



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**EL USO DE RITUXIMAB (MONOCLONAL ANTI-CD20) EN EL
TRATAMIENTO DE LINFOMAS AGRESIVOS MEJORA LA
SUPERVIVENCIA GLOBAL Y DISMINUYE RECAÍDAS
COMBINADO CON LA QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR (CHOP).**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. MANUEL SOLANO GENESTA

ASESOR DE TESIS:
DR. LUIS MARIO VILLELA MARTÍNEZ

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MÉXICO, D.F; FEBRERO 2008.



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.

Firmas:

Dr. Luis Mario Villela Martínez
Asesor de Tesis
Hematólogo/Internista-Profesor Investigador
Facultad de Medicina
Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey.

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular de Medicina Interna
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. José J. Elizalde González
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Centro Médico ABC
División de Estudios de Postgrado
Facultad de Medicina UNAM

Agradecimientos:

A mis hijos Manuel Fernando y Lillian Andrea por desearme todos los días a salir de casa lo mejor y recibirme con gran alegría desde la ventana cuando llegaba agotado, a mi esposa Lillian por su apoyo incondicional desde el inicio de este proyecto (la medicina, muy a su pesar) y su gran esfuerzo con los niños, a ellos 3 que me dieron fuerzas para continuar día con día. A mis padres Raúl y Ma. Del Carmen que me apoyaron en todas mis decisiones hasta el día de hoy y mis hermanos Raúl y Fernando. Al Dr. Francisco Moreno y la Dra. Jáuregui que me apoyaron durante mi incursión en la residencia, el Dr. Luis M. Villela que me tendió la mano y fue clave en la realización de este proyecto de tesis, al Dr. Alvaro Aguayo por las facilidades prestadas para la realización de esta tesis, la Dra Eunice Garcia por su apoyo en la recolección de datos al Dr. Gabriel Chávez por esas platicas en los pasillos, sus enseñanzas y su apoyo, el Dr. Kelber por su apoyo (en su forma, muy particular) a todos mis compañeros que hicieron mas pasadera mi estancia en el D.F.
Gracias.

Dedicatoria:

A mi Esposa Lillian que sin su apoyo diario este proyecto de vida no existiera y que junto con Manuel Fernando y Lillian Andrea son este proyecto de vida.

Contenido:

Firmas.....	2
Contenido.....	3
Agradecimientos/Dedicatoria.....	4
Introducción/Marco Teórico.....	5
Justificación.....	14
Planteamiento del Problema/Hipótesis.....	15
Objetivos.....	16
Materia y Métodos.....	17
Análisis Estadístico/Aspectos Éticos.....	19
Resultados.....	20
Discusión.....	27
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32
Anexo.....	34

Introducción:

En los últimos 10 años se ha producido un gran desarrollo de los conocimientos de la patología linfoide tumoral, debido al gran interés, tanto desde el aspecto inmunológico como en los moleculares. Por tanto es importante conocer en primera instancia el origen del linfocito normal, que será el sustrato para la transformación maligna hacia un linfoma que inmunológicamente será B, T o T/NK. En esta tesis revisaremos la ontogenia del linfocito B ya que el tipo de linfoma que evaluaremos será de estirpe B.

Ontogenia y génesis de los linfomas.

La primer célula con capacidad de diferenciación restringida a la línea linfoide desde la célula madre, ha sido denominada Célula Progenitora Linfoide (CPL), que da origen a Linfocitos B, T y Células NK.¹ . Apartir de la CPL se obtienen, la célula B-temprana y la CPL-TRI (Linfocitos T, NK y células dendríticas). El proceso de diferenciación de los linfocitos B se divide en: antígeno-independiente que se lleva a cabo en la médula ósea (MO) y antígeno-dependiente que se lleva a cabo en el tejido linfoide secundario. El primero, se inicia con el reordenamiento de segmentos de genes que codifican la porción variable de la cadena pesada de la inmunoglobulina (Ig), seguido por la unión de uno de los segmentos de la región diversa (D_H) con la región de unión (J_H), y posteriormente la región variable (V_H), para obtener el reordenamiento VDJ_H y formar una cadena pesada funcional. Posteriormente da inicio la transcripción de la cadena ligera κ o λ con el reordenamiento de segmentos $V\kappa$ o λ con los $J\kappa$ o λ que da lugar a una cadena ligera funcional (Células B Inmaduras). Simultáneamente se forma el pre-receptor de células B, que da origen al receptor de células B (RCB), indispensable para la supervivencia y diferenciación de las células B. Los genes activadores de la recombinación 1 y 2 (GAR1 y GAR2) al igual que la Transferasa de deoxinucleótidos terminales (TdT), son críticos en esta etapa de maduración de las células B, ya que el GAR1 y 2 hacen posibles los rearrreglos de las cadenas pesada y ligera y la TdT incrementa la diversidad del receptor de antígenos. El proceso de maduración de Linfocitos B antígeno-dependiente inicia con la aparición de las células B maduras vírgenes, que circulan en el torrente sanguíneo y posteriormente se establecen en los tejidos linfáticos secundarios como el bazo, ganglios o tejido linfoide asociado a mucosas, que al unirse a un antígeno migra al centro de un folículo primario y forma el centro germinal, en íntima relación con la célula dendrítica folicular, en este sitio se llevan a cabo mutaciones para modificar la afinidad del anticuerpo que será producido por dicha célula hacia el antígeno; sufriendo una de 3 modificaciones: hipermutación somática (genes de las regiones variables, gen BCL-6), cambio de clase ó edición de receptor.²

Los grupos o clusters de diferenciación (CD por sus siglas en inglés) son antígenos de superficie de membrana, que han sido utilizados para el estudio de diversas líneas celulares, principalmente la mieloide y linfoide, así como su progenie. Estos antígenos de membrana, se han dividido en 5 tipos de acuerdo a su estructura, siendo el que nos compete ahora el tipo 3, de los cuales el más

importante, característico y representativo es el CD 20, localizado su locus en el cromosoma 11q13. Este antígeno de superficie se ha postulado como un canal de Calcio que esta vinculado con la regulación del ciclo celular de los linfocitos B. Existe un lista de más de 100 agrupamientos de diferenciación, descritos principalmente en células hematopoyéticas, así como las células que de estas derivan, con diversas funciones asociadas. El motivo de mencionar este receptor en específico, es por que el rituximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico, se dirige específicamente contra el receptor CD20 que se expresa entre el 80 y 90% de los casos de linfoma de estirpe B, pero que también lo hace en el linfocito normal. En la tesis que presento evaluaremos este medicamento como parte de la terapia contra linfomas agresivos, por tanto nos interesa este receptor.

Intentando establecer el origen de los linfomas, se ha observado que la mayoría de las neoplasias de células B maduras mimetizan a sus contrapartes en los diferentes estadios de maduración, por lo que se ha propuesto la célula linfoide de la cual se originaron [ejemplo: Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG); la posible célula de origen son células B periféricas de centros germinales o post-germinales). Las fallas en los procesos de maduración y/o producción de anticuerpos con mayor afinidad a los antígenos (mencionados previamente) pueden dar lugar a alteraciones en los genes que codifican las inmunoglobulinas y a su vez que impliquen genes supresores (ejemplo, p53) o genes promotores en forma desorganizada (ejemplo C-MYC).

Las alteraciones mas frecuentemente encontradas desde el punto de vista genético en linfomas agresivos como el LDCG se observan en la activación de los genes bcl-6, C-MYC, bcl-2. La sobreexpresión de BCL-6 en neoplasias B tiene un efecto anti-apoptótico en respuesta al daño del ADN; esto se presenta en el 40% de los casos de LDCG. El C-MYC localizado en el gene 8q24 codifica una fosfoproteína que funciona como regulador transcripcional de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular; se presenta en el linfoma de Burkitt y los rearrreglos posibles son generalmente con los locus de las inmunoglobulinas IgH, Igk e Igl siendo la mas común la t(8;14)(q24;q32) de IgH. El gen BCL-2 se localiza en el cromosoma 18q21, codifica una proteína que inhibe la apoptosis, generalmente existe como traslocación con el locus de la IgH en 14q32 que produce un gen híbrido t(14:18) (q32;q21) y origina que las células continúen expresando BCL-2 por lo que se inhibe la apoptosis. Se presenta en alrededor del 85% de los linfomas Foliculares².

Además de estas alteraciones involucradas en la génesis de los LNH, se han asociado otras patologías como factores de riesgo que pudieran explicar el incremento importante a nivel global de la incidencia de LNH, como pueden ser infecciones: Virus de Inmunodeficiencia Humana(HIV/SIDA), Virus Linfocitotrópico T Humano I (HTLV-I por sus siglas en ingles), Virus de Epstein Barr (EBV por sus siglas en ingles) que se presume activan genes promotores e inhiben genes supresores, produciendo una inmortalización de los linfocitos B, como se ha observado en cultivos celulares; así algunos ejemplos son: EBV que puede observarse en asociación con el linfoma de Burkitt endémico y el Helicobacter

pylori con tumores linfoides asociados a mucosa (tipo MALT) o LDCG primarios de estómago.

La inmunosupresión farmacológica, cualquiera que sea la causa, se ha relacionado con génesis de linfomas extranodales por reactivación de agentes patógenos, dentro de los que podemos mencionar algunos: EBV, HVH-8 (Herpes Virus Humano-8), VHC (Virus de Hepatitis C) y Borrelia Burgdorferi. Algunas entidades nosológicas de origen autoinmune e inflamación crónica han sido relacionadas con linfoma como: AR (Artritis reumatoide), Síndrome Sjögren (SS) y LES (Lupus Eritematoso Sistémico)³. El SS se ha vinculado con incremento en el riesgo de desarrollar linfoma a mediano y largo plazo, particularmente en los pacientes que expresan Anti-SSA positivos y disminución de CD4 asociada.

Epidemiología.

A nivel mundial los LNH son la décima neoplasia maligna más frecuente, la séptima en países desarrollados y la quinta en Estados Unidos, comprende el 4% de los casos de cáncer reportados anualmente a nivel mundial. En el año 2000 se reportó una incidencia de 14 casos por cada 100,000/hab. en EEUU y 10 por cada 100,000/hab. en países nórdicos. Desde los años '70, se ha detectado un incremento importante de la incidencia de LNH, alrededor de un 50%, con un incremento anual entre 2% y 4% que parece haberse estabilizado a principios de la década de los noventa³.

En Estados Unidos de 1992 al 2001 se reportaron 114,548 neoplasias linfoides; 76 % fueron de origen B, de las cuales un 27% correspondió LDCG, 22% a neoplasias de células plasmáticas, 20% Leucemia Linfocítica crónica/Linfoma de linfocítico pequeño y un 13% a LF. Dentro de los LNH los más frecuentemente encontrados son el Linfoma Difuso de Células Grandes (LDCG) y el Linfoma Folicular (LF) presentándose en un 31% y 22% , variando de acuerdo a los diferentes registros, pero conservando esta tendencia⁴. La incidencia por sexo muestra una tendencia a ser más frecuente en hombres, con una relación 1.5-1.6:1 en las neoplasias linfoides en general. Se observa una tendencia con respecto a la edad, es decir, a mayor edad mayor probabilidad de padecer un linfoma⁵. En México de acuerdo al RHNM (Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas) del año 2002 se reportaron 5577 casos de LNH, presentándose el 51.33% en hombres y 48.67% en mujeres con la misma tendencia respecto a la edad que en otros reportes mundiales. La mortalidad en 2002 registrada por neoplasias hematológicas fue de 6277 personas con una distribución por sexo muy similar: 3512 hombres y 2765 mujeres (55.95% y 44.05% respectivamente), el LDCG fue responsable de 192 fallecimientos (103 hombres y 89 mujeres) que representa el 3.05% y 11 casos de LF (2 hombres y 9 mujeres) que representa el 0.17%.

Clasificación de Linfomas.

Desde los años '60 han existido varias clasificaciones para el LNH que han evolucionado de acuerdo a las herramientas diagnósticas que han surgido. Estas clasificaciones coexistieron y fueron utilizadas por diversos grupos de profesionales de la salud encargados del tratamiento de LNH simultáneamente, surgiendo el problema de unificar criterios diagnósticos y terapéuticos para poder establecer un mismo lenguaje, por ejemplo: La clasificación Working Formulation, era muy popular en América y la de Keil, en Europa.

En 1994 surgió la clasificación Revised European American classification of Lymphoid neoplasm (REAL)⁶, dando lugar a una clasificación con conceptos y criterios universales, así como la suma de nuevas herramientas diagnósticas (inmuno-histoquímica) a las ya empleadas, para aportarle fineza al diagnóstico anatomopatológico convencional. Esta clasificación fue revisada en 1997^{4,7} y actualizada en 1999 dando lugar a la que hoy es conocida como la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁸. Tabla I. Utilizada por todos los involucrados en el diagnóstico, tratamiento e investigación de neoplasias de células B

Clasificación REAL/OMS de neoplasias B

Neoplasias de células B precursoras

- Leucemia/Linfoma de células B precursoras

Neoplasias de células B Maduras (Periféricas)

- Leucemia linfocítica crónica de células B/ linfoma de linfocitos pequeños
- Leucemia prolinfocítica de células B
- Linfoma Linfoplasmocítico
- Linfoma B esplénico de la zona marginal
- Leucemia de células peludas
- Mieloma de células plasmáticas/Plasmocitoma
- Linfoma extranodal B de la zona marginal tipo MALT
- Linfoma Nodal B de la zona marginal
- Linfoma Folicular
- Linfoma de células del Manto
- Linfoma Difuso de células grandes
- Linfoma de Burkitt/Leucemia de células Burkitt

MALT: mucosa associated lymphoid tissue

Tabla.I

¿Como se estadifican los linfomas?

Los linfomas pueden estadificarse desde dos puntos de vista: El primero es anatómico, es decir que tan extendida está la enfermedad (normalmente utilizamos la clasificación de Ann Arbor (Tabla II) y nos apoyamos de otras técnicas como: estudios de laboratorio y gabinete [aspirado de médula ósea con citometría de flujo cuando aplica], tomografía axial computada, uso de PETSCAN, punción lumbar cuando lo amerite) y el segundo es el grupo de riesgo en relación

a supervivencia entre cada paciente dependiendo de ciertas características clínicas y biológicas del mismo tumor

No se nos debe olvidar que la historia clínica y la exploración física, siguen siendo una base fundamental para evaluar los estadios y grupos de riesgos de los linfomas y siempre deben estar completas estas dos herramientas.

ESTADIO DE ANN ARBOR	
I.	Afección de una sola región ganglionar
II.	Afección de 2 o mas regiones ganglionares de un solo lado del diafragma
III.	Afección de 2 mas regiones ganglionares en ambos lados del diafragma
IV.	Afección de 2 o mas órganos o tejidos extralinfáticos
A Ausencia de síntomas B	
B Presencia de síntomas B	
E afección de órgano o tejido extralinfático	
S* Afección del Bazo	
X Enfermedad Voluminosa	
*El bazo no es considerado extralinfático	

Tabla II.

¿Qué es el grupo de riesgo en el linfoma agresivo?

En el año de 1993 se creó el Índice pronóstico Internacional (conocido como IPI), que surge de la necesidad de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo, con las características clínicas y biológicas al diagnóstico, para intentar identificar a los pacientes que tienen menores posibilidades de alcanzar una respuesta completa (RC) y los que tienen un mayor riesgo de recurrencia posterior a alcanzar una RC. Se encontraron 5 características pre-tratamiento como significativas en el desenlace de los pacientes, ver tabla III, esta suma de factores divide a los pacientes en 3 grupos que son: Bajo, Intermedio y alto con una relación inversamente proporcional con la supervivencia y respuesta a tratamiento de los pacientes. Dentro de este mismo IPI, se decidió hacer un ajuste a la edad, debido a que los grupos de pacientes < de 60 años y > de 60 años presentaron desenlaces diferentes, desarrollándose el IPI ajustado a la edad donde se observó que de los 4 factores restantes del IPI, solo el numero de sitios extranodales involucrados no se mantuvo como factor de riesgo independiente significativo y el riesgo relativo de muerte con los 3 factores restante fue comparable al de los pacientes >60 años, pudiéndose utilizar esta estratificación para realizar análisis combinados en los 2 grupos⁹.

Índice Pronóstico Internacional (IPI).	
Edad	≤ 60 ^a vs > 60 ^a
DHL	Normal vs elevada.
Escala de capacidad Funcional	0-1 vs 2-4
Estadio	I o II vs III-IV (Ann Arbor)
Involucro Extranodal .	≤ 1 vs > 1 sitio.
Bajo; 0-1, Intermedio;2-3, Alto; 4-5	

Tabla. III

Tratamiento de Linfomas. ¿Cuál es la mejor terapia para los linfomas agresivos?

Pese a ser un padecimiento maligno, en los LNH, la cirugía tiene un papel muy limitado, generalmente confinado al diagnóstico por medio de biopsia escisional, a diferencia de otras neoplasias, en las que la cirugía tiene un papel determinante en los resultados del tratamiento y puede ser curativa, solo podría comentarse el caso de linfomas primarios intestinales en los que aún no se define el papel de la cirugía en su tratamiento^{10,11}. La radioterapia fue de las primeras opciones terapéuticas que demostraron afectar positivamente la supervivencia de los pacientes con linfomas, actualmente su papel se limita a los linfomas que están localizados ó en pacientes tratados con quimioterapia que presentaron a su diagnóstico enfermedad voluminosa; que se define como la presencia de masa tumoral de mas de 7 cm en su eje mas largo.

Respecto a los Linfomas agresivos se han probado una gran variedad de esquemas que combinan agentes quimioterápicos, siendo el mas aceptado por su perfil de toxicidad e índice de respuestas, el esquema tipo **CHOP** (Ciclofosfamida 750mg/m² en día 1, Doxorubicina 50mg/m² día 1, Vincristina 1.4mg/m² [máximo 2mg] día 1 y Prednisona 100 mg/d día 1 a 5), que ha sido comparado con diversas quimioterapias llamadas de tercera generación como el **m-BACOD** (Metotrexate, Leucovorin, Doxorubicina, Vincristina, Bleomicina, Prednisona), **ProMACE-CytaBOM** (Ciclofosfamida, Etoposido, Citarabina, Bleomicina, Vincristina, Metotrexato), **MACOP-B** (Metotrexate, Leucovorin, Doxorubicina, Vincristina, Bleomicina, Prednisona) o **PMitCEBO** (mitoxantrone, ciclofosfamida, etoposido, vincristina, bleomicina y prednisolona)^{12,13}. Pero ninguno ha sido mejor que el CHOP y por tanto antes de la era del rituximab es el tratamiento de elección en linfomas agresivos.

El tratamiento de primer línea para LDCG y LFGIII es el CHOP desde hace mas de 2 décadas a pesar de estudios comparativos con otros esquemas, en intentos por encontrar esquemas quimioterápicos más eficaces, que inicialmente fueron presentados con respuestas superiores al CHOP, pero en estudios aleatorizados estas ventajas en relación a la Supervivencia Global (SG), Respuesta Completa (RC), Respuesta Parcial (RP) fueron muy similares sin alcanzar diferencia estadística en ninguno de los esquemas comparados, como se muestra en la fig. 1 y 2, pero la toxicidad se incrementó con algunos esquemas principalmente m-BACOD y MACOP-B vs CHOP y ProMACE-CytaBOM a favor de CHOP, mostrando diferencia estadística en eventos fatales y que ponen en riesgo la vida (p=0.001), además, elevando los costos comparativamente con CHOP, siendo esta la mas económica, por lo que permanece como el esquema de primera elección por su perfil de respuesta similar, menor costo y menor toxicidad respecto a algunos esquemas comparados.

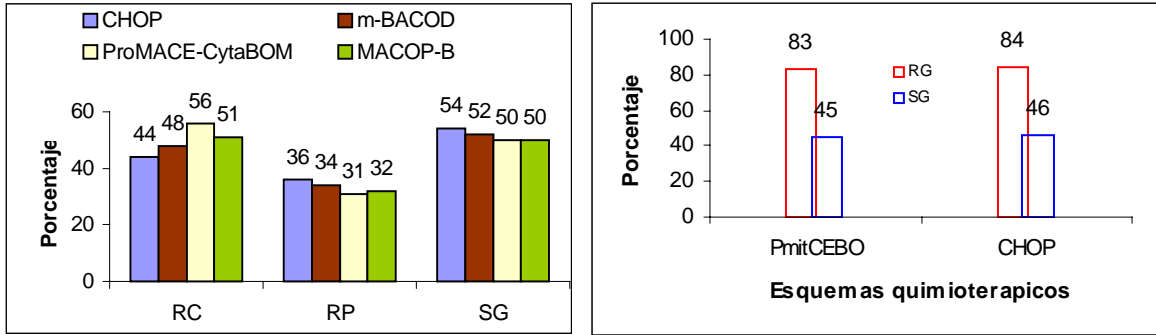


Figura. 1 Comparación de quimioterapia de 1ª línea CHOP vs Quimioterapias de tercera generación. RC Respuesta completa, RP Respuesta Parcial, SG Supervivencia Global. NS=No Significativa

Comparación CHOP vs. PmitCEBO en Supervivencia Global(SG) y Respuesta Global(RG). NS=No Significativa.

¿Por que usar rituximab en la quimioterapia convencional?

El rituximab se trata de un anticuerpo monoclonal de tipo quimérico, es decir tiene una fracción humanizada (cadenas pesadas) y la región variable (cadenas ligeras) es de tipo no humano (simio), este anticuerpo va dirigido al CD20 que co-expresan tanto linfocitos normales como células neoplásicas derivadas de linfocitos B (Leucemias, linfomas); es creado por ingeniería genética recombinante y que ha venido a revolucionar el tratamiento de este tipo de linfomas. Su mecanismo de acción aun no esta definido por completo, pero los estudios hasta ahora han evidenciado algunos de los mecanismos por medio de los cuales el rituximab ha mejorado los resultados en pacientes con linfomas B como son:

- Bloquea la proliferación celular en la fase G1 del ciclo celular en células B normales y quizá en células B neoplásicas y no tiene efecto en la proliferación celular.
- Inhibe la hiperfosforilación de proteína de retinoblastoma, la inducción de ciclina A, cdk2 y cdk4 que son proteínas relacionadas al ciclo celular y promueven la transición de una fase a otra.
- No tiene efecto pro-apoptótico in-vitro por si solo, aunque quizá tenga este efecto in-vivo en conjunto con otros agentes quimioterápicos.
- La lisis mediada por anticuerpos es un mecanismo de acción del rituximab aunque no es el efecto principal.
- La lisis mediada por complemento ha sido demostrada como un mecanismo importante en la destrucción de células B normales y neoplásicas, además observaron que el nivel de expresión de otros antígenos de superficie relacionados con la actividad del complemento pueden ocasionar diversos grados de respuesta al rituximab. El mas directamente relacionado es el CD55, un inhibidor del complemento y en menor grado el CD59.
- Inhibe la actividad del factor trófico Kappa B en la vía de señalización intracelular, con lo que disminuye la expresión de BCL-2 y BCL-XL que son proteínas inhibidoras de la apoptosis.

- G) Incrementa la sensibilidad de las células B neoplásicas a agentes antineoplásicos.

Por esto, se ha incluido en el armamento del tratamiento de las enfermedades linfoproliferativas de origen B, principalmente Linfomas, así como otras patologías. El rituximab fue el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para el tratamiento de las neoplasias malignas CD-20+, en noviembre de 1997, en los pacientes con LNH de bajo grado o' Linfoma Folicular refractario a tratamiento o en recurrencia. En febrero del 2006 fue aprobado como el tratamiento de primera línea en pacientes con LNH Difuso de células grandes B CD 20+ adicionado a CHOP u otro esquema con Antraciclina. ^{14,15, 16,17}.

Antecedentes del uso de rituximab con quimioterapia en linfomas difusos de células grandes:

Desde hace mas de 25 años el régimen CHOP ha sido el tratamiento de elección para los linfomas agresivos, principalmente LDCG, como ya se mencionó en apartados previos, nuevos regímenes quimioterápicos de tercera generación han sido evaluados intentando desplazar el CHOP como quimioterapia de elección, siendo estas: m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B, PMitCEBO, sin haber podido mostrar mejores resultados –vs- CHOP en relación a: Respuesta Completa (RC), la Supervivencia Global (SG), Supervivencia Libre de Eventos (SLE), Falla a Tratamiento (FT) y con un perfil de toxicidad mayor. Apartir de finales de los `90 surgió el Rituximab que fue adicionado a CHOP en el tratamiento de LDCG en el año 2006, con lo que se mejoró la (RC), (SG), (SLE) y disminuyó (FT), sin incrementar toxicidad asociada; los estudios mas importantes acerca de la comparación de tratamiento CHOP VS CHOP-R son los que se llevaron a cabo por el grupo GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) reportado con seguimiento a 2 años en 2002¹⁸ y seguimiento a 5 años en 2005¹⁹. En el reporte de 2002 demostraron mayor RC (73 VS 63%) y SG (70 VS 57%), asi como disminución de FT (22 VS 9%) y los resultados de 2005 mostraron resultados positivos que favorece a R-CHOP, con diferencia estadística en los rubros: SLE (47% vs. 29%), Supervivencia libre de Progresión (SLP) (69 vs. 34%), Sobreviva libre de enfermedad (SLEn) (66 vs. 45%) y SG (80 vs. 62%). Existen además otros estudios que han mostrado estas tendencias^{20,21,22}, pero de igual manera existen reportes que no demuestran superioridad del grupo R-CHOP vs. CHOP en SG²³. Aunque mencionado como no significativa por el grupo de GELA y otros²⁴, la toxicidad producto de adicionar Rituximab a CHOP, ha sido documentada en reportes de series de casos de toxicidad cardiaca e infecciosa severas, en el grupo de R-CHOP^{25,26}. Actualmente ha surgido en subanálisis de los pacientes de los grandes grupos de estudios de linfomas como el GELA, información en relación al estatus de expresión de BCL-2 en la biopsia y la supervivencia. En la comparación R-CHOP vs. CHOP los pacientes con BCL-2 (+) mostraron una diferencia estadística en la SG que favoreció al grupo R-CHOP mientras que los que mostraron BCL-2 (-) existió una tendencia a la diferencia estadística con (p=0.06) favoreciendo a R-CHOP, como se describe en la tabla. IV. En el estudio llevado a cabo por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y el

Southwest Oncology Group (SWOG), evaluaron en inmunohistoquímica, el estatus de BCL-6 (positiva vs. Negativa), en los grupos de tratamiento R-CHOP vs. CHOP en relación a su efecto en la SG y la supervivencia libre de falla (SLF). Donde observaron una diferencia estadística en SLF y SG a favor de R-CHOP cuando la BCL-6 fue negativa, mientras que en los pacientes con BCL-6 + no se presentó esta diferencia, mostrando que el estatus de expresión de BCL-6 no tiene efecto en la SLF ni SG en pacientes tratados con R-CHOP, tabla. IV.^{27,28}. Estas observaciones han sido ratificadas en otros estudios en los que se ha realizado análisis de diversas alteraciones genéticas en forma retrospectiva, donde encontraron como factores de buen pronóstico la expresión de BCL-6, LMO2 y FN1 y de mal pronóstico la expresión BCL-2, SCYA3 y CCND2 en pacientes tratados con esquemas quimioterápicos CHOP o similares a CHOP²⁹.

Supervivencia Global según el estatus de expresión de BCL-2 y BCL-6 vs. el grupo de tratamiento.		
	R-CHOP	CHOP
BCL-2 (+)	79%	17%
BCL-2 (-)	71%	77%
BCL-6 (+)	56%	42%
BCL-6 (-)	58%	52%

Tabla. IV

Justificación.

Hay información internacional que valide el uso de R-CHOP en lugar del CHOP pero no hay información que valide estos resultados en población mexicana, que en muchos centros siguen utilizando el CHOP como tratamiento estándar. Debido a que el precio de este fármaco es muy alto y difícil de acceder para las instituciones prestadoras de salud social en el país, sería conveniente evaluar sus resultados en el aspecto de supervivencia global, supervivencia libre de eventos y respuestas/recaídas para dirigir mayores recursos a su obtención, ya que generalmente son población económicamente activa y podrían reincorporarse a la vida productiva del país. Por tanto decidimos analizar dos poblaciones de pacientes obtenidas de un hospital privado donde el uso de rituximab es más frecuente [Centro Médico American British Cowdray (CMABC)] y un centro institucional donde el uso de rituximab es menor [Instituto Nacional de Ciencias Médicas de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)], todos los pacientes con diagnóstico de LDCG y LF grado III.

Planteamiento del Problema.

- Analizaremos la respuesta a tratamiento de los pacientes con LDCG y LF GIII en población mexicana con la adición de Rituximab al esquema CHOP versus sin Rituximab en forma retrospectiva.
- Analizaremos la supervivencia global (SG) y libre de eventos (SLE) en los pacientes que utilizan R-CHOP versus CHOP.
- Analizaremos el número de recaídas en paciente que utilizaron R-CHOP vs. CHOP.

Hipótesis Primaria

Nula:

- La adición de Rituximab al esquema CHOP no mejora la Supervivencia Global, Supervivencia libre de evento, ni disminuye la recurrencia de los pacientes con LDCG y LF GIII.

Alternativa:

- La adición de Rituximab al esquema CHOP mejora la Supervivencia Global, Supervivencia libre de evento y disminuye la recurrencia de los pacientes con LDCG y LF GIII.

Hipótesis Secundarias

Nula:

- La adición de Rituximab al esquema CHOP en el tratamiento de los pacientes con LDCG y LF GIII no incrementa la Respuesta Completa, Respuesta Parcial ni disminuye la Falla a tratamiento en relación a CHOP/CHOP-like.

Alternativa:

- La adición de Rituximab al esquema CHOP en el tratamiento de los pacientes con LDCG y LF GIII incrementa la Respuesta Completa, Respuesta Parcial y disminuye la Falla a tratamiento en relación a CHOP/CHOP-like.

-

Nula:

- El uso de rituximab adicionado al esquema CHOP en el tratamiento de pacientes con LDCG y LFGIII incrementa el número de complicaciones en comparación con CHOP/CHOP-like

Alternativa:

- El uso de rituximab adicionado al esquema CHOP en el tratamiento de pacientes con LDCG y LFGIII no incrementa el número de complicaciones en comparación con CHOP/CHOP-like.

Objetivos:

Objetivo Primario.

- Evaluar el efecto de la adición de Rituximab al esquema CHOP, en la Supervivencia Global, Respuesta completa, Respuesta parcial, Recurrencia, Falla a tratamiento y supervivencia libre de evento de los pacientes con LDCG y LF GIII comparados con pacientes tratados de LDCG y LF GIII sin el uso de rituximab.

Objetivos Secundarios.

- Evaluar el porcentaje de recaídas entre los grupos de R-CHOP versus CHOP±(E,B).

Material y Métodos.

Se trata de un estudio observacional, longitudinal retrospectivo, retroproyectivo, en el que se analizarán expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B Grandes y Folicular Grado III en 2 instituciones médicas: el Centro Médico ABC (CMABC) e Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con Linfoma No Hodgkin Difuso de Células B Grandes de alto grado y Folicular grado III de acuerdo a la clasificación de la OMS⁸, mayores de 18 años, en cualquier estadio clínico o grado de funcionalidad medido en la escala de ECOG, ver tabla V, que no hubiesen recibido tratamiento previamente y completaran el mismo con esquemas quimioterápicos a base de CHOP o similares a CHOP (que se haya agregado una droga extra como etopósido o bleomicina) con la adición de Rituximab y sin la adición de rituximab, en los centros hospitalarios antes descritos.

Los criterios de Exclusión fueron pacientes que no completaron el tratamiento en los centros mencionados, pacientes en los que se perdió seguimiento antes de completar por lo menos 3 meses posteriores al término del tratamiento o que no se evaluó la respuesta hasta la fecha en que fueron vistos por última vez.

Se analizaron los resultados que se obtuvieron de un hospital privado (CMABC) y uno público (INCMNSZ) en pacientes con diagnóstico de Linfoma Difuso de Células B Grandes (LDCGB) y Folicular Grado III (LFIII), que fueron tratados con los esquemas quimioterápicos antes mencionados en los servicios de hematología de ambas instituciones; se recolectaron del expediente la edad en años, el sexo (masculino o femenino), la fecha en la que se hizo el diagnóstico histopatológico, el tipo de diagnóstico histopatológico (LDCG y LFIII), el estatus de marcadores inmunohistoquímicos en la biopsia cuando se hayan realizado (CD20, CD10, CD30, CD3, BCL-2, BCL-6, Ki67, ALK-1, EMA y CD138), el estado funcional de acuerdo a la escala de ECOG (0-5), la presencia de síntomas B (fiebre, disminución de peso y diaforesis), el tiempo de evolución de los síntomas en meses, número de sitios ganglionares afectados clínicamente, hepatomegalia, esplenomegalia, número de sitios ganglionares afectados por TAC (Tomografía Axial Computada), presencia de enfermedad voluminosa (si vs. no), afección extranodal y los sitios afectados, niveles de hemoglobina (> o < de 12g/dl), Plaquetas (> o < de 150,000), linfocitos totales, DHL (Normal o elevada de acuerdo a los parámetros de cada laboratorio), los niveles de β 2 microglobulina y si esta es mayor a 3mg/dL, el estatus de la médula ósea (positiva o negativa para células neoplásicas), se calculará el puntaje en a la escala Ann Arbor y el Índice Pronóstico Internacional (IPI), esto previo al inicio de tratamiento quimioterápico. Se evaluó la respuesta obtenida al finalizar su tratamiento quimioterápico, englobándolos dentro de uno de las 3 respuestas probables como son: Respuesta completa que se definirá como desaparición de tumor y los síntomas relacionados a la enfermedad con normalización de los estudios inicialmente alterados o hallazgos de la biopsia al menos 1 mes posterior al término de tratamiento, la Respuesta Parcial cuando exista disminución medible al menos del 50% de la

lesión y los pacientes que no se integran en estos grupos serán considerados no respondedores o falla a tratamiento³⁰. Se recolectó la información de complicaciones (tipo y número), ciclos de quimioterapia adicional, tipo de esquema utilizado y radioterapia con dosis empleada cuando existieron estos datos. Recabamos las fechas y estatus de estudios de imagen realizados para documentar la respuesta obtenida al tratamiento. En caso de recaída se obtuvo la fecha y calculamos el tiempo en meses desde el término de tratamiento hasta la recaída.

Escala de Capacidad Funcional (ECOG).	
0	Asintomático con actividad normal.
1	Sintomático, realiza actividades cotidianas, ambulatorio.
2	Sintomático, requiere de algún tratamiento.
3	Sintomático, fuera de cama >50% del día.
4	En cama >50% del día.

Tabla. V

La supervivencia global (SG) se determinó como el periodo de tiempo expresado en meses desde el diagnóstico hasta la muerte o fecha de última consulta.

La supervivencia libre de evento (SLE) se determinó como el periodo de tiempo expresado en meses desde el termino de tratamiento hasta que presenta recaída o fallece por cualquier causa.

Análisis Estadístico.

Las variables categóricas serán descritas usando frecuencias y porcentajes, para las numéricas con media y desviación estándar o con mediana y extremos. Con base al plan de análisis ya mencionado las comparaciones entre grupos se realizarán usando prueba X^2 de Pearson (cuando sean más de tres grupos a evaluar entre sí) o prueba exacta de Fisher (tabla de 2x2, cuando sean dos grupos a evaluar) para variables categóricas y con prueba t de Student o U de Mann Whitney y para variables numéricas según corresponda. Las curvas de supervivencia se evaluarán con curvas de Kaplan-Meier y serán validadas con prueba de Log Rank (Log Rank test). La diferencia estadística se alcanzará con $P < 0.05$ en las pruebas realizadas. Así también se determinará a través de un análisis de regresión logística simple estándar y a través de razón de momios (Odds Ratio [OR]) con sus intervalos de confianza a 95%, para evaluar las dos terapias utilizadas (Rituximab-quimioterapia vs. Quimioterapia); esto se realizará en las variables: de respuesta, supervivencia global, supervivencia libre de eventos; así como el riesgo relativo (RR) con intervalos de confianza al 95% en el grupo de recaídas.

Aspectos éticos.

Se solicitó aprobación a los profesionales médicos involucrados en el tratamiento de los pacientes para realizar la revisión de los expedientes clínicos en ambos centros hospitalarios, comprometiéndose los investigadores a no divulgar información de los pacientes, estuviere o no relacionada con el tratamiento y/o desenlace final.

No requerimos la firma de consentimiento informado ya que el presente estudio no intervino en el tratamiento que se ofreció a los pacientes ni durante su seguimiento.

Resultados.

Para esta Tesis se evaluaron expedientes en forma retrospectiva del año 1997 hasta el año 2006 y se revisó 1 caso del año de 1989 correspondiente al 1.72% de total de expedientes analizados, que fueron 58, con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin (LNH), de los cuales 38 correspondieron al Centro médico American British Cowdray (CMABC) y 20 al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ). De los expedientes revisados en CMABC se eliminaron 19 expedientes: tres por no contar con los datos completos, tres por ser neoplasias linfoides de estirpe T, 7 pacientes presentaron Linfomas indolentes (LFGI, LFGII y MALT), 3 pacientes presentaron linfomas de muy alto grado (Linfoma Linfoblástico-B y Linfoma de Burkitt) y tres pacientes presentaron Linfoma del Manto. En relación a los expedientes revisados en INCMNSZ se eliminaron 5 expedientes: dos pacientes por presentar linfomas indolentes (LFGII), 2 pacientes por no completar el seguimiento mínimo de 3 meses y 1 paciente por no conocerse la respuesta al final del tratamiento al momento de la última visita.

Por tanto el grupo que analizamos finalmente fueron linfomas agresivos del tipo [linfoma difuso de células grandes de estirpe B (LDCGB) CD20 + y Linfoma Folicular grado III (LF-GIII)] de ambas instituciones (CMABC e INCMNSZ); que sumaron en total 34 pacientes, de los cuales 19 casos corresponden al CMABC y 15 al INCMNSZ, [ver fig. 1 en anexo]. Se dividió dependiendo el tipo de tratamiento que se les proporcionó. El primer grupo fue conformado por los pacientes tratados con CHOP + Rituximab(R-CHOP), donde se incluyeron además 2 pacientes que recibieron un esquema denominado (HyperCVAD), que es muy semejante al CHOP, solo la Doxorubicina y Vincristina se aplican en infusión continua por 3 días y la dosis es mayor, correspondieron al 12% de los casos (R-CHOP,n=15; HiperCVAD,n=2), por tanto creemos que este porcentaje no alteraría los resultados del estudio y se agregaron. El Segundo grupo fue conformado por los pacientes que recibieron CHOP (n=12) y el tercer grupo fue conformado por los pacientes que recibieron un esquema a base de CHOP y se agregó Etopósido en 3 (17.6%) o Bleomicina en 2 (11.7%) CHOP(E,B) (n=5), estos porcentajes corresponden al grupo de pacientes que no recibieron rituximab que en total fueron 17 pacientes (número similar al grupo de R-CHOP).

Las características principales de las dos instituciones médicas (CMABC vs. INCMNSZ) están reflejados en la tabla 1 (ver anexo). Cuando evaluamos los tipos de linfomas (LDCG vs. LFGIII) entre las dos instituciones observamos que la distribución entre ambos centros hospitalarios tiene una tendencia a ser estadísticamente diferente ya que en el CMABC existieron 5 casos de LFGIII comparados con 0 casos en INCMNSZ de los expedientes revisados ($p=0.052$). La mediana de Edad en CMABC fue de 55 años con un Intervalo de Confianza 95% entre 44.5 años a 61.5 años y en el INCMNSZ fue de 50 años con un Intervalo de Confianza 95% de 41.4 años a 61 años, sin mostrar una diferencia significativa entre los 2 centros hospitalarios. En las figuras 2 y 3 se observa la distribución de los casos por grupos etarios en cada institución, donde se confirma que el grupo etario mas frecuente en el INCMNSZ es el que se encuentra entre 40 y 50 años mientras que en el CMABC el grupo que predomina es entre 50 y 60

años. La distribución por sexo fue similar, con una ligera tendencia en el grupo de varones del CMABC (58%) que en el INCMNSZ (46%) sin diferencia estadístico. El estadio clínico en ambos centros hospitalarios fue mas frecuentemente el avanzado en el CMABC e INCMNSZ (63% y 66%, respectivamente) ($p=NS$). La deshidrogenasa láctica (LDH) se observó con mayor frecuencia elevada en el grupo CMABC (63%) comparado con el grupo INCMNSZ (53%) ($p=NS$). Ambos centros hospitalarios presentaron una distribución similar de pacientes en los grupos de riesgo IPI, excepto en el grupo de IPI alto del grupo CMABC (21%) pero sin existir diferencia estadística con el grupo de INCMNSZ (13%)($p=NS$); en la figura 4 se puede evaluar gráficamente la distribución del IPI de los 34 pacientes en forma global. La presencia de afectación extranodal fue muy similar en ambos grupos, con un incremento ligero en el grupo CMABC que en INCMNSZ (26% vs. 13%, $p=NS$). Se observó un mayor número de casos con estado funcional alterado en el grupo de CMABC vs. INCMNSZ (36% vs. 17%, respectivamente, $p=0.052$). Cuando analizamos el uso de rituximab entre cada institución, si observamos una clara diferencia estadística, pero recordemos que este resultado ya era esperado por nosotros (CMABC: 79% vs. INCMNSZ: 20%, $p=0.0014$).

Evaluación de las Respuestas.

La evaluación de las respuestas se realizó como está indicado en material y métodos³⁰ y fueron analizadas por subgrupos dependiendo del tratamiento: R-CHOP vs. CHOP vs. CHOP(E,B). Las respuestas se evaluaron como: Respuesta Completa (RC) que incluye RC y RCu como un solo grupo; Remisión Parcial (RP) y Falla/Progresión (F). Las respuestas observadas en forma global ($n=34$) fueron: RC en 26 pacientes (76.5%), RP 6 pacientes (17.6%) y F en 2 pacientes (5.9%). Cuando los analizamos dependiendo del tratamiento observamos que los que recibieron CHOP ($n=12$) la RC fue de 50%, RP de 33.3% y Falla de 16.7%, mientras que en el grupo CHOP(E,B) ($n=5$) fue de 80%, 20% y 0% respectivamente; y en el grupo R-CHOP ($n=17$) fue de 94%, 6% y 0% respectivamente. Cuando analizamos las RC entre los grupos R-Quimio vs. Quimio alcanzó diferencia estadística ($p=0.039$) y R-CHOP vs. CHOP, observamos una diferencia de 44%, alcanzando diferencia estadística ($p=0.021$) (ver figura 5 del anexo); ahora bien cuando analizamos R-CHOP vs. CHOP(E,B) la diferencia entre RC fue del 14%, no alcanzando diferencia estadística ($p=0.33$), (Ver figura 5 del anexo), es importante aclarar que esto puede deberse a dos aspectos: al número de casos analizados en el grupo de CHOP(E,B) son pocos ($n=5$) o que realmente el efecto de etopósido o bleomicina hace que pierda su ventaja el rituximab. En la comparación de RC, CHOP vs. CHOP(E,B) la diferencia fue del 30% a favor de CHOP(E,B) sin alcanzar diferencia estadística ($p=0.45$) debido al número de casos incluidos en el grupo CHOP(E,B) (ver figura 6 del anexo).

Posteriormente evaluamos la influencia del Índice Pronóstico Internacional (riesgo bajo vs. Intermedio vs. Alto) según la RC; donde se observó que la RC fue de 93.7 % vs. 83.3% en los grupos de riesgo bajo vs. intermedio respectivamente, con una diferencia entre los grupos de 10.4%, por lo que no se observó diferencia

estadística ($p=0.37$). En la comparación de los grupos bajo vs. alto riesgo se observó una diferencia de 77% entre ambos (93.7% vs. 16.6% respectivamente, $p=0.0011$), ver figura 7 del anexo.

Decidimos realizar un análisis de regresión logística simple (estándar), ya que nuestras variables a analizar se encontraban codificadas en forma binaria y evaluar que variables podrían estar influenciando la falla al tratamiento en este grupo de pacientes como razón de momios (OR) con sus intervalos de confianza al 95%; en este rubro entendemos falla a tratamiento a todo paciente que no haya alcanzado una respuesta completa, es decir, tanto los pacientes con RP como F al tratamiento se analizaron; e incluimos las siguientes variables en el análisis: Centro Hospitalario (CMABC vs. INCMNSZ), Edad ($<60^a$ vs. $\geq 60^a$), Sexo, Tipo de Linfoma (LDCG vs. LFGIII), ECOG (0-1 vs. ≥ 2), Estadio (I-II vs. III-IV), Enfermedad Voluminosa, Enfermedad Extranodal (0 vs. ≥ 1), Índice Pronóstico Internacional (Global), Deshidrogenasa láctica (normal vs elevada), Beta 2 microglobulina (normal vs. elevada), Biopsia de Médula ósea (negativa vs. Positiva), cuenta de linfocitos totales (elevada de 1000 vs. Baja de 1000), Hemoglobina (≥ 12 g/dL vs. <12 g/dL), hepatomegalia (presente vs. Ausente), esplenomegalia (presente vs. Ausente), utilización de rituximab (No vs. Si). Donde se observó que las variables con diferencia estadística fueron: Enfermedad Voluminosa [OR=7 (IC_{95%}: 1 a 44), $p=0.025$], beta 2 microglobulina [OR=9 (IC_{95%}: 1 a 76), $p=0.039$]; mientras que la presencia de rituximab en la quimioterapia tuvo una tendencia a ser significativa [OR=5 (IC_{95%}: 1 a 31), $p=0.066$], pero si comparamos R-CHOP ($n=17$) vs. CHOP ($n=12$) observamos que sí hay diferencia estadística [OR=16 (IC_{95%}: 1 a 186), $p<0.005$] pero con IC_{95%} muy amplios por lo que seguramente necesitamos ampliar más la muestra, y cuando comparamos R-CHOP vs. CHOP(E,B) ($n=5$), esta diferencia se pierde [OR= 2 (IC_{95%}: 0 a 10), $p=0.37$] y esto puede ser por la cantidad de N que hay para el esquema CHOP(E,B); cuando analizamos el ÍPI, observamos que existe diferencia estadística [OR=9 (IC_{95%}: 2 a 51), $p=0.00042$] y cuando analizamos cada uno de los subgrupos observamos que entre bajo vs. Intermedio esta diferencia se pierde [OR=3 (IC_{95%}: 0 a 43), $p=0.37$], pero se mantiene al comparar bajo vs. Alto e intermedio vs. Alto [OR=9 y OR=25 (IC_{95%}: 2 a 43 y 1 a 512), $p= 0.0003$ y $p= 0.005$, respectivamente] (ver tabla 2 en anexo), de igual forma con IC_{95%} de confianza muy amplios por lo que nos indica inestabilidad de los datos por el tamaño de N.

Supervivencia Global.

Dentro de los 34 casos analizados ocurrieron 7 muertes (20.53%) con una mediana de supervivencia de 61 meses (ver figura 8 en anexo). 6 fallecimientos (86%) fueron por progresión de la enfermedad, en el grupo de tratamiento que no recibió Rituximab (CHOP) y 1 por choque séptico (14%) de origen pulmonar (en el grupo que recibió rituximab).

Cuando analizamos la supervivencia global según las respuestas obtenida observamos que en el grupo de RC el 88.5% se encuentra vivo mientras que el 0% de los que presentaron falla al tratamiento y no se “rescataron” (es decir, que no tuvieron ninguna respuesta después de una segunda línea de tratamiento) y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p=0.0022$); mientras que cuando comparamos RC vs. RP (88.5% vs. 66.66%) no hubo diferencia estadística aun que sí una tendencia ($p=0.089$), como se demuestra en la figura 9 del anexo.

Cuando comparamos el uso de rituximab ($n=17$) vs. no uso de rituximab ($n=17$) observamos que el grupo de R-Quimio vs. Quimio existe una diferencia estadística (94.11% vs. 64.7%, $p=0.046$; respectivamente). Con respecto a las medianas de supervivencia podemos decir que en el grupo de R-Quimio no se ha alcanzado, mientras que en el grupo Quimio es de 34 meses (figura 10 en anexo). Cuando analizamos la SG comparando R-CHOP vs. CHOP observamos que favorece al grupo R-CHOP (94.11% vs. 50%, $p=0.016$; respectivamente) (ver figura 11 en anexo).

Cuando analizamos los niveles de la Beta 2 microglobulina como factor pronóstico de supervivencia en 31 pacientes que la tuvieron, observamos que los pacientes con niveles \leq a 3 mg/dL ($n=26$), 24 (93.2%) se encontraban vivos con una mediana de supervivencia de 62 meses, mientras que los pacientes con niveles $>$ 3mg/dL ($n=5$), 1 paciente (20%) se encontraba vivo con una mediana de supervivencia de 15 meses (prueba de log rank, $p=0.00065$; figura 12 del anexo).

Llevamos a cabo un análisis de regresión logística (estandar) para determinar las variables que influyen en la supervivencia global, para lo que se evaluaron las siguientes: Centro Hospitalario (CMABC vs. INCMNSZ), Edad ($<60^a$ vs. $\geq 60^a$), Sexo, Tipo de Linfoma (LDCG vs. LFGIII), ECOG (0-1 vs. ≥ 2), Enfermedad Voluminosa (Sí vs. No), Enfermedad Extranodal (presente vs. Ausente), IPI (Global y por subgrupos), DHL (Elevada vs. Normal), Beta 2 microglobulina (≤ 3 mg/dL vs. >3 mg/dL), Estadio(I-II vs. III-IV), Biopsia de Médula ósea (positiva vs. Negativa), Cuenta de linfocitos (≤ 1000 vs. >1000), Hemoglobina (≥ 12 mg/dL vs. <12 mg/dL), Hepatomegalia (presente vs. Ausente), Esplenomegalia (presente vs. Ausente), Utilización de Rituximab (No vs. Si). Donde observamos que las variables con diferencia estadística fueron: IPI global ($p=0.00042$) y cuando realizamos el diagnóstico de los subgrupos observamos que bajo vs. Alto e intermedio vs. Alto mantenían esta diferencia ($p<0.0003$ y $p<0.001$, respectivamente) pero el subgrupo bajo vs. Intermedio no lo conservó ($p=0.83$); otra de las variable que determinó supervivencia fue la Beta 2 microglobulina como ya se había analizado ($p=0.00065$), así como también lo fue la Hemoglobina ($p=0.027$); al analizar a los grupos que usaron vs. No usaron rituximab en forma

global observamos que hay diferencia estadística ($p= 0.017$), y al analizarlo por subgrupos vemos que R-CHOP($n=17$) vs. CHOP ($n=12$) [OR=16 (IC_{95%}:1 a 186, $p<0.005$)] , pero no hubo diferencias cuando comparamos R-CHOP ($n=17$) vs. CHOP(E,B) ($n=5$) [OR=ND, $p=0.46$]; es importante señalar que al observarse los intervalos de confianza tan amplos, estos datos se deben tomar con cierta reserva por la inestabilidad de los datos y lo que se requiere es incrementar el número de casos (ver tabla 3 del anexo).

Supervivencia libre de eventos.

Se analizó la supervivencia libre de eventos (ver definición en material y métodos), de los cuales se presentaron 8 que corresponden al 24% de los 34 pacientes incluidos en el análisis, (figura 13 ver anexo). Los eventos se distribuyeron de la siguiente forma: 6 pacientes presentaron recaída de la enfermedad, 1 paciente falleció por choque séptico de origen pulmonar y 1 paciente se perdió del seguimiento después alcanzar el seguimiento mínimo, sin poderse contactar por lo que fue considerada fallecida.

En la comparación de los grupos R-Quimio ($n=17$) vs. Quimio ($n=17$) observamos una diferencia de 23.5% en la curva de supervivencia libre de eventos (SLE) a favor del grupo que recibió el anticuerpo monoclonal, pero esto no alcanzó diferencia estadística ($p=0.14$), como se muestra en la figura 14, del anexo; mientras que en la comparación de los grupos R-CHOP ($n=17$) vs. CHOP ($n=12$) la diferencia fue de 38.2% en el número de eventos, que favoreció al grupo R-CHOP y se observó una tendencia a la diferencia estadística (log rank test, $p=0.076$, figura 15 del anexo).

Al evaluar la influencia en la SLE según los grupos de riesgo, observamos que no hay diferencias entre los grupos de bajo vs. Intermedio riesgo ($p=N.S.$); pero cuando analizamos bajo/intermedio vs. Alto riesgo observamos que si hay una diferencia estadística notable ($p<0.00001$) [ver figura 16 del anexo].

De igual forma que en las respuestas y supervivencia global decidimos evaluar cada una de las variables que pudieran influir en la supervivencia libre de eventos por medio de un análisis de regresión logística (estándar) para lo que tomamos las mismas variables anteriores: Centro Hospitalario (CMABC vs. INCMNSZ), Edad ($<60^a$ vs. $\geq 60^a$), Sexo, Tipo de Linfoma (LDCG vs. LFGIII), ECOG (0-1 vs. ≥ 2), Enfermedad Voluminosa (sí vs. No), Enfermedad Extranodal (presente vs. Ausente), IPI (Global y por subgrupos), DHL (elevada vs. Normal), Beta 2 microglobulina ($\leq 3\text{mg/dL}$ vs. $>3\text{mg/dL}$), Estadio (Localizado vs. Avanzado), Biopsia de Médula ósea (positiva vs. Negativa), Cuenta de linfocitos absolutos (≤ 1000 vs. > 1000), Hemoglobina ($\geq 12\text{mg/dL}$ vs. $<12\text{mg/dL}$), Hepatomegalia (presente vs. Ausente), Esplenomegalia (presente vs. Ausente), Uso de Rituximab (No vs. Si y sus subgrupos R-CHOP vs. CHOP, R-CHOP vs. CHOP(E,B)). Lo que el análisis arrojó como resultados fueron que: la edad [>60 años, OR=5.5 (IC_{95%}: 1 a 32), $p=0.042$], Un peor IPI [riesgo alto,OR=8.6 (IC_{95%}:2 a 41), beta 2 microglobulina [$>3\text{mg/dL}$, OR=30 (IC_{95%}:2 a 422), $p<0.002$] y la DHL [elevada, OR=7 (IC_{95%}: 1 a 71), $p=0.045$] fueron las que influyeron en una SLE más corta. Es importante señalar un dato interesante, la beta 2 microglobulina puede predecir una SLE menor cuando no se administra rituximab con la quimioterapia estándar

($p < 0.0009$), mientras que en los pacientes que se utilizó el rituximab este poder predictivo se pierde ($p = 0.14$). Cuando analizamos a los grupos dependiendo si recibieron rituximab o no (R-Quimio vs. Quimio) observamos que solamente hubo una tendencia estadística a favor de los que recibieron R-Quimio [OR=4 (IC_{95%}: 1 a 26, $p = 0.09$), pero al analizar por subgrupos observamos que los pacientes con R-CHOP se benefician más que los que recibieron CHOP [OR=7.4 (IC_{95%}: 1 a 52), $p < 0.022$], mientras que esta diferencia se pierde al evaluar R-CHOP vs. CHOP(E,B) [OR=1.2 (IC_{95%}: 0 a 16), $p = 0.29$] (para más detalles ver tabla 4 del anexo).

Recaídas.

En el seguimiento de los 34 pacientes se presentaron 6 recaídas, que se distribuyeron según los grupos de tratamiento de la siguiente forma: CHOP= 5(83.3%), CHOP(E,B)= 0 y R-CHOP= 1(16.7%, ver figura 17 del anexo).

Al comparar los grupos R-Quimio (n=17) vs. Quimio (n=17) observamos que en una mediana de 30 meses de seguimiento, el grupo que no recibió rituximab recayó el 40% y que esto sucedió dentro de los primeros 7 meses después de finalizar el tratamiento y haber alcanzado una RC, mientras que el grupo que recibió rituximab ningún paciente ha recaído dentro de estos 30 meses de seguimiento (log rank test, $p = 0.014$.) Ver figura 17 del anexo. Pero cuando evaluamos a los grupos con un seguimiento de más de 40 meses, observamos que pierde la diferencia estadística pero continua con una tendencia a favorecer al grupo que recibió rituximab (log rank test, $p = 0.08$).

Al igual que en los apartados anteriores decidimos buscar para cada una de las variables la influencia que tienen en la presentación de recaídas por medio de un análisis de regresión logística (estándar), analizando cada una de las siguientes: Centro Hospitalario (CMABC vs. INCMNSZ), Edad (<60^a vs. ≥60^a), Sexo, Tipo de Linfoma (LDCG vs. LFGIII), ECOG (0-1 vs. ≥2), Enfermedad Voluminosa (si vs. no), Enfermedad Extranodal (presente vs. ausente), Índice Pronóstico Internacional (Global y por subgrupos), DHL (elevada vs. normal), Beta 2 microglobulina (≤3 vs. >3), Estadio (I-II vs. III-IV), Biopsia de Médula ósea (positiva vs. negativa), Cuenta de linfocitos absolutos (≤1000 vs. >1000), Hemoglobina (≥ 12 vs. <12), Hepatomegalia (presente vs. ausente), Esplenomegalia (presente vs. Ausente), Utilización de Rituximab (No vs. Si y sus subgrupos R-CHOP vs. CHOP, R-CHOP vs. CHOP(E,B)). Durante el análisis observamos que: el IPI [OR=7 (IC_{95%}: 1 a 33, $p = 0.004$), así como la comparación de subgrupos bajo vs. alto [OR=5 (IC_{95%}: 1 a 23, $p = 0.0036$), e intermedio vs. alto [OR=22 (IC_{95%}: 1 a 456, $p = 0.0093$), presentaron una diferencia estadística en la presentación de recaídas, que no se mostró en la comparación de los grupos bajo vs. intermedio ($p = 0.83$), en el análisis de la Beta 2 Microglobulina [OR=15 (IC_{95%}: 2 a 153, $p = 0.012$), la esplenomegalia [OR=13 (IC_{95%}: 1 a 122, $p = 0.017$] y el uso de Rituximab [OR=8 (IC_{95%}: 1 a 83, $p = 0.043$] además del subgrupo R-CHOP vs. CHOP [OR=14 (IC_{95%}: 1 a 168, $p = 0.0097$] observamos la presencia de una diferencia estadística, pero al evaluar el subgrupo R-CHOP vs. CHOP(E,B) esta diferencia se perdió [OR=ND, $p = 0.46$] que pudiera estar en relación al número de casos incluidos (n=5) en este grupo. Estos datos se muestran en la tabla 5 del anexo. Como fue comentado en los

apartados anteriores los IC_{95%} tan amplios que muy seguramente están en relación a la cantidad de pacientes incluidos en los grupos, no llevan a tomar estos resultados con reserva.

Evaluación de Complicaciones.

Se denominó complicación a todo evento médico que ocurriera posterior a la aplicación de cualquier esquema quimioterápico utilizado en los pacientes incluidos en el análisis. En los 34 pacientes observamos 20 eventos de complicaciones que se presentaron en 16 pacientes, de los cuales el 19% presentaron > 1 evento. Los eventos se distribuyen de la siguiente forma por tipo de presentación: Fiebre + Neutropenia fue la más frecuentemente reportada y se presentó en 9 ocasiones (66.6%), infección de vías aéreas inferiores 3(33.3%), infección por Virus Herpes Zoster 2(0%), micosis orofaríngea 2(0%), sepsis abdominal 1(0%), sangrado de tubo digestivo 1(0%), infección intestinal 1(100%), bacteremia por *Morganella morganii* 1(100%), el porcentaje expresado es en relación a los pacientes que recibieron Rituximab. El porcentaje de pacientes que presentaron complicaciones en los 3 grupos de tratamiento fue (n=16): R-CHOP 7(41%), CHOP±E,B 4(80%) y CHOP 5(41.5%) como se visualiza en la tabla 6 del anexo.

Evaluación de estatus de Inmunohistoquímica en Biopsia.

En pacientes que corresponden al CMABC la evaluación de los marcadores de inmunohistoquímica fue notablemente más frecuente, como se observa en la tabla 7, anexo. En relación al tipo de linfoma y el estatus de BCL-2 observamos que la totalidad de LFGIII presentaron este marcador, mientras que los pacientes con LDCG lo expresaron en 73% de los casos en los que se realizó este marcador. Al evaluar la supervivencia global de los pacientes con BCL-2 (+) según el grupo de tratamiento observamos que en el grupo que recibió rituximab (n=10) presenta una supervivencia del 90% vs. 30.8 sin rituximab (n=7). Pero al evaluar el grupo CHOP observamos que la supervivencia es de solo el 25%. El 100% de los pacientes con BCL-2 (-)(n=4), recibieron rituximab, con 100% de supervivencia, no tenemos pacientes con BCL-2 negativa en el grupo que no recibió rituximab así que no podemos realizar ninguna comparación o conclusión en este renglón y los pacientes en los que se realizó BCL-2 son muy pocos.

Discusión.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal que se utiliza en el tratamiento de las neoplasias de origen linfoide CD20+ principalmente, su mecanismo de acción (aunque aun no conocido por completo), como fue descrito ampliamente en apartados previos es la destrucción de linfocitos que expresan CD20 mediada por complemento y anticuerpos, disminución de la expresión de proteínas anti-apoptóticas e incremento de la susceptibilidad a otros agentes quimioterápicos. Este fármaco es parte del tratamiento de los linfomas indolentes y foliculares en recaída o refractarios a tratamiento desde 1997 y del LDCG desde 2006 cuando obtuvo la aprobación por la FDA.

El estudio clásico que sustenta al esquema de quimioterapia tipo CHOP para LDCG es el que llevo a cabo Fisher y colaboradores¹³ donde se compararon el esquema estándar CHOP vs. otros esquemas (ProMACECytaBOM, m-BACOD y MACOP-B), obtuvieron RC en el 44% de los casos y RP en 36% en el grupo CHOP con una diferencia leve a favor de los otros esquemas, que no alcanzó diferencia estadística; Villela y colaboradores²⁶ obtuvieron un 65% de RC, 10.6% de RP y 24.6% de fallas a tratamiento. En el 2002 se dieron a conocer los resultados del estudio que llevo a cabo Coiffier y colaboradores¹⁸ del grupo GELA, donde se analizaron 2 grupos de tratamiento R-CHOP vs. CHOP donde incluyeron pacientes mayores de 60 años con LDCG, estadios clínicos avanzados y ECOG de 0 a 2 con seguimiento a 24 meses para establecer el beneficio de la adición de Rituximab al esquema de tratamiento estándar CHOP; observó RC de 76% vs. 63% respectivamente que alcanzó valor estadístico y sentó un precedente en el tratamiento de linfomas agresivos a favor de la utilización de Rituximab.

El presente estudio analizó en forma retrospectiva la eficacia de los tratamientos a base de CHOP solo ó con la adición de rituximab, en pacientes con linfomas de células B agresivos (LDCG y LFGIII). Donde reunimos 17 pacientes en cada rama del estudio, sin mostrar diferencia estadística en las características demográficas de los pacientes según el centro hospitalario excepto en el uso vs. no uso de rituximab ($p=0.0014$), así como tendencia a la diferencia estadística entre ambos centros en el riesgo según el IPI (mayor cantidad de casos con IPI alto en CMABC), el tipo de linfoma (LDCG vs. LFGIII) y el ECOG, donde observamos RC en 50% y RP en 33% en el grupo CHOP vs. RC de 94% y RP de 6% en el grupo R-CHOP, los datos obtenidos en nuestro estudio en población mexicana reflejan las tendencias mencionadas en la literatura mundial por Fisher, Villela y Coiffier^{13,18,26}, con una diferencia estadística entre los 2 grupos de tratamiento ($p=0.021$). Además contamos con 5 pacientes que no recibieron Rituximab y recibieron Etoposido en 3 casos y Bleomicina en 2 adicionado a CHOP, donde observamos que el 80% obtuvo RC con RP de 20% que se semeja a los resultados obtenidos por Pfreundschuh³¹ en su comparación de CHOEP vs. CHOP donde alcanzaron una RC en 87%, sin embargo estos resultados deben ser tomados con reserva, debido a que en nuestro estudio la cantidad de pacientes incluidos en este grupo es muy pequeña y solo 3 pacientes recibieron etoposido, como fue en el estudio realizado por Pfreundschuh, por lo tanto creemos que el tamaño de la N fue la razón de que en nuestro estudio no se alcanzara diferencia estadística entre los grupos CHOP vs. CHOP(E,B) que si ocurrió en el antes

mencionado, así como tampoco R-CHOP vs. CHOP(E,B). De las variables analizadas por Pfreundschuh, la que tuvo influencia positiva en la RC fue la adición de etoposido al esquema de tratamiento, en nuestro estudio las variables que influyeron en la respuesta fueron la presencia de enfermedad voluminosa, el IPI global y los subgrupos bajo vs. alto e intermedio vs. alto, la Beta 2 microglobulina > 3, el uso de rituximab (global) y el subgrupo R-CHOP vs. CHOP. El valor del IPI, descrito por Shipp y colaboradores⁹ en 1993, se corroboró en este estudio ya que el 89% de los pacientes agrupados como riesgo bajo e intermedio alcanzaron RC, comparado con el 16.6% de los pacientes con riesgo alto. Se realizó BCL-2 en 21 pacientes (correspondiente al 61.7% del total de pacientes analizados) encontrándose positiva en 17, de los cuales el 59% fue tratado con rituximab, el 24% con CHOP y 17% con CHOP(E,B). En el grupo de pacientes que recibieron Rituximab se observó RC en el 90% de los casos, mientras que ninguno de los pacientes que recibieron CHOP alcanzó RC, a pesar de que estos resultados concuerdan con la tendencia observada por Mounier y Lossos^{27,29}, en relación a la influencia positiva del Rituximab en el tratamiento de los pacientes con BCL-2 (+), se deben tomar con reserva debido a que la N es sumamente pequeña y esto genera inestabilidad de los datos ya que solo en el 61.7% de los casos realizó este marcador y 5 de los casos que expresaron BCL-2 positiva fueron LFGIII, mientras que Mounier solo incluyó pacientes con LDCG en el análisis y su evaluación se centró en la SLE.

La Supervivencia global estimada a 3 años reportada por Fisher y colaboradores¹³ fue de 54% para el grupo de tratamiento con CHOP, 52% para m-BACOD y 50% para ProMACECytaBOM y MACOP-B sin alcanzar diferencia estadística entre los grupos. En los estudios realizados por Coiffier y Sehn^{18,32} la SG a 24 meses de los pacientes que no recibieron Rituximab fue de 57 y 52% respectivamente y los que recibieron Rituximab fue de 70 y 78% respectivamente, que alcanzó diferencia estadística en ambos estudios ($p=0.007$ y $p=0.0001$) respectivamente; Feugier y colaboradores¹⁹ en el seguimiento a 5 años de los pacientes del grupo GELA mostraron que la diferencia estadística en SG se mantuvo, aunque en los pacientes con IPI de alto riesgo, se encontró una diferencia limítrofe ($p=0.062$), además la Mediana de supervivencia no se alcanzó en el grupo R-CHOP vs. 3.1 años en el grupo CHOP. Coiffier observó que la Beta 2 microglobulina >3 y la presencia de mas de 1 sitio extranodal involucrado, influyeron de forma negativa en la supervivencia global; aunado a esto en el análisis realizado por Villela²⁶ observaron que la respuesta a tratamiento obtenida es un factor predictor importante en la SG, ya que en los pacientes con falla, la SG fue de 4% a 24 meses observando que los pacientes con falla que recibieron terapia de rescate, el 88% presentó progresión de la enfermedad, por lo que el pronóstico de estos pacientes es sumamente sombrío a pesar de los tratamientos de rescate, las variables que influyeron negativamente en la supervivencia en este estudio fueron el ECOG, la edad y el subtipo inmunoblastico de LDCG.

En cuanto a la SLE la tendencia fue muy similar con 38% y 51% de los pacientes en el grupo CHOP en los estudios de Coiffier y Sehn respectivamente, mientras que los pacientes que recibieron Rituximab la SLE fue 57 y 69% respectivamente, ($p=0.001$ y $p=0.002$), con diferencia estadística. En este mismo rubro Feugier¹⁹

observó, en la comparación R-CHOP vs. CHOP, que la diferencia estadística se mantuvo en el seguimiento a 5 años ($p=0.0001$); además de las variables antes mencionadas que influyeron en la SG, el estadio clínico también presentó un valor predictivo en la SLE en los resultados arrojados por Coiffier. Los resultados obtenidos con CHOEP por Pfreundschuh fueron una SG de 84% y SLE de 69%. En nuestro estudio la mediana de seguimiento fue de 20.5 meses (rango de 7 a 83) y las mediana de supervivencia de 61 meses. Cuando analizamos la SG según el grupo de tratamiento R-Quimio vs. Quimio obtuvimos un 94 y 65% respectivamente, que alcanzó diferencia estadística ($p=0.046$). Debemos mencionar que el paciente que falleció en el grupo con Rituximab se encontraba en RC; en relación a las medianas de supervivencia; en el grupo R-Quimio no se ha alcanzado, mientras que en el grupo Quimio fue de 34 meses. La SG a 24 meses fue de 94% y 76.5% en los grupos R-Quimio vs. Quimio respectivamente. Cuando analizamos los grupos R-CHOP vs. CHOP observamos que la diferencia en la SG, alcanzó diferencia estadística con 94 y 50% respectivamente ($p=0.016$). Cuando evaluamos la SG en función de las respuestas obtenidas observamos que RC vs. Falla mostró diferencia estadística ($p=0.0022$) con 0% de supervivencia en el grupo de falla al igual que las tendencias observadas por Villela en cuanto a que el pronóstico en este grupo de pacientes es desalentador. Dentro de las variables que analizamos las que mostraron influencia en la supervivencia global en nuestro estudio fueron: Beta 2 microglobulina >3 , que también fue mencionado por Coiffier, además del IPI y niveles de Hemoglobina. En nuestro estudio la SLE fue de 88% en el grupo con rituximab vs. 65% en el grupo sin rituximab, que al excluir los pacientes que recibieron CHOP(E,B) la diferencia se amplió a 38% a favor de R-CHOP con lo que existió una tendencia a la diferencia estadística, (log rank test, $p=0.076$), ya que todos los eventos del grupo que no recibió rituximab se presentaron en el subgrupo que recibió CHOP, de los cuales 5 fueron recaídas. En el grupo con rituximab 1 evento fue recaída y otro falleció por toxicidad, (como ya se menciona previamente se encontraba en RC). A pesar de los mejores resultados en SLE en nuestro estudio las diferencias entre los grupos mantienen las mismas tendencias como fue reportado por Coiffier y Sehn^{18,32}. Las variables que influyeron en la SLE en el presente estudio fueron: la edad, el IPI, DHL, Estadio clínico, el uso de rituximab y la Beta 2 Microglobulina en la que debemos mencionar que el valor predictivo de SLE se mantuvo en los pacientes que no recibieron rituximab, mientras que este se perdió en el grupo que recibió el tratamiento monoclonal.

Las recaídas en los datos presentados por Coiffier fueron del 25% en los pacientes que no recibieron Rituximab vs. 14% en los pacientes que recibieron el tratamiento monoclonal con diferencia estadística ($p=0.002$) y se mantuvo esta diferencia en el seguimiento a 5 años con un 34 vs. 20% respectivamente en el análisis realizado por Feugier¹⁹. En nuestro estudio observamos que 5 pacientes recayeron en el grupo sin rituximab vs. 1 paciente que recibió rituximab, que corresponden al 29% y 6% respectivamente sin alcanzar diferencia estadística (Log Rank Test, $p=0.08$), debemos mencionar que los 5 pacientes que presentaron este evento y no recibieron rituximab se encontraban en el grupo de tratamiento con CHOP y que 4 pacientes correspondientes al 80% de los que mostraron este desenlace fue dentro de los primeros 10 meses posteriores a

completar el tratamiento, mientras que el paciente en el grupo que recibió Rituximab recayó posterior a 30 meses seguimiento, por lo tanto al evaluamos R-
quimio vs. Quimio con seguimiento a 30 meses donde se obtuvo diferencia estadística (Log Rank Test, $p=0.014$). Nuestros resultados muestran las mismas tendencias que las reportadas en la literatura mundial, a pesar de esto y de haber alcanzado resultados con diferencia significativa, el numero de pacientes incluidos en cada grupo es muy baja y tenemos el efecto de CHOP(E,B) en el grupo que o recibió Rituximab.

Conclusiones:

Tomando en cuenta que el estudio fue retrospectivo concluimos que el adicionar Rituximab a la quimioterapia estándar tipo CHOP tiene un influencia positiva en la Supervivencia Global, con tendencia a la diferencia estadística en el rubro de Supervivencia Libre de Eventos.

La Respuesta Completa observada en el grupo que recibió Rituximab fue mayor que el grupo con quimioterapia estándar.

Las recaídas se presentaron mas frecuentemente en los pacientes que no recibieron Rituximab sumado a la quimioterapia estándar.

Los eventos de complicaciones no fueron mayores en el grupo que recibió Rituximab comparado con quimioterapia estándar.

Se deben realizar estudios que evalúen el efecto de el estatus de BCL-2 en la Respuesta y la Supervivencia.

Bibliografía:

1. Tucker W, LeBien. Fates of human B-cell precursors. *Blood*. 2000;96:9-23.
2. Kuppers R, Klein U, Hansmann M, Rajewsky K. Cellular origin of human B-Cell lymphomas. *NEJM*.1999;341:1520-1529.
3. Karin Ekström-Smedby. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma, a review. *Acta Oncologica*, 2006; 45: 258- 271.
4. Armitage JO. New approach to classifying Non-Hodgkin's Lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 1998; 16: 2780-2795.
5. Morton LM, Wang SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood*. 2006; 107:265-276.
6. Harris NL et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study G *Blood*, 1994; 84: 1361-1392.
7. Armitage JO, et al. A clinical evaluation of the international lymphoma study group classification of non-hodgkin's lymphoma. *Blood*. 1997;89: 3909-3918.
8. Harris NL et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17: 3835-3849.
9. Shipp MA et al. A predictive model for aggressive non-hodgkin's lymphoma. *NEJM*. 1993; 329:987-994.
10. Berthold D, Ghielmini M. Treatment of malignant lymphoma. *Swiss Medical Weekly*. 2004;134:472-480.
11. Zucca E, Cavalli F. Gut lymphomas. *Bailliere's Clinical Haemathology*. Dec 1996; Vol 9: No. 4
12. Burton C, et al. A phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO with or without G-CSF in patients aged 60 plus with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *British Journal of Cancer*. 2006; 94:806-13.
13. Fisher RI, et al. Comparison of a standard regimen CHOP with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma. *NEJM*. 1993; 328: 1002-1006.
14. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood*. 2004; 103 2738-2743.
15. Golay J, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD 59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood*. 2000; 95: 3900-3908.
16. Alas S, Emmanouilides C, Bonavida B. Inhibition of Interleukin 10 by Rituximab results in down-regulation of BCL-2 and sensitization of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma to Apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2001;7:709-723.
17. Jazirehi A, Huerta S, Bonavida B. Rituximab (chimeric anti-CD20 monoclonal antibody) inhibits the constitutive nuclear factor- κ B signaling pathway

18. Coiffier B, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *NEJM*. 2002; 346:235-242.
19. Fuegier P, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the groupe d'etude des lymphomas de l'adulte. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23:4117-4126.
20. Pfreundschuh M, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol*. 2006; 7:379-91.
21. Habermann TM, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of clinical oncology*. 2006; 24:3121-7.
22. Held G, Poschel V, Pfreundschuh M. Rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphomas. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006. 6:1175-86.
23. Habermann TM, et al. Phase III trial of rituximab-CHOP vs. CHOP with second randomization to maintenance rituximab or observation in patients 60 years of age and older with diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*. 2003; 102 abstract 8.
24. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:456-73.
25. Kanamori H, et al. Delayed reduction in left ventricular function following treatment of non-Hodgkin's lymphoma with chemotherapy and rituximab, unrelated to acute infusion reaction. *Cardiology*. 2006;105(3):184-7.
26. Vilella L, et al. Prognostic features and outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who do not achieved a complete response to first-line regimens. *Cancer* 2001;91:1557-1562.
27. Mounier N. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2006; 91: 715-716.
28. Winter JN, et al. Prognostic significance of BCL-6 protein expression in DLBCL treated with CHOP or R-CHOP : a prospective correlative study. *Blood*. 2006; 107: 4207-4213.
29. Lossos IS, et al. Prediction of Survival in Diffuse Large-B-Cell Lymphoma Based on the Expression of Six Genes *NEJM* 2004;350:1828-1837.
30. Chenson BD, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology*; 17: 1244-1253.
31. Pfreundschuh M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP Chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas : results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL. *Blood*. 2004: 104; 626-633.
32. Sehn LH, et al. Introduction of combines CHOP plus Rituximab therapy dramatically improved outcome of Diffuse large B-Cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*. 2005: 23;5027-5033.

Anexo.

Tabla. 1 Características Demográficas.

	CMABC N=19	INCMNSZ N=15	valor de P
Tipos de Linfoma			
LF-III	5	0	p=0.052
LDCG	14	15	
Edad (medida en años)	55(15-86)	50(19-81)	
Sexo			
Masculino	11	7	NS
Femenino	8	8	
Estadio			
I/II	7	5	NS
III/IV	12	10	
LDH			
Normal	7	7	NS
Elevado	12	8	
IPI			
Bajo	9	7	NS
Intermedio	6	6	
Alto	4	2	
Extranodales			
0-1	14	13	NS
2 o mas	5	2	
Síntomas B			
Presentes	9	7	NS
Ausentes	10	8	
ECOG			
0-1	12	14	p=0.052
2 o mas	7	1	
Rituximab	15	3	p=0.0014
No rituximab	4	12	

NS= el valor de p es mayor a 0.05, LDH= Deshidrogenasa Láctica, ECOG= Escala de Capacidad Funcional, IPI= Índice Pronóstico Internacional.

Tabla. 2
Análisis de regresión logística simple (estándar).

Variable	Descripción	OR(IC 95%)	Valor de P
Enfermedad Voluminosa	Ausente vs. Presente	7(1 a 44)	0.025
Índice Pronostico Internacional	Global	9(2 a 51)	0.00042
	Bajo vs. Intermedio	3(0 a 43)	0.37
	Bajo vs. Alto	9(2 a 43)	0.0003
	Intermedio vs. Alto	25(1 a 512)	0.0051
Beta 2 Microglobulina	≤ 3 vs. > 3	9 (1 a 76)	0.039
Rituximab	Uso vs. No uso (Global)	5(1 a 31)	0.066
	R-CHOP vs. CHOP	16(1 a 186)	0.0051
	R-CHOP vs. CHOP(E,B)	2(0 a 10)	0.37
	CHOP vs. CHOP(E,B)	0(0 a 4)	0.23

Tabla. 3
Análisis de regresión logística simple (estándar).

Variable	Descripción	OR(IC 95%)	Valor de P
Índice Pronostico Internacional	Global	11(2 a 65)	0.00042
	Bajo vs. Intermedio	1 (0 a 28)	0.83
	Bajo vs. Alto	9(2 a 42)	0.00033
	Intermedio vs. Alto	55(2 a 1371)	0.0011
Deshidrogenansa Láctica	Normal vs. Elevada	6 (1 a 58)	0.086
Beta 2 Microglobulina	Normal vs. Elevada	50(3 a 776)	0.00065
Hemoglobina	≥ 12 vs. <12	8(1 a 52)	0.027
Rituximab	Uso vs. No uso (Global)	10(1 a 108)	0.017
	R-CHOP vs. CHOP	16 (1 a 186)	0.0051
	R-CHOP vs. CHOP(E,B)	ND*	0.46
	CHOP vs. CHOP(E,B)	ND*	0.019

* No determinado por el programa estadístico.

Tabla. 4
Análisis de regresión logística simple (estándar).

Variable	Descripción	OR(IC 95%)	Valor de P
Edad	<60 ^a vs. ≥ 60 ^a .	5.5(1 a 32)	0.042
Índice Pronostico Internacional	Global	9.4(2 a 49)	0.00043
	Bajo vs. Intermedio	3(0 a 42)	0.37
	Bajo vs. Alto	8.6(2 a 41)	0.0003
	Intermedio vs. Alto	25(1 a 431)	0.005
Deshidrogenasa Láctica	Normal vs. Elevada	7(1 a 71)	0.045
Estadio	Localizado vs. Avanzado	ND*	0.004
Beta 2 microglobulina	< 3 vs. ≥ 3	30(2 a 422)	0.002
	grupo rituximab	14(0 a 597)	0.143
	grupo sin rituximab	27(2 a 170)	0.0009
Hemoglobina	≥ 12 vs. <12	5.5(1 a 34)	0.054
Esplenomegalia	Ausente vs. Presente	7.2(0 a 60)	0.054
Rituximab	Uso vs. No uso (Global)	4(1 a 26)	0.09
	R-CHOP vs. CHOP	7.4(1 a 52)	0.022
	R-CHOP vs. CHOP(E,B)	1.2(0 a 16)	0.29
	CHOP vs. CHOP(E,B)	0.7(0 a 22)	1.0

- No determinado por el programa estadístico.

Tabla. 5
Análisis de regresión logística simple (estándar).

Variable	Descripción	Riesgo Relativo	Valor de P
ECOG	0-1 vs. ≥ 2	5(1 a 32)	0.11
Enfermedad extranodal	0 vs. ≥ 1	2(1 a 7)	0.28
Índice Pronostico Internacional	Global	7(1 a 33)	<0.004
	Bajo vs. Intermedio	1(0 a 28)	0.83
	Bajo vs. Alto	5(1 a 23)	<0.0036
	Intermedio vs. Alto	22(1 a 456)	<0.0093
Beta 2 Microglobulina	≤ 3 vs. > 3	15(2 a 153)	<0.012
Hemoglobina	≥ 12 vs. <12	5(1 a 32)	0.11
Esplenomegalia	Ausente vs. Presente	13(1 a 122)	<0.017
Rituximab	Uso vs. No uso (Global)	8(1 a 83)	P=0.043
	R-CHOP vs. CHOP	14(1 a 168)	P=0.0097
	R-CHOP vs. CHOP(E,B)	ND*	P=0.46
	CHOP vs. CHOP(E,B)	ND*	P=0.39

* No determinado por el programa estadístico.

Tabla. 6
Distribución de complicaciones en los grupos de tratamiento.

Tratamiento	# de complicaciones	# pacientes con complicaciones	# pacientes con >1 complicacion
R-Quimio	9(45%)	7	1
Quimio total	11(55%)	9	2
CHOP	6(55%)	5	1
CHOP(E,B)	5(45%)	4	1

Tabla. 7
Evaluación de Inmunohistoquímica.

	CMABC* N=19(%)	INCMNSZ+ N=15(%)	Global N=34(%)
CD-20	19(100%)	14(93.3%)	33(97%)
BCL-2	18(94.7%)	3(20%)	21(61.7%)
BCL-6	6(31.6%)	3(20%)	9(26.5%)
CD-10	17(89.5%)	2(13.3%)	19(55.9%)
CD-30	11(58%)	1(6.7%)	12(35.3%)
Ki-67	17(89.5%)		17(50%)
CD-3	13(68.4%)	1(6.7%)	14(41.2%)

* Centro Médico ABC, + Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubiran

Figura. 1

Obtención de casos para evaluación

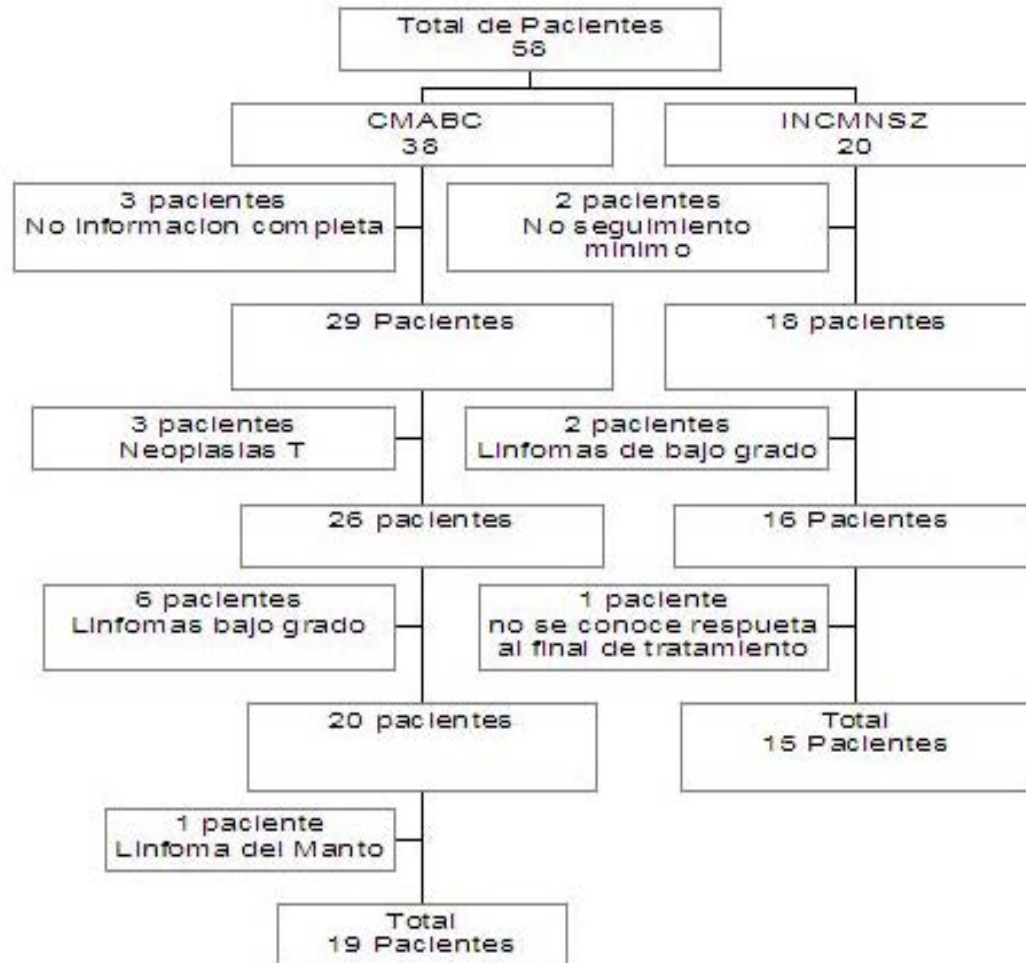


Figura 2

Histograma de presentación por grupos etareos del CMABC

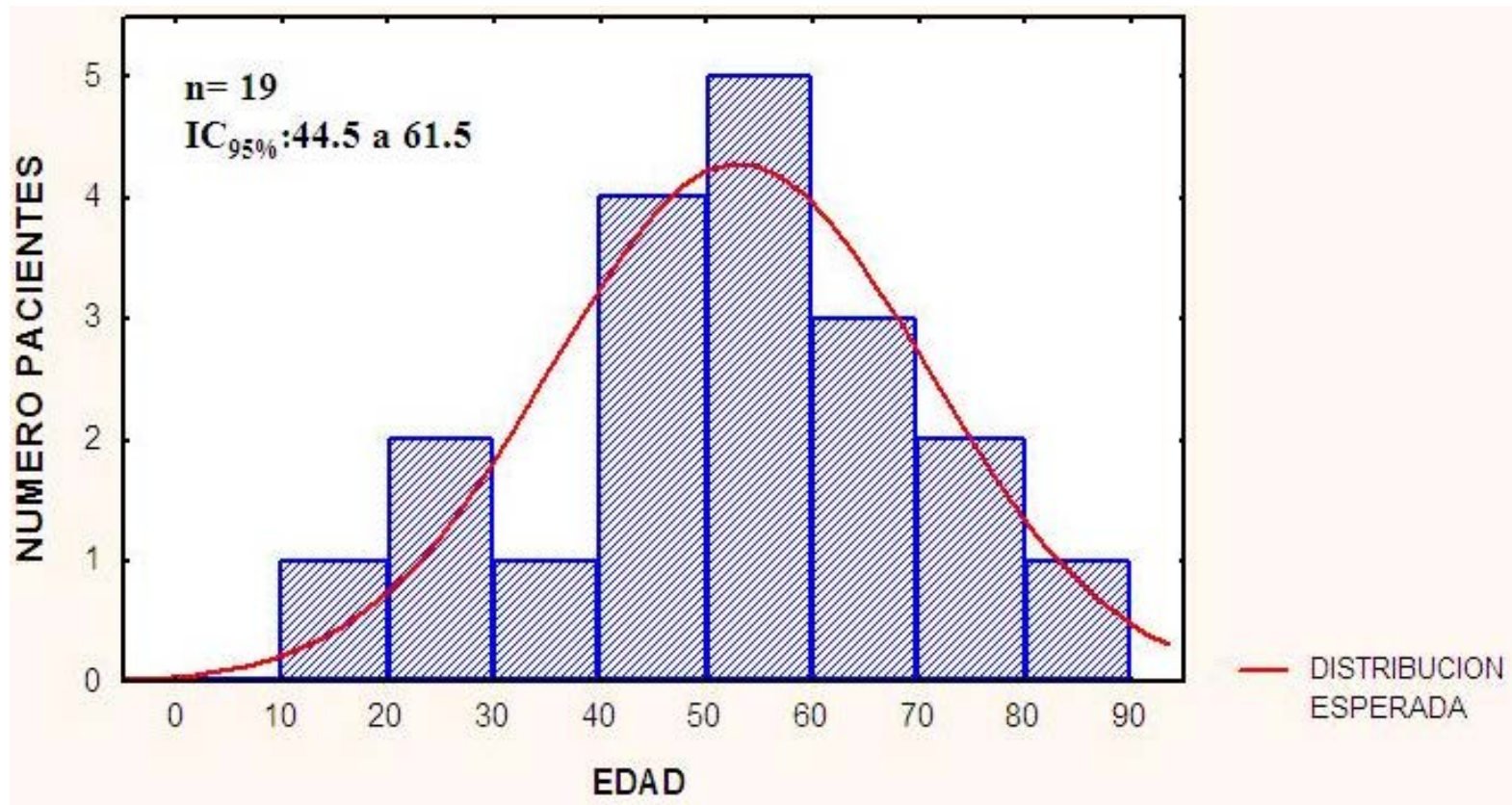


Figura. 3

Histograma de presentación por grupos etareos del INCMNSZ

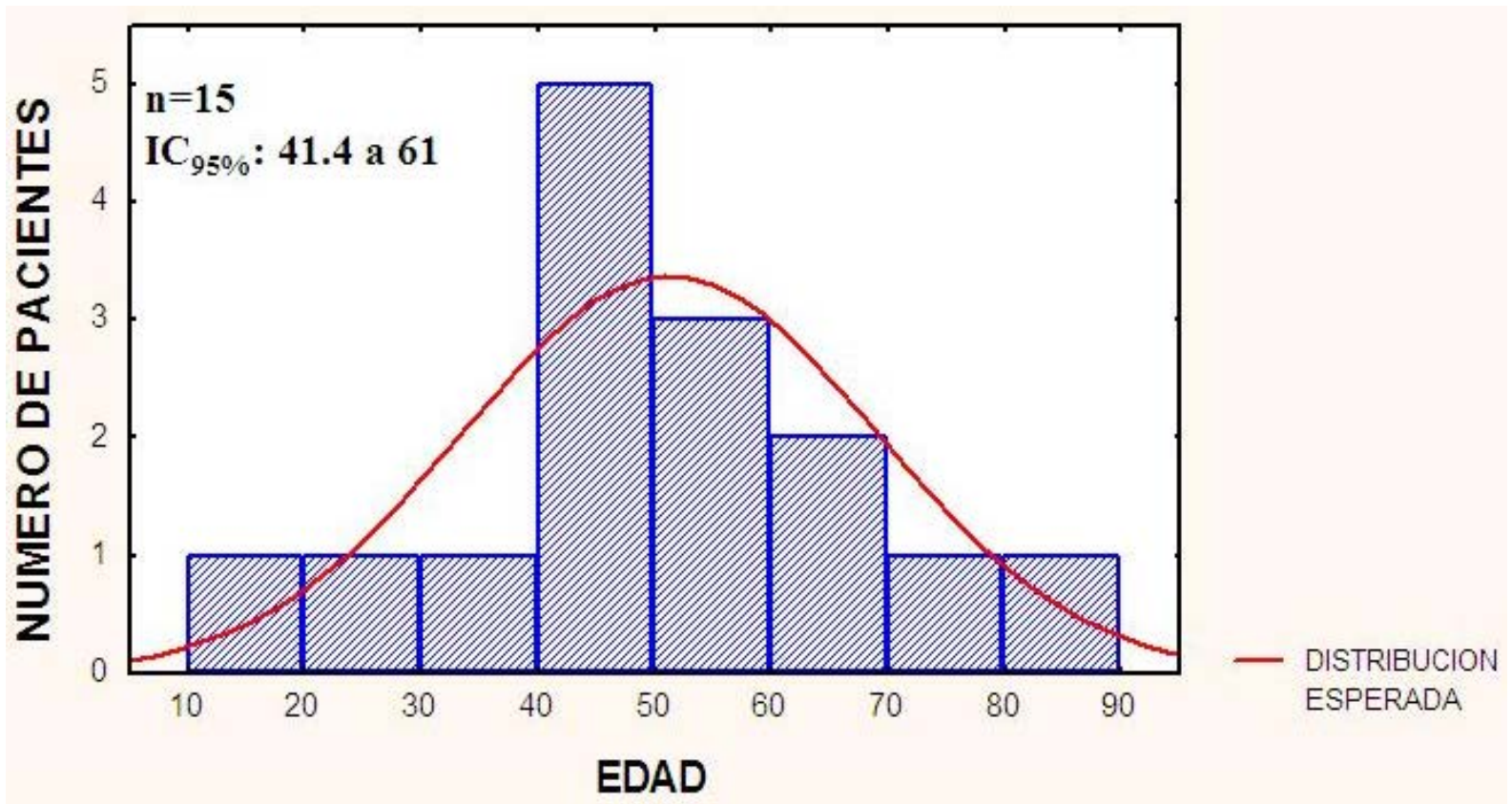


Figura. 4

Distribución de pacientes en los 3 grupos de riesgo de acuerdo al centro hospitalario.

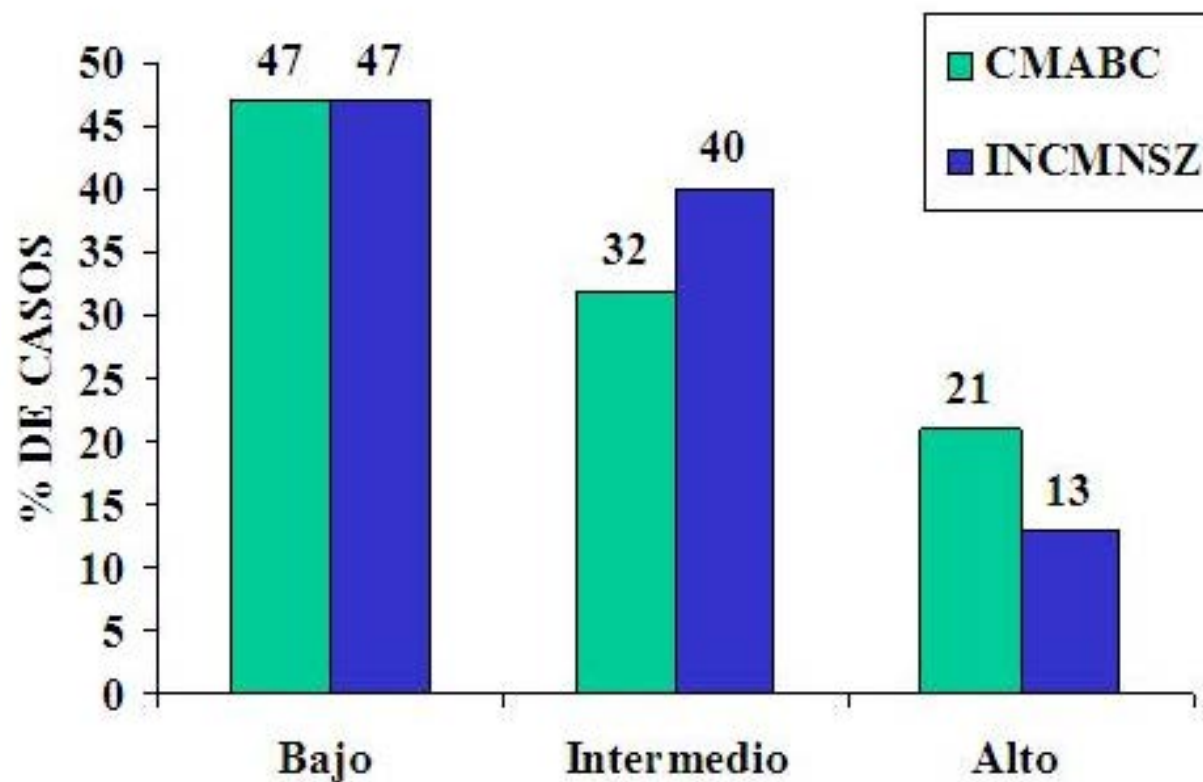


Figura. 5

Respuesta según esquema de tratamiento

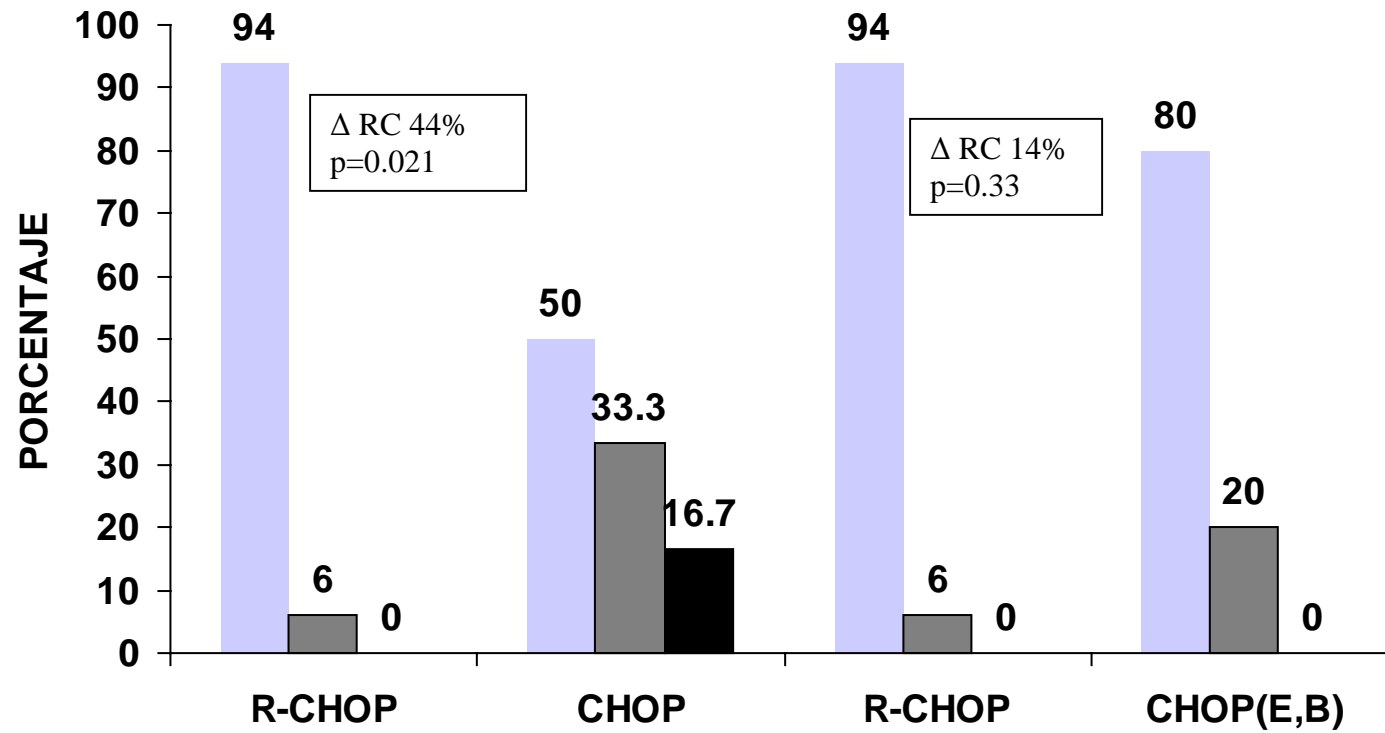


Figura. 6

Respuesta según el esquema de tratamiento [CHOP vs. CHOP(E,B)]

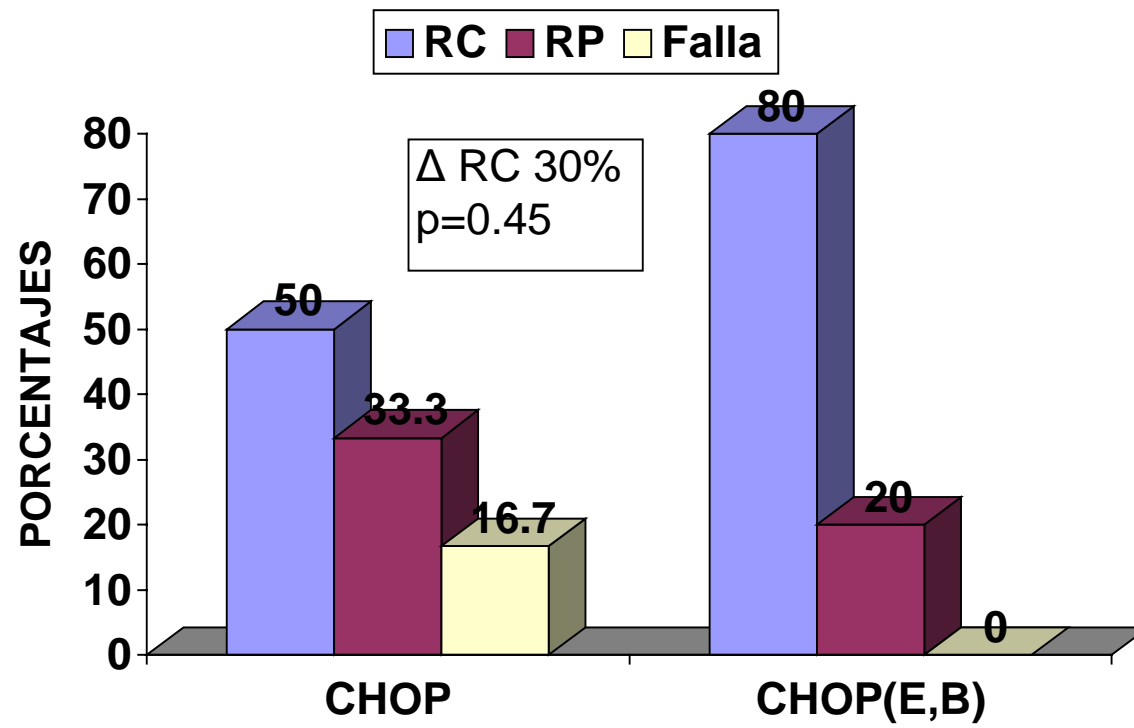


Figura. 7

Respuesta según el Índice Pronóstico Internacional (IPI)

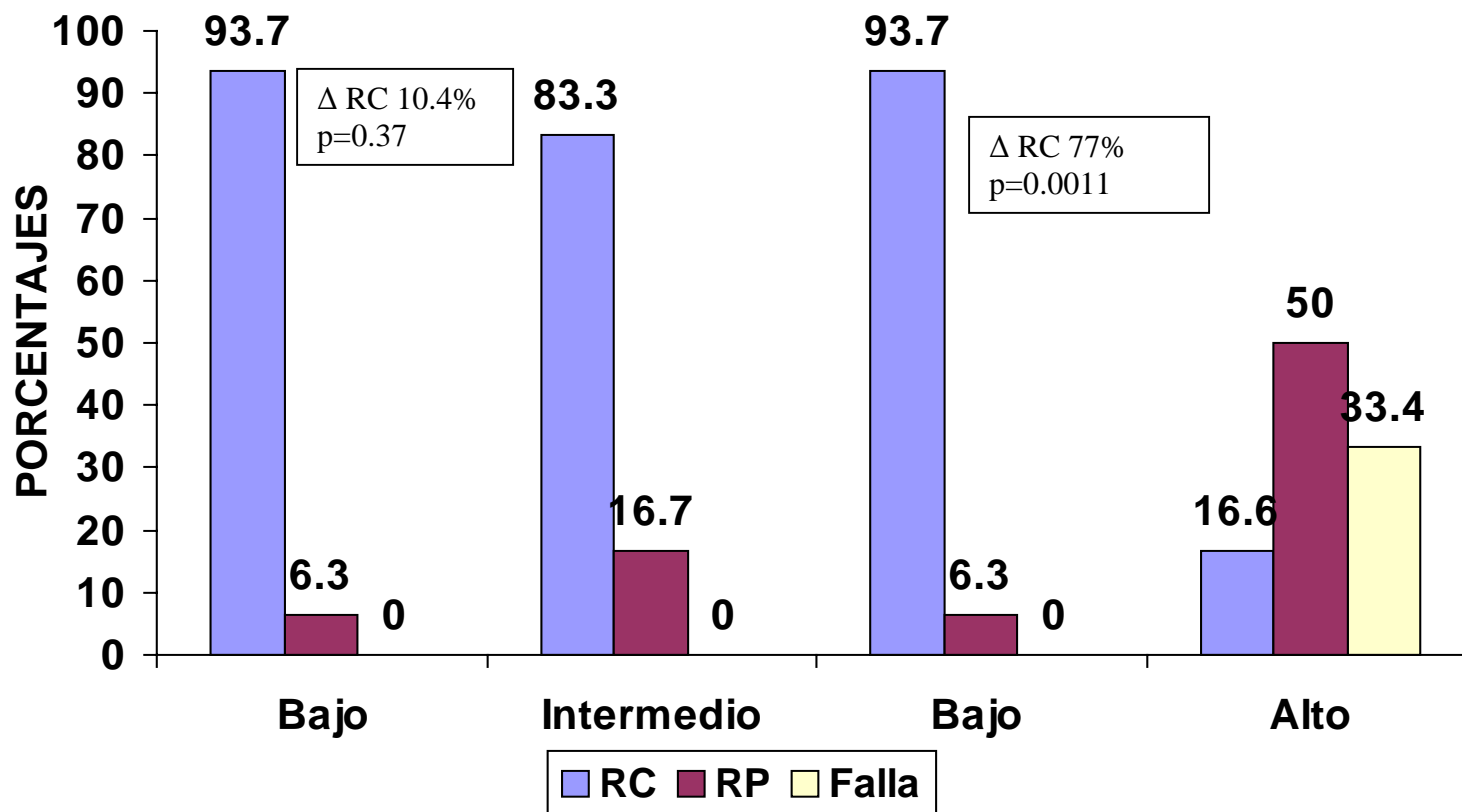


Figura. 8

Supervivencia Global (n=34 pacientes)

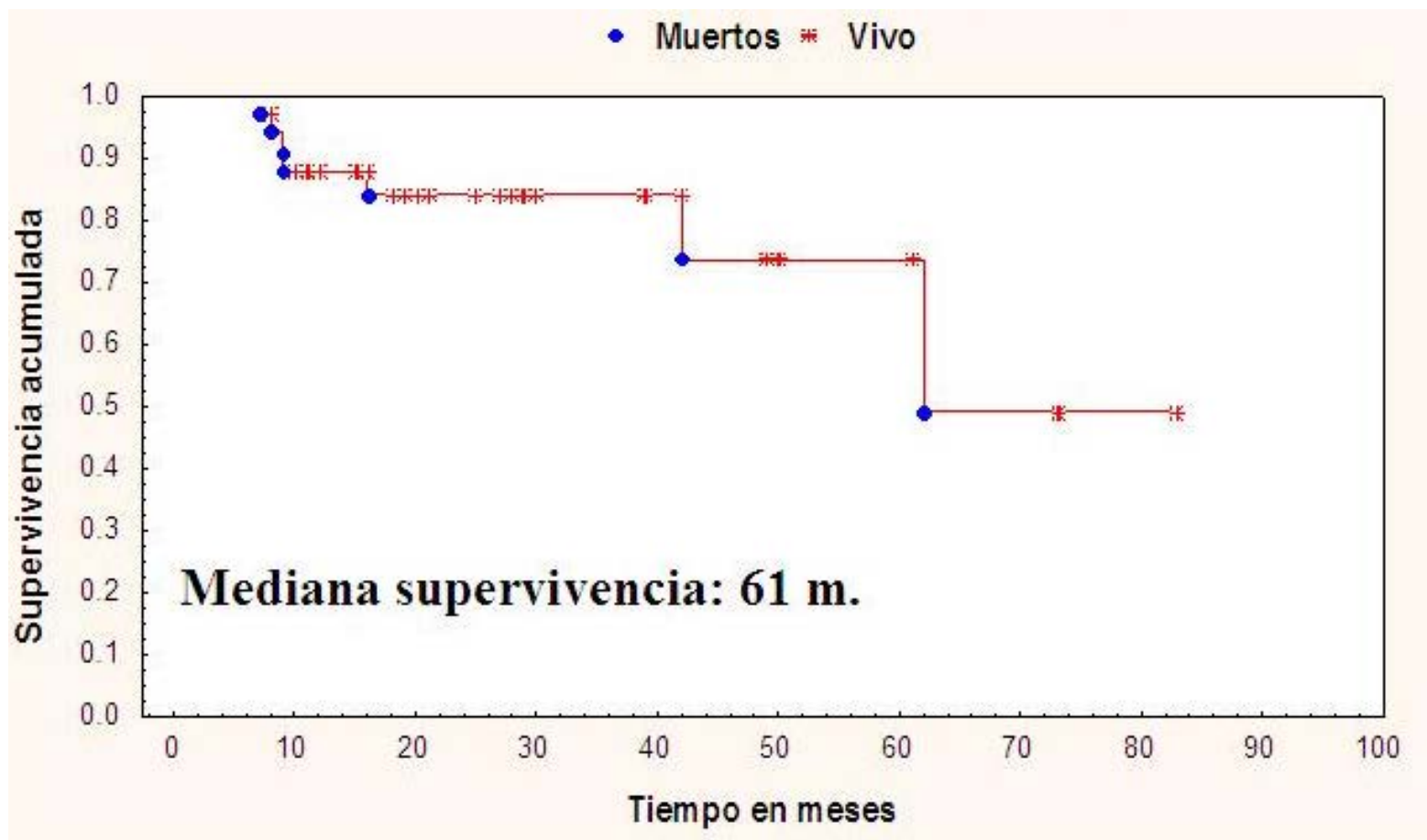


Figura. 9

Supervivencia dependiendo de respuesta obtenida

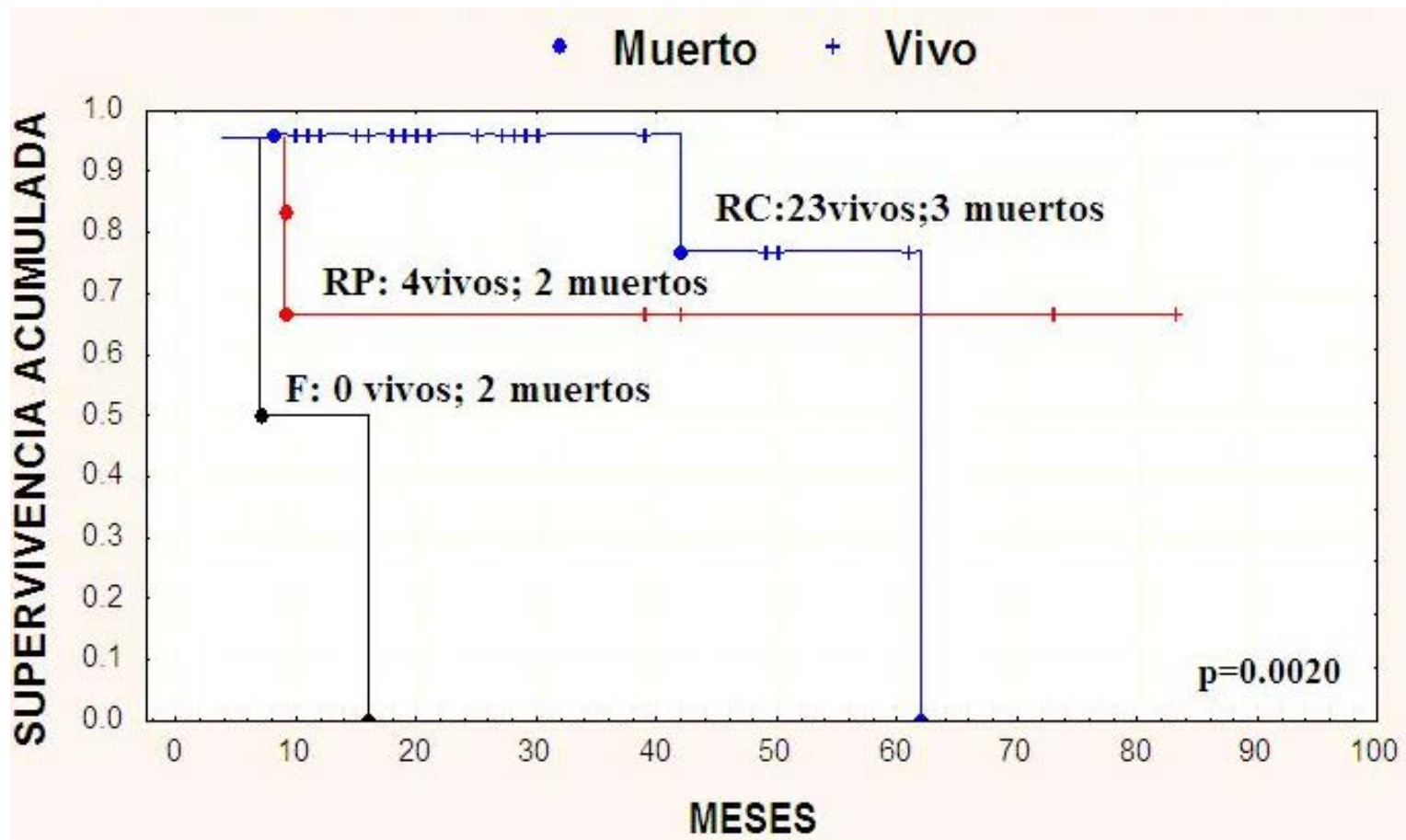


Figura. 10

Curva de Supervivencia R-Quimio vs Quimio

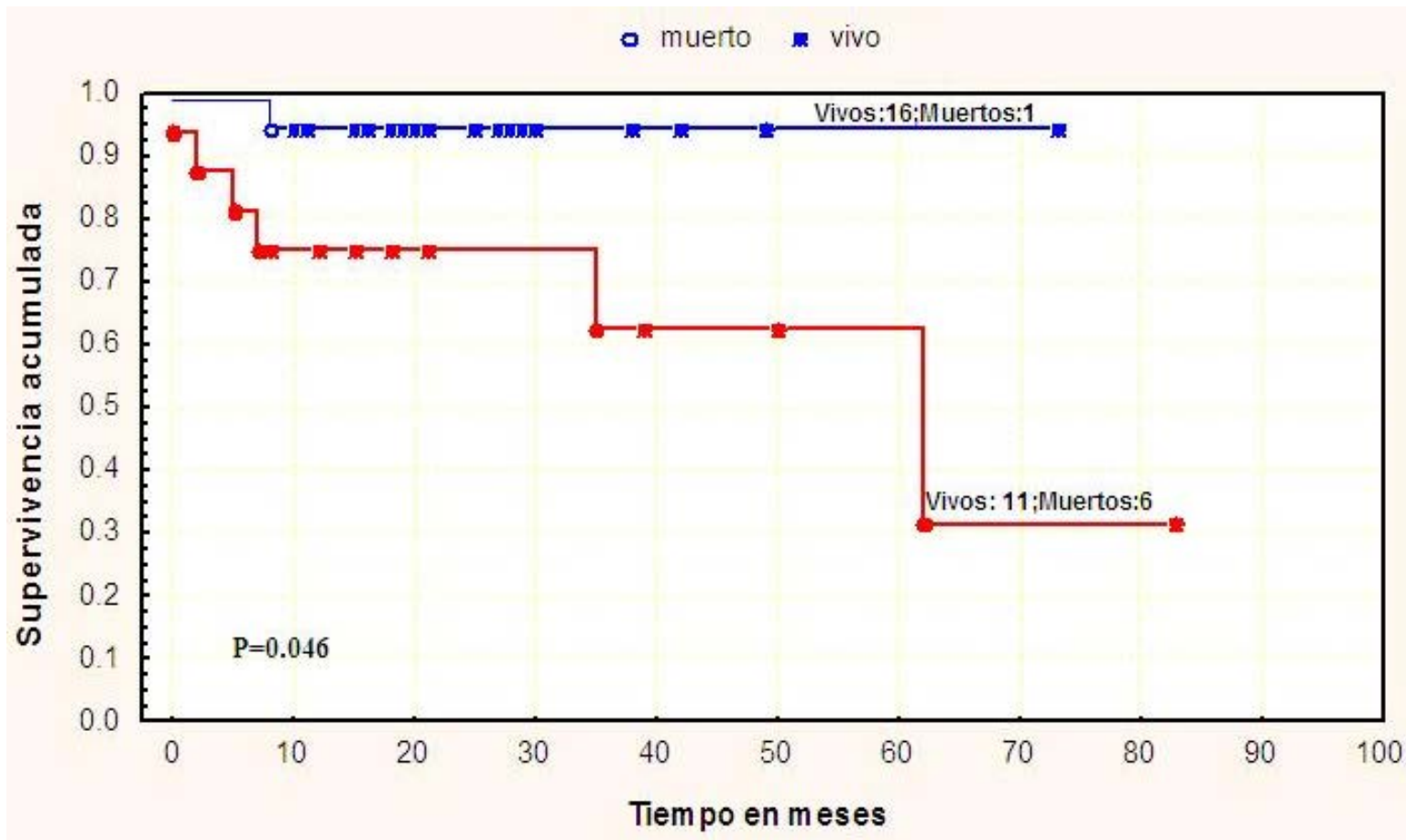


Figura.11

Curva de Supervivencia R-CHOP vs. CHOP.

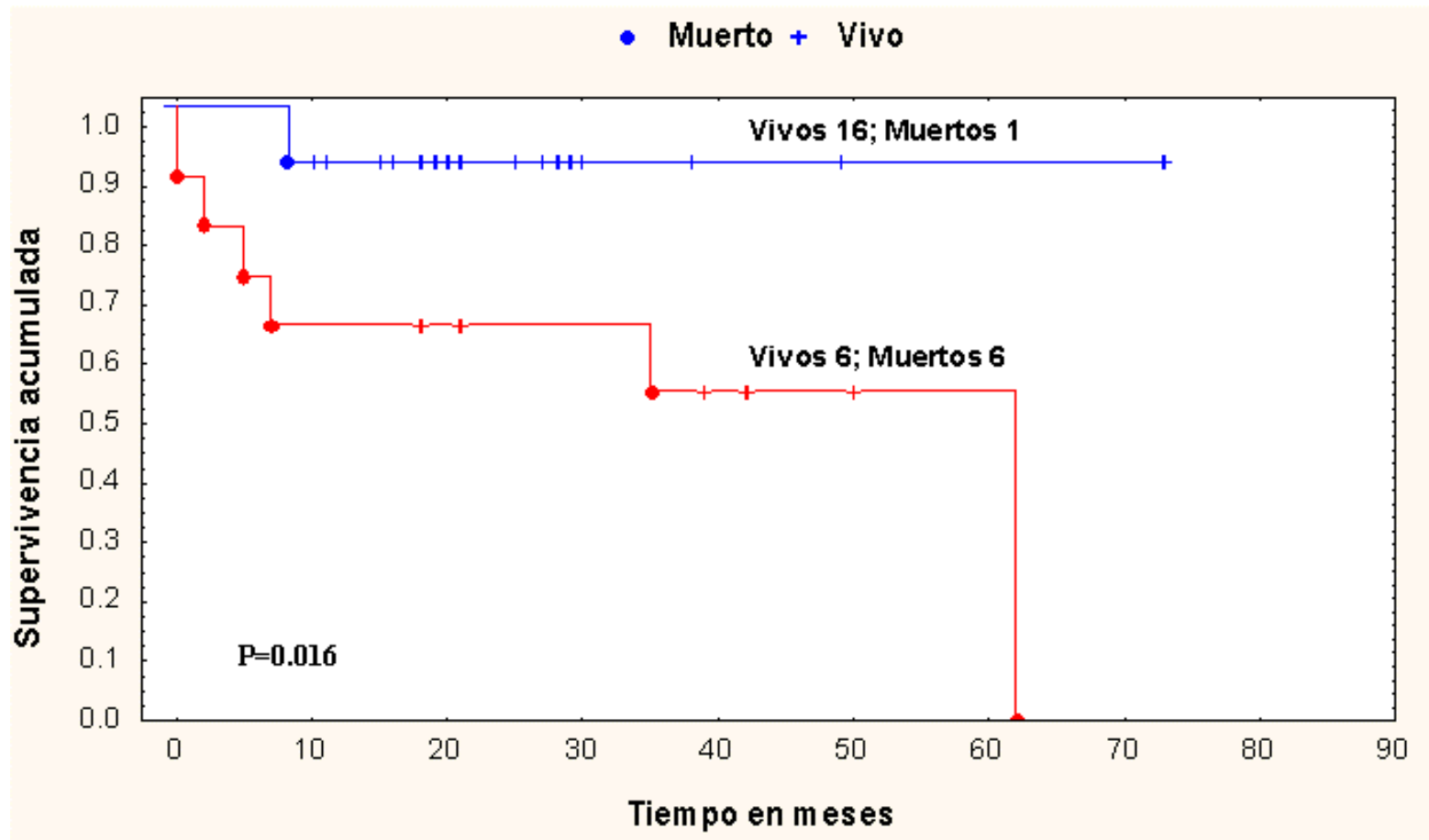


Figura. 12

Supervivencia dependiendo de Beta 2 Microglobulina sérica al inicio de la terapia.

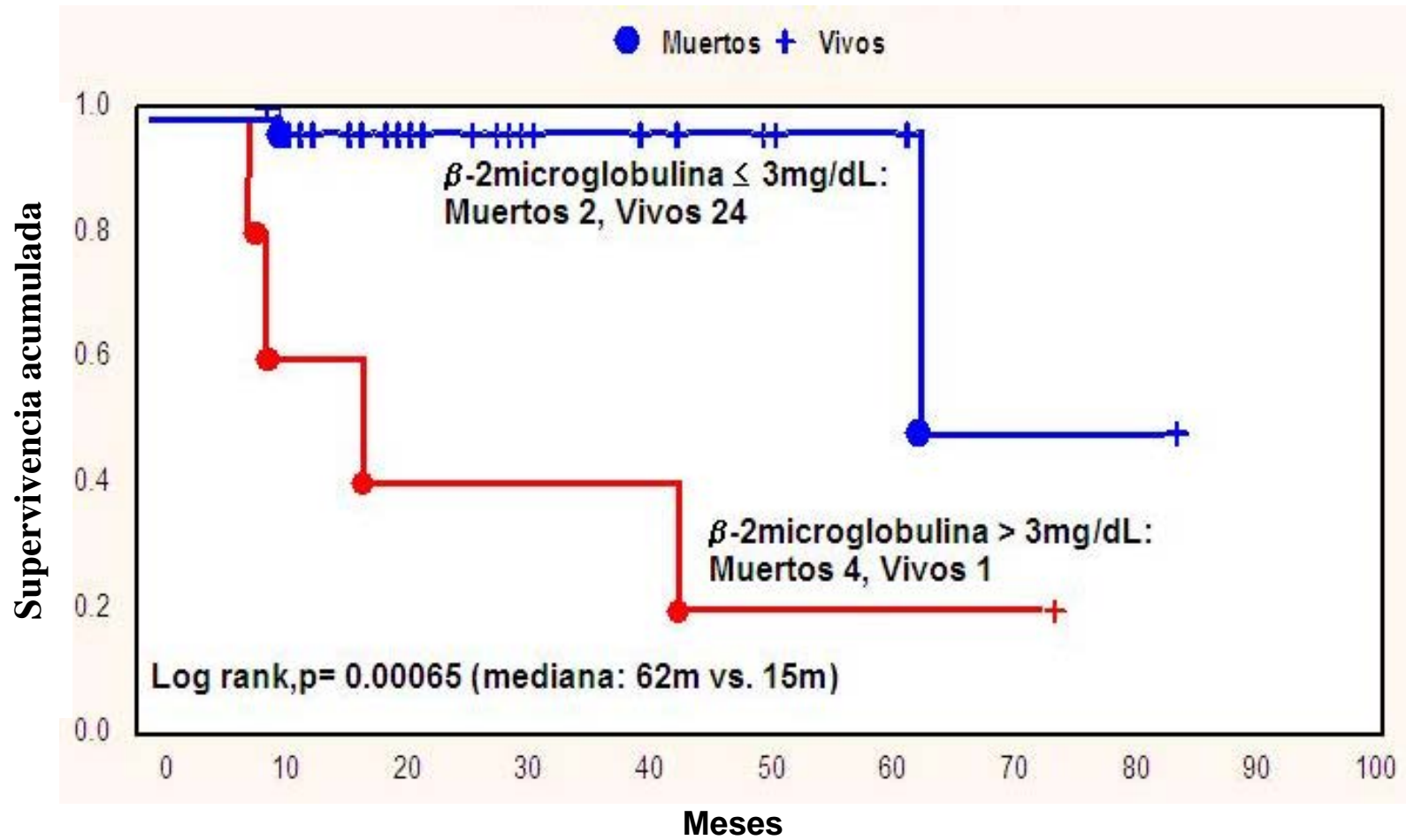


Figura.13

Supervivencia Libre de Eventos.

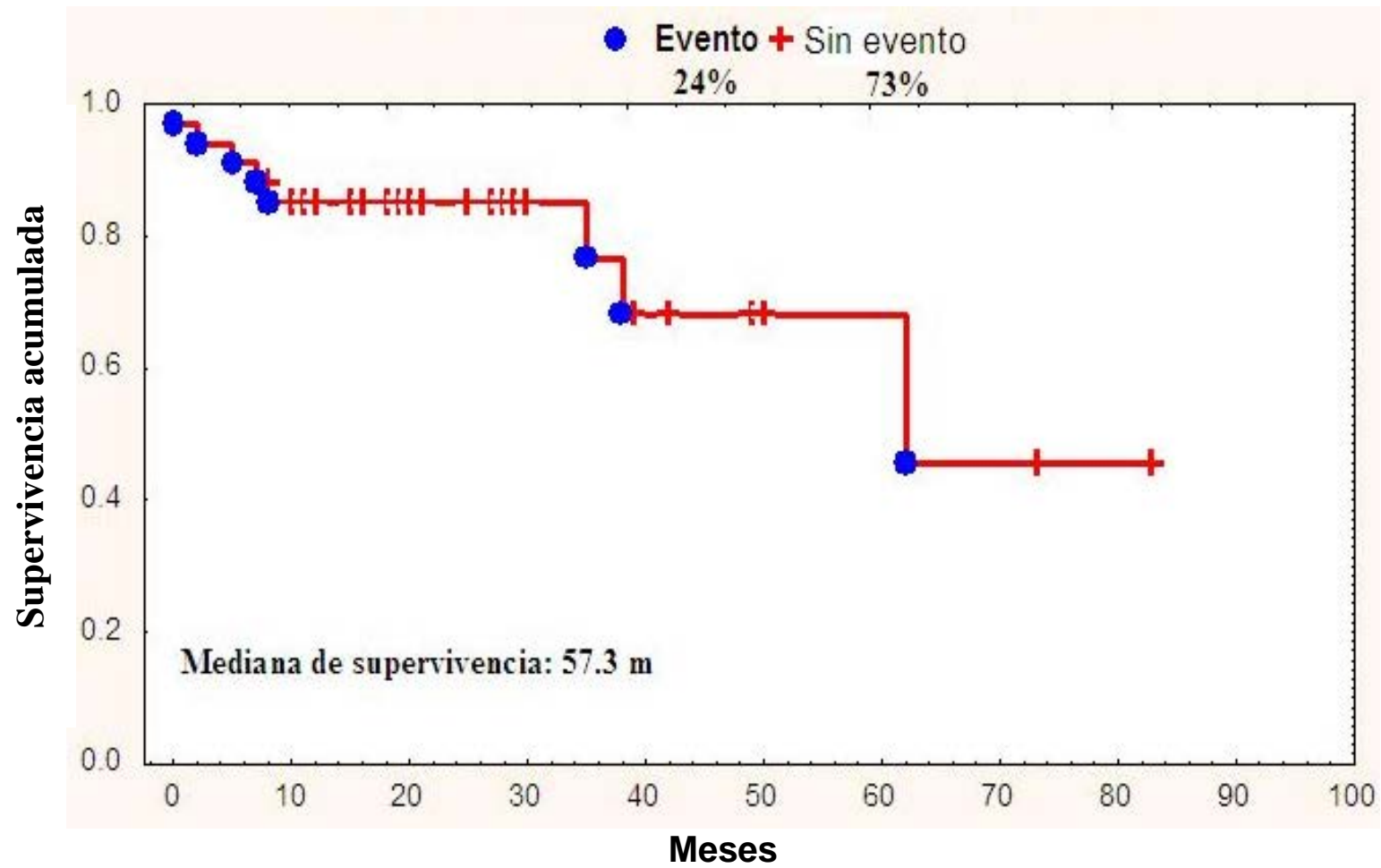


Figura.14

Supervivencia Libre de Evento R-Quimio vs. Quimio.

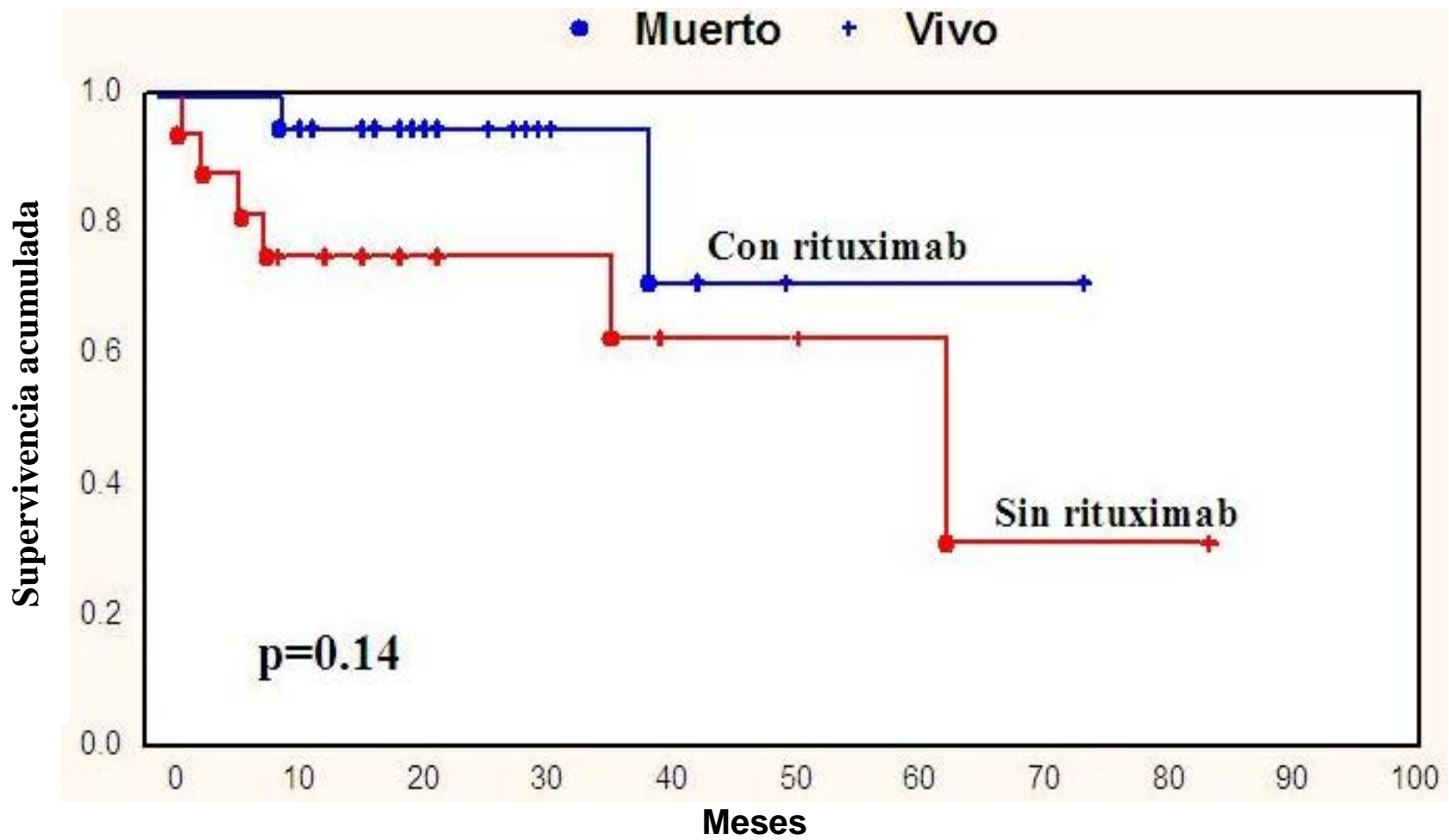


Figura. 15

Supervivencia Libre de Evento R-CHOP vs. CHOP.

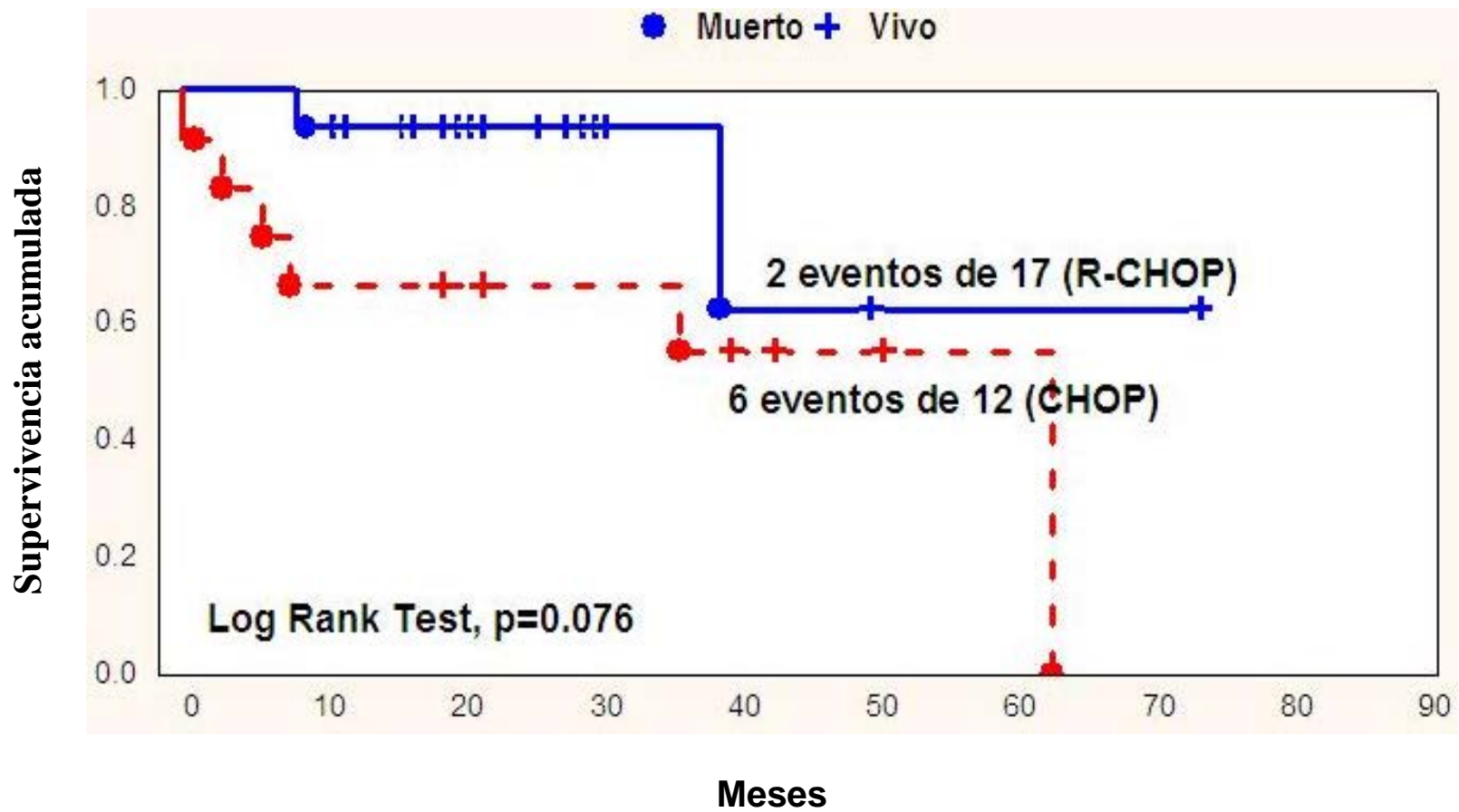


Figura. 16

Supervivencia Libre de Evento según el grupo de riesgo.

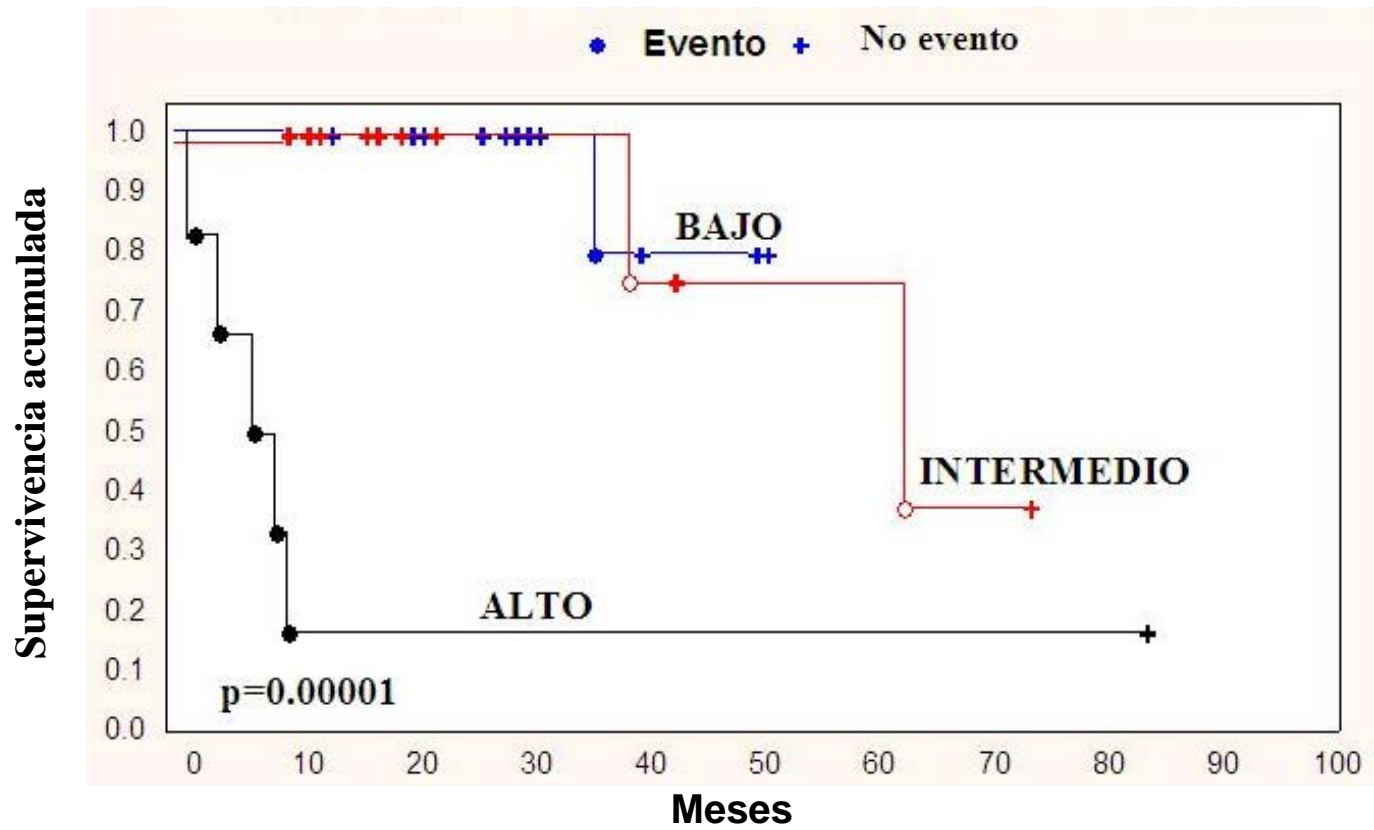
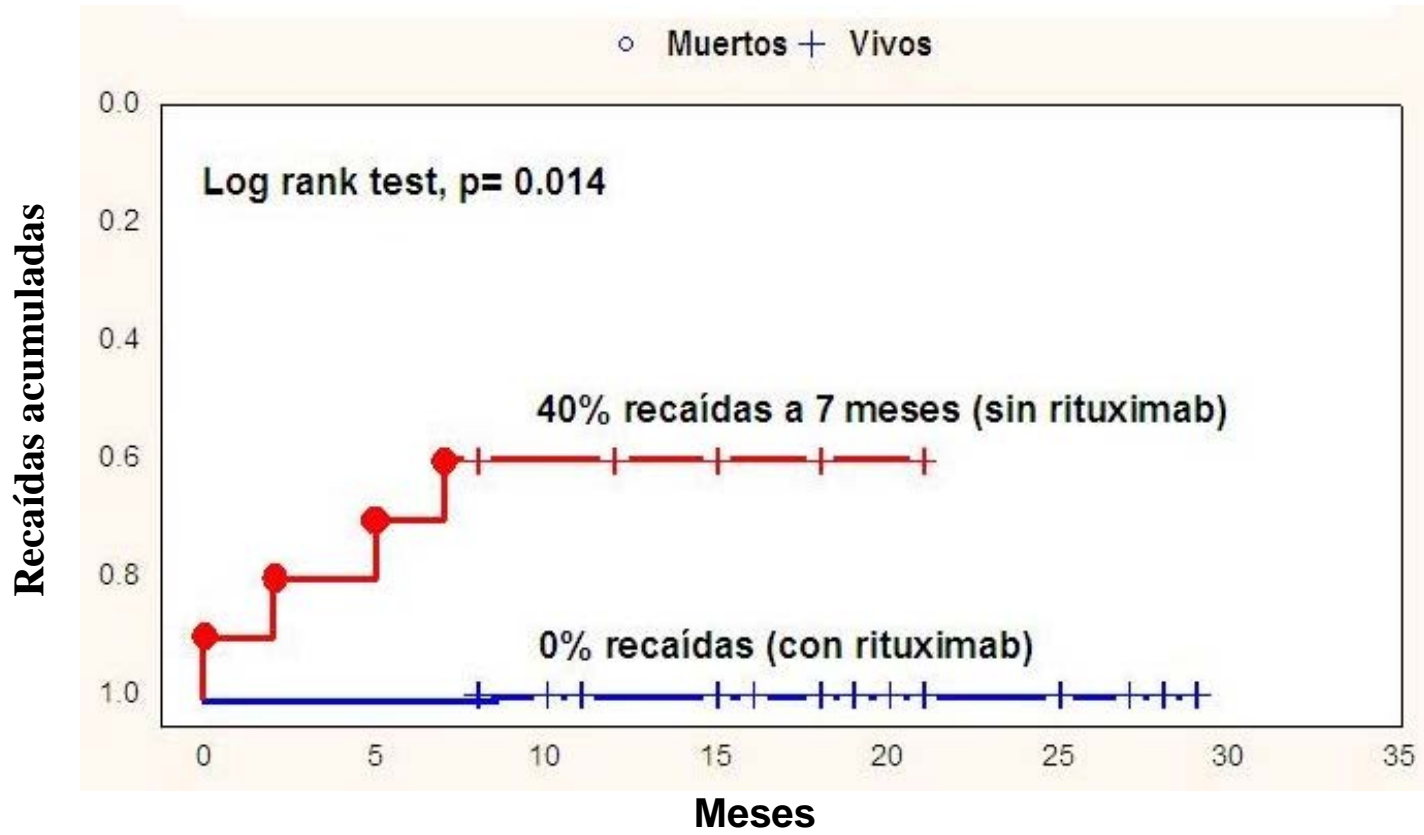


Figura .17

Curva de Kaplan Meier de Recaídas acumuladas a 30 meses.



HOJA DE CAPTURA

Nombre: _____ Edad al diagnóstico: _____

Hospital: _____ Sexo: _____ Tiempo evolución síntomas: _____

HistologíaWHO: _____

TAC ganglios afectados (regiones): 1__2__3__4__5__ Bulky(>10cm): Sí No

Estadio Ann Arbor: I II III IV Extranodales: 1 ≥2

Síntomas B: Diaforesis Sí No Fiebre Sí No Pérdida peso Sí No

LDH: Elevada Normal IPI: 1 2 3 4 5

IPIestratificado: Bajo__Int-bajo__Int-Alto__Alto__ β-2microglo: _____

BMO: Positiva Negativa Linfos totales Sangre Perifer: _____

Hb: >12g/dL ≤12g/dL Plaquetas: >150mil <150mil

LCR positivo: Sí No Leucemización: Positivo Negativo

CLINICA. Tiempo evolución síntomas: _____

Ganglios afectados: _____

Hepatomegalia: Sí No cm:___Esplenomegalia: Sí No cm:___

Neurológico: Sí No

Tipo Tratamiento: _____ Radioterapia? _____ Gy

Fecha inicio Tto: _____ Fecha término Tto: _____

Respuesta Posterior tratamiento : RC___RCu___RP___F/Progresión___

Galio: positivoNegativo PET/SCAN: positivo negativo

Fecha última consulta o valoración: _____ Fecha recaída: _____

Vivo SIN enfermedad: Sí__ No__ Vivo CON enfermedad: Sí__ No__

Muerto: Sí__ No__ Fecha: _____ Causa de muerte: _____

Complicaciones por quimioterapia:

1. Neutropenia y fiebre
2. Ingreso por neutropenia y fiebre
3. Choque séptico
4. Neumonía
5. Infección intestinal
6. Infección en otro sitio. Donde?_____