



11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
"SIGLO XXI "  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

TRABAJO QUE PRESENTA EL:  
DR. MARIO A. PÉREZ MARTÍNEZ  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ONCOLOGÍA MÉDICA

TÍTULO:

ESTUDIO PILOTO : TRATAMIENTO DEL LINFOMA FOLICULAR  
EN ETAPA AVANZADA, COPP COMPARADO CON COPP  
ALTERNO CON INTERFERÓN ALFA 2B

ASESOR DE TESIS:  
DRA. NATIVIDAD NERI MUÑOZ

2000



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



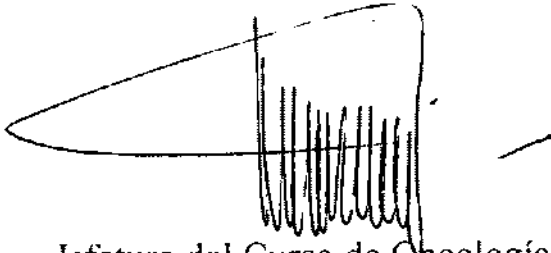
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jefatura de Enseñanza e Investigación  
Dr. Serafin Delgado Gallardo



Jefatura del Curso de Oncología Médica  
Dr. Víctor Manuel Lira Puerto



Asesor de Tesis:  
Dra. Natividad Neri Muñoz



## Indice

<b>INTRODUCCIÓN:</b>	<b>2</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODO:</b>	<b>6</b>
<b>RESULTADOS.</b>	<b>8</b>
<b>CONCLUSIONES:</b>	<b>10</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>12</b>
Tabla 1: CRITERIOS DE INGRESO	13
Tabla 2: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO	14
Tabla 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	15
Tabla 4: RESPUESTAS CLÍNICAS:	16
Tabla 5: TOXICIDAD:	16
Tabla 6: SEGUIMIENTO	17
<b>GRÁFICAS:</b>	<b>18</b>
GRAFICA 1: SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD	18
GRAFICA 2: SOBREVIDA TOTAL	19
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b>	<b>20</b>

## Introducción:

Los linfomas foliculares son neoplasias del tejido linfoide que representan entre el 30 y el 40% del total de linfomas y su incidencia se ha visto incrementada en los últimos años en forma más rápida, aproximadamente en un 4% por año desde 1950,(1) y la mortalidad también se ha incrementado de la misma manera.

Hasta el momento actual se desconoce el agente causal de ésta enfermedad, se han asociado diversos factores de riesgo en ésta neoplasia, tales como las alteraciones genéticas, y de éstas la más frecuente es la traslocación t(14,18)(q32,q21) que se encuentra presente hasta en un 85% de los pacientes con linfoma folicular (LF), algunos otros han mencionado factores ambientales , inmunodeficiencias ya sea congénitas o adquiridas e incluso virus, tal es el caso del Epstein Barr, HTLV-1 entre otros (2).

La clasificación de los linfomas ha sido modificada en varias ocasiones en éste siglo, lo cual ha causado confusión y frustración para los clínicos, Gall y Mallory (3) propusieron la primera clasificación que se utilizó para linfomas, sin embargo, ésta no fue útil para los clínicos.

En 1950 Rappaport y colaboradores (4) reconocieron la importancia de la duplicación celular y subdividieron a los linfomas de acuerdo a las características clínicas más relevantes. En los años 70 se presenta una nueva clasificación de acuerdo a la derivación de células B o T denominada clasificación de Kiel (5) que fue utilizada principalmente en Europa. En 1982 El grupo de trabajo Working Formulation (WF) propuso una nueva terminología para clínicos y patólogos que se utilizó más en Norteamérica(6).

Entre los años 1980 y 1990 el conocimiento del sistema inmunológico ha mejorado, y con el desarrollo del inmunofenotipo, la biología molecular y la citogenética, ha sido posible comprender mejor la biología de los linfomas y ha permitido una mejor clasificación de ésta enfermedad. La clasificación actual de los linfomas es la propuesta por la Organización Mundial de la Salud (WHO) que se adapta de la clasificación R.E.A.L. (Revised European-American Lymphoma publicada en 1994 (7) por el Grupo de estudio Internacional de linfoma. La clasificación REAL está basada en las características morfológicas, el inmunofenotipo, y además las características clínicas del paciente lo cual ha permitido establecer algunas entidades clínico-patológicas que permiten al clínico proponer una mejor conducta terapéutica para el paciente. El linfoma folicular se encuentra definido como entidad clínico-patológica con características específicas (8).

El LF representa el segundo lugar en frecuencia del total de linfomas. Estos linfomas están clasificados como folicular de células pequeñas hendidas, folicular mixto en la WF y como LF grado 1 y 2 en la WHO (9).

El riesgo de presentar ésta neoplasia se incrementa con la edad y la mayoría de los pacientes con linfoma folicular (70 al 80%) en la población estudiada presentaron una enfermedad con estadio avanzado de acuerdo a los criterios de Ann Arbor (10), con enfermedad diseminada y enfermedad voluminosa con afección nodal y extranodal, esto porque se trata de una enfermedad indolente con bajo índice de duplicación que hace que el paciente no manifieste gran malestar al inicio de la enfermedad y ésta progrese, esto agregado a problemas socio-culturales de nuestra población mexicana, hace que los pacientes

acudan con estadios avanzados que condicione el inicio del tratamiento con quimioterapia (QT), solo un 10 a 20% de los pacientes con linfoma folicular se encuentran en un estadio temprano de la enfermedad que permite el tratamiento con radioterapia en forma inicial (11).

Sin embargo, a pesar del estadio avanzado de la enfermedad, en el linfoma folicular, a diferencia del resto de linfomas, el paciente conserva, en la mayoría de los casos un estado funcional adecuado, tienen una sobrevida mas prolongada, sin embargo, la sobrevida total a 5 años es del 72% aproximadamente en aquellos pacientes con índice pronóstico internacional alto (10).

En realidad no existe un tratamiento estandarizado para el linfoma folicular, y tomando en cuenta que hasta el momento no existe la posibilidad de curación para éstos pacientes, se han propuesto múltiples estrategias de tratamiento que van desde la observación de la enfermedad, principalmente en aquellos pacientes asintomáticos aunque tengan enfermedad diseminada, hasta esquemas de quimioterapia combinada con o sin radioterapia, pero siempre orientados a mantener o mejorar la calidad de vida del paciente, dichas posibilidades van desde el empleo de monodroga con agentes alquilantes, esteroides, antimetabolitos, alcaloides de la vinca, hasta combinaciones de varios fármacos de quimioterapia que incluyen antracíclicos como el CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) y más recientemente se ha utilizado anticuerpos monoclonales y moduladores biológicos, sin embargo, ninguno de todos los esquemas mencionados hasta el momento han logrado incrementar la sobrevida total del paciente, de tal suerte que esto lleva a probar diferentes esquemas de tratamiento que deben ser bien evaluados para no añadir toxicidad, altos costos y morbilidad que condicionen detrimento de la calidad de vida y expectativa de sobrevida de los pacientes con linfoma folicular (12, 13, 14, 15).

La actividad del interferón alfa ha sido bien documentada en varias enfermedades linfoproliferativas, y es bien sabido el efecto antilinfoproliferativo del IFN y aunque el mecanismo de acción no esté muy bien definido, se ha especulado que puede inducir antígenos de expresión en la célula tumoral, estimular monocitos, a las células T y a las natural killer, así como inhibir el efecto de angiogénesis de las células neoplásicas (15, 16).

Estudios in vitro han demostrado que el IFN alfa tiene efecto sinérgico con otras drogas como la ciclofosfamida, alcaloides de la vinca y antracíclicos, en base a lo anterior, se decidió explorar el tratamiento con quimioterapia sola y compararla con el mismo esquema de quimioterapia alternado con ifn alfa 2b (16).



## Material y Método:

El presente estudio prospectivo se realizó en el servicio de Hematología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, entre junio de 1994 y agosto de 1998.

Se revisaron los expedientes de los pacientes diagnóstico establecido de Linfoma Folicular que ingresaron al estudio al azar de acuerdo a los siguientes **criterios de inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años de edad
2. Ambos sexos
3. Diagnóstico Histológico mediante biopsia de linfoma folicular
4. VIH negativo
5. Esperanza de sobrevida mayor a 3 meses
6. Con función cardíaca, hepática, neurológica y renal normales.

Se **excluyeron** del estudio a todos los pacientes que hubieran recibido tratamiento previo.

Al ingreso del paciente a la unidad se realizaron los siguientes estudios para valorar la extensión de la enfermedad y riesgo clínico:

1. Radiografía del Tórax
2. Tomografía de abdomen y pelvis
3. Electrocardiograma
4. Aspiración y biopsia de la médula ósea
5. Biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso al estudio fueron seleccionados al azar para recibir uno de los esquemas de tratamiento (Tablas 1 y 2)

Los estudios de extensión se realizaron al inicio y término del tratamiento.

Se realizaron revisiones mensuales con citología hemática completa y se evaluaron niveles de toxicidad de acuerdo a la OMS.

Los criterios de respuesta fueron los establecidos de acuerdo a lo referido por el taller internacional para normar los criterios de respuesta de los linfomas (8).

## Resultados.

Se incluyeron 50 pacientes en el estudio, 27 recibieron quimioterapia sola (QT) y 25 recibieron QT mas IFN.

De los 27 pacientes con QT sola, 13 fueron hombres y 11 mujeres con rango de edad de 31 a 81 años y una mediana de 59 años, de 23 pacientes con tratamiento a base de QT mas IFN, 8 fueron hombres y 15 mujeres con rango de edad de 30 a 80 años y una mediana de 55 años.

Las características clínicas así como el riesgo clínico se encuentran en la Tabla 3.

De los 27 pacientes que recibieron QT sola, en 16 (59.3%) se documentó Respuesta Completa (RC), en 2 (7.4%) con respuesta parcial (RP) por persistencia de actividad tumoral en la médula ósea, sin repercusión hematológica ni traducción clínica; en 6 (22.3%) con falla al tratamiento y 3 (11.11%) no valorables para respuesta por abandono de tratamiento (Tabla 3); la toxicidad observada fue principalmente a nivel neurológico periférico grado 1 y 2 (811 pacientes), en 1 caso se documentó hepatitis al término del sexto ciclo de tratamiento que se recuperó en forma satisfactoria. Se observó toxicidad hematológica en 7 pacientes (Tabla 4), que condicionaron procesos infecciosos y de estos solo en 1 caso ameritó de hospitalización por proceso infeccioso agregado que se resolvió en forma satisfactoria.

De los 25 pacientes que recibieron QT mas IFN, en 19 (76%) se documentó RC, en 1(4%) RP y 4 (16%) con enfermedad progresiva, solo 1 paciente no fue valorable para estudio por abandono de tratamiento (Tabla 4). La mayor toxicidad fue hematológica para neutrófilos y plaquetas que condicionaron procesos infecciosos ocasionando la muerte de 2 pacientes, 5 pacientes tuvieron toxicidad neurológica grado I a 2, 14 pacientes manifestaron síntomas relacionados a aplicación de interferón, pero en todos los casos fue controlado con paracetamol o naproxeno, que permitió continuar con el tratamiento (Tabla 5).

## Conclusiones:

En el presente estudio se trató de probar la factibilidad y eficacia del tratamiento con QT combinado con IFN alfa en pacientes con diagnóstico de linfoma folicular y factores pronósticos adversos; al comparar QT sola y los que se trataron con QT mas IFN se encontró mayor toxicidad hematológica manifestada por neutropenia e infecciones agregadas a la misma, sin embargo, el IFN fue bien tolerado por los pacientes y solo en 1 de ellos fue necesario suspenderlo por efectos tóxicos. La toxicidad fue reversible en todos los casos.

La mediana de seguimiento fue de 6 años por lo cual consideramos que es adecuado para valorar el periodo libre de eventos y la sobrevida total de los enfermos, sin embargo, la combinación de IFN a la QT no demostró hasta el momento, ser mejor que el uso de la QT sola (Tabla 6), pero habrá que continuar el seguimiento de éstos pacientes para poder determinarlo (Gráficas 1 y 2).

En algunos informes de la literatura y en la experiencia del servicio, el uso de IFN alfa como terapia de sostén en pacientes con linfoma folicular si ha demostrado ser útil en el periodo libre de enfermedad pero no ha mejorado la sobrevida total (17, 18).

Varias conclusiones podemos obtener del presente estudio:

- a) es factible la combinación de citotóxicos y moduladores biológicos
- b) Se muestran tasas de respuesta similares en ambos grupos
- c) El régimen copp se asoció con mayor toxicidad neurológica
- d) El régimen copp mas ifn muestra mayor toxicidad hematológica

De acuerdo a los resultados obtenidos, se esperaría poder continuar con el mismo esquema de tratamiento, ya que en general fue bien tolerado con tasa de respuesta y sobrevida buenos, ya que aun no se alcanza la mediana de sobrevida a 6 años de seguimiento y no ha habido deterioro de la Calidad de Vida de los pacientes, sin embargo, este estudio actualmente se encuentra cerrado ya que en nuestro país ya no se encuentra la procarbazina.

## ANEXOS

**Tabla 1: CRITERIOS DE INGRESO:****COPP**

- 27 pacientes.
- 31 – 81 años.
- 59 años (mediana).

**COPP / IFN**

- 25 pacientes.
- 30 – 80 años.
- 55 años (mediana).



Tabla 2: ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

<b>Brazo A: COPP</b>		
Ciclofosfamida	650mg/m <sup>2</sup>	día 1
Vincristina	1.4mg/m <sup>2</sup>	día 1 y 8
Prednisona	40mg/m <sup>2</sup>	día 1 al 14
Procarbazina	100mg/m <sup>2</sup>	día 1 al 14

\* 6 ciclos de QT cada 28 días

<b>Brazo B: COPP más IFN</b>		
Ciclofosfamida	650mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1
Vincristina	1.4 mg/m <sup>2</sup> IV	Día 1 y 8
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> VO	Día 1 al 14
Procarbazina	100 mg/m <sup>2</sup> VO	Día 1 al 14
IFN alfa 2b	5 MU SC 3 veces por semana por 3 semanas	Día 28 al 50

\* 6 ciclos de QT cada 56 días

Tabla 3: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS:

**COPP**

Sexo:	Femenino	Masculino
	11 (40.7%)	16 (59.3%)

Estadio	Número	Porcentaje (%)
IIA	1	3.7
IIIA	2	7.4
IIIB	3	11.11
IVA	10	37.4
IVB	11	40.75

**COPP / IFN**

Sexo:	Femenino	Masculino
	16 (64.0%)	9 (36.0%)

Estadio	Número	Porcentaje (%)
IIA	1	4
IIIA	2	8
IIIB	2	8
IVA	7	28
IVB	14	56

**RIESGO CLÍNICO**

IPI*	COPP	COPP más IFN
Bajo	5	7
Bajo intermedio	10	11
Alto intermedio	6	4
Alto	3	1

\* Índice Pronóstico Internacional

Tabla 4: RESPUESTAS CLINICAS:

TIPO	COPP		COPP/IFN	
	NUMERO	PORCENTAJE (%)	NUMERO	PORCENTAJE (%)
COMPLETA	16	59.3	19	76.0
PARCIAL	2	7.4	1	4.0
FALLA	6	22.3	4	16.0
NO VALORABLE	3	11.11	1	4.0

Tabla 5: TOXICIDAD:

## A) No Hematológica

	COPP	COPP/IFN
GASTRO INTESTINAL	2	1
NEUROLOGICA	11	5
INFECCION	2	4
OTROS:		
URTICARIA	1	
HEPATITIS	1	
FLU-LIKE		14
MIALGIAS		6
PSIQUIATRICA		1

## B) Hematológica

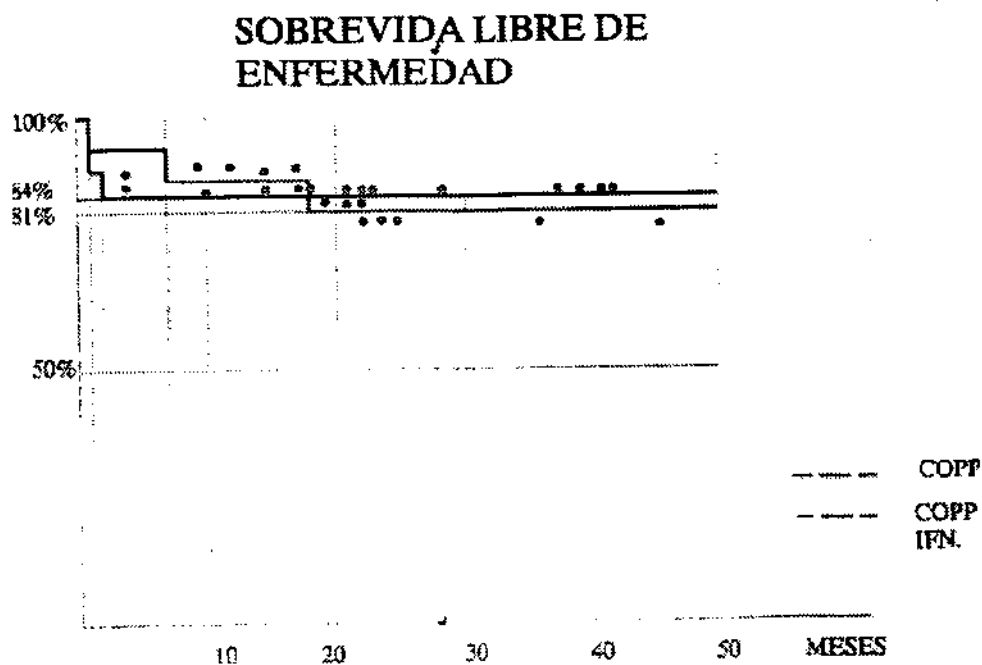
	COPP	COPP/IFN
NEUTROPENIA		
I - II	4	9
III - IV	3	3
TROMBOCITOPENIA		
I - II	3	10
III - IV	0	1

Tabla 6: SEGUIMIENTO

ESTADO ACTUAL	COPP		COPP IFN	
	NUMERO	PORCENTAJE (%)	NUMERO	PORCENTAJE (%)
VIVO SIN AT	15	55.56	18	72.0
VIVO CON AT	2	7.74	4	16.0
MUERTO SIN AT	3	11.11	1	4.0
MUERTO CON AT	4	14.81	1	4.0
NO VALORABLE	3	11.11	1	4.0

## GRÁFICAS:

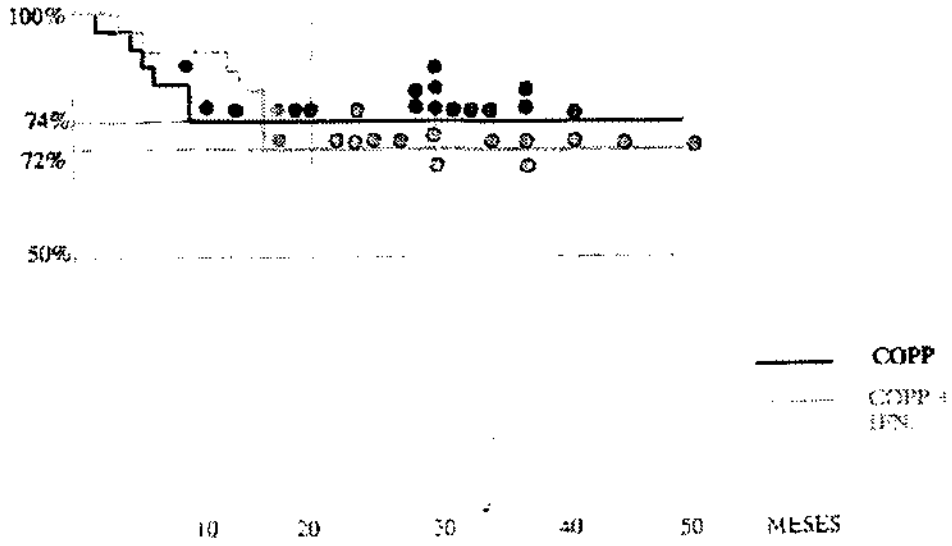
GRAFICA 1: SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD



ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 2: SOBREVIDA TOTAL

SOBREVIDA TOTAL



## Bibliografía:

- 1.- Harmon JE, Max LF, Hodgkin's Disease and Non Hodgkin's Lymphomas, Chapter 28, Textbook of Clinical Oncology, American Cancer Society, 1998, 377-389.
- 2.- Cesarman, E. MD, Mesri, E PhD:Virus-associated lymphomas: Curr Opinion Oncol 1999, 11: 322-332.
- 3.- Gall, EA, Mallory TB: Malignant Lymphoma: A clinicopathologic survey of 618 cases. Am J Pathol 18: 381, 1942.
- 4.- Rappaport H: Tumors of the haematopoietic system, in Atlas of tumor pathology, Sec III, fasc. 8. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC 1996.
- 5.- Lennert, K: in Histopathology of Non Hodgkin's Lymphoma based on af the updated Kiel Classification, New York: Springer-Verlag, 1981.
- 6.- The Non Hodgkin Lymphoma Pathologic Classification Group: NCI sponsored study of classification of Non Hodgkin's Lymphoma: Sumary and descriptions of a working formulation for clinical usage. Cancer 49, 2112, 1982.
- 7.- Harris, NL, Jaffe, ES, et al: A revised European-American classification of lymphoide neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood, 1994; 84: 1361-1392.

- 8.- Cheson BD, Horning SJ, Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non Hodgkin's Lymphomas, *J. Clin. Oncol*, num 4, 1999, 1244-1253.
- 9.- Harris, NL, Jaffe, ES et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House-Virginia, Nov 97. *J Clin Oncol* 1997, 17, 3835-3849.
- 10.- Armitage, JO, Weisenberger, DD: New approach to classifying non Hodgkin's Lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes: *J Clin Oncol* 1998, 16, 2780-2795.
- 11.- Greil R, Prognosis and management strategies of Lymphatic neoplasias in the elderly, *Oncology*, 1998, 55: 189-217.
- 12.- Webster K, Cella D, Quality of life in patients with low grade Non Hodgkin's Lymphoma, *Oncology*, May 1998, 12, 5: 697-708.
- 13.- Doxorubicin-containing regimen with or without interferon alfa-2b for advanced follicular lymphomas: final analysis of survival and toxicity in the Group d'Étude des Lymphomes Folliculaires 86 trial, Solal-Celigny P, Lepage E, *J Clin Oncol*, 16, 7, 1998, 2332-2338.
- 14.- Solal CP, Lepage E, Recombinant interferon alfa 2b combined with a regimen containing doxorubicin in patients with advanced follicular lymphoma, *New Engl J of Medicine*, Sept 30, 1993, vol 329, 14, 987-994.
- 15.- Hermann R, Unterhalt M, Long term interferon alfa maintenance prolongs remission duration in advanced low grade lymphomas and is related to the efficacy of initial cytoreductive chemotherapy, *Blood*, 88, 453A, 1996, Abst, Suppl. 1.
- 16.- Smalley RV, Andersen JW, Interferon alfa combined with cytotoxic chemotherapy for patients with Non Hodgkin's Lymphoma, *New Engl. J. of Medicine* 327: 1336-1341, 1992.
- 17.- Avilés, A, Duque, G, Talavera, A, et al: Interferón alfa 2b, as maintenance therapy in low grade lymphoma improves duration of remission and survival. *Leuk Lymph* 20: 495-499, 1996.
- 18.- Andersen JW, Smalley RV, Interferon alfa plus chemotherapy for Non Hodgkin's Lymphoma, Five year follow-up, *N. Engl J Med* 329: 1821-1822. 1993.