



Gobierno de
México

Salud

Secretaría de Salud

PRONAM

Linfoma de Hodgkin en niñas, niños y
adolescentes

Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM)

Linfoma de Hodgkin en niñas, niños y adolescentes

Glosario de Abreviaturas

18F-FDG: Fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18.

ABVD: Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina.

ABVE-PC: Doxorrubicina, Bleomicina, Vincristina, Etopósido – Prednisona, Ciclofosfamida.

BH: Biometría hemática.

CD: Clúster de diferenciación.

COPDAC: Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Dacarbazina.

COPP: Ciclofosfamida, Vincristina, Procarbazina, Prednisona.

DHL: Deshidrogenasa láctica.

Gy: Gray.

IMC: Índice de masa corporal.

IV: Vía intravenosa.

LH: Linfoma de Hodgkin.

OEPA: Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorrubicina.

OEPA-COPDAC: Vincristina, Etopósido, Prednisona, Doxorrubicina - Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Dacarbazina.

PCR: Proteína C reactiva.

PERFIL TORCH: Perfil serológico para toxoplasma, rubéola, citomegalovirus, herpes y otros.

PET-CT: Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada.

PET-CT con FDG: Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computarizada con Fluorodesoxiglucosa marcada con flúor-18.

RX: Radiografía.

SIR: Razón de incidencia estandarizada.

TSH: Hormona estimulante de la tiroides.

T4 libre: Tiroxina libre.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

VO: Vía oral.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

Protocolo Nacional de Atención Médica (PRONAM)

Linfoma de Hodgkin

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) representa el 6% de los cánceres en la infancia. Se observa una mayor incidencia en adolescentes de 15 a 19 años, con 33.3 casos por millón al año. Las tasas en niños de 10 a 14 años, de 5 a 9 años y de 0 a 4 años, son respectivamente 3, 10 y 20 veces menores que las de los adolescentes¹.

Epidemiología

En México, el Linfoma de Hodgkin es el segundo tipo más frecuente de cáncer en la población pediátrica, solo por detrás de las leucemias. Su incidencia es de 4.5 casos por cada 100 000 habitantes, y los linfomas en general constituyen el 15% de todos los cánceres infantiles en el país.

Factores de Riesgo

Los antecedentes familiares de Linfoma de Hodgkin (LH) en hermanos o padres se han relacionado con un riesgo 3.3 veces mayor en comparación con la población general.² Se ha observado que los gemelos monocigóticos (mismo sexo) presentan un riesgo significativamente superior de desarrollar LH, con una razón de incidencia estandarizada (SIR) de 57 veces (intervalo de confianza del 95%: 21 a 125 veces).³ El riesgo de desarrollar LH es ligeramente mayor en individuos con ciertas condiciones de inmunosupresión (por ejemplo, pacientes trasplantados que reciben inmunosupresores), en personas con trastornos de inmunodeficiencia congénita (como el síndrome de ataxia telangiectasia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Chediak Higashi y síndrome de Wiskott Aldrich), y también con determinados trastornos autoinmunitarios (artritis reumatoide, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren y lupus eritematoso sistémico). Asimismo, los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar linfoma de Hodgkin. Los pacientes con LH a menudo presentan niveles elevados del virus de Epstein-Barr (VEB), lo cual sugiere que en algunos casos, una infección por VEB precede la aparición de este tipo de linfoma.⁴

¹ Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2020

² Crump C, Sundquist K, Sieh W, et al.: Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. Am J Epidemiol 176 (12): 1147-58, 2012

³ Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al.: Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. Blood 126 (17): 1990-5, 2015

⁴ Welch JJG, Schwartz CL, Higman M, et al.: Epstein-Barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. Blood Adv 1 (11): 681-684, 2017

Diagnóstico

La evaluación inicial de un paciente con linfoma de Hodgkin comprende los siguientes elementos:

1. Antecedentes de síntomas sistémicos:

Aproximadamente el 25% de los pacientes presenta síntomas constitucionales inespecíficos, tales como fatiga, anorexia, pérdida de peso, prurito, diaforesis nocturna y fiebre. Estos se atribuyen a la liberación de citocinas por parte de las células de Reed-Sternberg. Existen tres síntomas constitucionales específicos, conocidos como "síntomas B", que se han correlacionado con el pronóstico de la enfermedad y se emplean para la asignación de riesgo, estos incluyen: fiebre inexplicable (temperatura oral superior a 38°C), pérdida de peso sin causa aparente (igual o superior al 10% del peso corporal en un período de 6 meses) y diaforesis nocturna.^{5,6}

2. Examen físico:

Cerca del 80% de los pacientes presentan adenopatías indoloras, localizadas con mayor frecuencia en las regiones supraclavicular o cervical. Aproximadamente el 75% de los adolescentes afectados desarrollan afectación mediastinal, la cual puede manifestarse como síndrome mediastinal y/o síndrome de vena cava superior.^{5,6}

3. Pruebas de laboratorio:

Los estudios de laboratorio recomendados incluyen: biometría hemática (pueden observarse leucocitosis neutrofílica, linfopenia, eosinofilia, monocitosis y anemia), velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR), pruebas de función hepática con determinación de albúmina, así como niveles de deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina. También se sugiere realizar un perfil de inmunoglobulinas y un panel viral que incluya toxoplasma, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr.^{5,6}

4. Estudios de imagen:

- Ultrasonido: Permite evaluar áreas anatómicas sospechosas, identificando el incremento en el tamaño ganglionar, la pérdida del hilio graso, la alteración de la

⁵ Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol 32 (27): 3059-68, 2014

⁶ Flerlage JE, Kelly KM, Beishuizen A, et al.: Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYHL): Methodology statement. Pediatr Blood Cancer 64 (7): , 2017

arquitectura ganglionar y el aumento de la vascularidad, hallazgos que sugieren altamente un proceso neoplásico.

- Radiografía de tórax: Permite identificar la presencia de ensanchamiento mediastinal, un hallazgo frecuente en casos con compromiso ganglionar torácico.
- Tomografía: Para definir el compromiso ganglionar. Los criterios incluyen: ^{5,6}
 - Agrupamiento o desplazamiento ganglionar adyacente si el eje longitudinal es mayor a 2 cm, sin considerar el eje transversal.
 - Ganglios linfáticos anormales.

5. Estudios funcionales:

El procedimiento de imagen funcional recomendado para la estadificación inicial es la tomografía por emisión de positrones con 18 F-FDG, que debe realizarse desde la base del cráneo hasta la mitad del muslo.

El PET-CT interino permite una evaluación temprana de la respuesta terapéutica para descartar la progresión de la enfermedad, aprovechando que los cambios metabólicos preceden a los anatómicos.

El PET-CT realizado al final del tratamiento sirve para valorar la remisión y tiene mayor precisión que la tomografía convencional.

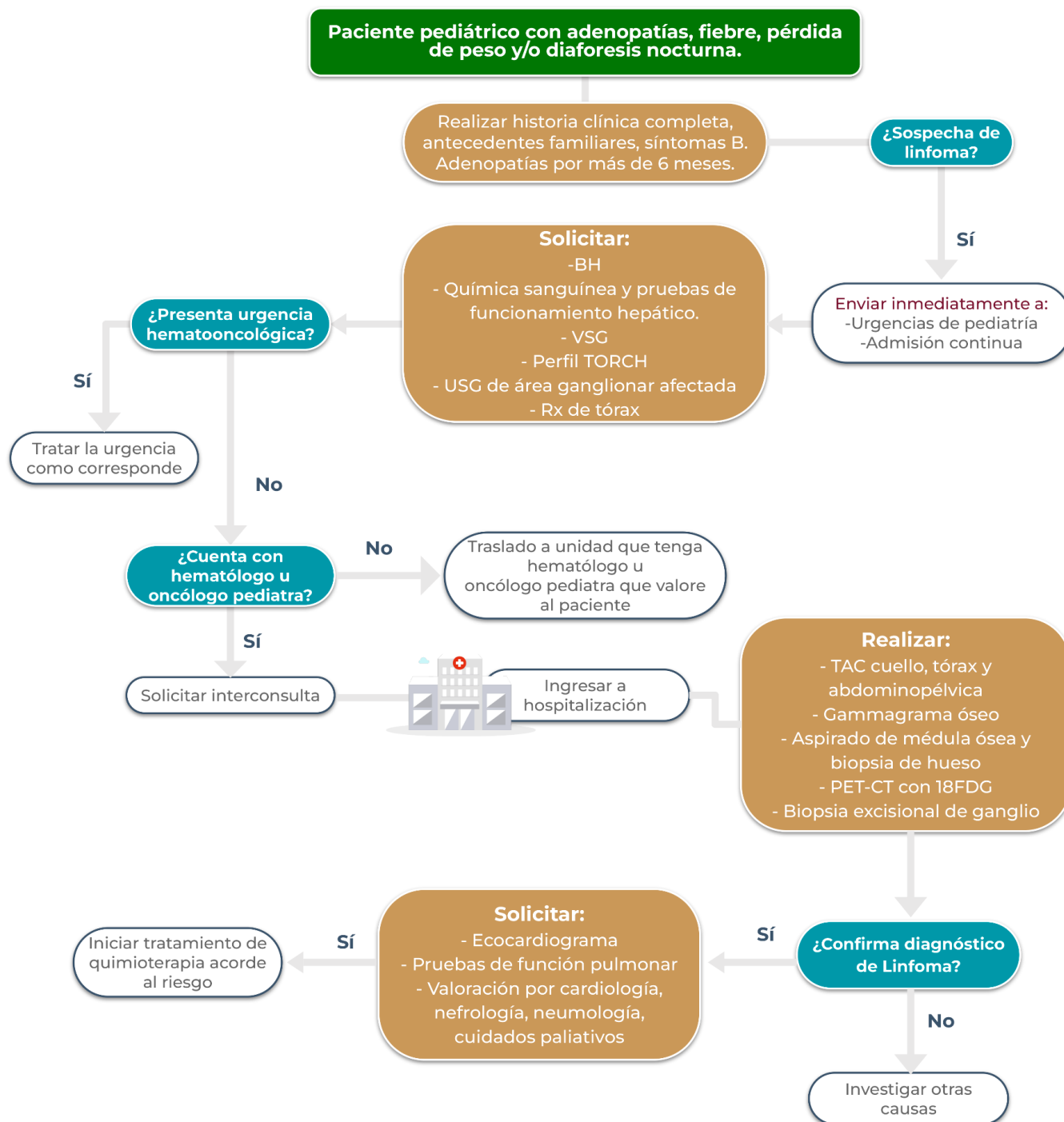
Confirmación Diagnóstica del Linfoma de Hodgkin

El diagnóstico de Linfoma de Hodgkin debe establecerse mediante la biopsia excisional de uno o más ganglios linfáticos periféricos. La prueba citológica por aspiración no se recomienda debido a la falta de tejido estromal, el número reducido de células en la muestra y la dificultad para clasificar los subtipos histológicos.

Patología:

El inmunofenotipo para el diagnóstico de LH clásico se caracteriza por la expresión habitual de CD15+, CD30+, PAX5+ y es negativo para CD3-, CD20-, CD45- y CD79a-. Por otro lado, el inmunofenotipo para el Linfoma de Hodgkin de predominio linfocitario nodular presenta expresión de CD20+, CD45+, CD79a+, BCL6+, PAX5+, y es negativo para CD3-, CD15- y CD30-.

Algoritmo 1. Sospecha y diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en población pediátrica.



Elaboración propia, basado en: Stephen M. Ansell; Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management; Am J Hematol. 2020;95:978-989.

Estadificación

Clasificación de Lugano:⁷

Estadio I: Compromiso de un solo sitio linfático, es decir, una sola región ganglionar.
IE: Compromiso de un solo sitio extra linfático sin compromiso ganglionar.

Estadio II: Compromiso de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.

IIE: Diseminación extra linfática adyacente desde un sitio ganglionar con compromiso de otras regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma.

Estadio III: Compromiso de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma.

Estadio IV: Incluye cualquier compromiso de la médula ósea, el hígado o los pulmones.

Designaciones aplicables a cualquier estadio:

A: Sin síntomas.

B: Fiebre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$), diaforesis nocturna, pérdida de peso sin causa aparente de más de 10% en 6 meses.

E: Compromiso de un sitio extra ganglionar adyacente o proximal al sitio ganglionar conocido.

S: Compromiso del bazo.

X: Enfermedad ganglionar mayor a 10 cm o enfermedad mediastinal mayor de 1/3 del diámetro anteroposterior.

Después de la evaluación para el diagnóstico y la estadificación, los pacientes se clasifican en grupos de riesgo con el fin de planificar el tratamiento. La clasificación de riesgo según el Children's Oncology Group es la siguiente⁸:

- Bajo riesgo: Estadios IA y IIA
- Riesgo intermedio: Estadio IA con enfermedad extraganglionar (E) o voluminosa (X), IB, IIA con enfermedad extraganglionar (E) o voluminosa (X), IIB, IIIA y IV A
- Alto riesgo: Estadio IIIB y IVB

⁷ Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017

⁸ Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al.: Pediatric Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 33 (27): 2975-85, 2015

Tratamiento:

La estrategia de tratamiento para los pacientes con Linfoma de Hodgkin, se personaliza de acuerdo con el riesgo individual y la respuesta demostrada. Esta adaptación se basa en diversos factores de la enfermedad, incluyendo el estadio, la cantidad de regiones ganglionares comprometidas, el volumen tumoral, la presencia de síntomas B y la respuesta observada tras el inicio de la quimioterapia.

Quimioterapia:

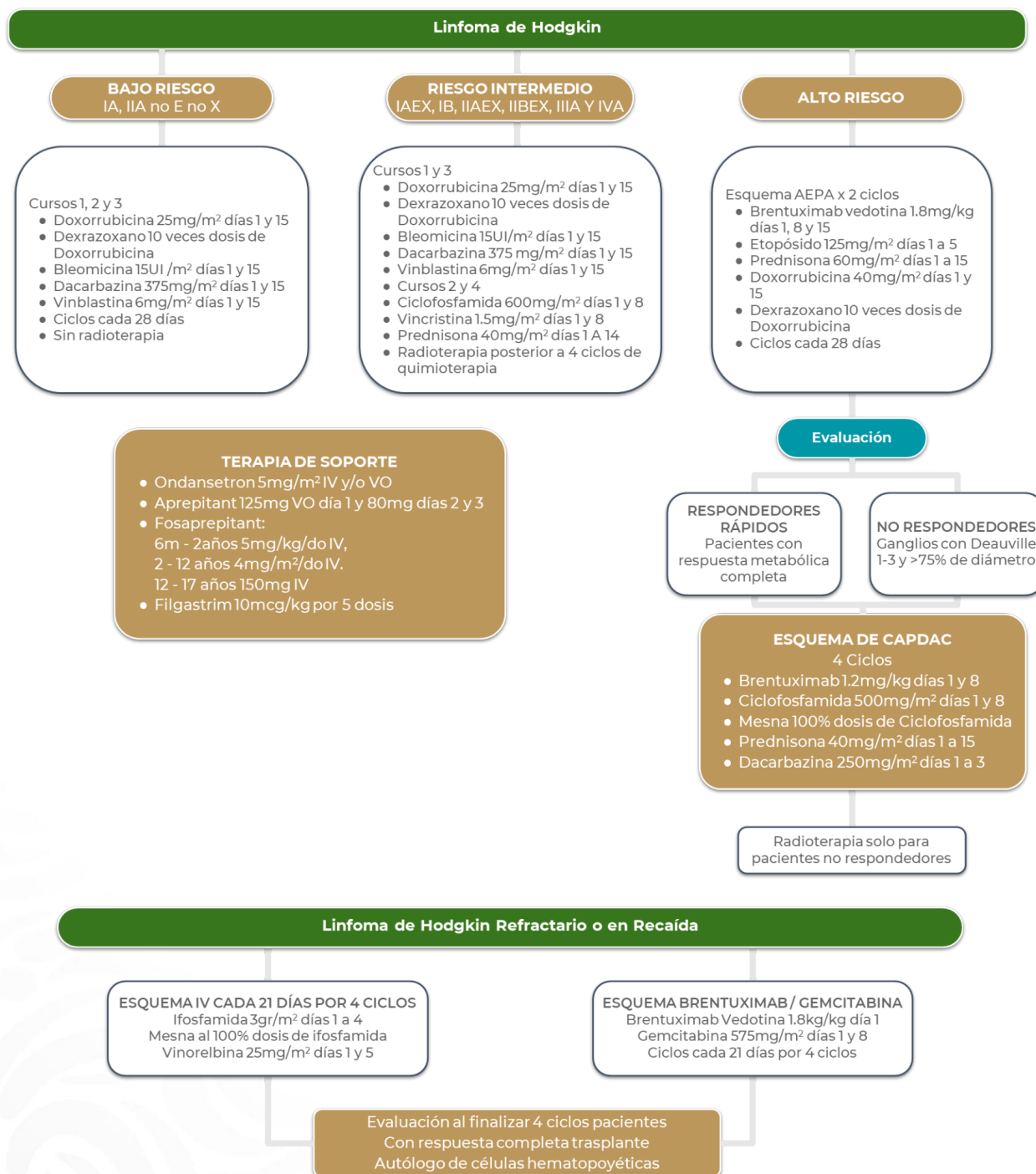
Para el tratamiento del Linfoma de Hodgkin, los regímenes más utilizados incluyen COPP (Ciclofosfamida, Vincristina, Prednisona, Procarbazina) y ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina). En algunos esquemas de tratamiento pediátrico, se ha incorporado el etopósido como una alternativa eficaz a los agentes alquilantes, con el fin de reducir la toxicidad gonadal y potenciar la actividad antineoplásica.

Otros esquemas comúnmente empleados son el régimen ABVE-PC en Norteamérica y los esquemas OEPA-COPDAC en Europa. Adicionalmente, se han añadido anticuerpos monoclonales como Nivolumab, Pembrolizumab y Brentuximab a los esquemas convencionales, buscando disminuir la toxicidad e incrementar las tasas de supervivencia global.

Radioterapia:

La radiación se emplea como complemento de la quimioterapia multifarmacológica con el fin de reducir el riesgo de recaída. Se dirige a las áreas afectadas que no muestran una respuesta terapéutica suficiente, ya sea en evaluaciones tempranas (intermedias) o al concluir el tratamiento, buscando así prevenir la toxicidad asociada a un eventual tratamiento de segunda línea.

Algoritmo 2. Tratamiento para Linfoma de Hodgkin



Elaboración propia, basado en: Manuel Eugenio Narro-Flores, José Luis Castañeda-Narváez et al; Atención del niño con adenopatía cervical en consulta externa; Acta Pediatr Mex. 2020 mayo-junio;41(3):148-151.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes de linfoma de Hodgkin debe incluir lo siguiente:

Consultas Médicas:

- Consulta mensual con oncólogo pediatra en el primer año de vigilancia.
- Consulta bimestral en el segundo año de vigilancia.
- Consulta cuatrimestral en el tercer año de vigilancia.
- Consulta semestral durante el cuarto año de vigilancia.
- Consulta anual a partir del quinto año de vigilancia.

Laboratorios:

- Biometría hemática, pruebas de función hepática y química sanguínea en cada visita médica.
- Perfil metabólico cada 6 meses.

Estudios de imagen:

- Tomografía de cuello, tórax y abdomino-pélvica cada 4 meses, durante el primer año y posteriormente cada 6 meses en el segundo y tercer año.
- PET-CT con FDG cada 6 meses, durante los primeros 3 años (en caso de disponer de PET-CT, las tomografías no serían necesarias).

Los sobrevivientes de linfoma de Hodgkin diagnosticado en la edad pediátrica están en riesgo de desarrollar múltiples efectos tardíos asociados a la radioterapia, la quimioterapia específica y la estadificación quirúrgica. Por lo tanto, es fundamental implementar un plan de seguimiento estructurado para su detección temprana, como el que se describe a continuación.

Segundas neoplasias:

Cáncer de mama:

- Autoexamen: se recomienda de forma anual hasta los 25 años y posteriormente cada 6 meses.
- Mamografía y resonancia magnética: realizar a partir de los 8 años post-radioterapia, o a partir de los 25 años con una frecuencia anual.

Cáncer de tiroides:

- Ultrasonido tiroideo: anual para pacientes que hayan recibido radioterapia en el cuello con una dosis superior a 10 Gy.

Cáncer colorrectal:

- Colonoscopia: cada 5 años, iniciando a los 30 años de edad o 5 años después de haber recibido radioterapia.

Cardiotoxicidad:

- Ecocardiograma: fracción de acortamiento, strain global (Deformación longitudinal global), fracción de eyección.
- Realizar cada 5 años en pacientes con dosis acumulada de antracíclicos inferior a 250 mg/m².
- Realizar cada 2 años en pacientes con dosis acumulada de antracíclicos superior a 250 mg/m².
- Realizar anualmente en pacientes que recibieron quimioterapia más radioterapia.

Toxicidad pulmonar:

- Evaluación inicial: al ingresar al programa de supervivientes y según valoración clínica (considerando el antecedente de uso de Bleomicina y/o radioterapia).
- Radiografía de tórax y espirometría. Repetir en caso de resultados anormales o presencia de clínica de disfunción pulmonar.

Tiroides:

- Seguimiento: anual para pacientes que recibieron radioterapia en cuello con dosis superior a 10 Gy.
- Ultrasonido tiroideo y perfil tiroideo (TSH y T4 libre).

Fertilidad:

- Niños: análisis de semen (con posibilidad de criopreservación, si aplica), evaluación física de la pubertad, determinación de niveles séricos de Hormona Luteinizante,

Foliculoestimulante y Testosterona a los 14 años o ante la presencia de retraso puberal.

- Niñas: evaluación de la reserva gonadal mediante ultrasonido con conteo de folículos antrales, determinación de niveles séricos de Hormona Luteinizante, Foliculoestimulante y Estradiol a los 13 años o ante la presencia de retraso puberal.

Síndrome metabólico:

- Tensión arterial e Índice de Masa Corporal (IMC): Evaluación anual.
- Glucosa, insulina y perfil de lípidos: realizar cada 2 años en pacientes con sobrepeso u obesidad; en pacientes con peso normal, se recomienda cada 5 años.

Cognición:

- Evaluación neuropsicológica previa al tratamiento y posteriormente de forma anual.

BIBLIOGRAFÍA:

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al.: SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2017. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2020.

Crump C, Sundquist K, Sieh W, et al.: Perinatal and family risk factors for Hodgkin lymphoma in childhood through young adulthood. *Am J Epidemiol* 176 (12): 1147-58, 2012
Kharazmi E, Fallah M, Pukkala E, et al.: Risk of familial classical Hodgkin lymphoma by relationship, histology, age, and sex: a joint study from five Nordic countries. *Blood* 126 (17): 1990-5, 2015.

Welch JG, Schwartz CL, Higman M, et al.: Epstein-Barr virus DNA in serum as an early prognostic marker in children and adolescents with Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 1 (11): 681-684, 2017.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al.: Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 32 (27): 3059-68, 2014.

Flerlage JE, Kelly KM, Beishuizen A, et al.: Staging Evaluation and Response Criteria Harmonization (SEARCH) for Childhood, Adolescent and Young Adult Hodgkin Lymphoma (CAYAHL): Methodology statement. *Pediatr Blood Cancer* 64 (7): , 2017

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer; 2017.

Mauz-Körholz C, Metzger ML, Kelly KM, et al.: Pediatric Hodgkin Lymphoma. *J Clin Oncol* 33 (27): 2975-85, 2015.

Daw S, Hasenclever D, Mascarin M, et al.: Risk and Response Adapted Treatment Guidelines for Managing First Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma in Children and Young People. Recommendations from the EuroNet Pediatric Hodgkin Lymphoma Group. *Hemasphere* 4 (1): e329, 2020.

Metzger ML, Link MP, Billett AL, et al.: Excellent Outcome for Pediatric Patients With High-Risk Hodgkin Lymphoma Treated With Brentuximab Vedotin and Risk-Adapted Residual Node Radiation. *J Clin Oncol* 39 (20): 2276-2283, 2021.

Hodgson DC, Dieckmann K, Terezakis S, et al.: Implementation of contemporary radiation therapy planning concepts for pediatric Hodgkin lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Pract Radiat Oncol* 5 (2): 85-92, 2015 Mar-Apr.

Kevin C. Oeffinger, MD; Kayla L. Stratton, et al.: Impact of Risk-Adapted Therapy for Pediatric Hodgkin Lymphoma on Risk of Long-Term Morbidity: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Clin Oncol 39:2266-2275.

Abhenil Mittal, Sainath Bhethanabhotla, et al.: Late effects in pediatric Hodgkin lymphoma survivors after uniform treatment with ABVD with or without radiotherapy. Pediatr Blood Cancer. 2021.

Silvia Rivas-Vera, Ana Florencia Ramírez-Ibarguen.: Linfoma de Hodgkin: carga de la enfermedad en México. Construcción de una medida *proxy* con datos administrativos del Sistema Nacional de Salud. Gac. mex. oncol. vol.18 no 4.

GRUPO DE EXPERTOS

Dra. Ana María Niembro Zúñiga. Instituto Nacional de Pediatría. (Coordinadora).

Dr. Eduardo Jorge Baños Rodríguez. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (Coordinador).

Dra. Daniela Olvera Caraza. Hospital del Niño Poblano.

Dra. Diana Magnolia Reyes Morales. Centro Estatal de Cancerología “Dr. Miguel Dorantes Mesa”. Xalapa Veracruz.

Dra. Farina Esther Arreguin González. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Dra Gloria Evelynne García Silverio. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. Guadalupe García Vega. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Maité Echavarría Valenzuela. Hospital Pediátrico de Sinaloa.

Dra. María de los Ángeles Ruiz Piña. Hospital de Especialidades Pediátricas. Chiapas.

Dra. María Fernanda Fernández Bautista. Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. María Fernanda Hidalgo Martínez. Hospital Infantil de México, “Federico Gómez”.

Dra. Nuri Alexandra Ortiz Jiménez. Centro Médico Naval.

Dr. Félix Gaytán Morales. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia.

Dr. Omar Augusto Tello Terán. Hospital del Niño Morelense.

COMITÉ EJECUTIVO PRONAM

Dr. David Kershenobich Stalnikowitz.

Secretario de Salud.

Dra. Patricia Clark Peralta.

Secretaria del Consejo de Salubridad General.

Dra. Alva Alejandra Santos Carrillo.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Raúl Rivera Moscoso.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. José Ricardo Correa Rotter.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Dr. Francisco Ayala Ayala.

Servicios Públicos de Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social para el Bienestar.

Dra. Alma Vergara López.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.