

11218



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**RESPUESTA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA
NO HODGKIN QUE RECIBEN EL ESQUEMA
CEOP COMO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION
A LA REMISION**

Para Graduación de la Especialidad de:

HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. UENDY PEREZ LOZANO

ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE VELA OJEDA
Jefe de Departamento de Hematología

MEXICO D.F.

2004

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



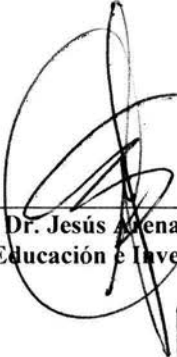
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

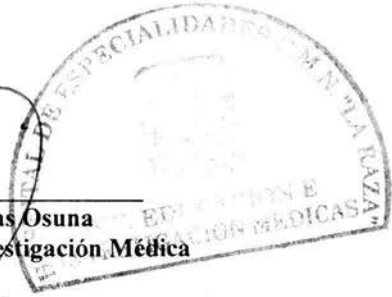
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

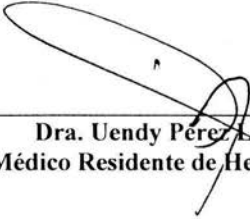
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO "LA RAZA"
DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA**



Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de Educación e Investigación Médica



Dr. Jorge Vela Ojeda
Jefe del Departamento Hematología
Asesor de tesis



Dra. Uendy Pérez Lozano
Médico Residente de Hematología



Número definitivo del protocolo 2003-690-0098

RESPUESTA DE LOS PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN QUE RECIBEN EL ESQUEMA CEOP COMO QUIMIOTERAPIA DE INDUCCION A LA REMISION

OBJETIVO: Analizar la respuesta con el esquema de poliquimioterapia CEOP en los pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH), y describir la toxicidad obtenida con éste esquema.

MATERIAL Y METODOS: Se analizan 75 pacientes con diagnóstico de LNH, fueron estratificados previamente a iniciar quimioterapia con CEOP evaluando respuesta a la quimioterapia con tomografía computarizada, rastreo con galio, analizamos toxicidad, sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y mortalidad.

RESULTADOS: Analizamos 75 pacientes, con rango de edad de 16-75 años con una media de 50.45 años; 29 mujeres(39%) y 46 hombres(61%). En estadio clínico I a 7 pacientes(9%); II, 14 pacientes(19%) ; III, 22 pacientes(29%); IV a 29 pacientes(39%) y 3 pacientes(4%) con estadio IE. 58 pacientes(77%) sintomatología B. El diagnóstico más frecuente fue linfoma no Hodgkin difuso de células grandes en 50 pacientes (67%), A 32 pacientes se les realizó inmunohistoquímica, 25 (78%) tuvieron positividad para CD 20, seis (19%) pacientes tuvieron CD 20+ y CD 45RO+, y solo un paciente tuvo positividad para CD 45 RO. El ECOG superior a 2 puntos se encontró en 19 pacientes (25%). Cincuenta y uno (68%) pacientes se encontraban en estadio avanzado (III/IV) al diagnóstico. Dieciocho (24%) pacientes tuvieron más de un sitio extraganglionar infiltrado por linfoma. De acuerdo al IPI, 15 pacientes (20%) fue bajo, en 21 (28%) intermedio bajo , intermedio alto en 24 pacientes (32%) y alto 15 pacientes (20%). La respuesta al esquema CEOP fue completa en 38 pacientes (51%); 8 respuesta parcial (11%) y 29 (39%) falla al tratamiento La toxicidad con el esquema de CEOP fue aceptable.La mediana de SG fue 164 meses(IC 95% 126-202). La mediana de SLE fue de 116 meses(IC 95% 81-151) Las variables con valor pronostico para SG fueron el IPI ($p<0.03$) y el ECOG ($p<0.0007$)

CONCLUSIONES:La mayoría de los linfomas de grado intermedio de malignidad son linfomas de tipo B, pues el 97% de ellos fue positivo a CD20.La respuesta obtenida con CEOP es aceptablemente buena; la toxicidad observada es baja, así como la mortalidad relacionada con dicho esquema. Las variables al diagnóstico que influyen directamente en la sobrevida global fueron el IPI y el ECOG >2 puntos. Palabras clave: Linfoma No Hodgkin, esquema CEOP, sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad, toxicidad, respuesta al tratamiento

RESPONSE TO CEOP TREATMENT IN PATIENTS WITH INTERMEDIATE- GRADE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA.

OBJECTIVE: To analyze the response rate achieved with the use of CEOP chemotherapy in patients recently diagnosed in the Department of Hematology Hospital de Especialidades Centro Médico La Raza with intermediate-grade Non-Hodgkin's lymphoma. To describe the toxicity secondary to the use of this regimen.

MATERIAL AND METHODS: We have analyzed 75 patients with the diagnosis of intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma who were treated with CEOP chemotherapy. Before and after the end of six cycles of CEOP chemotherapy, all the patients underwent a CT scan and a gallium-spect study. We retrospectively analyzed the response rate achieved with this regimen, toxicity and disease free survival and overall survival in these patients.

RESULTS: The median age of the patients was 50.4 years (range 16 to 75 years). There were 46 males (61%) and 29 females (39%). Seven patients (9%) were in stage I, 14 (19%) in stage II, 22 (29%) in stage III and 29 (39%) in stage IV. Three other patients were in stage IE. Fifty eight patients (77%) had B symptoms at time of diagnosis. Fifty patients (67%) had diffuse-large cell lymphoma, 14 (19%) diffuse-mixed lymphoma, 5 (7%) diffuse-grade III follicular lymphoma, 3 (4%) angiocentric lymphoma and one patients had periphery T cell lymphoma. Thirty one out of thirty two patients analyzed (97%) were positive to CD 20 antigen. Fifty one (68%) of the patients were in stage III-IV. Fifteen patients (20%) had a low International Prognostic Index (IPI), 21 (28%) low-intermediate, 24 (32%) intermediate-high and 15 patients (20%) had a high IPI. Complete response was achieved in 38 patients (51%), partial response in 8 (11%) and 29 patients (39%) had no response to treatment. Toxicity was mild in most of the cases. The median overall survival was 164 months (95% CI 126-202) and the median disease free survival was 116 months (95% CI 81-151). The IPI score and ECOG were the most important prognostic variables for overall survival.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES CIENTIFICOS:

Los linfomas son en su definición más simple, un grupo heterogéneo de neoplasias de origen clonal que resultan de mutaciones somáticas de un progenitor linfoide. Dicha progenie tendrá una naturaleza específica B, T o NK que serán evidenciados por estudios de inmunofenotipo y su conducta por su biología molecular (1). Cualquier sitio del sistema linfático es susceptible de originar la neoplasia, incluyendo ganglios linfáticos, tejidos linfoides asociados a mucosas, piel, bazo, sin embargo cualquier órgano de la economía puede ser afectado como parte de la diseminación tumoral o como sitio primario de aparición. Si bien es cierto que estos tumores, al ser considerados en su conjunto tienen muchos rasgos en común, individualmente también reflejan la diversidad de las células normales de las que provienen, mostrando un extenso abanico de características clínicas y biológicas diferenciadas, es por ello que bajo el término LNH se agrupan un conjunto muy heterogéneo de entidades nosológicas, quizá no exista otra enfermedad neoplásica con un espectro tan amplio de comportamientos clínicos y biológicos. (2)

La incidencia de esta neoplasia hematológica se incrementó dramáticamente en los registros epidemiológicos de todos los países, en la última mitad del siglo XX, en relación directa con el avance industrial. El aumento en el diagnóstico mundial anual es del 5 al 10%. Los casos nuevos por año en EU son de 12-15 casos por 100,000 habitantes y ocasionaron 25 000 defunciones. En EU los linfomas ocupan el 5º lugar en frecuencia dentro de las entidades oncológicas y en Francia son el 7º lugar (3). Las causas de este incremento se asocian al aumento de la expectativa de vida; sobre todo por el decremento de la inmunocompetencia e inmunovigilancia a partir de los 60 años, así como algunos estilos de vida o condiciones patológicas con mayor prevalencia. (4) Aunque existen una serie de evidencias tanto biológicas como epidemiológicas que relacionan la etiología de los linfomas con infecciones virales, ésta etiología permanece desconocida. Probablemente no exista ningún factor capaz de explicar por sí mismo el origen de los diferentes tipos de LNH y su aparición sea el resultado de una combinación de factores etiológicos.

ETIOLOGÍA:

En los seres humanos existe una extensa evidencia experimental acerca de la estrecha relación entre el virus de Epstein-Barr (VEB) y el linfoma descrito por Burkitt en África.

Su papel no sólo se ha demostrado en éste subtipo de linfoma, la integración de su genoma se ha demostrado también en otros LNII de pacientes inmunodeprimidos, en el carcinoma de nasofaringe, en Linfoma de Hodgkin y en otros linfomas B y T. El VEB es un virus γ – Herpes que tras la primoinfección nunca es erradicado del organismo y permanece presente en algunas subpoblaciones de linfocitos B. Sin embargo, en condiciones normales, la proliferación de éstas células B infectadas es controlada por la respuesta inmune mediada por los linfocitos T citotóxicos. El VEB puede tener una actividad bcl-2 like o aumentar la expresión de dicha proteína. Induce la proliferación linfocitaria en relación a la actividad de diversas proteínas como LMP1 que tiene un claro efecto oncogénico. La infección por VEB produce una inducción de los genes activadores de las recombinasas RAG1 y RAG2, que a su vez producen inestabilidad genética y pueden contribuir a la aparición de translocaciones cromosómicas. Ocasiona escape de la respuesta inmune mediada por linfocitos T citotóxicos. (5)

Existen otros virus que se han asociado al síndrome de inmunodeficiencia humana, (no obstante éste virus es responsable sólo del 1% de los casos). Tal es el caso del Herpes virus 8 ó virus del Sarcoma de Kaposi, el cual ha establecido su linfomagénesis, pues se sabe que su genoma contiene genes que pueden actuar como oncogenes, algunos con actividad bcl-2 ó IL-6, otros actúan como ciclinas y otros codifican proteínas que alteran la matriz celular. Los virus oncorretrovirus de la leucemia /linfoma T (HTLV-1) también induce la transformación maligna, se sabe que la infección causa una expansión clonal de los linfocitos T CD4+ y su transformación parece estar ligada a replicación viral. El genoma del virus codifica para dos proteínas con importantes funciones reguladoras, *tax* y *rex* pueden modificar el desarrollo y funcionalismo de las células T y pueden estar en el origen de su transformación a linfoma. (6)

Hay bacterias implicadas en el desarrollo de los linfomas como *Helicobacter pylori*. El desarrollo de los transplantes de órganos sólidos (corazón, riñón, pulmones) ha incrementado la incidencia de linfomas, pues estos pacientes requieren inmunosupresión prolongada y son cada vez mas frecuentes en la práctica médica. La exposición ambiental a tóxicos ha sido descrita como un factor de riesgo de carcinogénesis

HISTORIA DE LOS LINFOMAS:

En 1832 Thomas Hodgkin publicó el primer trabajo de neoplasias linfoides describiéndolas como “algunas patologías mórbidas que infiltraban glándulas y el bazo”. Su trabajo se basó en hallazgos de autopsias de siete casos. En 1846 Virchow distinguió al linfoma de la leucemia acuñando el término linfoma y linfosarcoma. Billroth en 1871 fue el primero que utilizó la palabra “linfoma maligno”.

Los linfomas foliculares se describieron en 1916 por Ghon y Roman. Brill y otros en 1925 así como Symmers, en 1927 erró en llamarles hiperplasia folicular gigante, no obstante les dio seguimiento y describió su comportamiento.

Así también los linfomas de células grandes fueron descritos por Roulet en 1930, proponiendo que éstos provenían de los sinusoides por lo que les denominó “Retothelsarkom” término que se popularizó y se tradujo como células reticulares.

A mediados de siglo XIX se formularon los primeros sistemas de clasificación clínica, inicialmente para linfoma de Hodgkin publicándose el sistema de Jackson y Parker en 1947, en donde se separó el paragranuloma, del gran grupo del granuloma intermedio. En 1966 Luckes, Butler, y Hicks incorporaron otras observaciones proponiendo una clasificación de seis apartados para linfoma no Hodgkin describiendo su supervivencia, así como su patrón de crecimiento.

Para entonces existían características morfológicas importantes observadas, de este modo las neoplasias que incluían linfocitos maduros, pequeños, sin imágenes mitóticas, se ubicaban en los sitios más favorables. Contrariamente los linfocitos poco diferenciados, con células grandes se denominaron de mal pronóstico. Además la presencia de un patrón de crecimiento folicular era parte de características predictivas favorables. En base a estos

principios surgió la clasificación de Gall y Mallory 1942 y posteriormente la de Gal y Rappaport 1954 (7) (*tabla 1*)

Tabla 1 Clasificación de Rappaport

Nodular

- Linfocítico bien diferenciado
- Linfocítico pobremente diferenciado
- Mixto, linfocítico e histiocítico
- Histiocítico

Difuso

- Linfocítico bien diferenciado (sin características plasmocitoides)
- Linfocítico bien diferenciado (con características plasmocitoides)
- Linfocítico pobremente diferenciado (sin características plasmocitoides)
- Linfocítico pobremente diferenciado (con características plasmocitoides)
- Linfoblástico convoluto
- Linfoblástico no convoluto
- Mixto, linfocítico e histiocítico
- Histiocítico sin esclerosis
- Histiocítico con esclerosis
- Tumor de Burkitt
- Indiferenciado

Linfoma maligno inclasificable

Linfoma compuesto

Lukes y Collins en 1974 (*tabla 2*) propusieron otro sistema que incluía morfología y subtipo inmunológico. En la misma década Kiel (*tabla 3*) publicó una clasificación con amplio uso en Europa basada en un esquema hipotético de diferenciación del linfocito, ésta clasificación no obtuvo una aceptación en Estados Unidos. Dada la heterogeneidad en la terminología de estas entidades se realizaron consensos en 1982 con base a las curvas de sobrevivencia, de rapidez en la diseminación, en el tiempo de progresión de cada una de las patologías categorizadas en las antiguas clasificaciones con la intención de agruparlas de acuerdo a grupos pronósticos. Surgió de este modo la “Clasificación del Trabajo” (*tabla 4*) con los términos “linfomas de bajo grado” para referirse a aquellos que pudieran tratarse paliativamente sin modificar su expectativa de vida; “grado intermedio” para aquellos que debieran ser tratados enérgicamente con expectativa de curación; finalmente los de “alto grado” refiriéndose a la tasa de replicación tumoral rápida que merecen manejo intensivo

con profilaxis a sistema nervioso central. Sin embargo el conocimiento cada vez mas cercano a la realidad de la naturaleza de la célula neoplásica obligó a implementar un nuevo sistema de clasificación creándose la Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms (*tabla 5*) y la World Health Organization Classification of Lymphoid Neoplasms (*tabla 6*) (8,9,10) en donde se incluyen tanto a linfomas no Hodgkin, Hodgkin, leucemias B y T tanto agudas como crónicas utilizando el inmunofenotipo y características moleculares para caracterizar a los subgrupos. De este modo por 20 años la clasificación de los linfomas había sido un área de controversia. Existían dos razones principales, la primera corresponde a los avances en el tratamiento de linfomas específicos que requieren de la caracterización mas precisa del diagnóstico. Ya que en los “viejos tiempos” no existía ninguna terapia eficaz por lo que el diagnóstico de precisión tenía poca relevancia. La segunda razón, son los dramáticos avances en cuanto al entendimiento del sistema inmune. Con la apreciación de su complejidad, se piensa que no es del todo entendido y por lo tanto no existe aun una clasificación “correcta” de los linfomas pese a esto podemos decir que sabemos mucho más que antes pero no contamos con el conocimiento perfecto del sistema inmune y de la biología de los linfomas. (11,12)

Tabla 2 Clasificación de Lukes-Collins

Células B

- Linfocítico pequeño
- Linfocítico plasmocitoide
- Linfomas centro foliculares (folicular, folicular difuso, difuso)
 - Células pequeñas hendidas
 - Células grandes hendidas
 - Células pequeñas no hendidas
 - Células grandes no hendidas
- Sarcoma inmunoblástico

Células T

- Linfocítico convoluto
- Sarcoma Inmunoblástico de células T
- Micosis fungoide/ síndrome de Sezary

Histiocítico

Indefinido

Tabla 3 Clasificación de Kiel

Bajo grado de malignidad

- Linfocítico, leucemia linfocítica crónica
- Linfocítico, otros
- Linfoplasmocitoide
- Centrocítico
- Centroblático-centrocítico , folicular sin esclerosis
- Centroblático-centrocítico , folicular con esclerosis
- Centroblático-centrocítico , folicular y difuso sin esclerosis
- Centroblático-centrocítico , folicular y difuso con esclerosis
- Centroblático-centrocítico , difuso
- Linfoma de bajo grado de malignidad inclasificable

Alto grado de malignidad

- Centroblástico
- Linfoblástico, tipo Burkitt
- Linfoblástico de células convolutas
- Linfoblástico, otros (inclasificable)
- Inmunoblástico
- Linfoma de alto grado de malignidad, inclasificable

Linfoma maligno inclasificable

Linfoma compuesto

Tabla 4 Working formulation

Bajo grado

- Linfoma maligno de células pequeñas
 - a) leucemia linfocítica crónica
 - b) linfoma linfoplasmocitoide
- Linfoma maligno folicular, predominantemente de células hendidas
- Linfoma maligno folicular mixto de células pequeñas y grandes hendidas

Grado intermedio

- Linfoma folicular de células grandes
- Linfoma difuso de células pequeñas hendidas
- Linfoma difuso mixto de células pequeñas y grandes
 - a) hendidas
 - b) no hendidas

Grado alto

- Linfoma maligno de células grandes inmunoblástico
 - a) plasmocitoide
 - b) células claras
 - c) polimórfico
- Linfoma linfoblástico
 - a) células convolutas
 - b) no convolutas
- Linfoma de células pequeñas no hendidas
 - a) linfoma de Burkitt
 - b) no Burkitt

Tabla 5 Clasificación de la REAL

Linaje B	Linaje T
<p>I. Linfomas indolentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • LLC/linfoma linfocítico pequeño • Linfoma esplénico de la zona marginal • Linfoma B de la zona marginal <ul style="list-style-type: none"> Linfoma marginal Nodal monocitoide • Linfoma centro folicular (grado I,II) <p>II. Linfomas agresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma del manto • Folicular grado III • Difuso de células grandes B • Mediastinal primario <p>III. Linfomas muy agresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma Burkitt/ LLA L3 • Linfoma linfoblástico 	<p>I. Linfomas indolentes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Micosis fungoide/ síndrome de Sezary • LLC estirpe T y NK • Linfoma leucemia asociada a HTLV1 <p>II. Linfomas agresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma T periférico • Linfoma angioinmunoblástico • Linfoma angiocentrico • Linfoma T intestinal • Linfoma anaplásico de células T <p>III. Linfomas muy agresivos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfoma linfoblástico • LLA del adulto

Tabla 6 Clasificación WHO

Neoplasias de células B

- **Linfoma / leucemia**
 - Leucemia/linfoma linfoblástico-B precursor
 - Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño (LLP)
 - Con / sin componente monoclonal
 - Con / sin diferenciación plasmacitoide
 - Leucemia prolinfocítica de células B
 - Leucemia de células pilosas
 - Linfoma linfoplasmocitoide (LLPL) o inmunocitoma
- **Linfoma nodal o extranodal indolente**
 - Linfoma de células B de zona marginal (LZM)
 - Linfomas tipo TL del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT)
 - Linfoma de la zona marginal esplénica
 - Con / sin linfocitos vellosos
 - Linfomas nodales
 - Con / sin células b monocitoides
 - Linfoma folicular (LF)
 - Grado 1 (<15% de los centroblastos)
 - Grado 2 (>15% al 50% de los centroblastos)
 - Grado 3 (>50% de los centroblastos)
 - Cutáneo
 - Gastrointestinal
 - Linfoma de las células del manto (LCM)
 - Variante clásica
 - Con células redondas
 - Variante de blastos
 - Con células grandes
- **Linfoma nodal o extranodal agresivo**
 - Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG)
 - Variantes
 - Linfoma centroblástico
 - Linfoma Inmunoblástico
 - Linfoma de células B rico en células T
 - Linfoma de células B rico en histiocitos
 - Linfoma en células B grandes anaplástico
 - Linfoma tipo Burkitt
 - Granulomatosis linfomatoide
 - Linfoma asociado con piotorax
 - Subtipos
 - Linfoma mediastinal
 - Linfoma intravascular
 - Linfoma seroso
 - Linfoma/leucemia de Burkitt (LB)
 - Variante
 - Con diferenciación de células plasmáticas

Linfoma de Hodgkin

- Linfoma de Hodgkin con predominancia linfocítica modular
 - Variante clásica
 - Predominantemente linfocítico
 - Con esclerosis nodular
 - Células mixtas
 - Con disminución de linfocitos
 - Linfoma LCGA tipo Hodgkin

Enfermedades de las células plasmáticas

- Macroglobulinemia de Waldenström
- Componente monoclonal de significancia incierta
- Plasmocitoma
 - Plasmocitoma solitario
 - Plasmocitoma extra-oseo
- Mieloma múltiple
- Sarcoma de células plasmáticas
- Leucemia de células plasmáticas

Neoplasias de células T

- **Linfoma/leucemia**
 - Linfoma/leucemia linfoblástico T precursor (LLT)
 - Leucemia prolinfocítica
 - Leucemia de linfocitos granulares grandes
 - Tipo células NK
 - Leucemia de células NK
 - Micosis fungoides síndrome de Sezary (LCCT)
 - Variantes
 - Reticulosis pagetoide
 - Mucinosis folicular
 - Chalazodermia granulomatosa
- **Linfomas nodales o extranodales**
 - Linfomas de células T células NK o células T gamma delta
 - Subtipos
 - Nasal
 - Tipo nasal
 - Linfoma de células T pancitico subcutaneo
 - Linfoma de células T intestinal (asociado con enteropatia)
 - Linfomas hepatoesplénicos de células T gamma delta
 - Linfomas de células T perifericos (LCTP)
 - Variantes
 - Linfoma linfoepiteliode
 - Linfoma de la zona T
 - Linfoma angioinmunoblástico
 - Linfoma de células grandes anaplástico (LCGA)
 - Variantes
 - Linfocitocítico
 - Células pequeñas
 - Síndromes linfoproliferativos cutáneos de células T (CD30+)
 - Variantes
 - Papulosis linfomatoide
 - Linfoma cutáneo primario
 - Variantes intermedias de bajo grado
 - Linfoma/leucemia secundario a infección por VIH-1
 - Subtipos
 - Variante aguda
 - Linfoma
 - Variante crónica
 - Variante subaguda
 - Variante tipo Hodgkin

Enfermedades proliferativas a causa de inmunodeficiencia

- Inmunodeficiencia hereditaria
 - Proliferación linfocítica atípica
 - Linfoma de células B grandes
- Después de trasplante alogénico
 - Enfermedades linfoproliferativas polimórficas
 - Linfoma de células B grandes
 - Plasmocitoma/linfoma de células T perifericas
 - Linfoma de Hodgkin
- Deficiencia por infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - Linfomas Burkitt y tipo Burkitt
 - Linfomas de células B grandes
 - Linfoma Inmunoblástico
 - Linfoma seroso

De éste modo ahora podemos reconocer la naturaleza T ó B de las células linfoides en presencia de algunas de sus moléculas de superficie (antígeno) que pueden ser utilizadas marcando por métodos, tanto de fluorescencia como enzimáticos, utilizando anticuerpos monoclonales y fragmentos fijados con acetona. Entonces se puede encontrar a las células en distintos momentos de su diferenciación ya que obtienen cambios tanto morfológicos como en la expresión antigénica que será característica de cada estadio. La constelación de antígenos expresados en cada momento en la superficie celular le llamamos inmunofenotipo.

La nomenclatura para los estadios morfológicos como de los antígenos de membrana al inicio fue también controversia, ya que cada autoridad en la materia utilizaba distintos términos morfológicos y se dieron diferentes nomenclaturas para designar a un mismo antígeno. Por lo que se realizaron esfuerzos en trabajos internacionales para estandarizar la nomenclatura de muchos de estos (CD) *cluster diferenciaciones*.

La diferenciación de la célula B linfóide involucra rearrreglos genéticos en la producción de inmunoglobulinas. Los genes que codifican las regiones constantes y variables de las cadenas pesada y ligera se encuentran localizadas de modo distante en los cromosomas con el fin de producir RNA para una proteína inmunoglobulina, se deben borrar muchos cientos de pares de DNA del genoma, para lograr colocar cercanamente distintas partes de los genes de las inmunoglobulinas. Estos rearrreglos cambian de posición los puntos de restricción del DNA: puntos en donde las endonucleasas cortan al DNA. Entonces los fragmentos producidos por la digestión del DNA de la célula B, con estas enzimas son diferentes a las producidas por otro tipo de célula no B, lo cual hace que emigren de modo distinto en la banda electroforética del gel. Cuando las pruebas radiomarcadas de segmentos de DNA clonados reproducidos en una bacteria, son aplicados a dicho gel,

encontraremos una posición específica de dicho gen de la inmunoglobulina. El tamaño exacto y la posición en el gel (Southern blot), de cada inmunoglobulina es único e individual por lo que es una prueba de monoclonalidad.

Un proceso análogo de rearreglo génico descrito para la célula B ocurre con la diferenciación celular T. Este proceso involucra al DNA codificador de una célula T específica para la molécula de membrana que le sirve de antígeno, la que se considera análoga de la inmunoglobulina de superficie referida en la célula B. Así como en el sistema B el tamaño de los fragmentos del DNA codificador del receptor de la célula T también es preciso y es un verdadero marcador de monoclonalidad también para este caso.

Además los rearreglos para los receptores antigénicos de las neoplasias hematológicas y algunas no hematológicas tienen frecuentemente translocaciones cromosómicas puntuales. Los oncogenes que causan transformación neoplásica cuando se activan o alteran en un cultivo celular pueden ser identificados en asociación con algunas translocaciones características de neoplasias linfoides.

De este modo, la translocación recíproca de los cromosomas 8 y 14, involucra al oncogén *myc* el cual es translocado desde el cromosoma 8 en la región que codifica a los genes de la inmunoglobulina hacia el cromosoma 14,2, ó 22, en linfomas Burkitt e inmunoblástico B ó al receptor del gen la cadena alfa de las células de algunos linfomas T. En la translocación 14:18, el oncogén *bcl-2* se encuentra translocado dentro de la región de la cadena pesada de la inmunoglobulina en la región 14 dando como resultado linfomas foliculares y algunos linfomas B de células grandes. En la translocación 11:14, asociada a algunos linfomas de bajo grado, el oncogén implicado *bcl-1* está yuxtapuesto al gene de las inmunoglobulinas.

Estas translocaciones pueden ser detectadas utilizando pruebas de hibridación para el punto de ruptura para el oncogén.

Entonces existen oncogenes de diferentes categorías que producen resultados biológicos muy diferentes. Algunos son estimulantes directos de la población (*c-myc*) y son frecuentes de encontrar, como se dijo, en linfomas agresivos. La segunda categoría la forman aquellos genes cuya activación tiene como resultado un bloqueo de la apoptosis y un progresivo acumulo de células de larga vida; el ejemplo más conocido es el oncogén *bcl-2*, muy frecuente en los linfomas foliculares. Un nuevo tipo de oncogén sería *bcl-1*, típico de los linfomas de células del manto, y su función consiste en reintroducir indefinidamente a las células en el ciclo celular, evitando el reposo en la fase G0.

Por el contrario, otros genes que están involucrados en el desarrollo de muchos tumores sólidos, como los de la familia *ras* son más raros en los LNH. Todos estos mecanismos genéticos no son necesariamente únicos en cada caso, ya que existen linfomas que exhiben simultáneamente varios oncogenes activados. En los linfomas asociados a SIDA, es frecuente la desregulación de *c-myc* junto a la mutación de P53, con lo que se puede explicar el comportamiento especialmente agresivo de estos tumores.

Lo mismo ocurre en tumores refractarios o recurrentes en donde se encuentra una sumatoria de actividad de oncogenes principalmente *c-myc/ p53* y de *bcl-6/p53* asociado a linfomas transformados o con la asociación de *bcl-2/ p53*, en linfoma B de células grandes.

Las moléculas de adhesión celular desempeñan funciones importantes en el sistema linfoide, siendo necesarias para la migración de los linfocitos, la recirculación por el sistema linfático y para las interacciones célula-célula y célula estroma. Las alteraciones de su expresión pueden influir en la diseminación y progresión de la enfermedad en los linfomas no Hodgkin. Por ejemplo, la ausencia de la expresión de ICAM-1 en las células de linfomas agresivos se relaciona con estadios avanzados y con peor pronóstico. Sin

embargo, cuando se miden los niveles de ICAM-1 en el suero, los resultados son justamente los contrarios.

Entre los linfomas T, aquellos que expresan la molécula NCAM tienen predilección por la afectación de determinados órganos: nasofaringe, sistema nervioso central, músculo esquelético, tracto gastrointestinal y revisten un especial mal pronóstico.

Estas moléculas influyen también en el patrón de crecimiento, en este sentido, se conoce que la expresión conjunta de las moléculas LFA-1 (CD11a/18) e ICAM-1 (CD54) indica un patrón folicular en tanto que los linfomas difusos solo expresan alguna de las dos o ninguna.

Los linfomas que muestran la LAM-1 (Leucocyte Adhesión Molecule 1), TQ1, Leu8, poseen una especificidad para la diseminación, debido a la función de dicha molécula que facilita la migración linfocitaria. Las interacciones que se producen entre los receptores de superficie de las células linfoides ("Homing receptors") y los componentes del endotelio vascular y de la matriz extracelular juegan también un importante papel en el control de la migración y la recirculación de los linfocitos, de hecho la intensidad de la expresión del Lymphocyte Homing Receptor, CD44, Hermes 3, parecen facilitar la diseminación y les confiere mal pronóstico.

Otras moléculas de adhesión que pueden ser importantes son las integrinas de las familias VLA (Very Late Activation Molecules) sobre todo VLA-4, VLA-5, VLA-6, que están relacionadas con el anclaje de las células a la matriz celular.

Así mismo la técnica para amplificar un segmento anormal de DNA (reacción en cadena de la polimerasa), se utiliza para detectar células portadoras de una translocación determinada. Esta técnica puede encontrar infiltración de determinada célula maligna conocida en una

biopsia muy pequeña de tejido. Estas características biológicas han demostrado ser útiles para la descripción de los linfomas como entidades propias.

Los cambios cualitativos y cuantitativos que se producen en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad o HLA (de clase I-A,B,C- y II – DR,DP,DQ- en la superficie de las células tumorales, puede servir para proteger a las mismas del mecanismo de vigilancia inmunológica y, por tanto, facilitar el crecimiento y la diseminación del tumor. Se conoce que aquellos Linfomas en los que existe una pérdida de los antígenos de Clase I o II tienen un peor pronóstico, con menor número de respuestas al tratamiento y mayor índice de recaídas. (13)

El conocimiento de factores pronósticos de los Linfomas permitió crear las clasificaciones, los índices pronósticos y los estadios lo cual confiere homogeneidad a las series de pacientes en el momento de comparar resultados terapéuticos. Los factores mas estudiados pueden dividirse en diversos modos; en primer lugar por el tipo de factor pronóstico en sí y a continuación por el subgrupo de linfomas en los que han demostrado su utilidad. De un modo artificial podemos dividir los factores pronósticos en tres grupos, aquellos dependientes del tumor, los dependientes de las características del paciente o de su respuesta al tumor y los dependientes al tratamiento establecido.

En el primer grupo se engloba el subtipo histológico, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas, actividad proliferativa, progresión histológica, resistencia pleiotrópica, capacidad de invasión y diseminación y de modo indirecto nivel de DHL. y síntomas B. La existencia de grandes masas tumorales, número de zonas ganglionares y extraganglionares, localizaciones especiales: médula ósea, sistema nervioso central .

Entre las características del paciente: la edad, enfermedades previas o comorbilidad, síntomas B, estado general o funcional y con ello, la capacidad para tolerar quimioterapias agresivas.

Y finalmente en una enfermedad potencialmente curable, el propio tratamiento y sus características tendrán influencia decisiva en el pronóstico. Las variables más importantes son el tipo y combinación de fármacos usados, la dosis alcanzada, la relación eficacia/seguridad del tratamiento y la experiencia del centro donde sea tratado el paciente.

En el inmunofenotipo se ha concluido que el fenotipo T tiene un peor pronóstico con respecto al B. El fenotipo Ki-1 (CD30), expresado por algunos linfomas, no confiere un pronóstico significativamente diferente del de los linfomas de células grandes en general. Aunque no es conveniente señalar todas las alteraciones genéticas que han sido descritas, y por lo tanto resulta difícil analizar su valor individual. Las alteraciones que implican peor pronóstico serían las alteraciones estructurales y monosomías del cromosoma 17, tanto en linfomas foliculares como difusos; alteraciones y monosomías del cromosoma 7, de las duplicaciones del cromosoma 2 en los linfomas difusos, las duplicaciones del cromosoma 3 en los linfomas foliculares, las trisomías de los cromosomas 5 y 8 en los linfomas de células grandes, y las alteraciones en los cromosomas 1 y 6. Por el contrario los reagrupamientos del gen bcl-2 no tienen significado pronóstico en los linfomas agresivos.

La extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico reviste una indudable importancia pronóstica. El estadio AnnArbor (*tabla 7*), da una información topográfica y anatómica, pero no tiene en cuenta la cantidad en sí de enfermedad. El número de áreas ganglionares y extraganglionares afectas y su localización, que será una medida indirecta y aproximada de la extensión. La existencia de áreas ganglionares voluminosas, da

información sobre la cantidad de tumor, sin embargo ésta definición es difícil de analizar con precisión. En algunos casos se ha definido con un valor arbitrario de 5 a 10 cm.

Tabla 7 Clasificación de Ann Arbor

Estadios
I. Afección de una única región ganglionar o de una única localización extralinfática
II. Afección de dos o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma
III. Afección de regiones linfáticas de ambos lados del diafragma
IV. Afección diseminada de uno o más órganos extralinfáticos asociada o no con enfermedad ganglionar
Síntomas
A: Asintomático
B: Fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso superior al 10% en los 6 meses previos

Entre los índices pronósticos diseñados para los LNH agresivos, están los del Princesa Margaret Hospital, publicado en 1981 y el más antiguo; el del Dana Farber Cancer Institute, aparecido en 1986; el del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, publicado en 1986; y uno de los más complejos; los desarrollados por el grupo del M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute: MDA "Clínico" basado exclusivamente en los valores séricos de LDH y Beta2 –microglobulina y "Tumor Score" a partir de los datos de Estadio, Síntomas B, masa Bulky y niveles de DHL y beta 2 microglobulina; el de la University of British Columbia, Vancouver y el del Groupe d'Etudes des Lymphomes Aggressifs (GELA). Estos índices pronósticos descritos adolecían del defecto, al menos teórico, de falta de validación por los grupos diferentes a los que los describieron y que no se disponía de trabajos prospectivos.

El modelo predictivo del Internacional NHL Prognostic Factor Project se desarrolló a partir de reuniones de consenso, se publicó en 1993 (14). En esencia, se diseñó un índice pronóstico a partir del estudio de los factores de una serie de 3273 pacientes con linfomas de células grandes. En dicho estudio, los factores asociados a la supervivencia que mostraron una mayor significancia pronóstica independiente fueron: Edad mayor a 60 años, estadio de Ann Arbor y DHL anormal, actualmente puede considerarse el mejor patrón de estadificación disponible para los linfomas no Hodgkin (*tabla 8*)

Tabla 8 Índice pronóstico internacional (IPI)

Variables	Puntuación
Edad mayor a 60años	Riesgo Bajo: 0-1
Estadio Ann Arbor III-IV	Riesgo intermedio bajo: 2
Áreas extraganglionares mayor de 1	Riesgo intermedio alto: 3
ECOG mayor a 2	Riesgo alto: 4-5
DHL anormal	

EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS:

Paralelo al desarrollo de los conocimientos sobre la biología de los linfomas, el tratamiento de los mismos, desde una perspectiva histórica ha experimentado un gran cambio en las últimas décadas. Aunque aún existen individuos con linfoma que mueren por ésta causa, hemos pasado de la era en la que cualquier linfoma era considerado como invariablemente fatal, a otra en la cual una buena parte de los enfermos pueden ser curados definitivamente, o al menos obtener una buena respuesta al tratamiento con largos periodos libres de enfermedad. Ya en los últimos 30 años han aparecido tratamientos curativos para algunos pacientes con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Con anterioridad, sólo la radioterapia podía ser un tratamiento eficaz, pero únicamente en los casos de enfermedad localizada.

La primera comunicación sobre el tratamiento con éxito del cáncer con radiaciones ionizantes fue publicada en 1975 por Sjögren, sólo tres años más tarde del descubrimiento de los rayos X en un caso de Sarcoma de Células Redondas y dos casos de Enfermedad de Hodgkin, todos los cuales tuvieron una buena respuesta. En estas primeras décadas de la radioterapia, las respuestas eran casi siempre temporales e iban sucedidas de recaídas, locales o a distancia, y se acompañaban de una importante toxicidad tanto en piel como en órganos blandos irradiados.

No fue hasta el invento del tubo de Coolidge, en 1920, que permitió el desarrollo de las máquinas de 180, 200 y 250 Kv, cuando se dispuso de tratamientos mínimamente adecuados; aunque el mayor avance en este campo lo constituyeron los aparatos de megavoltaje, que iniciaron en la década de los 50s.

La radioterapia tuvo pronto efectos notables en el tratamiento de la Enfermedad de Hodgkin, en los años 30 y 40, los resultados en los LNH fueron mucho menos prometedores, sobre todo por el menos predecible patrón de diseminación de éstos últimos. En 1941, Gall y sus colaboradores observaron que los linfomas foliculares respondían mejor a la Radioterapia que los linfosarcomas o reticulosarcomas, en los primeros se esperaba una tasa de respuesta del 65%, mientras que en los linfomas más agresivos sólo respondían en un 10% de los casos. Incluso en la era del megavoltage, la radioterapia no se considera un tratamiento apropiado en los linfomas agresivos, ni siquiera para los casos localizados, en los que existe una elevada probabilidad de recaída después del tratamiento y tiene un papel complementario a la quimioterapia en casos avanzados, ó paliativo. Por lo tanto la quimioterapia es el arma fundamental, pero la radioterapia tiene su lugar apropiado en el tratamiento integral de los Linfomas No Hodgkin.

La moderna quimioterapia tiene su origen en la Segunda Guerra Mundial, en donde se estudiaron los efectos biológicos de una serie de sustancias químicas con el objetivo de su posible utilización como arma de ataque. La primera sustancia identificada fue la Mostaza Nitrogenada sobre los tejidos linfoides y hematopoyéticos y comenzaron a publicarse las primeras experiencias sobre el uso terapéutico de esta droga. Así en 1947 Wintrobe comunicó el efecto benéfico de dicha Mostaza Nitrogenada intravenosa. Galton introduce el uso del clorambucilo, un agente alquilante cuyo uso en el tratamiento de los linfomas indolentes ha demostrado su utilidad hasta nuestros días. Durante los años 50, 60 y 70s del

siglo XX, se descubrieron la mayor parte de los agentes quimioterapéuticos (alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de la Vinca, antraciclinas, epipodofilotoxinas) que aun hoy usamos y fueron ensayados en éste tiempo en el uso de los Linfomas No Hodgkin. (15)

Los primeros reportes de tratamientos curativos fueron hechos sobre pacientes con linfoma Burkitt en niños, sin embargo los logros de la quimioterapia combinada no se observó sino hasta los 70s con el grupo de NCI, el primero en publicar el papel de la combinación de prednisona, ciclofosfamida con o sin procarbazona, en los estadios avanzados del linfoma no Hodgkin de células grandes(16)

La introducción de los antracíclicos y del ya clásico esquema de CHOP a partir de 1973, marcó un estándar de tratamiento que sólo en fechas muy recientes parece ser superado. (17)

Los fármacos antineoplásicos denominados antraciclinas son productos naturales y semisintéticos que se derivan del cultivo de varias especies de *Streptomyces* inicialmente descubiertos en 1940; el primer fármaco de este género fue la actinomicina, en quien se describió actividad para neoplasias infantiles y en coriocarcinoma, al interactuar con la doble hélice del DNA como parte esencial de su citotoxicidad. Posteriormente se procesaron los antibióticos antracíclicos más importantes: daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, las cuales se obtuvieron del hongo *Streptococcus peucetius* variedad *caesius*. La idarrubicina se logró como un derivado sintético.

Los atracíclicos tienen estructuras tetracíclicas con un azúcar poco común llamado daunosamina que se une por un enlace glucosídico. Los agentes citotóxicos de esta categoría tiene fracciones quinona e hidroquinona en anillos vecinos, lo cual les permite actuar como agentes receptores y donadores de electrones. Se advierten diferencias notables

en el uso clínico de éstos fármacos pertenecientes al mismo grupo, tan solo por la variación de un grupo hidroxilo en alguno de sus 14 carbonos.

Las antraciclinas y las antracenadionas se intercalan en los filamentos de DNA produciendo rupturas simples o dobles, durante el intercambio de las cromátidas hijas. Por tanto éstos fármacos tienen potencial mutágeno y carcinógeno. La ruptura del DNA es mediado por la acción de la Topoisomerasa II así como por la creación de radicales libres. Las antraciclinas reaccionan con la reductasa de citocromo P450 en presencia de fosfato de dinucleótido de adenina y nicotinamina reducido (NADPH), para formar productos intermediarios radicales de semiquinona, que a su vez reaccionan con oxígeno para producir radicales superóxido. Estos generan peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo fuertemente citotóxicos. Su interacción con el Ion hierro estimula notablemente la producción de radicales libres. Además las reacciones de transferencia de electrones intramoleculares, propias de los intermediarios semiquinónicos hacen que se generen otros radicales y por ello, surgen agentes potenciales de alquilación. Las enzimas como el superóxido dismutasa y la catalasa contribuyen notablemente a proteger a las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y dichas defensas pueden ser intensificadas por antioxidantes exógenos como alfa tocoferol o por quelantes de hierro, así como por amifostina. Las antraciclinas también interactúan con las membranas celulares y alteran sus funciones, lo cual puede revestir importancia en los efectos antitumorales y la toxicidad cardíaca de éstos medicamentos.

Dado que éstos compuestos inhiben la función del DNA, la toxicidad máxima se presenta durante la fase S del ciclo celular. Con bajas concentraciones del fármaco las células pasan por la fase mencionada y mueren en fase G2.

Las antraciclinas provocan algunos mecanismos de resistencia pleiotrópica entre ellas, esto a consecuencia de la fuga anticipada del fármaco de la célula interferido por el fenómeno intermedio de la glucoproteína P sintetizada en gran cantidad por la amplificación génica de la célula neoplásica mutada. Otros cambios bioquímicos que ofrecen fenómenos de resistencia son la mayor actividad del glutatión, peroxidasa y disminución de la actividad de la topoisomerasa II. Estos mecanismos de resistencia son compartidos para todos los fármacos que se incluyen en este grupo.

La doxorubicina se distribuye uniformemente por vía intravenosa, sin atravesar la barrera hematoencefálica, la dosis recomendada es de 60 a 75mg/m², las dosis máximas se obtienen de inmediato al iniciar la infusión, el metabolismo es hepático y la eliminación es renal y hepática. La principal toxicidad limitante de dosis es la mielosupresión observada en los primeros 8 a 10 días de la aplicación, ésta es más profunda en infusiones continuas. Es un fármaco con un poder vesicante importante por lo que deberá de ser aplicado sólo por personal experimentado. La estomatitis y la mucositis incluirán sintomatología gastrointestinal tal como la diarrea, ambas son de leves a moderadas y no limitan su uso. El rash transitorio es una manifestación cutánea poco frecuente y generalmente asintomática. Se puede observar en algunos casos que la orina se tiñe de rojo o anaranjado sin repercusión clínica ni modificación de la función renal ni vesical. Una de las más graves toxicidades de todas las antraciclinas pero especialmente de doxorubicina es la miocardiotoxicidad que se divide en dos formas: la aguda correspondiendo a endocarditis, alargamiento del segmento ST, así mismo trastornos del ritmo que no dependen de dosis. La forma crónica representada por cardiomiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca crónica la cual se presentará al pasar la dosis acumulada permitida de 1000mg.

En el caso de epirrubicina, antracíclico análogo de doxorrubicina que cumple con la premisa de tener menor toxicidad y en algunos estudios se comprueba que mantiene eficacia. Cuenta con similar toxicidad, no obstante se menciona que la toxicidad cardíaca es menos frecuente, el resto de los fenómenos tóxicos son equivalentes, así como el metabolismo y los mecanismos de resistencia. (18)

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El esquema original CHOP descrito como de primera elección para el tratamiento de linfoma no hodgkin contiene como antraciclina a la doxorubicina, dicho fármaco se encuentra ausente en el cuadro básico de medicamentos en el Instituto Mexicano del Seguro Social, por éste motivo se ha utilizado a la epirubicina (también antraciclina) como sustituto de doxorubicina, por lo que el conocimiento de los resultados globales de remisión completa en nuestro servicio serán de utilidad con el fin de planear el pronóstico esperado en la propia población y adicionar estrategias de salvamento de modo precoz.

El cáncer es una de las primeras causas de muerte en nuestro país, principalmente en la población adulta. Las neoplasias hematológicas ocupan un lugar predominante en la población económicamente activa del país y el linfoma no hodgkin tiene una alta incidencia entre las neoplasias hematológicas, sólo superado por el linfoma de Hodgkin por lo que el impacto que tenga sobre el tratamiento de estas patologías, será decisivo en la recuperación del sujeto a la vida cotidiana incluyendo al ámbito productivo. De la misma forma, la falta de respuesta al tratamiento implicará alto costo en toxicidad y en la calidad de vida con acortamiento en la sobrevivencia del enfermo.

Los linfomas no hodgkin constituyen una de las primeras causas de consulta hematológica del segundo y tercer nivel de atención, tal como ocurre en nuestra institución como en el resto del país.

Ante la carencia en el cuadro básico de medicamentos de la adriamicina, en nuestra unidad, la terapia CEOP se ha utilizado de modo rutinario en pacientes vírgenes a tratamiento con quimioterapia, obteniéndose por lo tanto una vasta población sujeta de analizarse.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuál es la respuesta que se obtiene con el esquema CEOP de primera elección en pacientes con Linfoma No Hodgkin

HIPOTESIS:

Por ser un estudio retrospectivo no requiere hipótesis.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la respuesta lograda con el esquema de poliquimioterapia CEOP en los pacientes con reciente diagnóstico de linfoma no hodgkin vírgenes a tratamiento, tratados en el Departamento de Hematología del HECMNR.

Describir la toxicidad obtenida con éste esquema.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar la eficacia clínica del esquema de quimioterapia CEOP (porcentaje de respuestas completas, respuestas parciales y fallas al tratamiento).
2. Estudiar la toxicidad producida en los pacientes que reciben dicho esquema.
3. Conocer la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes con linfoma no Hodgkin que reciben este esquema de quimioterapia.
4. Comparar los resultados con los reportados en la literatura en pacientes tratados con CHOP.

Falta página

N° 28

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.- Pacientes que no acudan a vigilancia médica después de recibir quimioterapia
- 2.- De quienes no exista registro objetivo del estado de la enfermedad posterior al tratamiento (reporte por escrito de tomografías , biopsia ósea , estudio de galio)
- 3.-Expedientes extraviados durante el tratamiento o seguimiento.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1.- Pacientes que sean referidos de otra unidad en donde se les haya iniciado cualquier tipo de quimioterapia.
- 2.- infecciones graves que pongan en riesgo la vida antes del tratamiento.
- 3.- infecciones crónicas (tuberculosis, hepatitis viral, sida)
- 4.-retraso mental de cualquier etiología.

Se valorará a todos los pacientes que asistan a la consulta de linfomas y a todos los pacientes hospitalizados para estadificación, para tratamiento ó, por toxicidad o efectos adversos.

Se tendrá para la valoración de respuesta métodos de gabinete invariablemente: TAC de tórax, TAC de abdomen, biopsia ósea; se realizará gamagrama con galio SPECT cuando exista alguna sospecha de persistencia de enfermedad. .

Se estratificará del siguiente modo la respuesta:

*Respuesta completa: cuando no existe ninguna evidencia de enfermedad medible por los métodos antes mencionados

*Respuesta parcial: cuando se observa disminución de al menos el 50% de la enfermedad previamente medida.

*No respuesta: cuando existe la misma enfermedad tumoral antes y después del tratamiento.

*Progresión de enfermedad: cuando se encuentra incremento en la masa tumoral medible a pesar del tratamiento.

La toxicidad se evalúa bajo los parámetros establecidos de la OMS: (tabla anexa)

VARIABLES INDEPENDIENTES: *El esquema CEOP de quimioterapia como inducción a remisión

VARIABLES DEPENDIENTES:

- El tipo de respuesta
- El grado de toxicidad (anexo clasificación de OMS)
- La sobrevida libre de enfermedad y global.

POBLACION: Todos los pacientes con LNH que acuden a la consulta externa o a hospitalización del HECMNR

Muestra: Todos los pacientes con LNH de grado intermedio de agresividad que reciban CEOP.

METODO ESTADISTICO.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: no se requiere por se estudio observacional y retrospectivo. Los resultados de remisión completa, parcial y falla serán reportados como frecuencias absolutas, así mismo el grado de toxicidad de acuerdo a la OMS. La comparación con el grupo control (histórico) se realizará por medio de la prueba de Wilcoxon.

Las curvas de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, se realizarán por el método de Kaplan y Meier. La comparación con el grupo control, por medio de la prueba de Log Rank.

Sobrevida Global será definido como el tiempo entre el inicio del tratamiento y la última consulta o fecha de defunción 0= vivo 1= muerto

Sobrevida Libre de enfermedad se define como el tiempo entre la fecha de remisión y la recaída, ultima consulta o defunción. 0= vivo en remisión 1= recaída o defunción.

ASPECTOS ETICOS Y FINANCIAMIENTO. Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendado por la 29ª. Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª. Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000. Se apega a la Ley General de Salud de la República Mexicana.

RECURSOS HUMANOS: Médico Residente de Cuarto año de Hematología, Médicos de Base Adscritos al departamento de Hematología, personal del Archivo Clínico.

RECURSOS MATERIALES: Este estudio no requiere de financiamiento externo. Se necesitarán para la recolección de datos, análisis y procesamiento de los datos: hojas de papel, lápices de grafito, bolígrafos, computadora personal, software.

CRONOGRAMA:

Recolección De datos: marzo 2002 – Noviembre 2003

Marco Teórico: Junio-Julio 2003

Análisis de los datos: Noviembre 2003

Revisión e Impresión : Diciembre 2003.

RESULTADOS

Entre Febrero de 1984 y Marzo del 2003 fueron analizados 75 pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin de grado intermedio de malignidad quienes recibieron quimioterapia CEOP como primera línea de tratamiento. Éstos pacientes tuvieron un rango de edad de 16 a 75 años con una media de 50.45 años; 29 mujeres (39%) y 46 (61%). Se encontraron en estadio clínico I a 7 pacientes (9%); en estadio II, 14 pacientes (19%) ;en estadio III, 22 pacientes (29%); estadio IV a 29 pacientes (39%) y 3 pacientes (4%) con estadio IE. 58 pacientes (77%) tuvieron sintomatología B.

El diagnóstico histopatológico más frecuente fue linfoma no Hodgkin difuso de células grandes en 50 pacientes (67%), seguido del linfoma difuso mixto en 14 pacientes (19%), los linfomas foliculares difusos grado III fueron cinco pacientes (7%); los linfomas angiocéntricos fueron tres pacientes(4%); hubo un linfoma T periférico y dos linfomas no clasificables. Cuarenta y tres pacientes (57%) diagnosticados antes del 2002 no contaron con inmunohistoquímica; de los pacientes 32 pacientes a los que se les realizó inmunohistoquímica, 25 (78%) tuvieron positividad para CD 20, seis (19%) pacientes tuvieron CD 20+ y CD 45RO+, y solo un paciente tuvo positividad para CD 45 RO y CD 20 negativo. En total, 31 de 32 pacientes (97%) tuvieron positividad a CD20 en la biopsia del ganglio. La biopsia ósea al diagnóstico se encontró normocelular en 67 pacientes (89%), cuatro pacientes (5%) tenían infiltración por linfoma en la médula ósea, dos pacientes tuvieron fibrosis reticulínica focal grado I y dos más fibrosis focal grado II. El sitio anatómico más frecuente de donde se tomó la biopsia de ganglio para el diagnóstico fue en ganglio cervical en 43 pacientes (57%), ganglios inguinales en nueve pacientes (12%) y en tercer lugar el tubo digestivo en seis (8%) pacientes, de los cuales tres tuvieron afección a estomago, dos a intestino delgado y uno a ciego. El diagnóstico en ganglios axilares se hizo en cinco pacientes (7%), en retroperitoneo en cinco (7%), dos pacientes se diagnosticaron a nivel nasal, dos en piel , y dos mas en parótida. Un paciente fue diagnosticado en el hueso submaxilar inferior.

El desempeño físico al diagnóstico calificado de acuerdo a la escala de ECOG fue 0 puntos en 25 pacientes (33%), 1 en 15 pacientes (20%), de 2 en 16 pacientes (21%), 3 en 16

(21%) pacientes y de 4 puntos en 3 pacientes (4%). El ECOG superior a 2 puntos se encontró en 19 pacientes (25%). Treinta y nueve pacientes (52%) tuvieron deshidrogenasa láctica normal y 36 pacientes (48%) tuvieron niveles superiores a los valores normales. Veinticuatro pacientes tuvieron una edad mayor a 60 años (32%). De acuerdo a la clasificación de Ann Harbor, 51 (68%) pacientes se encontraban en estadio avanzado (III/IV) al diagnóstico. Dieciocho (24%) pacientes tuvieron más de un sitio extraganglionar infiltrado por linfoma. De acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI), 15 pacientes (20%) tuvieron un IPI bajo, en 21 (28%) pacientes fue intermedio bajo, intermedio alto en 24 pacientes (32%) y alto 15 pacientes (20%).

Cincuenta y tres pacientes recibieron seis ciclos de CEOP (70%), 10 pacientes recibieron cinco ciclos (13%), ocho pacientes recibieron cuatro ciclos (11%) y cuatro recibieron ocho ciclos. Cada ciclo se administró en promedio cada 21 días, observándose toxicidad en los leucocitos totales grado 1 en 1 paciente (1%), grado 2 en nueve pacientes (12%), grado 4 en cinco pacientes (7%), 60 (80%) pacientes no tuvieron toxicidad leucocitaria. La neutropenia grado 1 se presentó en dos pacientes (3%), grado 2 en seis pacientes (8%), grado 3 en tres pacientes (4%) y grado 4 en seis pacientes (8%) (neutropenia grado 3-4 en nueve pacientes 12%). La cifra de hemoglobina se alteró en seis pacientes (8%) en grado 1, grado 2 en cinco pacientes (7%), grado 3 en cuatro pacientes (5%), grado 4 en tres pacientes (4%). La toxicidad en plaquetas (trombocitopenia) en grado 1 se observó en tres pacientes (4%), grado 2 en dos pacientes (3%), grado 4 en cinco pacientes (7%). No se presentaron alteraciones persistentes en la función renal en ningún paciente. Cinco pacientes presentaron elevación de la glucosa grado 2 (7%), cinco grado 3, un paciente tuvo estado hiperosmolar en el 3er ciclo de quimioterapia. Cinco pacientes presentaron elevación de bilirrubinas y transaminasas desde el diagnóstico, por lo que la afección hepática no fue atribuible a quimioterapia. Catorce pacientes (19%) tuvieron mucositis grado 1, grado 2 se presentó en cuatro pacientes (5%) y grado 3 sólo un paciente. Náuseas grado 1 se presentó en 13 pacientes (17.3%), grado 2 en 7 pacientes (9.3%), grado 3 sólo un paciente. Se observó neuropatía periférica atribuible a vincristina, grado 1 en cinco pacientes (7%), grado 2 en cuatro pacientes (5%) y grado 4 en dos pacientes (3%). Se presentó diarrea grado 1 en seis pacientes (8%), grado 2 en dos pacientes (3%). (Tabla 9)

La frecuencia de complicaciones infecciosas fue: infección grado 1 en 13 pacientes (17%), grado 3 un paciente y dos pacientes tuvieron sépsis (3%), uno de ellos falleció por tal causa.

La cistitis hemorrágica se presentó en 4 pacientes (5%) en grado 1, la mitad de las cuales fueron atribuibles a infección. (Tabla 9) Se presentaron 14 muertes, sólo una durante la inducción a la remisión por sépsis (1%). Los 13 pacientes restantes tuvieron falla terapéutica y la causa de muerte sucedió durante terapias de rescate: 6 con neumonía de focos múltiples (5%), un paciente por acidosis metabólica irreversible, uno mas por candidiasis diseminada, un paciente por EVC aterotrombótico, un paciente por falla cardíaca secundaria a infiltración miocárdica, un paciente con perforación intestinal y un paciente con linfoma angiocéntrico falleció por enfermedad progresiva.

Tabla 9 Toxicidad

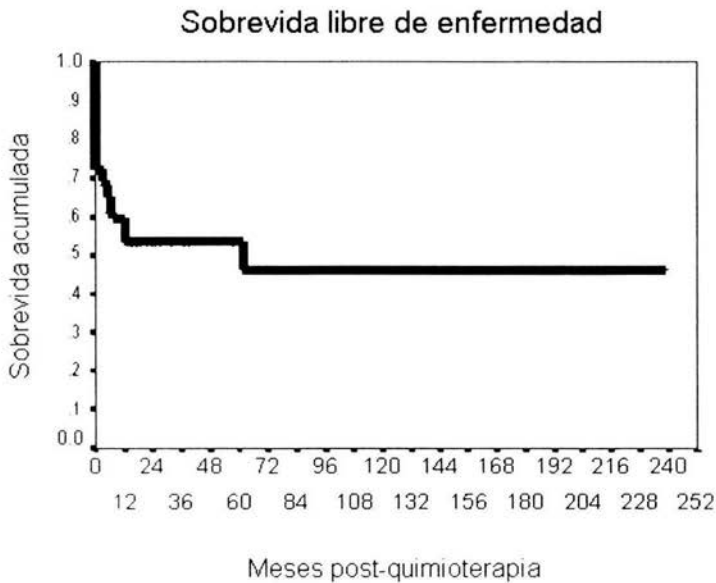
TIPO	GRADO				
	I	II	III	IV	
MUCOSISTIS	14	4	1	0	
NAUSEAS	13	7	1	0	
SNC	5	4	0	2	
DIARREA	6	2	0	0	
INFECCION	13	0	1	4	
CISTITIS	1	0	0	0	
LEUCOCITOS	1	3	0	5	
NEUTROFILOS	2	4	3	6	
HEMOGLOBINA	6	0	4	3	
PLAQUETAS	3	0	0	5	
GLUCOSA	0	1	5	1	

La respuesta al esquema CEOP fue completa en 38 pacientes (51%); 8 pacientes presentaron respuesta parcial (11%) y 29 pacientes (39%) tuvieron falla al tratamiento (14 pacientes sin respuesta y 15 pacientes con enfermedad progresiva).

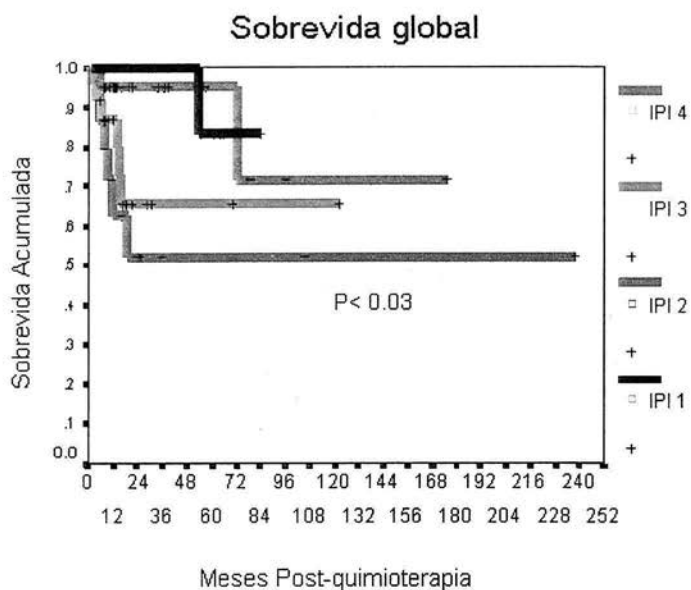
La mediana de la sobrevida global (SG) fue de 164 meses (IC 95% 126-202) (ver figura 1).



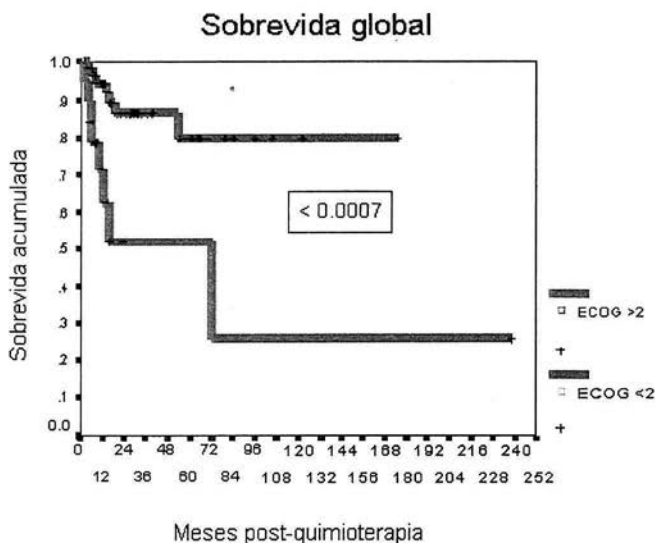
La mediana de
sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 116 meses (IC 95% 81-151) (figura 2).



Las únicas variables que mostraron valor pronóstico para supervivencia global fueron el IPI con una $p < 0.03$ (ver figura 3)



y el ECOG mayor o menor a 2 puntos ($p < 0.0007$) (ver figura 4).



Los demás parámetros del IPI no tuvieron significancia estadística como tampoco el subtipo histológico.

DISCUSION

En el presente estudio se analizó de modo retrospectivo los resultados obtenidos en los pacientes con Linfoma No Hodgkin de grado intermedio de malignidad quienes fueron tratados con un esquema de quimioterapia similar a CHOP, ya que en el IMSS no se cuenta con el antracíclico doxorubicina, se ha sustituido por epirrubicina durante un largo periodo de tiempo en pacientes recién diagnosticados, en el departamento de Hematología del HECMNR.

En estos pacientes hemos descrito y analizado los tipos de respuesta, obteniendo con nuestro esquema CEOP, una tasa de remisión completa del 51%, que no difiere significativamente a lo reportado en los diferentes estudios con el esquema que contiene doxorubicina: (53 a 60%) (16)

La sobrevida libre de enfermedad en nuestro grupo (30.75%) es similar a la reportada por otros autores (5)

En cuanto a la toxicidad sufrida por los pacientes que carecen de insuficiencias orgánicas graves antes del diagnóstico, esta se observó mínima, similar a lo ya conocido con esquema CHOP (15) La mortalidad obtenida en inducción a la remisión en este grupo de pacientes es aceptablemente baja por lo que se considera un esquema seguro.

Como ha ocurrido en los Linfomas de bajo grado la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales ha sido objeto de investigación en el tratamiento de los LNH agresivos y ha conseguido éxitos trascendentales en fechas recientes, hasta el punto de haberse establecido un nuevo estándar de tratamiento para estos linfomas. Rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino es el más y mejor estudiado con una alta actividad tanto en mono terapia pero principalmente con quimioterapia tipo CHOP. Empleado en monoterapia en pacientes en recaída o refractarios a QT, rituximab induce un 31% de respuestas en ensayos fase II. En combinación con CHOP en la primera línea de tratamiento los resultados son 94% de respuestas (RC 76%) y una supervivencia a los 2 años del 57%, en LNH agresivos CD 20 positivos en los que se reporta una positividad aproximada del 75%. El porcentaje de éste marcador en nuestra población es importantemente mayor dado que el estudio de inmunifenotipo se hizo en la mayoría de los pacientes de modo retrospectivo, y muchos pacientes no contaron con este dato, puesto que la inmunohistoquímica en nuestro hospital es una adquisición reciente. Así mismo la

terapia con anticuerpo monoclonal combinada es un recurso valioso con el que contamos en últimas fechas por medio de estudios protocolizados. (17)

El IPI ha sido examinado y evaluado en numerosos artículos para evaluar resultados del tratamiento y han puesto de manifiesto que pacientes con valores de IPI inferiores a 3, la quimioterapia tipo CHOP o esquemas de 2ª y 3era generación son capaces de curar a un 60 a 75% de los pacientes. Por el contrario, aquéllos con riesgo intermedio alto o alto tienen unas expectativas de curación del 40 al 25%. En nuestros pacientes estas características se reproducen de modo similar; aunque el factor pronóstico incluido en el IPI, que más trascendencia tuvo fue el ECOG mayor a 2, a diferencia de lo reportado en la literatura en donde se refiere a la DHL como de mayor peso pronóstico. El ECOG en nuestra población es uno de los parámetros que obliga al paciente económicamente activo a buscar consulta médica. (14)

CONCLUSIONES

La mayoría de los linfomas de grado intermedio de malignidad son linfomas de tipo B, pues el 97% de ellos fue positivo a CD20.

La respuesta oncológica completa que se obtiene con el esquema CEOP, en pacientes con Linfoma No Hodgkin de grado intermedio de reciente diagnóstico es aceptablemente buena; la toxicidad observada es baja, así como la mortalidad relacionada con dicho esquema. Las variables al diagnóstico que influyen directamente en la sobrevida global fueron el IPI y el ECOG >2 puntos.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Magrath IT, **Concepts and controversies in lymphoid malignances The Non Hodgkin Lymphomas**. 2nd Ed. 1997: 3-47
- 2.- Beutler E., Lichtman M., Kipps T. Seligsohn U **William's Hematology** 6a ed. International Edition Mc Graw Hill pp 1207- 37
- 3.-Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M, **Cancer statistics 2001**. Cancer J Clin 2001;51:15-36
- 4.-Morgan G, Vornanen M, Puitinen J, et al **Changing trends in the incidence of non-Hodgkin's Lymphoma incidence in Europe**. Ann Oncol 1997 ;8 (Suppl. 2):49-54.
- 5.- Howley PM, Ganem D, Kieff E, De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg. **Cancer. Principles and Practice of Oncology** 6a ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 149-157.
- 6.- Sureda A. Biología de la Linfomagénesis Viral, **Biología de los Linfomas**. Madrid: You&USA 1998: 181-220
- 7.- Canellos G, Lister A, Sklar J. **THE LYMPHOMAS** W.B.Saunders Company 1998: 77-107
- 8.-Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. **A REVISED EUROPEAN-AMERICAN CLASIFICACION OF LYMPHOID NEOPLASMS. A PROPOSAL FROM THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP** . Blood. 1994 ; 84:1361-1392.
- 9.-Pileri SA, Milani M, Fraternali-Orcioni G, Sabbatini E. **From the REAL Classification to the upcoming WHO scheme: A step toward universal categorization of lymphoma entities?** Ann Oncol. 1998:607-612
- 10- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J et al. **Lymphoma Classification – from controversy to consensus : the REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms**. Ann Oncol 2000: 11 (suppl 1) :3-10

- 11.-Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al **World Health Organization Classification of Noplastic Disease the Hematopoeitic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting**. J Clin Oncol 1999;17:3835-3849
- 12.-Issacson PG. **The current status of lymphoma Classification**. Br J Haematology 2000;109:258-266
- 13.- Gaidano G. **Fisiopatología molecular de los síndromes linfoproliferativos**. Madrid 1999:26-40
- 14.-The Internacional Non-Hodgkin's Lymphoma Pronostic Factors Projet. A predictive model for agresive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993;329:987-94
- 15.-De Vita VT, Canellos GP, Chabner B, Schein P, Hubbard SP, Young RC. **Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease**. Lancet 1975: 248-250.
- 16.-Gottlieb JA. Gutterman JU., McCredie KB., Rodríguez V **Chemotherapy of malignant lymphoma with adriamycin** . Cancer-Res 1973, 33:3024-8
- 17.-Coiffier B, Lepage E., Briere J **CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma**. N
- 18 Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., **Las bases farmacológicas de la terapéutica Goodman & Gilman** 9ª ed. Ed McGraw-Hill-Interamericana pp 1341- 44

ANEXOS

TOXICIDAD OMS.

METABOLICA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hiperglicemia	<116	116-160	161-250	251-500	>500 cetoacidosis
Hipoglicemia	>64	55-64	40-59	30-39	<30
Amilasa		1.5xN*	1.5-2xN	2.1-5xN	>5.1xN
Hipercalcemia	<10.6	10.6-11.5	11.5-12.5	12.5-13.5	>13.5
Hipocalcemia	>8.4	8.4-7.8	7.7-7	6.9-6.1	<6
Hipomagnesemia	>1.4	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	<0.5

N*= limite superior normal

HEMATOLOGICA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Leucocitos	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	<1
Plaquetas	normales	75-100	74.9-50	49.9-25	<25
Hemoglobina	normal	>10	8-9.9	6.5-7.9	<6.5
Neutrofilos	≤ 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	<0.5

GASTROINTESTINAL

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Nausea	ninguna	Presente pero puede comer	Ingesta significativamente reducida	Ingesta minima	Ninguna ingesta
Vómito	----	1 episodio en 24hrs	2-5 episodios en 24hrs	6-10 episodios	>10
Diarrea	----	2-3 evacuaciones	4-6 evacuaciones o evacuaciones nocturnas	7-9 evacuaciones o incontinencia	
Estomatitis	Ninguna	Ulceras sin dolor	Eritema doloroso, edema	Eritema doloroso, edema y no puede comer	Necrosis de mucosa, requiere apoyo parenteral o enteral.

CARDIACA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Disritmias cardiacas	Ninguna	Asintomaticas, transitorias, no requieren tratamiento	Recurrentes o persistentes, no requieren terapia tratamiento	Requieren tratamiento	Requieren monitoreo, hipotensión, taquicardia ventricular, fibrilación
Funcion cardiacas	Ninguna	Asintomática, disminución de la fracción de eyección en reposo menor del 20% del valor inicial	Asintomática disminución de la fracción de eyección en reposo mayor de 20% del valor inicial	Falla congestiva cardiaca leve, responde al tratamiento	Falla congestiva cardiaca severa, refractaria
Isquemias cardiacas	Ninguna	Aplanamiento inespecífico de la onda T	Asintomático, cambios en segmento ST y onda T sugestivos de ischemia	Angina sin evidencia de infarto	IAM
Cardiopericardio	Ninguna	Derrame asintomático no requiere intervención	Pericarditis (dolor torácico, cambios en ECG)	Derrame sintomático, se requiere drenaje	Taponade, requiere drenaje urgente

PRESION SANGUINEA

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Hipertensión	Ninguna o sin cambio	Asintomático incremento transitorio de >20mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg sin antecedentes no requiere tratamiento	Incremento recurrente o persistente \geq 20mmHg (diastolica) o >150/100 mmHg sin antecedentes no requiere tratamiento	Requiere terapia	Crisis hipertensiva
Hipotensión	Ninguna o sin cambio	Cambios que no requieren terapia (incluyendo hipotensión ortostatica transitoria)	Requiere terapia sustitutiva con líquidos u otra terapia, pero no hospitalización	Requiere terapia y hospitalización, se resuelve dentro de las 48 hrs de suspendido el agente	Requiere terapia y hospitalización, durante >48hrs después de la suspensión del agente

Falta página

N° 45

DERMATOLOGICO

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Piel	Ninguna o sin cambio	Erupción macular o papular dispersa o eritema sintomáticos	Erupción macular o papular dispersa o eritema con prurito u otros síntomas	Erupción macular o papular sintomática generalizada o erupción vesicular	Dermatitis exfoliativa o ulcerativa
Alergia	Ninguna	Eritema transitorio, fiebre por la droga <38°	Urticaria fiebre >38°	Enfermedad del suero, broncoespasmo, requiere medicamentos parenterales	Anafilaxia
Fiebre en ausencia de infección	Ninguna	37.1° a 38°	38.1° a 40°	>40°	>40° por mas de 24hrs, hipotensión
Local	Ninguna	Dolor	Dolor y edema con inflamación o flebitis	Ulceración	Requiere cirugía plástica
Peso, ganancia o pérdida	<5.0%	5 a 9.9%	10 a 19.9%	>20%	-----

COAGULACION

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Fibrinogeno	LNA*	0.99-0.75xN	0.74 a 0.50xN	0.49 a 0.25xN	<0=0.24xN
TP	LNA	1.01 a 1.25xN	1.25 a 1.50xN	1.51 a 2xN	>2xN
TTPa	LNA	1.1 a 1.66xN	1.67 a 2.33xN	2.34 a 3xN	>3xN

ESCALA DE ESTADO FISICO ECOG- ZUBROD

- GRADO 0 Paciente activo, capaz de realizar sus actividades sin restricción
- GRADO 1 Paciente ambulatorio, sintomático con restricción de actividades extenuantes
- GRADO 2 Paciente ambulatorio, sintomático puede cuidar de sí mismo incapaz de trabajar
- GRADO 3 Paciente sintomático, cuidado propio limitado; pasa más del 50% del tiempo en cama
- GRADO 4: Paciente incapacitado, no puede cuidar de sí mismo pasa todo el tiempo en cama