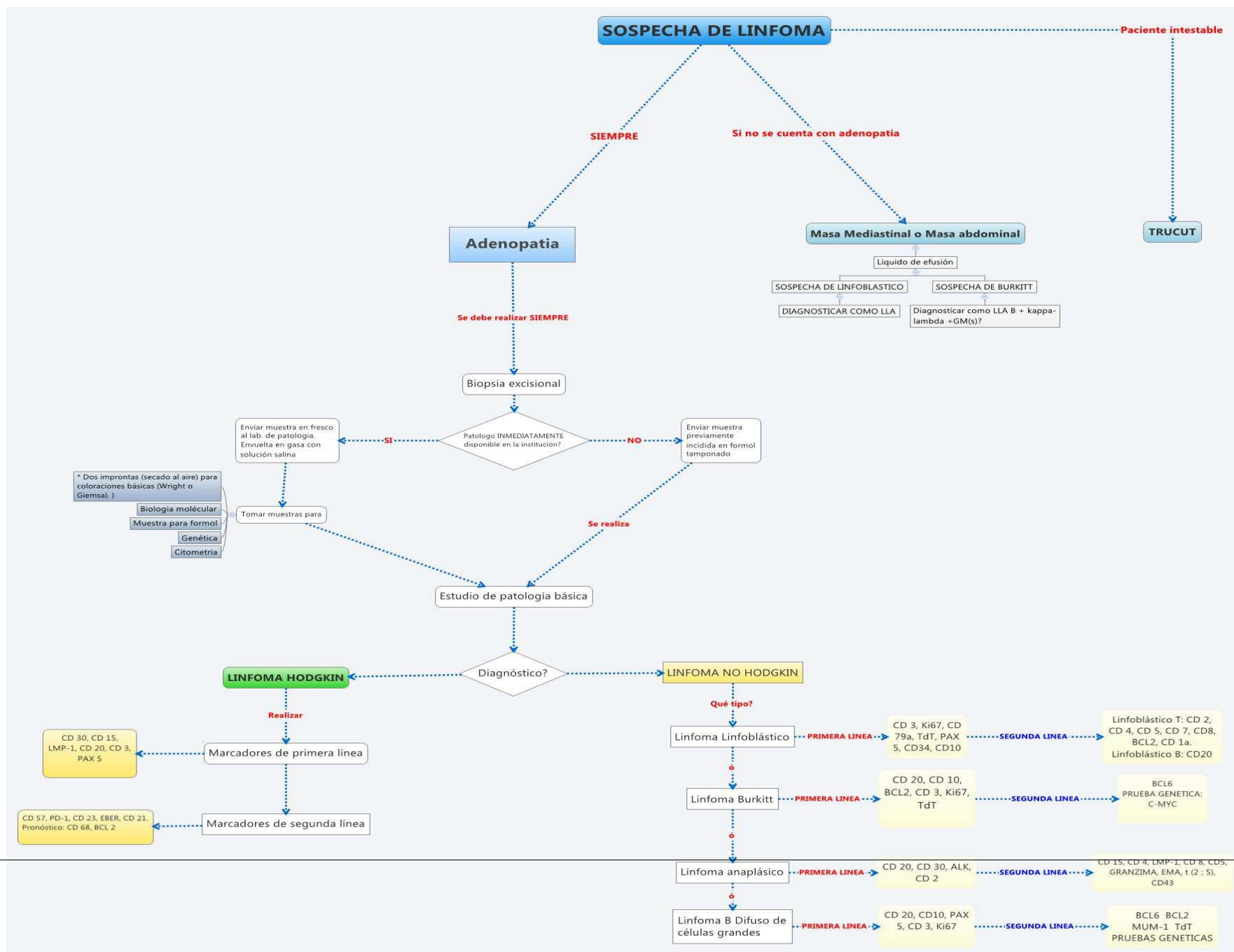


DIAGRAMA DE FLUJO PARA ADENOPATÍA EN LINFOMA NO HODGKIN





ANEXO 6. EVALUACION ECONOMICA

Contenido

1. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS DE UN CASO POSITIVO EN LA EVALUACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN	326
1.1. Revisión de la literatura económica	326
1.2. Diseño del modelo	326
1.3. Costos	327
1.4. Resultados del modelo del escenario base	328
1.5. Análisis de sensibilidad	328
1.6. Conclusiones	329
1.7. Referencias	329

1. COSTO EFECTIVIDAD DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS DE UN CASO POSITIVO EN LA EVALUACIÓN AL FINAL DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFOMA HODGKIN *

El objetivo del estudio fue estimar la costo-efectividad de dos tecnologías diagnósticas en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin (LH).

Las pruebas a comparar fueron el 18FDG-PET/CT con el CT seguido de 18FDG-PET/CT

Revisión de la literatura económica

Se realizó una revisión de literatura de evaluaciones económicas en las bases de datos sugeridas por la Guía Metodológica (1) la cual arrojó 47 títulos, se encontraron 14 títulos repetidos. Se revisaron 33 títulos potenciales de los cuales 3 fueron seleccionados para lectura de resumen. Finalmente, ninguno de los estudios cumplió con los criterios de inclusión, razón por la cual se desarrolló la evaluación económica de novo.

Diseño del modelo

Se construyó un árbol de decisión en Treeage® donde se comparó el uso de las siguientes alternativas:

- 18FDG-PET/CT
- CT seguido de 18FDG-PET/CT

En la simulación, a los pacientes se les practican imágenes con 18FDG-PET/CT o CT seguido de 18FDG-PET/CT. Cada una de las pruebas puede tener un resultado positivo o negativo y una tasa de verdaderos positivos y negativos según sus características operativas.

* Una versión amplia de esta evaluación económica se encuentra como Documento de Trabajo No. 43 disponible en: http://www.fce.unal.edu.co/publicaciones/index.php?option=com_content&view=category&id=42&Itemid= [mid](#). Otra versión está en proceso de revisión por pares en una revista científica.

Las características operativas de las pruebas fueron tomadas del estudio de Kleis, et al (2). Adicionalmente, para el cálculo de los límites mínimo y máximo empleados en el análisis de sensibilidad se utilizó la fórmula de la estimación del intervalo de confianza para una proporción, que se muestra a continuación:

$$\hat{p} - 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}} \leq p \leq \hat{p} + 1.96 * \sqrt{\frac{\hat{p} * (1 - \hat{p})}{n}}$$

La perspectiva fue la del Sistema de Salud incluyendo todos los costos directos y el resultado se midió en Años de Vida Ganados (AVG). El horizonte temporal fue la duración de las pruebas en el sitio de atención.

Costos

Todas las cifras monetarias se expresaron en pesos colombianos de 2010. La fuente de costos para los procedimientos fue el Manual de Tarifas ISS 2001 (3) con un incremento de 30%, cifra que en el análisis de sensibilidad tomó valores de 25% a 48% ⁸. El valor de la gamagrafía tumoral con 18FDG se tomó directamente del tarifario de la Fundación Santa Fé de Bogotá (4). Los límites inferior y superior son supuestos del modelo. Los costos y sus rangos para la sensibilización se encuentran en el cuadro 1.

Código CUPS	Evento generador de costo	Límite inferior	Caso base	Límite Superior	Fuente
879161	Tomografía axial computada de cuello (tejidos blandos) +	\$ 112,838	\$ 117,351	\$ 133,600	ISS 2001
879301	Tomografía axial	\$ 126,238	\$ 131,287	\$	ISS 2001

⁸ El incremento porcentual y los valores para el análisis de sensibilidad, fueron establecidos en un consenso no formal realizado por la Pontificia Universidad Javeriana con prestadores de servicios de salud.

	computada de tórax			149,465	
879410	Tomografía axial computada de abdomen superior	\$ 143,013	\$ 148,733	\$ 169,327	ISS 2001
879420	Tomografía axial computada de abdomen y pelvis (abdomen total)	\$ 166,088	\$ 172,731	\$ 196,648	ISS 2001
92130 2	Gamagrafía tumoral con 18FDG+	\$ 3,000,000	\$ 3,875,000 ⁹	\$ 4,000,000	Fundació n Santa Fé de Bogotá

Cuadro 1 Costos y rangos de costos usados en el modelo

Resultados del modelo del escenario base

Los resultados del modelo muestran que, si los falsos positivos tienen una esperanza de vida un 20% menor que los verdaderos positivos, el costo de un AVG adicional con 18FDG-PET/CT comparado con CT seguido de 18FDG-PET/CT en la evaluación al final del tratamiento en pacientes pediátricos con LH es de \$2,789,788. Esta razón de costo-efectividad incremental es menor al PIB per cápita para Colombia (\$12,047,418), con lo cual 18FDG-PET/CT sería costo-efectivo para Colombia para umbrales de 1, 2 y 3 veces el PIB per cápita bajo los supuestos anteriores.

Análisis de sensibilidad

La razón de costo efectividad incremental es afectada principalmente por el diferencial en AVG entre los casos verdaderamente positivos y falsos negativos, la prevalencia de la lesión residual, las características operativas de las pruebas y el costo de 18FDG-PET/CT. Se encontró

⁹ Este valor se tomó directamente del tarifario de la Fundación Santa Fé de Bogotá, Disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Manual_Tarifario_2011-2.pdf. Los límites inferior y superior se fijaron por los autores para sensibilizar los resultados del modelo

que el 18FDG-PET/CT es costo efectivo para diferenciales de la esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos superiores a un año.

El análisis de sensibilidad probabilístico, mostró que en el 89.46% de las estimaciones la prueba 18FDG-PET/CT es costo-efectiva para un umbral de un PIB per cápita. De otro lado, para un umbral de tres veces el PIB per cápita, la prueba resulta costo-efectiva en el 96.48% de los casos.

Conclusiones

Bajo los supuestos del modelo, y si el diferencial de esperanza de vida entre verdaderos positivos y falsos negativos es superior a un año, el uso de 18FDG-PET/CT es una estrategia costo-efectiva para Colombia en la evaluación al final del tratamiento de pacientes pediátricos con LH.

Referencias

- (1) Ministerio de la Protección Social, Colciencias, Centro de Estudios e Investigación en Salud de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Harvard. Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, Colombia 2010.
- (2) Kleis M, Daldrup-Link H. Diagnostic value of PET/CT for the staging and restaging of pediatric tumors. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Jan;36(1):23-36.
- (3) Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. Acuerdo 256 de 2001, Por el cual se aprueba el "Manual de tarifas" de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social "EPS-ISS". 2001 Dic. [Consultado enero 2012]. Disponible en: Similares <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
- (4) Fundación Santa Fe de Bogotá. Manual Tarifario 2011. Facturación de honorarios médicos. Disponible en: http://www.fsfb.org.co/sites/default/files/Manual_Tarifario_2011-2.pdf.

ANEXO 7. INCLUSIÓN DE PERSPECTIVA DE PACIENTES EN LA GUIA

El proceso de inclusión de perspectiva de pacientes se realizó en múltiples fases del desarrollo de la guía integrando las metodologías implementadas en cada fase así:

Tabla . Proceso de inclusión de perspectiva de pacientes en las GAI de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica	
Fase de desarrollo de la guía	Metodología y resultados obtenidos
Fase de definición de preguntas y desenlaces	Usando la metodología de mapeo conceptual se identificaron algunas preguntas genéricas y múltiples desenlaces para cada una de las guías que fueron sometidas a consenso por parte de los miembros del grupo desarrollador, quienes decidieron cuáles se incluirían definitivamente.
Fase de formulación de recomendaciones	En cada una de las mesas de trabajo de evaluación de recomendaciones participaron varios representantes de pacientes incluidos algunos cuidadores y pacientes sobrevivientes además de miembros de las fundaciones y asociaciones de pacientes. Adicionalmente se extrajeron, de los resultados del mapeo conceptual, los aspectos importantes para los pacientes que se consideraron relevantes a cada recomendación formulada. El grupo de asistentes tuvo la oportunidad de opinar sobre cada recomendación y poner en consenso modificaciones sugeridas a las mismas. También se definió el grado de recomendación de cada una de las recomendaciones de tratamiento después llevar a cabo un juicio de valor ponderado según consideraciones de evidencia, económicas y de preferencias de los pacientes.

El ejercicio de mapeo conceptual se desarrolló en un taller de dos sesiones que duraron en total 10 horas en las que participaron cuidadores de pacientes con Leucemias y Linfomas y pacientes sobrevivientes.

La técnica de mapeo conceptual es considerada como una técnica de conceptualización estructurada que permite identificar de manera ordenada ideas y construir conceptos que encierra una situación particular¹⁰. En un proceso de 4 fases se obtuvo en un plano bidimensional, la agrupación de conceptos que encierran la percepción, valores, preferencias y conocimientos que posee el grupo de participantes en el ejercicio (Figura 1). Durante el taller también se evaluó el grado de importancia relativa para cada una de los elementos conceptuales formulados por los participantes.

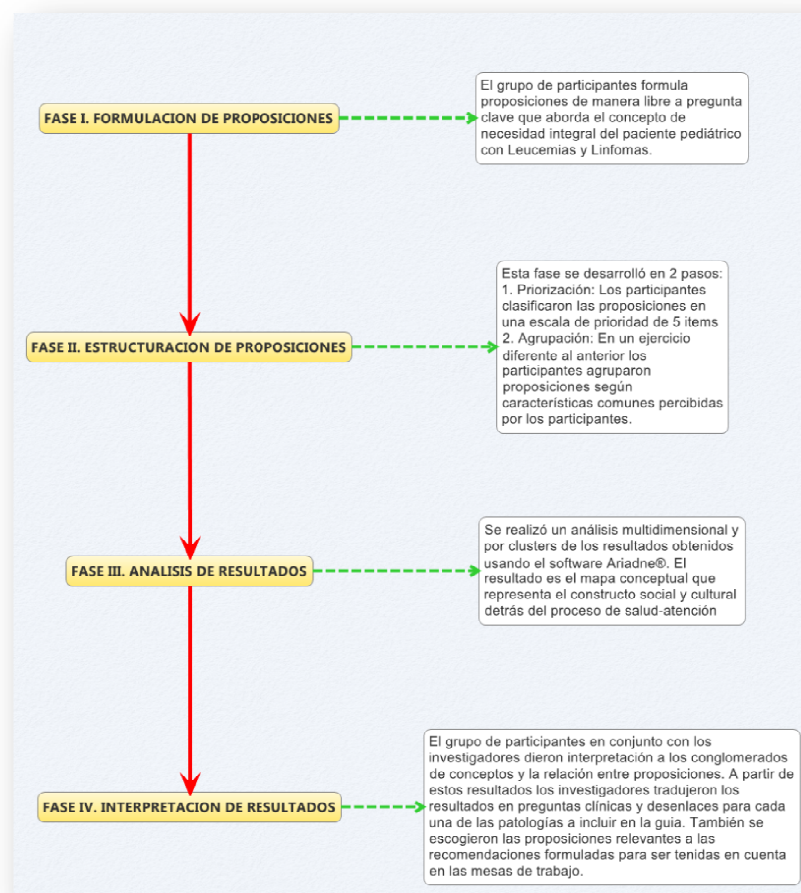


Figura 1. Desarrollo del mapeo conceptual. Metodología usada para la inclusión de perspectiva de pacientes en las GAI de Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica.

¹⁰ Trochim W, Kane M. Concept mapping: an introduction to structured conceptualization in health care. Int J Qual Health Care. England 2005. p. 187-91.

Cada conglomerado de proposiciones, para cada patología objeto de la guía, fue evaluado sobre la pertinencia en cada aspecto clínico de la guía. En términos generales el ejercicio de investigación permitió identificar valores y preferencias de cuidadores y pacientes que permitieran garantizar la mejor calidad de vida para el niño/niña afectados por Leucemias o Linfomas. Los aspectos mencionados se clasificaron en 4 dominios: El **dominio institucional**, referente en general a los aspectos de funcionamiento del sistema que afectan la calidad de vida del paciente, el **dominio personal** que incluye los aspectos individuales de la experiencia con la enfermedad en relación al proceso de atención, el **dominio relativo a la institución hospitalaria** que incluye todos los aspectos de la organización de la prestación de los servicios en el hospital y de la interacción con el personal de salud. El último **dominio corresponde a la vida familiar** y al impacto que tiene el proceso de atención sobre la relación de los miembros del grupo familiar del paciente.

Para la fase de formulación de recomendaciones, se revisaron nuevamente el mapa conceptual por guía, el listado de proposiciones y conglomerados con el fin de identificar aspectos relevantes a cada recomendación. Se observó que las consideraciones relevantes para los pacientes, no correspondían a cada recomendación en particular sino que se agrupaban por aspecto clínico, y no diferían entre las 4 sub-guías.

ASPECTOS RELACIONADOS AL DIAGNÓSTICO

- ☐ **Preocupa a los cuidadores la oportunidad con la que se realicen pruebas diagnósticas que permitan reconocer cambios en la enfermedad**

“Que el médico le haga exámenes rutinarios para detectar a tiempo la enfermedad”

- ☐ **Es relevante para los cuidadores que los profesionales de la salud estén atentos a los cambios en síntomas y signos del paciente así como de las necesidades del mismo**

“Que el personal del hospital/clínica esté atento a los cambios en la enfermedad del niño”

ASPECTOS RELACIONADOS AL TRATAMIENTO

- ☐ **Se debe garantizar el acceso a todos los servicios requeridos**

“Que en la ley se garantice toda la atención integral que requiere niño”

“Que las EPS no nieguen los procedimientos ni tratamientos para manejo de la enfermedad”

“Que los padres no tengan que hacer tantos trámites para el tratamiento de sus hijos”

- ☐ **El tratamiento debe ser provisto de manera oportuna**

“Brindar tratamientos oportuno”

“No faltar con las quimios”

- ❑ **Que se controlen los efectos adversos de los medicamentos.**

“Controlar fiebre y el dolor”

“Evitar complicaciones causadas por los medicamentos”

- ❑ **Es fundamental la capacidad técnica del personal que atiende al niño/niña.**

“Que el personal de salud este altamente calificado”

Para finalizar es necesario mencionar que dado el alcance de las guías y limitaciones en sus objetivos, elementos principalmente relacionados con el funcionamiento del sistema, de la institución hospitalaria, del soporte psicosocial y del impacto en la vida familiar, no fueron incluidos en la guía.

ANEXO 8. CONSENSO DE EXPERTOS GUIAS DE ATENCION INTEGRAL LEUCEMIAS Y LINFOMAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

INTRODUCCION

Para la selección de preguntas que debían ser llevadas a consenso de expertos se tuvieron en cuenta dos criterios:

1. En la revisión de literatura no se encontró evidencia suficiente que alcanzara los criterios de calidad previamente definidos para formular una recomendación útil
2. La evidencia encontrada es contradictoria respecto a los beneficios y riesgos de la intervención estudiada

Al finalizar la revisión de literatura y formulación de recomendaciones, 20 preguntas fueron seleccionadas para ser llevadas a consenso de expertos, de las cuales 4 correspondían específicamente al diagnóstico patológico.

Después de haber seleccionado las preguntas y considerado la revisión de la evidencia hecha por la guía metodológica(1), se seleccionó como metodología de consenso el método e-Delphi para abordar las 16 preguntas clínicas y el panel de expertos para abordar las preguntas de diagnóstico patológico

METODOLOGIA Y RESULTADOS DEL E-DELPHI

DEFINICION DEL DELPHI

El método Delphi es una *“técnica usada para recolectar la opinión individual de expertos y combinarlos en juicios que tienen una utilidad operacional para los tomadores de decisiones”*(2) a través de la formalización del proceso de interacción entre los participantes y la estandarización del proceso de análisis e interpretación de resultados.

En este caso, el desarrollo que la metodología se realizó a través de herramientas virtuales enviadas por correo electrónico a los expertos lo que en la literatura se conoce como la variación e-Delphi (3).

OBJETIVOS

El objetivo de la metodología fue establecer consenso de expertos sobre las indicaciones de las intervenciones incluidas en las preguntas clínicas sobre las que no se encontró evidencia o cuya evidencia era contradictoria.

METODOS

FASE DE PREPARACION

De las 16 preguntas clínicas, 3 correspondían a la sub-guía de Linfoma No Hodgkin, 5 a la guía de Leucemia Mieloide Aguda y 7 a la sub-guía Leucemia Linfóide Aguda. Se incluyó adicionalmente una pregunta genérica que se refería a las condiciones mínimas de los centros que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas.

Para cada pregunta se formuló un capítulo que incluía las indicaciones de la intervención o procedimiento en evaluación (Tabla1):

Tabla 1. Listado de capítulos derivados de preguntas clínicas sometidas a consenso.		
LINFOMA NO HODGKIN	LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA
Protocolo de tratamiento del LNH anaplásico de célula grande estados I y II	Adición de un segundo medicamento en fase de consolidación al esquema de dosis altas de Citarabina en pacientes con LMA "De Novo" con primera remisión completa	Indicaciones de antraciclinas en la inducción de pacientes con LLA de bajo riesgo
Indicación del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario para disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LNH	Cambio de antraciclina en el esquema de quimioterapia para la inducción en pacientes con LMA promielocítica.	Indicación de la quimioterapia intratecal triple o quimioterapia con metotrexato en pacientes con LLA de Bajo Riesgo
Periodicidad de la consulta y paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LNH	Uso de quimioterapia intratecal profiláctica en pacientes con LMA promielocítica	Indicación de la radioterapia holoencefálica (12Gys) profiláctica en pacientes con alto riesgo de compromiso del sistema nervioso central
	Paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento en pacientes con LMA y periodicidad del seguimiento	Indicaciones del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos como tratamiento complementario para

		disminuir las complicaciones asociadas a infección en pacientes pediátricos con LLA
		Clasificación de riesgo bajo. Inclusión de edad y nivel de Leucocitos
		Indicación de la biopsia de médula ósea
		Indicación de la citología convencional y la citometría de flujo+citología convencional en la evaluación inicial de pacientes con LLA para la determinación del compromiso al sistema nervioso central.
		Periodicidad de la consulta y paraclínicos para el seguimiento de fin de tratamiento
Condiciones mínimas de las instituciones que atienden a niños/niñas y adolescentes con Leucemias y Linfomas en la edad pediátrica		

Los participantes fueron seleccionados aleatoriamente del listado de participantes del XI Congreso de la asociación colombiana de hematología y oncología pediátricas en el cuál, se extendió la invitación a participar y se realizó la introducción a la metodología con el objetivo de garantizar una adecuado diligenciamiento de los formularios. El único criterio que se consideró para seleccionar los expertos es que fueran oncólogos pediatras u onco-hematólogos pediatras con experiencia en Colombia.

Se realizó la invitación a un total de 35 participantes y se obtuvo una tasa de respuesta del 57% en tres semanas, después de tres correos de seguimiento y dos controles telefónicos.

INSTRUMENTOS

Los instrumentos fueron desarrollados en conjunto con los expertos miembros del grupo desarrollador de cada sub-guía. Dado que el método Delphi es flexible en la manera en que se

diseñan los cuestionarios y en que se define consenso, el formato que se siguió adaptó las recomendaciones del “RAND Appropriateness method” (4) y seguía el objetivo de determinar de manera precisa las indicaciones clínicas de la intervención diagnóstica o terapéutica a evaluar, lo que se considera más útil en el contexto de las guías de práctica clínica para la formulación de recomendaciones. En consecuencia, para cada intervención se definieron los escenarios clínicos potenciales y se solicitó a los expertos calificar el nivel con que consideraban apropiada o inapropiada la intervención en una escala Likert de 9 ítems. Para la evaluación de las condiciones de las instituciones que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, se modificaron las categorías de calificación y se evaluó el nivel de acuerdo o desacuerdo de los expertos con las condiciones propuestas. Cada formulario tenía espacios para hacer comentarios a cada indicación.

FASE DE DESARROLLO

En la fase de desarrollo se decidió realizar máximo tres rondas de votación por los participantes hasta alcanzar consenso sobre el nivel con que se consideraba apropiada o inapropiada la intervención. La definición de apropiada o inapropiada y los criterios de consenso se explicarán en detalle en la sección de análisis de resultados.

Cada uno de los formularios fue enviado a los expertos seleccionados vía correo electrónico como archivo adjunto y en conjunto con un resumen de la evidencia disponible para las preguntas en las que había disponibilidad de la misma.

PRIMERA RONDA

El proceso Delphi solamente requirió una ronda puesto que para todas las indicaciones se alcanzó consenso en la totalidad de las mismas. Adicionalmente los patrones de votación y los comentarios soportaban los puntajes obtenidos.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo de la información socio demográfica y profesional de los participantes. La definición de **Apropiado** se incluyó en los formularios y correspondía a la utilizada en otros estudios de evaluación de la indicación de intervenciones tanto diagnósticas como terapéuticas(4-6):

Para **pruebas diagnósticas**, se consideró apropiada dicha prueba para cada indicación si “la información adicional provista sumada al juicio clínico, supera en un margen lo suficientemente amplio las consecuencias negativas esperadas, como para considerar al procedimiento un estándar aceptable y razonable”.

Para **intervenciones terapéuticas** se consideraba apropiado si “los beneficios esperados en la salud exceden, por un margen lo suficientemente amplio, las consecuencias negativas esperadas; como para recomendar el procedimiento”.

Estos criterios se evaluaron en una escala de Likert continua que se interpretaba de la siguiente manera:

1-3 = La intervención se considera **INAPROPIADA**, quiere decir que los riesgos o las consecuencias negativas esperadas eran superiores a las consecuencias positivas o benéficas para el pacientes.

4-6 = La indicación de la intervención es **INCIERTA**, lo que quiere decir que los beneficios y consecuencias negativas tienen el mismo peso en la indicación o escenario sugerido

7-9 = La indicación de la intervención es **APROPIADA** según las definiciones mencionadas

Para establecer la opinión del grupo, se calculó la mediana de las votaciones.

DEFINICION DE CONSENSO

Para la definición de consenso se uso del ***Rango Interpercentil Ajustado por Asimetría*** (IPRAS por su sigla en inglés) y se comparó con el ***rango interpercentil 30-70***, según lo recomendado por la metodología usada para definir las indicaciones(4). Se considera que hay consenso cuando el IPRAS es menor al rango interpercentil 30-70. Esta medida tiene en cuenta el nivel de dispersión de las votaciones y corrige los errores encontrados en la definición clásica de consenso, para una distribución asimétrica de la calificación de un grupo de participantes de cualquier tamaño y para una escala de 9 ítems. La discusión completa del cálculo se puede encontrar en los manuales metodológicos de la RAND (4).

RESULTADOS

LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

PARTICIPANTES

Las características de los participantes se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Características de los participantes en el consenso e-Delphi de Leucemia Linfoide Aguda	
Variable	% n = 11
Edad Media (Rango)	47.5 años (31-76)

Género	
Femenino	73
Masculino	27
Especialización	
Oncohematología	78
Oncología	18
Otras	10
Tiempo promedio de experiencia (Rango)	16 años (5-50)
Ciudad de origen	
Bogotá	45
Otras ciudades	55
Institución de ejercicio	
IV Nivel	72
III Nivel	36

El tiempo promedio de experiencia fue de 16 años con un rango de 5 a 50años, la mayoría de expertos tenían el título de onco-hematólogos y un experto tenía el título de radioterapia oncológica pero ejercía en el área clínica. El 56% de los participantes ejercía en Bogotá, el resto en las ciudades de Cúcuta, Manizales, Cali y Neiva. Solamente un participante trabajaba en una institución pública, el resto en instituciones privadas.

RECOMENDACIONES

Las recomendaciones obtenidas por consenso de expertos fueron incluidas con comentarios dentro del cuerpo de la guía.

