

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN ETAPAS
AVANZADAS Y FACTORES PRONOSTICOS DESFAVORABLES:
EVBD COMPARADO CON STANFORD MODIFICADO.**

289635

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

RITA ZALAPA VELAZQUEZ

ASESOR: DRA. NATIVIDAD NERI MUÑOZ



MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

**DIVISION DE ESTUDIOS DE PROGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL
SIGLO XXI.**

**TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN ETAPAS
AVANZADAS Y FACTORES PRONOSTICOS DESFAVORABLES:
EVBD COMPARADO CON STANFORD MODIFICADO.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MEDICA.**

Presenta:

RITA ZALAPA VELÁZQUEZ.

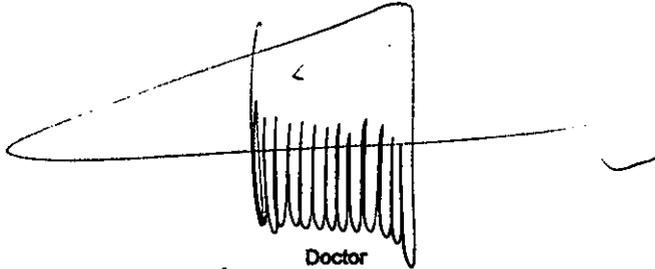
ASESOR: Dra. NATIVIDAD NERI MUÑOZ.



Doctor

SERAFÍN DELGADO GALLARDO.

JEFE DE DIVISIÓN EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN MÉDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.



Doctor

VÍCTOR LIRA PUERTO

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION



Doctora:

NATIVIDAD NERI.

ASESORA.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

FEB. 28 2001

Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)

DEDICATORIA.

*A la estrella que, en lo alto, mis pasos guía,
Al viento que incansable impulsa mi vuelo
¡ Gracias Mamá!
¡ Gracias Papá!
Y a Dios, gracias por este par de alas
Que ya empiezo a batir con mas fuerza.*

AGRADECIMIENTOS.

A mi amiga Natividad .

➤ **INDICE.**

1. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	1
2. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
3. HIPÓTESIS.....	16
4. OBJETIVO.....	17
5. MATERIAL Y METODOS.....	18
6. PROGRAMAS DE TRATAMIENTO.....	23
7. CRITERIOS DE RESPUESTA.....	25
8. PACIENTES Y METODOS.....	26
9. RESULTADOS.....	30
10. DISCUSIÓN.....	39
11. CONCLUSIONES.....	43
12. BIBLIOGRAFÍA	44

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE HODGKIN EN ETAPAS AVANZADAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DESFAVORABLES: EVBD COMPARADO CON STANFORD MODIFICADO

❖ ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

El mantenimiento de la homeostasis en organismos multicelulares requiere de una regulación precisa y balanceada del crecimiento, diferenciación y muerte celulares, cuando este balance se pierde, que puede ser por mecanismos diversos y en ocasiones desconocidos, se manifiesta en diversas formas clínicas, una de ellas es el desarrollo de tumores.

La Enfermedad de Hodgkin fue uno de los primeros linfomas malignos en ser reconocidos como una entidad diferente. En 1832, tiempo en el cual no había microscopio y cuando las enfermedades infecciosas causaban afectación ganglionar en forma agresiva como la tuberculosis, el Dr. Thomas

Hodgkin realizó la primer descripción clínica de ésta enfermedad, en estudios postmortem de 7 casos, inicialmente se pensó que era la única enfermedad de los ganglios linfáticos y bazo, y fue hasta 1856 en que Samuel Wilks describe 10 casos de lo que llamó "una peculiar enfermedad de los ganglios linfáticos, asociada a enfermedad del bazo", cabe mencionar que entre éstos se encontraban 4 que describió Thomas Hodgkin en su reporte original, así que la denominó Enfermedad de Hodgkin, haciendo un reconocimiento a quien inicialmente la describió, en un reporte publicado en 1865 que incluía 15 casos nuevos. ^(1, 2)

Posteriormente en 1898 Sternberg especifica una célula con determinadas características que se observaba en los ganglios de éstos pacientes, por la misma época Dorothy Reed también hace mención de dicha célula y de su entorno, a través de numerosas publicaciones realizadas en Inglaterra, Alemania y Francia principalmente, en donde se reconocían unas células gigantes y multinucleadas, fue así como entonces se le nombra célula de Reed -Sternberg, y hasta el momento actual, es la célula que identifica a la Enfermedad de Hodgkin. ^(3, 4)

Un segundo avance muy importante en la descripción de la Enfermedad de Hodgkin se realizó hacia el año 1966, tiempo en que Lukes, Butler y Hicks proponen una clasificación clínica que permitiera establecer un

comportamiento de la enfermedad y un pronóstico de la misma. Realizaron entonces una modificación a la clasificación de Rye y establecieron cuatro subtipos histológicos básicamente, que fueron descritos como: predominio linfocítico, esclerosis nodular, celularidad mixta y depleción linfoide. En la actualidad y de acuerdo a la nueva propuesta de la Organización Mundial de la Salud, establecida en 1999, se proponen solo dos variantes: la presentación clásica, en la cual se encuentran incluidas las cuatro histologías descritas desde 1966, y una mas recientemente mencionada, la de predominio linfocítico-nodular. En la tabla 1 se presentan la clasificación aceptada en la actualidad. ⁽⁴⁾

Tabla 1.

*Clasificación de la Enfermedad de Hodgkin,
Organización Mundial de la Salud*

1.	Enfermedad de Hodgkin Predominio Linfocítico-nodular
2.	Enfermedad de Hodgkin Clásica
	- Rica en linfocitos
	- Esclerosis Nodular (grado I y II)
	- Celularidad Mixta
	- Depleción linfoide

Tomando en cuenta todas las neoplasias causantes de muerte en la población en general, podemos considerar que la Enfermedad de Hodgkin es poco frecuente, con una incidencia anual, ajustada a la edad entre 2.4 y 2.8 casos por 100,000 habitantes, de acuerdo a datos del Reino Unido y Estados Unidos, respectivamente; en México, el registro histopatológico de neoplasias más reciente publicado en 1998, reportó un total de 3020 casos nuevos que representó el 1.1% del total de neoplasias referidas en nuestro país entre los años 1993 y 1996. ^(5,6)

A pesar de ser una enfermedad con relativa baja incidencia, su importancia deriva de que es una de las neoplasias mas frecuentes en adultos jóvenes, mostrando un doble pico de incidencia según la edad, el primero se sitúa entre los 20 y 30 años y el segundo entre los 50-55 años de edad observándose relación entre la edad joven con un nivel socioeconómico medio y alto. ^(2,3)

La presentación clínica de dicha enfermedad resulta ser tan heterogénea que algunos han propuesto se trata de una enfermedad del sistema inmune, otros han pensado que tal vez lo que origina esta neoplasia tiene una causa específica e incluso se ha especulado que se trata de un proceso infeccioso, otras veces incluso se ha propuesto que el origen está en el tejido linfoide, pero esto no queda claro, independientemente de todo ello,

el intento por conocer los diversos aspectos que en determinado momento pueden condicionar o ser causantes directos de ésta patología se busca, con el fin de tener alguna implicación en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Lo que si resulta más claro es que la enfermedad de Hodgkin es una enfermedad maligna que se presenta en prácticamente cualquier parte del organismo, teniendo cierta preferencia por el tejido linfoide.

Se ha especulado que una de las posibles causas de dicha neoplasia, es secundario a una infección por el virus de Epstein Barr, debido a que se ha encontrado una asociación de aproximadamente 40% de los casos, mostrando preferencia por pacientes jóvenes. ^(7,8)

La enfermedad de Hodgkin también se ha sugerido que surge como resultado de una expansión monoclonal de células B que contiene hipermutaciones somáticas de genes de inmunoglobulinas. Estas hipermutaciones son frecuentemente inestables ya que depende de la expresión de los receptores de antígenos. ^(2,3,4)

Sin embargo, las células Reed-Sternberg de forma natural son derivadas de las células B centro-germinales y posteriormente presentan apoptosis, pero en ocasiones, dichas células quedan protegidas por diversos

mecanismos, impidiendo la destrucción celular y permitiendo la permanencia de éstas células nombrándolas incluso como "inmortales". Es justamente aquí donde se ha encontrado implicado el Virus de Epstein Barr, el cual es un Herpes Virus Humano que clínicamente puede pasar desapercibido cuando se presenta la infección primaria, ya que ésta se autolimita y puede ser muy leve, predomina en niños, pero que también puede presentarse en adolescentes y adultos jóvenes y cuando esto sucede la infección inicial puede manifestarse clínicamente como una mononucleosis infecciosa. ^(3, 7)

La presentación clínica más frecuente (85-90%) es con adenopatías indoloras de predominio en mediastino, y en el 35% de los pacientes es voluminosa, las regiones latero-cervicales también se pueden encontrar afectadas (70%) así como las supraclaviculares, es poco frecuente que en etapas tempranas de la enfermedad exista afectación exclusivamente debajo del diafragma (10%), pero en etapas avanzadas resulta ser más común. Aproximadamente en un 40% de los casos, presentan signos y síntomas constitucionales, denominados síntomas B, (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) que confieren un pronóstico menos favorable al enfermo cuando se encuentran presentes en el momento del diagnóstico, y se ha sugerido que como mecanismos implicados en este proceso, se encuentran la liberación de pirógenos endógenos por granulocitos e histiocitos, la interleucina-1, el factor de necrosis tumoral o incluso el interferón, por o cual,

la presencia de síntomas B son importantes para el pronóstico del enfermo.
(2, 3)

De tal forma que ha sido necesario establecer parámetros que permitan orientar sobre el estadio de la enfermedad así como los factores de mal pronóstico involucrados, ya que dependiendo de todo ello es el tratamiento que el paciente recibirá, por lo cual desde 1971 se ha utilizado las cuatro etapas de la clasificación de Ann Arbor que se encuentra en la tabla 2,⁽⁹⁾ dicho estadio clínico es el resultado del examen físico, radiológico y de laboratorio así como del reporte de patología en la biopsia realizada en el ganglio enfermo.

La presencia o ausencia de los síntomas constitucionales dan una informe más amplio a la clasificación. La enfermedad extranodal que está representada por la extensión extracapsular del nódulo linfóide enfermo, tiene un comportamiento diferente y habrá que distinguirlos de lo que representa a la enfermedad avanzada etapa IV, ya que ésta última es considerada como una enfermedad diseminada. La correlación entre el sistema de estadificación de Ann Arbor y el pronóstico del enfermo está bien corroborada, sin embargo, se han agregado otros datos clínicos que dan mayor información del pronóstico, tales como la presencia de masa mediastinal voluminosa (mayor de 5 cm) u otros sitios de enfermedad nodal

voluminosa, entre otros parámetros, así que ha sido necesario realizar diversos procedimientos para determinar dichas características clínicas de pronóstico adverso, y es muy importante tomar en cuenta el medio en el cual se presenta cada paciente^(9,10)

La realización de laparotomía exploradora y la esplenectomía sirvieron de ayuda para encontrar mayores datos al respecto, pero en la actualidad dicho procedimiento se ha reservado para un muy pequeño número de pacientes, principalmente aquellos que se encuentran en buenas condiciones generales y son candidatos a tratamiento de radioterapia únicamente con enfermedad localizada a un solo sitio ganglionar y sin parámetros de mal pronóstico, ya que históricamente la laparotomía otorga datos que en algunas ocasiones hacen ver una etapa mas avanzada de la enfermedad que no fue posible por otros medios diagnósticos no invasivos.⁽¹¹⁻¹²⁾

Así por ejemplo, tenemos que un tercio de los pacientes con una etapa I o II se convierten en etapas III o IV, y solo la cuarta parte de aquellos que inicialmente se catalogaron como etapas III cambiaron a etapas I o II. En la actualidad, una vez que se tiene el diagnóstico y la etapa de la enfermedad, se ha recurrido a la descripción de los factores pronósticos desfavorables de acuerdo a cada caso y con ello se da una mejor orientación del estado real de la enfermedad⁽¹¹⁻¹²⁾

Tabla 2

*Clasificación por estadio.
Ann Arbor*

Estadio	Definición
I	Infiltra a una sola zona ganglionar (I) o bien a un órgano o sitio extraganglionar (IE)
II	infiltra dos o mas zonas ganglionares al mismo lado del diafragma (II) o infiltra a un sitio extraganglionar y una o mas zonas ganglionares al mismo lado del diafragma (IIE)
III	Infiltra zonas ganglionares a ambos lados del diafragma (III) y puede además estar infiltrando el bazo (IIIS) o un sitio extranodal (IIE) o ambos, (IIIIE)
IV	Infiltración difusa o diseminada de uno o mas órganos o tejidos extraganglionares, con o sin infiltración ganglionar
A ó B	La ausencia o presencia de fiebre, diaforesis o pérdida de peso igual o mayor al 10% del peso habitual sin causa aparente en los 6 meses previos al diagnóstico, han sido descritas como A o B respectivamente.

Ann Arbor, Michigan, April 1971

Así como la descripción de esta enfermedad causó gran impacto, de alguna forma se vió la necesidad de utilizar algún tipo de tratamiento para estos pacientes, así que de forma inicial se utilizó en el siglo XIX un manejo dirigido a disminuir los síntomas constitucionales del enfermo, y no fue hasta 1886 cuando con el advenimiento de los Rayos-X descubiertos por Roentgen, que Pusey inicia tratamiento en dos pacientes con Enfermedad de Hodgkin y descubre que tienen respuesta al tratamiento en forma rápida. Desafortunadamente observa la inevitable recurrencia de la enfermedad, en algunos casos dentro del mismo sitio del área inicialmente tratada y, en otras ocasiones, en los sitios adyacentes, lo cual conducía en forma inevitable a un fin fatal para el paciente. ^(1, 13)

La noción de radioterapia como tratamiento fue descrita por Vera Peters en Toronto y Henry S. Kaplan y colaboradores de la Universidad de Stanford, en 1940, pero le corresponde a Kaplan establecer la dosis tumoricida adecuada para estos casos, así como incluye el importante concepto de dosis altas tolerables que pueden ser aplicadas en cada caso. Ya en el siglo 20, con el desarrollo de aparatos con megavoltaje, se permitió aplicar dosis de tratamiento más controladas e incluso incrementar la dosis para alcanzar a ser niveles tumoricidas mejor tolerados que con las máquinas de radioterapia iniciales, además de que permitió dar tratamiento con radioterapia a todas las zonas linfoproliferativas e incluso en tejidos no linfoides. ⁽¹³⁾

Las regiones clásicas de tratamiento utilizadas incluyen básicamente tres zonas: el manto, las región paraaortica y la pelvis. La zona del manto incluye los ganglios de nivel cervical, supraclavicular, infraclavicular, axilar, mediastinal y nódulos del hilio. La región paraaortica incluye el pedículo esplénico y el bazo. Cuando se incluye a ambas regiones (manto y paraaortica) se le denomina Radioterapia nodal subtotal. A la radiación de la región paraaortica y de los ganglios de la pelvis se le denomina "Y" invertida; y en aquellos casos en los que se indica radioterapia nodal subtotal y la "Y" invertida se le denomina Radioterapia nodal total^(14,15)

Cabe mencionar que el cordón espinal no deberá incluirse en el tratamiento de la radioterapia ya que puede condicionarse mielopatía y en los casos en que se irradia la pelvis, hay que protegerlos testículos u ovarios dependiendo cada caso.^(14,15)

Por los mismos años, es decir, hacia 1942, se desarrollaron algunas drogas de quimioterapia que estaban disponibles para uso clínico, pero no fue sino hasta 1963 que un fármaco derivado de gases de mostaza, nombrado mostaza nitrogenada demostró su poderoso efecto linfocitotóxico y que se aplicó en pacientes con enfermedad de Hodgkin en forma experimental, dando paso a que en 1964 De Vita y cols introdujeron la poliquimioterapia con MOPP que incluía 4 drogas: mecloretamina, vincristina,

procarbazona y prednisona, cuyos resultados fueron publicados en 1970 y que por varios años representó el "estándar de oro" en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin, ya que se lograba hasta un 82% de respuestas completas cuando se utilizaba en combinación con radioterapia, lo cual fue muy alentador en inicio, pero el inconveniente de éste régimen, y que solo después de varios años de seguimiento pudo ser valorado, resultó ser sus efectos secundarios a largo plazo, como la infertilidad y el desarrollo de segundas neoplasias, siendo más frecuente la leucemia aguda, y que entre un 40 a 50 % de los pacientes recaían en los primeros cuatro años. ^(15,16)

En muchos centros, los pacientes con etapas IA y IIA sin factores del mal pronóstico han sido tratados con radioterapia como única modalidad de tratamiento o bien en combinación con quimioterapia, lográndose una sobrevida total a 10 años hasta del 91%. ^(15,16,17,18)

Sin embargo, el problema lo representan aquellos pacientes con etapas avanzadas de la enfermedad (IIA con enfermedad mayor de 5 cm, IIB, III y IV) ya que hasta el momento actual, no se cuenta con un tratamiento óptimo para este grupo de enfermos. ⁽¹⁵⁾

Por lo anterior y con la finalidad de evitar la resistencia cruzada se introduce en los 80's por Bonadonna y cols el esquema AVBD que incluye cuatro drogas: adriamicina, vincristina, bleomicina y dacarbazina, alcanzando respuestas completas del 82% que representaba un porcentaje discretamente mayor al MOPP con 67%, y la sobrevida total a 5 años fue de 73% en AVBD y 66% para MOPP, aquí el problema lo representó el riesgo de toxicidad cardíaca puede presentarse en forma aguda y a largo plazo al utilizar doxorubicina dentro del esquema de tratamiento, si bien es cierto, que el riesgo de segundas neoplasias es bastante menor. ⁽¹⁵⁾

En un intento de mantener la adecuada respuesta disminuyendo la toxicidad cardíaca, se realizó un estudio modificando dicho esquema cambiando doxorubicina y utilizando en su lugar epirubicina, encontrándose que el porcentaje de respuestas era similar utilizando epirubicina en lugar de doxorubicina con el beneficio de presentar menor índice de toxicidad cardíaca. ^(22,23)

En virtud de que en realidad la enfermedad de Hodgkin en etapas avanzadas representa un problema ya que aunque en forma inicial existe respuesta, de éstos paciente un alto índice presentan recurrencia en forma temprana lo que limita aun mas la posibilidad de curación en el enfermo, se

intenta buscar un nuevo esquema de tratamiento, por una parte, que disminuya la resistencia cruzada a drogas, que se disminuya el riesgo de efectos tóxicos secundarios a la quimioterapia y que pueda ofrecer mayor porcentaje de remisión completa y mayor sobrevida en este grupo de enfermos. Así que en la Universidad de Stanford se inició un esquema de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada utilizando drogas que se usan en el esquema de MOPP y ABVD agregando etopósido, con la experiencia adquirida en nuestro medio y por lo ya señalado previamente, decidimos iniciar manejo con dicho esquema cambiando mostaza nitrogenada por ciclofosfamida y epirubicina en lugar de doxorubicina para evitar los efectos tóxicos secundarios. ^(18,19,20,21)

❖ PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Hasta el momento, ninguno de los programas de QT disponibles ha logrado modificar de manera sustancial ni la tasa de respuesta ni la supervivencia en pacientes con enfermedad de Hodgkin avanzado.

Por otro lado, dichos tratamientos se acompañan de efectos secundarios graves: mielosupresión con procesos infecciosos agregados, leucemia aguda, infertilidad y toxicidad cardíaca.

El uso de fármacos con mecanismos de acción diferentes, permitirían explorar la posibilidad de un nuevo enfoque terapéutico que le brinde al paciente igual o mejores expectativas, pero que tenga un menor efecto tóxico. Esto por sí solo, justifica el uso de dichos tratamientos.

¿SON DIFERENTES LA FRECUENCIA Y LA DURACIÓN DE LA RESPUESTA, LA SUPERVIVENCIA Y LOS EFECTOS SECUNDARIOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE HODGKIN AVANZADO QUE RECIBAN EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO STANFORD MODIFICADO COMPARADO CON QT CONVENCIONAL?

❖ **HIPÓTESIS 0:**

La utilización de Stanford Modificado produce un aumento en el número de respuestas, aumento en la duración de la respuesta e incrementa la duración de la supervivencia con menores efectos secundarios.

❖ **HIPÓTESIS NULA:**

La utilización de Stanford Modificado no aumenta el número de respuestas ni prolonga la duración de la respuesta ni incrementa la duración de la supervivencia; incrementando los efectos secundarios.

◆ **OBJETIVO:**

○ Específico:

Verificar si la combinación de quimioterapia con mecanismos de acción diferentes como ciclofosfamida, epirubicina, vincristina, bleomicina, etoposido y prednisona pueden aumentar la tasa de respuesta, la duración de la misma y la supervivencia en pacientes con enfermedad de Hodgkin en etapa avanzada.

○ General:

Evaluar si dicha combinación tiene disminución de efectos secundarios que un régimen de QT convencional y que en la experiencia del servicio, es la que más resultados tiene.

◆ MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio piloto clínico controlado, prospectivo en pacientes con EH en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

La selección de pacientes se realizó por medio de un sistema de bloques aleatorios por medio de sobre cerrado.

o **CRITERIOS DE ENTRADA:**

1. Diagnóstico comprobado de EH por la presencia de biopsia de ganglio con corroboración histopatológica.
2. Estadios avanzados con factores de mal pronóstico de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor
3. Sin tratamiento previo.
4. Sin enfermedades intercurrentes graves que requieran de tratamiento específico, tales como diabetes mellitus insulino dependiente, insuficiencia cardíaca, etc.
5. Prueba de HIV negativa
6. Función hepática, cardiovascular (medida por fracción de eyección del ventrículo izquierdo) y renal normales, a excepción que se demuestre alteración secundaria a infiltración por EH.

○ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Se descartarán todos aquellos pacientes que abandonen tratamiento antes de completar el primer ciclo de tratamiento.

○ **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

1. Pacientes con el antecedente de neoplasia y que hallan recibido quimioterapia o radioterapia o moduladores biológicos para dicha neoplasia como tratamiento previo.
2. Pacientes que no deseen participar en el estudio.

○ **ESTUDIOS INICIALES:**

- **Biometría hemática completa con cuenta de plaquetas.**
- **Velocidad de sedimentación globular.**
- **Pruebas de función respiratoria**
- **Pruebas de función hepática**
- **Pruebas de función renal**
- **Determinación sérica de deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina**
- **Radiografía del tórax y tomografía de abdomen y pelvis**
- **Aspirado y biopsia de médula ósea**
- **Otros estudios que se realizaran de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente.**

○ **ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO:**

El paciente fue evaluado a los intervalos mencionados para el tratamiento y se efectuarán: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, y velocidad de sedimentación.

○ **ESTUDIOS FINALES:**

Al término del tratamiento de inducción se realizaron nuevamente todos los estudios iniciales utilizados como parte del diagnóstico.

Tabla 3

❖ PROGRAMA DE TRATAMIENTO:

➤ Brazo A: Stanford modificado

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis por m² de SC y vía de administración</i>	<i>Días de aplicación</i>
4 epirrubicina	25 mg IV	1 y 15
Velbe	6 mg IV	1 y 15
Ciclofosfamida	600 mg IV	1
Vincristina	1.4 mg IV	8 y 22
Bleomicina	5 U IV	8 y 22
Etoposido	50 mg IV	15 y 16
Prednisona	40 mg VO	Cada 48 hrs durante 3 meses

- Los ciclos son cada 28 días y se aplican 3 ciclos en total
- Los días que se aplica bleomicina también deberá aplicarse hidrocortisona 200 mg IV dosis total para evitar los efectos secundarios de la bleomicina
- En virtud de que el paciente estará con prednisona los 3 meses que dura el tratamiento, es necesario dar profilaxis para bacterias y hongos como sigue:
 - Trimetoprim/sulfametoxazol tabs 1 cada 12 hrs VO continuo
 - Ketoconazol tabs 1 cada 12 hrs VO continuo
 - Ranitidina tabs 1 cada 12 hrs VO continuo
- Recibirán Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (FEC-G) solo aquellos pacientes que lo requieran, es decir, aquellos que tengan cuentas menor de 1500 neutrófilos totales, para evitar retraso en la aplicación del tratamiento.

➤ **Brazo B: EVBD**

<i>Fármaco</i>	<i>Dosis por m2 de superficie corporal (SC) y vía de aplicación</i>	<i>Días de aplicación</i>
Epirubicina (4 epí)	25mg IV	1 y 14
Vincristina (vcr)	1.4 mg IV	1 y 14
Bleomicina (bleo)	10 U IV	1 y 14
Dacarbazina (DTIC)	200mg IV	1 y 14
Hidrocortisona (HC)	200mg IV	1 y 14

* Se aplicaron 6 ciclos de tratamiento a intervalos de 28 días

- Independientemente del brazo de tratamiento al cual se incluya al paciente, deberá recibir **Radioterapia adyuvante** a sitios de enfermedad voluminosa inicial (masa tumoral mayor de 5 cm)

○ **CRITERIOS DE RESPUESTA.**

- **Una respuesta completa** fue definida como la desaparición completa de todas las lesiones tumorales, sin aparición de nuevas lesiones en por lo menos 4 semanas.

- **Una respuesta parcial**, como disminución de más del 50% o más de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles.

- **Enfermedad estable.** Reducción de menos del 50% de la suma de productos de los diámetros perpendiculares de las lesiones medibles.

- **Fracaso:** Aumento de más del 25% del diámetro perpendicular de alguna lesión sospechosa o aparición de una nueva lesión.
 - **Toxicidad:**

- Fue evaluada con criterios de la Organización Mundial de la Salud. (anexo 3).

❖ Pacientes y métodos.

Se realizo el estudio aleatorizado de Febrero de 1998 a Junio del 2000, se ingreso a pacientes con diagnóstico de enfermedad de Hodgkin (R.E.A.L.), sin tratamiento previo, con edad de 18 años sin limite superior, con enfermedad mediastinal voluminosa y factores pronósticos desfavorables ó etapas clínicas avanzadas (Ann Arbor) con prueba de VIH negativo sin enfermedad severa concomitante.

La enfermedad voluminosa en mediastino fue definida como una masa mayor ó igual a una tercera parte del diámetro mayor torácico, determinado por radiografía de tórax antero posterior y lateral, asi como la presencia de adenopatía mayor de 5 cm.

Todos los pacientes tenían por lo menos un sitio de enfermedad medible.

La toxicidad se graduó de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO). Si al inicio de cada ciclo de tratamiento el paciente mostraba granulocitos $<1.5 \times 10^9/L$ y/o trombocitopenia $<100 \times 10^9/L$ la administración del tratamiento se retrasaba hasta la recuperación hematológica. En caso de que el paciente después de 3 semanas no mostrara recuperación, se consideraba falla tóxica y se excluía del tratamiento. En todos los pacientes que desarrollaran toxicidad no hematológica grado 2, se reducía la dosis del medicamento supuestamente implicado.

Todos los pacientes con enfermedad voluminosa inicial o enfermedad nodal residual $<50\%$ recibieron RT adyuvante en las dosis y campos involucrados.

El periodo libre de eventos se consideró desde el momento en que el paciente alcanzaba la remisión completa hasta la primer evidencia clínica o radiológica (de ser posible confirmada por biopsia) de recurrencia de la enfermedad.

Tabla 4.

Características clínicas.

Parámetro	Stanford	EVBD
	N=28	N=24
Edad mediana	30	28
Sexo: femenino	12	16
masculino	14	9
Estadio		
IA	3	3
IB	0	1
IIA	6	2
IIB	9	6
IIIA	1	0
IIIB	3	7
IVB	4	4
Síntomas B	18	20

❖ RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 58 pacientes de febrero de 1998 a febrero del 2000, de los cuales se valoraron 26 pacientes en el brazo A y 24 pacientes en el brazo B que fueron considerados evaluables en una base de intento de tratamiento, las características clínicas y de laboratorio se encuentran referidas en la tabla 3, pero cabe mencionar que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. La mediana de seguimiento fue de 18 meses (intervalo de 5 a 33 meses).

En cuanto al tipo de respuestas obtenidas de acuerdo a cada grupo, se encuentran referidas en la tabla 4. Llamando la atención que en el brazo A se lograron 9 pacientes con respuesta completa y 13 pacientes con respuesta parcial; así como se observaron que en el brazo B 21 pacientes lograron remisión completa, y 3 llegaron a una respuesta parcial en el brazo B.

➤ **FRACASOS:**

Brazo A

- Se presentó lo considerado como fracaso en 4 pacientes:
- Uno solo recibió 1er día del primer ciclo presentando toxicidad cardiaca manifestada por bradicardia y hematológica por neutropenia grado IV, cabe mencionar que dentro de la valoración cardiaca inicial no se encontró ninguna causa que contraindicara el uso de antibióticos antracíclicos, el paciente se recuperó satisfactoriamente y fue cambiado a otro esquema de tratamiento saliendo del presente estudio, cabe mencionar que dicho efecto adverso puede presentarse en cualquier paciente que recibe antraciclinas de forma idiopática.
- En dos pacientes quienes finalizaron los 3 ciclos de QT, sin encontrarse mayor modificación al tamaño de la tumoración inicial, también se consideraron fracaso a tratamiento inicial, así que se encuentran en otra línea de quimioterapia.

Brazo B

- Se presentó un fracaso por falla tóxica que condujo a la muerte del paciente, en virtud de presentar toxicidad hematológica grado IV para neutrófilos asociado a un proceso infeccioso catalogado como neumonía por oportunistas después del sexto ciclo fase A, sin evidencia clínica de actividad tumoral.
- En un paciente más que murió por causa no relacionada sin evidencia de enfermedad, quien recibió hasta el tercer ciclo fase A

➤ RECURRENCIAS:

Brazo A

- Un paciente considerado etapa clínica inicial IIIB y en quien se documentó de forma inicial una respuesta parcial con quimioterapia y respuesta completa después del manejo adyuvante con radioterapia, presenta recurrencia en cuello izquierdo a los 6 meses de finalizar el tratamiento.
- En un paciente con etapa clínica IVB, en el cual se documentó respuesta completa después de la quimioterapia, presenta recurrencia a los 3 meses de finalizar el tratamiento.

Brazo B

- En este brazo hasta el momento ninguno ha presentado recaída y todos se encuentra vivos.

➤ Toxicidad

Brazo A.

- No se presentaron toxicidades letales.
- Seis pacientes desarrollaron neutropenia grado 4, de los cuales en dos de ellos fue necesario manejo hospitalario por fiebre neutropenica sin un foco infeccioso documentado.
- Dos pacientes presentaron anemia grado 3 .
- No se presento evento de plaquetopenia.

- Tres pacientes desarrollaron neurotoxicidad grado 3 , que amerito la suspensión de vincristina en el último ciclo, y 17 pacientes grado I y II, sin requerir modificación a las dosis aplicadas.
- Un paciente presentó toxicidad cardiaca con bradicardia que amerito suspender la quimioterapia, y recibió otro esquema de tratamiento.
- Entre otras toxicidades: vómito grado 1 (n=23), hematuria macroscópica (n=3) y hepática con elevación transitoria de transaminasas (n=1), cabe mencionar que todos se recuperaron y en ninguno de los casos se suspendio el tratamiento, unicamente se difirió la continuidad por 1 semana.

Brazo B

- Se presentaron 4 pacientes con neutropenia grado IV
- 8 pacientes con neutropenia grado III.
- Diez y nueve pacientes (n=19) presentaron toxicidad neurológica sensitiva grado I-II;
- 30 pacientes náusea y vómito grado I
- 23 pacientes con hiperpigmentación.

Tabla 6.

➤ Toxicidad

<i>Brazo A:</i>	<i>Stanford</i>	
<i>Característica</i>	<i>Grado I-II</i>	<i>Grado III-IV</i>
Neutropenia	8	11
Anemia	6	2
Neurológico	17	3
Vómito	23	0
Cardiaca	0	1
Renal	1	0
Hepática	1	0

➤ Tabla 7

Toxicidad

Brazo B: EVBD		
<i>Característica</i>	<i>Grado I-II</i>	<i>Grado III-IV</i>
- Neutropenia	14	12
- Trombocitopenia	1	0
- Anemia	1	0
- Neurológico	19	0
- Vómito	28	0

DISCUSIÓN

La enfermedad de Hodgkin en etapas avanzadas continua siendo un problema para el tratamiento ya que aunque existe respuesta inicialmente, ésta suele ser de corta duración y la recurrencia se presenta en aproximadamente 40-50% de los pacientes durante los primeros 4 años, a pesar de los múltiples esquemas de tratamiento propuestos, tales como MOPP, AVBD y COPP, incluyendo o no radioterapia.

Definitivamente en las etapas iniciales sin factores pronósticos desfavorables la radioterapia administrada a campos extendidos, es en general la conducta terapéutica que se ha establecido desde hace ya varios años , con ésta modalidad terapéutica se tiene hasta un 80% de pacientes con respuesta completa en un seguimiento a 15 años .

Sin embargo cerca de un 30% de pacientes presentan recurrencia de la enfermedad lo que condiciona utilizar quimioterapia como alternativa de manejo.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Sin embargo los pacientes con etapas avanzadas y factores pronósticos desfavorables, presentan un porcentaje de curación de no más del 50% de acuerdo a los registros a largo plazo independientemente de los programas de quimioterapia estándar utilizados, incluyéndose MOPP, EVBD y COPP ó los ciclos alternos de MOPP/AVBD mensuales, e incluso los llamados regímenes alternativos híbridos, como MOPP/AVB o bien COPP/AVB , pero ninguno de ellos ha mostrado mayor beneficio incrementando los porcentajes de respuesta y menos la sobrevida total (tabla 7).

Así por ejemplo tenemos que con 8 ciclos alternos de COPP/AVB, con o sin radioterapia la remisión completa es del 76% y a 5 años del 57% . Con el esquema original de MOPP el porcentaje de respuesta se encontró del 63% y en un seguimiento a 20 años, solo 48% estaban vivos . Tiempo después se estableció el programa de tratamiento BEACOPP que se administraba cada 3 semanas y que poco a poco se fueron escalando dosis sin embargo el porcentaje de respuesta fue estimado del 80% y aún falta tiempo de seguimiento para establecer el porcentaje de sobrevida total .

El régimen de Stanford V que en forma inicial se describió en un pequeño grupo de pacientes, fue administrado cada 12 semanas , seguido de radioterapia en aquellos pacientes con enfermedad voluminosa (5 cm o

mas) nodal o con enfermedad esplénica macroscópica. El porcentaje de respuesta se estableció del 85% y la sobrevida total después de 24 meses de seguimiento fue del 95% de acuerdo a lo reportado.

Por tales circunstancias, y en virtud de que en nuestro medio la gran mayoría de los pacientes tienen estadios avanzados, con la finalidad de disminuir la resistencia cruzada a drogas y aumentar las tasas de respuesta en pacientes con etapas avanzadas se utilizó el régimen de la universidad de Stanford, que combina las drogas incluidas en COPP/ EVBD, tomando en cuenta que EVBD tiene un porcentaje de respuesta similar a ABVD así como menor riesgo de toxicidad cardíaca a largo plazo, y además es la mejor opción de manejo hasta el momento implementada, se decidió sustituir Mostaza nitrogenada por Ciclofosfamida que también tiene eficacia y disminuye la frecuencia de leucemias agudas y esterilidad y adriamicina por 4 epirubicina, hasta el momento y con los resultados obtenidos, tal parece que Stanford no muestra ser mejor que EVBD, e incluso el porcentaje de respuestas es menor en este grupo de pacientes, además de ser más tóxico a nivel de médula ósea y requerir mayor apoyo con factor estimulante de colonias, pero a pesar de ello, es un esquema bien tolerado, la toxicidad no se incrementa

➤ CONCLUSIONES

Podemos entonces tener varias conclusiones:

- 1) Stanford es un esquema de tratamiento que es bien tolerado
- 2) No existe diferencia significativa en cuanto a tasas de respuesta completas
- 3) El seguimiento es corto para valorar duración de respuesta y sobrevida total

➤ **BIBLIOGRAFÍA .**

1. Vincent T de Vita and P. Canellos . The lymphomas. Seminars in hematology , vol 36, 1999; 84-94.
2. M.L. García de Paredes. M. Gonzáles Baron. Enfermedade Hodgkin. Oncología Médica.
3. Wilks S. Cases of enlargement of the lymphatic glands and spleen , or Hodgkin´s disease, with remarks. Guys Hosp Rep 11: 56,1865.
4. Lukes R.J. Butler JJ, Hicks EB: Natural history of hodkin´s disease as related to its pathologic picture. Cancer 19, 317, 1968.
5. Vincent T. de Vita, S. Hellman and A. Rosenberg. Cancer Principles e Practice of Oncology. 5ta edición. 1997; 1242-83.
6. Compendio del registro histopatológico de neoplasias en México: morbilidad regionalización 1993-96 y mortalidad 1985-95. Secretaria de Salud. 1998.
7. Henle W.,Henle G.,_Seroepidemiology of the virus, in: Epstein MA , Achong BG, eds. The Epstein Barr Virus. New York: Springer, 61,1979
8. Ethel Cesarman and E Mesri. Virus- associated lymphomas. Current Opinión in Oncology 11, 1999: 322-32.

9. Carbone P, Kaplan H., Musshoff K: report of the committee on the Hodgkin's disease staging. *Cancer Res*, 31: 1860, 1971.
10. D. Hasenclever and V. Diehl. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1998; 1506-1514.
11. Leisenhart MH, Hopp RT, Efron B., Halpern J., Nelsen T, Rosenberg S.A.: Prognostic indicators of laparotomy findings in clinical stage I-II Isupradiaphragmatic Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 7: 81, 1989.
12. Mauch P., Larson D, Osteen R. et al. Prognostic factors for positive surgical staging in patients with Hodgkin's disease. *J. Clin Oncol* 8: 257, 1990.
13. Peters M: A study of Hodgkin's disease treated by irradiation. *Am J. Roentgenol* 79: 114, 1958.
14. Ranjana H. Advani and Sandra J. Horning. Treatment of early-stage Hodgkin's disease. *Seminars in hematology*, vol 36, 1999; 270-81.
15. A. Engert, J. W. Wolf and V. Diehl. Treatment of advanced Hodgkin's lymphomas : Standard and experimental approaches. *Seminars in hematology*, vol 36, 1999; 282-89.
16. D. Hasenclever and V. Diehl. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1998; 1506-1514.
17. V. Diehl and A. Josting . The Lymphomas. *Cancer Journal*, vol 6, suppl2, 2000: S150-158.

18. N. Bartlett, A. Rosenberg, R. Rosenberg et al. Brief chemotherapy, Stanford V, and Adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: A preliminary report. *J. Clin Oncol.* 13, 1995; 1080-88.
19. S. Horning, S.A. Rosenberg and T Hoppe. Brief chemotherapy (Stanford V) and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced Hodgkin's disease: An update. *Annals of Oncology* 7, Suppl4, 1996; S105-108.
20. S. Horning, J. Williams, N Bartlett. Assessment of the Stanford V regimen and consolidative radiotherapy for bulky and advanced Hodgkin's disease: Eastern Cooperative Oncology Group Pilot Study E1492. *J. Clin. Oncol.* 18, 2000: 972-80.
21. M. Sieber, U. Ruffer, A. Jostin. Treatment of Hodgkin's disease: Current strategies of German Hodgkin's Lymphoma study group. *Annals of Oncology*, 1999; 23-29.
22. A. Avilés, E. García, J.C. Díaz- Maqueo, M.J. Nambo. Results of a randomized study of early stage Hodgkin's disease using ABVD, EBVD, or MBVD. *Medical and pediatric oncology*, 24, 1995; 171-175.
23. A. Avilés, A. Talavera, E. García, J.C. Díaz- Maqueo. Randomized study for the treatment of adult advanced Hodgkin's disease: epirubicin, vinblastine, bleomycin, and Dacarbazine (MVBD). *Medical and pediatric oncology* 22, 1994; 168-172.