

Linfoma no Hodgkin en niños. Experiencia y actualización de una institución

Non-Hodgkin lymphoma in children:
experience and update of an institution

Catueño S, Gutiérrez F, Wittmund L, Soria M,
Moran L, Ferraro C, Gutiérrez M, Aversa L

Unidad de Hematología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. CABA.

samanta_85@hotmail.com

Fecha recepción: 11/7/2018
Fecha aprobación: 18/07/2018



PEDIATRÍA
ARTÍCULO
ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 22 n° 2: 206-210
Mayo - Agosto 2018

Palabras claves: linfoma no Hodgkin,
enfermedad diseminada mínima,
PET.

Keywords: non Hodgkin lymphoma,
minimal disseminated disease,
PET.

Resumen

El linfoma no Hodgkin pediátrico es la tercera causa de cáncer infantil. Presentamos la experiencia de nuestra institución entre enero de 2000 y mayo de 2013. Ingresaron 67 pacientes que cumplieron el Protocolo 1LNHP 2000 GATLA. La media de seguimiento fue de 69 m (r: 0.33 m-160.4 m), se utilizó la clasificación anatomopatológica de la OMS y para su estadificación la clasificación de Murphy. La media de edad fue de 139 m (r: 5 m-211 m), con predominio del sexo masculino (59.7%). Se utilizó el valor de LDH al diagnóstico con una media de 1497 UI/L. La distribución según la histología fue: linfoma de Burkitt (LB): 47.8%, linfoma difuso B de grandes células (LDBGC): 20.9%, linfoma linfoblástico (LL): 13.4%, linfoma anaplásico de grandes células (LAGC) 11.9% y otros 4.5%.

Los diferentes estadios según la clasificación de Murphy fueron: I (3.1%), II (24.6%), III (60%), IV (10.8%) y IVZ (1.5%). La frecuencia de los diferentes grupos de riesgo: 1 (1.5%), 2 (26.2%), 3 (69.2%)

y 4 (3.1%). En LGCB fueron más frecuentes los riesgos 1-2 (p: 0.015) y estadios I-II (p: 0.023). En LL los riesgos 3-4 (p: 0.0128) y estadios III-IV (p: 0.05) fueron más prevalentes. Al analizar la localización: abdominal 27%, cervical 10.4%, M.O. 10.4%, mediastinal 10.4%, ósea 10.4%, cutáneo 10.4%, pulmón 7.5%, SNC 4.5% y hepática 3%. El LB se asoció significativamente con localización abdominal y cervical (p: <0.01), LDBGC con cervical (p: 0.043), LL con mediastinal (p: <0.01) y LAGC con pulmonar (p: <0.01).

En cuanto a la SLE global, esta fue de 83% a los 12 meses, 79% a los 24 meses y 77.9% a los 36 meses. Nueve pacientes presentaron recaída de la enfermedad (14.8%), 3 temprana y 6 tardías. La supervivencia global a los 12 meses fue de 89%, a los 24 meses de 82% y a los 36 meses de 79.1%. Las tasas de SLE y SG se correlacionaron con las reportadas en la bibliografía.

Actualmente existen nuevas estrategias para la estadificación y pronóstico de los LNHN en niños.

Abstract

Pediatric non Hodgkin lymphoma is the third cause of pediatric cancer. We present the experience in our institution between January 2000 and May 2013, with 67 patients who completed 1LNHP 2000 GATLA Trial. The mean follow up was 69 m (r: 0.33 m-160.4 m), using anatomopathological WHO classification and St Jude (Murphy) estadification criteria.

Our patients mean age was 139 m (r: 5 m-211 m), with male predominance (59.7%). We evaluated the level of LDH at diagnosis with a mean of 1497 IU/L. The distribution according to histology was: BL 47.8%, DLCBL 20.9 %, LL 13.4 %, ALCL 11.9 % and others 4.5 %.

The distribution according to Murphy's stadification was: I (3.1%), II (24.6%), III (60%), IV (10.8%) and IVZ (1.5%). The risk estadification as follows: 1 (1.5%), 2 (26.2%), 3 (69.2%), 4 (3.1%).

In DLCBL we observed a predominance of risks 1-2 (p: 0.015) and stages I-II (p: 0.023). In LL the

most prevalent risks were 3-4 (p: 0.0128) and stages III-IV (p: 0.05). The more frequent locations were: abdominal 27%, cervical 10.4%, BM: 10.4%, mediastinal 10.4%, bone 10.4%, skin 10.4%, lung 7.5%, CNS 4.5% and liver 3%. BL had a significant correlation with abdominal and cervical location (p: <0.01), DCBL with cervical location (p: 0.043), LL with mediastinal location (p: <0.01) and ALCL with lung location (p: <0.01).

The global complete remission (CR) rate was: 91%. The event free survival (EFS) was 83 % at 12 months, 79% at 24 months and 77.9% at 36 months. Nine patients relapsed (14.8%), 3 early relapses and 6 late relapses. Overall survival rates were 89% at 12 months, 82% at 24 months and 79.1% at 36 months. EFS and OS were similar to the reported in the literature.

Currently there are new criteria available for stadification and prognosis of NHL.

Los linfomas constituyen la tercera causa de cáncer pediátrico en la Argentina. Según lo reportado por el Registro Onco Hematológico Argentino (ROHA), representan un 11.7% de todos los casos de cáncer infantil en la República Argentina entre los años 2000 y 2016.

Un 60% corresponde a linfomas no Hodgkin (LNH) y los diferentes subtipos son el linfoma Burkitt (LB) y linfoma difuso B de grandes células (LDBGC) 60%, linfoma linfoblástico (LL) 30% y linfoma anaplásico a grandes células (LAGC) 10%. La supervivencia libre de eventos global (SLE) reportada en la bibliografía internacional es de 90% en linfomas B maduros y de 75% en LL.

Con el objetivo de comparar los resultados internacionales con la población en nuestra institución, realizamos un estudio observacional a fin de evaluar variables clínicas, SLE, SG y tasa de recaída en pacientes y comparar estos datos con los reportados en la literatura.

En el período comprendido entre enero de 2000 y mayo de 2013 ingresaron 67 pacientes que cumplieron el Protocolo 1LNHP 2000 GATLA. La media de seguimiento fue de 69 m (r: 0.33 m-160.4 m), utilizando la clasificación anatomopatológica OMS y el método de estadificación del St. Jude (Murphy).

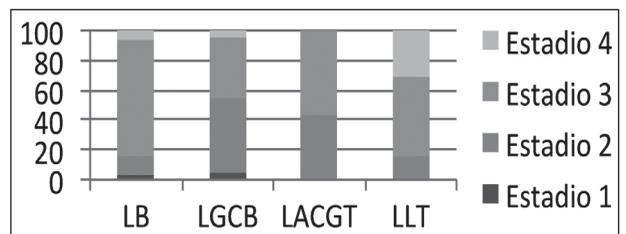


Figura. 1. Distribución de estadios según subtipo histológico

La media de edad de nuestros pacientes fue de 139 m (r: 5 m-211 m), con predominio del sexo masculino (59.7%). Como variables a analizar se utilizó el valor de LDH al diagnóstico con una media de 1497 UI/L. La distribución según la histología fue la siguiente: LB: 47.8%, LDBGC: 20.9%, LL: 13.4%, LAGC 11.9% y otros 4.5%.

En la figura 1 se muestra distribución de los diferentes estadios según la clasificación de Murphy: I (3.1%), II (24.6%), III (60%), IV (10.8%) y IVZ (1.5%), con los siguientes estadios de riesgo: 1 (1.5%), 2 (26.2%), 3 (69.2%) y 4 (3.1%). En LDBGC fueron más frecuentes los riesgos 1-2 (p: 0.015) y estadios I-II (p: 0.023). En LL los riesgos 3-4 (p: 0.0128) y estadios III-IV (p: 0.05) fueron más prevalentes. Al analizar la localización, la más frecuente fue la abdominal con 27% de incidencia, seguida

por el compromiso cervical 10.4%, M.O. 10.4%, mediastinal 10.4%, ósea 10.4%, cutáneo 10.4%, pulmón 7.5%, SNC 4.5% y hepática 3%. LB se asoció significativamente con localización abdominal y cervical (p: <0.01), LDBGC con cervical (p: 0.043),

LL con mediastinal (p: <0.01) y LAGC con pulmonar (p: <0.01).

En la **Tabla 1** se detallan las características epidemiológicas en la población evaluada en nuestra institución.

Tabla 1

| | L. Burkitt | LDBGC | LAGC | L. linfoblástico |
|---------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Edad <10 años | 23p (71.9%) p 0.11 | 11p (45.8%) p 0.75 | 3p (33.3%) p 0.073 | 14p (73.7%) p 0.19 |
| Edad > 10 años | 9p (28.1%) p 0.11 | 13p (54.2%) p 0.75 | 6p (66.7%) p 0.073 | 5p (26.3%) p 0.19 |
| Femenino | 12p (37.5%) p 0.95 | 9p (37.5%) p 0.95 | 5p (55.6%) p 0.25 | 5p (26.3%) p 0.23 |
| Masculino | 20p (62.5%) p 0.95 | 15p (62.5%) p 0.95 | 4p (44.4%) p 0.25 | 14p (73.7%) p 0.23 |
| Localización cervical | 6p (18.8%) p 0.059 | 11p (45.8%) p 0.066 | 5p (55.6%) p 0.093 | 4p (21.1%) p 0.28 |
| Localización mediastinal | 1p (3.1%) p 0.008 | 5p (20.8%) p 0.58 | 1p (11.1%) p 0.6 | 8p (42.1%) p 0.01 |
| Localización abdominal | 26p (81.3%) p 0.0001 | 7p (29.2%) p 0.12 | 2p (22.2%) p 0.19 | 1p (5.3%) p 0.0001 |
| Localización ósea | 1p (3.1%) p 0.062 | 3p (12.5%) p 0.85 | 2p (22.2%) p 0.28 | 3p (15.8%) p 0.5 |
| Médula ósea | 2p (6.3%) p 0.33 | 1p (4.2%) p 0.24 | 0p (0%) p 0.28 | 6p (31.6%) p 0.001 |
| SNC | 1p (3.1%) p 0.9 | 0p (0%) p 0.27 | 0p (0%) p 0.54 | 1p (5.3%) p 0.62 |
| LDH inicial <500 | 8p (26.7%) p 0.017 | 12p (57.1%) p 0.12 | 2p (40%) p 0.8 | 8p (50%) p 0.53 |
| LDH inicial 500-1000 | 8p (26.7%) p 0.78 | 5p (23.8%) p 0.58 | 3p (60%) p 0.1 | 5p (31.3%) p 0.7 |
| LDH inicial >1000 | 14p (46.7%) p 0.004 | 4p (19%) p 0.26 | 0p (0%) p 0.1 | 3p (18.8%) p 0.33 |
| Estadio 1 | 1p (3.1%) p 0.69 | 1p (4.2%) p 0.47 | 0p (0%) p 0.62 | 0p (0%) p 0.44 |
| Estadio 2 | 4p (12.5%) p 0.025 | 12p (50%) p 0.002 | 4p (44.4%) p 0.19 | 3p (15.8%) p 0.23 |
| Estadio 3 | 25p (78.1%) p 0.008 | 10p (41.7%) p 0.034 | 5p (55.6%) p 0.78 | 10p (52.6%) p 0.47 |
| Estadio 4 | 2p (6.3%) p 0.24 | 1p (4.2%) p 0.18 | 0p (0%) p 0.25 | 6p (31.6%) p 0.002 |

La tasa de RC global fue: 91%. En cuanto a la SLE global, esta fue de 83% a los 12 meses, 79% a los 24 meses y 77.9% a los 36 meses. Nueve pacientes presentaron recaída de la enfermedad (14.8%), 3 tem-

prana y 6 tardías. La sobrevida global a los 12 meses fue de 89%, a los 24 meses de 82% y a los 36 meses de 79.1% (**Figura 2**). Las tasas de SLE y SG se correlacionaron con las reportadas en la bibliografía.

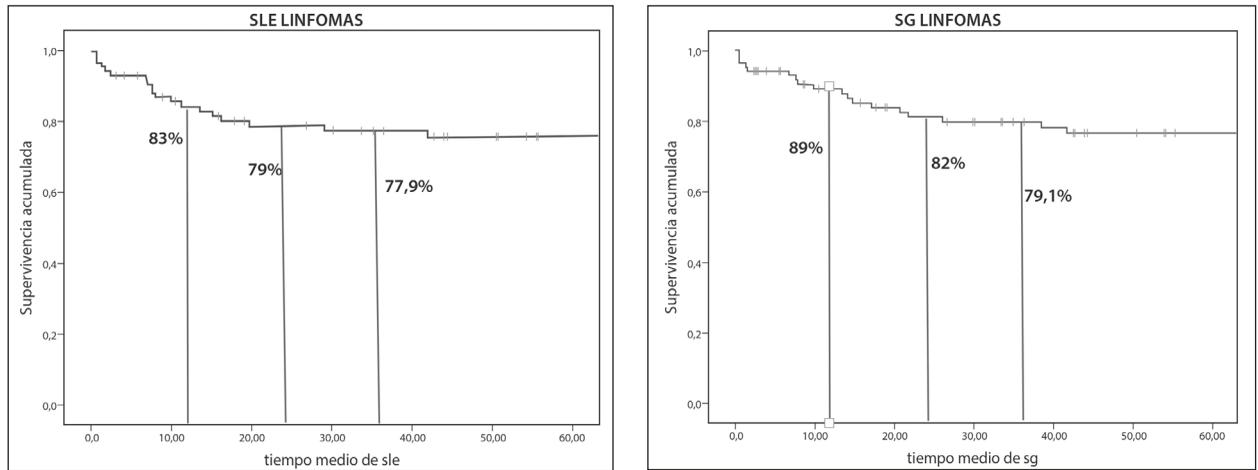


Figura 2. Sobrevida libre de eventos y sobrevida global en la población evaluada en nuestra institución

En los últimos años se ha observado una mejoría notable en el pronóstico de esta patología, tanto en estadios localizados como avanzados^(2, 4).

Uno de los motivos es la existencia de nuevos métodos para la estadificación y pronóstico de los LNH, incorporando nuevas técnicas diagnósticas como ser la detección de enfermedad diseminada mínima (MDD)^(2, 6) y la incorporación de métodos de diagnóstico por imágenes como la tomografía por emisión de positrones (PET).

La MDD es una evaluación molecular específica de la extensión de la enfermedad en sangre periférica y/o médula ósea, donde se integran las características macroscópicas, microscópicas y moleculares⁽⁶⁾. Durante los últimos años diferentes estudios han demostrado que la MDD y la enfermedad mínima residual (MRD) podrían ser una poderosa herramienta para la estratificación de pacientes en diferentes grupos pronósticos y para monitoreo de la respuesta al tratamiento⁽⁷⁾. El análisis de reordenamientos de inmunoglobulina H se ha utilizado para detectar MDD en la gran mayoría de pacientes con NHL de células B (BL y LDBGC), con una sensibilidad en el rango de 0,01% a 0,001%⁽²⁾. Además, el análisis de la expresión génica puede aplicarse al cuidado del paciente al especificar la definición de cada subtipo de la enfermedad en casos de superposición en la morfología, Inmunofenotipo y genética. El gen de fusión ALK de la translocación cromosómica t(2;5)(p23;q35) correspondiente al rearrreglo NPM

ALK, se encuentra en más del 90% de los casos pediátricos de linfoma anaplásico de células grandes y puede usarse como un marcador de enfermedad molecular, detectable por PCR o inmunohistoquímica para la sobreexpresión de la proteína ALK^(1, 2, 4, 6, 8). Otra de las nuevas tecnologías es la tomografía por emisión de positrones que permite una mejor diferenciación entre la captación fisiológica y tumoral y una localización más precisa de la enfermedad⁽⁵⁾. Las células tumorales que hipercaptan FDG (fluorodesoxiglucosa, análogo de la glucosa), debido al aumento de la actividad del transportador de glucosa y la glucólisis, son detectables mediante imágenes PET. El aumento de la absorción de FDG se observa en > 97% de las formas agresivas de NHL de alto grado que típicamente se encuentran en la población pediátrica y en 80% a 90% de formas más indolentes, como linfoma folicular y linfoma extranodal de células B de zona marginal de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT)⁽²⁾.

Si bien el uso del PET inicialmente fue más utilizado en patologías como el linfoma de Hodgkin, se han realizado estudios a fin de evaluar su aplicación en linfoma no Hodgkin. En el estudio retrospectivo realizado en el St. Jude Children's Research Hospital⁽³⁾, se evaluaron 18 pacientes con linfoma B maduro y LACG, con una media de edad de 15.7 años, los cuales presentaban TC y PET al diagnóstico. Con sospecha de enfermedad residual por imágenes en 15 de ellos al momento de la evaluación, se rea-

lizó PET con biopsia posterior a fin de detectar enfermedad residual. De aquellos pacientes con PET positivo (n: 8, definido por los criterios de London) sólo dos presentaron enfermedad residual detectada en la biopsia, mientras que los 9 pacientes con PET negativo tuvieron biopsias negativas. Esto implica una elevada sensibilidad y valor predictivo negativo con este método, aunque con baja especificidad.

En general, la mayoría de los estudios realizados demuestran que un PET negativo es un indicador confiable de remisión completa^(9,10), con una alta tasa de falsos positivos secundarios debido a infecciones, inflamación, fibrosis o necrosis.

Se requerirá mejorar la descripción de la evaluación de la respuesta de la enfermedad a través de avances o nuevas herramientas diagnósticas. La aparición de nuevos estudios moleculares para caracterizar los linfomas pediátricos será de utilidad para desarrollar terapias diana más efectivas⁽²⁾.

Se destaca el rol fundamental de una evaluación multidisciplinaria integrando la evaluación clínica, imágenes y molecular a fin de lograr una estadificación óptima y un mejor seguimiento de estos pacientes.

En el grupo de pacientes tratados en nuestra institución con el Protocolo ILNHP 2000 GATLA observamos que la SLE, SG y tasa de recaídas se correlacionaron con las reportadas en la bibliografía internacional. Se plantea el desafío de integrar las nuevas técnicas descriptas previamente a fin de evaluar su impacto en el tratamiento y pronóstico en esta patología.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. John T, Sandlund R, Guillerman P, Sherrie L, Perkins et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol.* 33:2106-2111 2015.
2. Angelo Rosolen, Sherrie L, Perkins C, Pinkerton R et al: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol.* 33:2112-2118 2015.
3. Deepa Bhojwani, Mary Beth McCarville, John K. Choi et al. The role of FDG-PET/CT in the evaluation of residual disease in paediatric non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2015 March; 168(6): 845-853.
4. Véronique Minard-Colin, Laurence Brugières, Alfred Reiter et al. Non-Hodgkin Lymphoma in Children and Adolescents: Progress through Effective Collaboration, Current Knowledge, and Challenges Ahead. *J Clin Oncol.* 2015;33:2963-2974.
5. Sally F. Barrington, N. George Mikhaeel, Lale Kostakoglu et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.* 2014;32:3048-3058.
6. Bruce Shiramizu, Lara Mussolin, Wilhelm Woessmann, Wolfram Klappe. Paediatric non-Hodgkin lymphoma - perspectives in translational biology. *Br J Haematol.* 2016 May; 173(4): 617-624.
7. Sandlund, J.T. Non-Hodgkin lymphoma in children. *Curr Hematol Malig Rep.* 2015;10: 237.
8. Rodney R. Miles, Rikin K. Shah, J. Kimble Frazer. Molecular genetics of childhood, adolescent and young adult non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol.* 2016 May; 173(4): 582-596.
9. Amthauer H, Furth C, Denecke T, Hundsdoerfer P, Voelker T, Seeger K, Stover B, Henze G. FDGPET in 10 children with non-Hodgkin's lymphoma: initial experience in staging and follow-up. *Klin Padiatr.* 2005; 217:327-333.
10. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, Frey KA, Shulkin BL. Comparison of (18)F Fluorodeoxyglucose PET with Ga-67 scintigraphy and conventional imaging modalities in pediatric lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48:699-707.