



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**PETRÓLEOS MEXICANOS
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD**

**“EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA AL
TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN
DIFUSO CÉLULAS GRANDES CD 20
POSITIVO COMPARANDO CHOP Y CHOP-
RITUXIMAB DEL 2004 AL 2007 EN EL
HCSAE”**

T E S I S D E P O S G R A D O

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A:

DRA. NAYELI GUADALUPE ZAYAS HERNANDEZ



TUTOR Y ASESOR DE TESIS:

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS

MEXICO, D. F.

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.

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. César Alejandro Arce Salinas por su confianza y por hacer de mí una mejor profesionalista cada día, enseñándome a aplicar el conocimiento, con un sentido humanista.

A la Dra. Adriana Hernández Alarcón, Dr. Daniel Muro, Dr. Andrés Lupián, Dr. Miguel Antonio Delgado Toledano, Dr. Miguel Ángel Falcón Martínez, Dr. Andrés Calderón por enriquecer mis conocimientos y habilidades clínicas, por su confianza y amistad sincera.

Al mi Universidad Nacional Autónoma de México por permitirme realizar uno de mis grandes anhelos.

A mis padres y hermana por su comprensión, por ser parte de este logro y por enseñarme lo más valioso de la vida.

A mi mejor amigo por su paciencia y apoyo en todo momento.

ÍNDICE

Hoja de firmas.....	2
Agradecimientos.....	3
Planteamiento del problema.....	5
Antecedentes.....	5
Marco Teórico.....	5
Tratamiento.....	9
Objetivos.....	13
Justificación.....	13
Metodología.....	14
Definición de variables.....	15
Análisis estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	22
Conclusiones.....	24
Anexo.....	26
Referencias.....	31

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En esta institución las enfermedades hematológicas son muy frecuentes, después de la LLA, los linfomas ocupan el 2do lugar, sin embargo a partir del 2005, de acuerdo a las estadísticas del HCSAE se ha incrementado la incidencia y ocupa el 1er lugar, sobre todo el LNH difuso del 2000 al 2005 se diagnosticaron 141 casos. Luego entonces, se trata de un cáncer frecuente en los derechohabientes de esta institución, el tratamiento se encuentra en evolución, existen alternativas terapéuticas novedosas que aparentemente son mejores, aunque en México se ha evaluado en muy pocas instituciones este tratamiento. De ahí que surge la inquietud de saber:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál ha sido la eficacia terapéutica del nuevo esquema de quimioterapia CHOP-Rituximab en Linfoma no Hodgkin difuso de células grandes CD 20 positivo en el HCSAE?

ANTECEDENTES

El linfoma fue descrito por primera vez por Thomas Hodgkin en 1823, cuando observó a 6 pacientes con aumento de volumen de ganglios linfáticos y que no correspondía a un proceso inflamatorio. A partir de entonces se definieron entidades con Virchow, Kundrat en 1893; Brill y Symmers describieron el linfoma reticular en 1925-1927 y Burkitt en 1958. A finales del siglo pasado Dreschfeld y Kundrat separaron el linfoma de la enfermedad de Hodgkin.¹ Constituyendo un grupo de enfermedades neoplásicas y proliferativas que se origina en el sistema retículo endotelial, y se caracterizan por la apariencia morfológica, presentación clínica y la respuesta terapéutica.¹ En los últimos 85 años diversos patólogos y clínicos han realizado subclasificaciones con el objetivo facilitar el estudio y estratificar la enfermedad. Una de las primeras clasificaciones fue la “*American Registry of Pathology Classification of Lymphatic and Reticular Tumors*” que se hizo en 1934, sin embargo esta clasificación tenía el inconveniente de hacer mayor énfasis a la enfermedad de Hodgkin.² Finalmente el *Internacional Lymphoma Study Group*, llegó a la “*Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms*” (REAL, 1994) que sirvió de base para la clasificación de la OMS 2000.^{3,4} Hasta el momento esta clasificación es aceptada a nivel mundial por ser la más completa desde el punto de vista morfológico, ya que se determina el inmunofenotipo, se realizan estudios de citogenética y biología molecular que incluye la expresión de antígenos y clonalidad; lo que tiene relevancia en la clínica para conocer el tipo específico de LNH, y dependiendo de esto la conducta terapéutica en cada paciente, aunque para esta decisión

también se debe tener en cuenta el estadio de la enfermedad y las condiciones clínicas.

En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHNM), en 1994 se diagnosticaron 2,781 casos nuevos de LNH, lo que representa el 4.4% de todas las neoplasias malignas; su frecuencia es elevada en la primera década de la vida, representando el 7.4% de todos los cánceres, disminuyendo progresivamente hasta llegar a ser del 3.7% en el grupo de 25 a 29 años, para posteriormente incrementar su frecuencia, alcanzando un pico máximo en el grupo de 60 a 64 años (9.9%); sin embargo se ha observado que la incidencia máxima se presenta entre los 50-70 años. De acuerdo a este mismo registro, los LNH ocupan el tercer lugar como causa de muerte, representando el 5-6% del total de defunciones⁶. Actualmente en México cada año se diagnostican 5818 casos nuevos y se presentan poco más de 900 muertes.

La incidencia actual en Estado Unidos y Europa se estima de 12 a 15 casos por cada 100,00 habitantes. En las últimas décadas se ha observado a nivel mundial un incremento de casos nuevos estimados en 5 a 10% razón por la que algunos autores han denominado la “epidemia de los linfomas”. La presentación de edad sigue siendo en adultos mayores igual que en años anteriores, de hecho algunos autores han propuesto que se deba a alteraciones en los mecanismos de inmunidad, así como factores ambientales e infecciosos.

El estudio de estas neoplasias muestra que hay grupos específicos de riesgo y pronóstico tanto para curación como para tratamiento específico, por lo que el análisis inicial de un paciente con LNH se realiza bajo criterios

clínicos (estadificación) mediante Ann Arbor , que inicialmente fue realizado para Linfoma Hodgkin; sintomatología (presencia o no de síntomas B), análisis histopatológico y presencia de determinantes antigénicos.

Está claro que una misma entidad en estadio I presenta un pronóstico mucho mejor que en estadio IV, pero las diferencias se reducen cuando comparamos estadio próximos (I y II, II y III, III y IV).⁶ Alrededor de dos terceras partes de los LNH, se presentan como linfadenopatías persistentes, periféricas e indoloras. La infiltración de ganglios retroperitoneales, mesentéricos o pélvicos es común en la mayoría de los subtipos de LNH, pero a menos que sea masiva o produzca obstrucción, generalmente es asintomático; por otro lado, los LNH que cursen con grandes masas, esplenomegalia masiva o con localización gastrointestinal, se presentan con manifestaciones clínicas similares a otras lesiones ocupativas intraabdominales (dolor crónico, distensión abdominal, plenitud postprandial, síntomas de obstrucción visceral, perforación o hemorragia gastrointestinal). La presentación extranodal es rara en los linfomas foliculares, mientras que los linfomas difusos de células grandes y los linfomas de alto grado, pueden presentarse con infiltración primaria a diferentes órganos. Cuando los LNH se presentan en un sitio extranodal (lesiones cutáneas; masas testiculares, ováricas, mamarias, tiroideas, adrenales; lesiones óseas solitarias; etc.), el diagnóstico diferencial es más difícil ya que los LNH son, por lo general, muy poco frecuentes en comparación con otras patologías locales. La supervivencia global a 5 años en pacientes tratados es aproximadamente de 50% a 60%, aún los pacientes con LNH agresivo se curan entre un 30% y 60%. La gran mayoría de recaídas ocurre en los primeros 2 años después de

administrada la terapia. El riesgo de recaída tardía es mayor en los pacientes con una histología divergente tanto de enfermedad indolente como agresiva.^{6,7,8,9}

Para poder estimar la respuesta al tratamiento y la supervivencia se ha utilizado el Índice Pronóstico (IP) que en varios estudios ha demostrado tener una significancia pronóstica, siendo: la edad (<60 años frente a >60 años); el estadio de Ann Arbor (I-II frente a III-IV); el número de áreas extraganglionares afectas (0-1 frente a ≥ 2); el estado general (PS 0-1 frente a ≥ 2) y la LDH (normal frente a elevada). Asignando una puntuación a cada variable de las descritas, definiendo 4 grupos de riesgo con diferentes resultados en cuanto al porcentaje de remisión completa (87-67% - 55-44%) y de supervivencia a los 5 años (73-51-43-23%), respectivamente para cada uno de los cuatro grupos.^{7,8,9}

Tratamiento

El tratamiento del LNH ha cambiado durante los últimos 20 años, El gran número de agentes quimioterapéuticos que hoy en día se comercializan, han sido investigados y desarrollados para combatir estas neoplasias linfoides; sin embargo, hasta hace unos años en la mayoría de los pacientes este tipo de linfomas era incurable.

Los pacientes recibían una o varias combinaciones de agentes que los toleraban bien, pero las remisiones completas eran pocas y al añadir nuevas combinaciones los efectos tóxicos eran más frecuentes.

Hasta el momento la combinación de medicamentos que ha demostrado su efectividad es el esquema de CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) que hasta ahora, comparado con otros esquemas

mas agresivos como Promace-Cytabom que utiliza 8 drogas diferentes o el m-BACOD que aumentan mucho la morbi-mortalidad han sido igualmente efectivos, pero el tratamiento con el esquema CHOP ha mostrado ser mucho menos tóxico que las anteriores, así pues este esquema es hasta hoy la combinación considerada el “gold estándar”.^{10,11,12}

Con los años siguientes surgió el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la FDA para el tratamiento de enfermedades malignas que fue el Rituximab, aprobado en noviembre del 1997 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico de ratón/humano que se une a una proteína específica, el antígeno CD20, en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. Después de la unión, se activa la respuesta inmunológica del organismo para lisar las células B marcadas. Dado que las células madre (progenitoras de los linfocitos B) de la médula ósea no tienen antígeno CD20, los linfocitos B sanos pueden regenerarse después del tratamiento y alcanzar concentraciones normales en espacio de algunos meses. El uso de anticuerpos monoclonales rituximab ha sido rápidamente incorporado a la práctica clínica por su significativa actividad clínica. Miller y cols.¹³ en 1982 reportaron con éxito que el tratamiento con anticuerpos monoclonales en pacientes con LNH mejoraba la sobrevida. Los resultados en estudios clínicos tempranos promueven el uso de rituximab como terapia aditiva a la quimioterapia para el tratamiento del linfoma. Además como el mecanismo de acción es diferente a los esquemas citotóxicos, es de esperarse que rituximab tenga un mayor beneficio en combinación con quimioterapia convencional, este beneficio deber ser principalmente independiente de no ser afectado por modificaciones menores en él.

Dada la farmacocinética de rituximab con vidas medias en sangre prolongadas, así como respuestas clínicas tan tardías como varios meses, la posición de aplicar el anticuerpo a intervalos regulares (3 a 6 meses) suena lógico eliminar las células CD20+ tratando de destruir así la masa residual, lo que resultaría en incremento de las curaciones y supervivencia libre de enfermedad.

Los estudios clínicos indican que el rituximab tiene significancia estadística en la eficacia contra linfomas indolentes y representa una alternativa evaluable en pacientes que no responden a otra terapia o que han tenido recaídas, y se ha demostrado actividad contra linfomas intermedios y agresivos.^{14,15,16}

Se ha combinado entonces el esquema convencional CHOP con Rituximab (anti CD20) y ha logrado en 3 estudios analizados una respuesta global de 80 a 94% y sobrevida libre a 2 años de 70 a 80%.^{17,18} Los pacientes con enfermedad circunscrita no voluminosa se pueden tratar con esquemas abreviados de quimioterapia combinada y radioterapia. Los individuos con tumores voluminosos con o sin afección extraganglionar local suelen tratarse de manera más eficaz con esquemas completos de quimioterapia y radioterapia. El rituximab en combinación con la quimioterapia es recomendable en caso de enfermedad avanzada.¹⁹

El rituximab, en combinación con la quimioterapia, se ha convertido en el tratamiento estándar en pacientes con linfoma de linfocitos B agresivo. Se ha demostrado que los esquemas a base de rituximab y CHOP o quimioterapia semejante a CHOP mejoran la sobrevida sin complicaciones y la sobrevida global en pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes previamente no

tratados. El rituximab por sí solo conlleva una tasa de respuesta de 30% en pacientes de edad avanzada que padecen LNH difuso de linfocitos grandes. En los estudios clínicos se siguen explorando las modificaciones del CHOP y el rituximab con CHOP mediante el incremento de la dosis, la reducción de los intervalos entre los ciclos y la combinación de nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción. Los pacientes más jóvenes (<60 años de edad) también se benefician del rituximab y de la quimioterapia. En un ensayo clínico internacional, a gran escala, multicéntrico, de fase III, el rituximab más CHOP o un régimen semejante a CHOP se comparó con CHOP o el régimen similar a CHOP solo en pacientes de 18 a 60 años de edad con bajos riesgos.^{19,20} El esquema CHOP más rituximab se acompañó de una respuesta completa más alta (85% frente a 65%), tasas más bajas de avance de la enfermedad (5% frente a 16%) y de tasa de supervivencia global a 2 años (95% frente a 85%). Los resultados de este estudio han demostrado que el rituximab más CHOP representan un enfoque terapéutico promisorio en pacientes más jóvenes con LNH agresivo.

Varios estudios de un solo grupo también han demostrado tasas de respuesta completa altas cuando se han añadido rituximab a diferentes esquemas de quimioterapia combinada, incluidos los esquemas que se aplican mediante infusión: EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina) e ICE (ifosfamida, ciclofosfamida, etopósido).^{21,22,23}

En cada estudio, la adición de rituximab a la quimioterapia produjo tasas de respuestas completas más altas que las previamente observadas con la quimioterapia sola.²⁴ En pacientes con recaídas después del tratamiento estándar del LNH agresivo o que no tienen una respuesta completa durante el

tratamiento, se considerará el tratamiento en dosis altas y el trasplante autólogo de células madre. Sin son aptos para trasplante, los estudios aleatorizados apoyan el trasplantes como el único enfoque curativo en pacientes con enfermedad sensible. Los enfermos demasiado viejos o que no son aptos para trasplante suelen tratarse con una variedad de quimioterapia combinada, agentes individuales o radioterapia con o sin rituximab con fines paliativos.

OBJETIVOS GENERALES Y PARTICULARES.

Punto de desenlace primario:

Comparar la eficacia, medida como tasa de respuesta parcial, respuesta completa, falla terapéutica y sobrevida libre de enfermedad, del tratamiento de pacientes con LNH CD20+ que recibieron CHOP ó R-CHOP en el período comprendido del 2004 al 2007 en el HCSAE.

Punto de desenlace secundario:

1. Evaluar las causas de muerte de los pacientes con LNH CD20+ que recibieron CHOP ó R-CHOP en el período comprendido del 2004 al 2007 en el HCSAE.

JUSTIFICACION.

Es un hospital de concentración y referencia a nivel nacional de los servicios de PEMEX.

Es el primer hospital en el cual se utilizó Rituximab para tratar pacientes con LNH CD 20 positivo.

Es un hospital en el cual se lleva el seguimiento de los pacientes hasta concluir su tratamiento, el cuidado general es homogéneo y no ha cambiado en los últimos años.

Se trata de la 2ª enfermedad hematológica maligna más frecuente en el HCSAE. Ocupa el 3er lugar como causa de muerte en México, de acuerdo a la última información estadística del 1994.

El tratamiento se encuentra en evolución y hay alternativas terapéuticas novedosas aparentemente mejores.

La población mexicana con esta enfermedad tiene características diferentes de la que se reporta en la literatura (genética, ambiental, diagnóstico, estadio clínico; y en México no se ha evaluado el efecto de este tratamiento novedoso, ni con información acerca de la supervivencia en pacientes con LNH difuso CD20+.

Además no hay incremento en los costos de atención. Es un estudio piloto que justifica la realización de evaluaciones prospectivas o participar en estudios multicéntricos y para establecer una línea de investigación.

METODOLOGÍA

Diseño:

Es un estudio retrospectivo, observacional, y descriptivo para comparar la eficacia del tratamiento de pacientes LNH CD20+ que recibieron CHOP ó R-CHOP en el período comprendido del 2004 al 2007 en el HCSAE.

Población:

Para la selección de los pacientes

Derechohabientes con diagnóstico de LNH CD20+ que recibieron CHOP ó R-CHOP en el período comprendido del 2004 al 2007 en el HCSAE.

Criterios de Inclusión

- 1.- Pacientes mayores de 15 años
- 2.- Diagnóstico Clínico de LNH en estadios I, II, III y IV.
- 3.- Pacientes con diagnóstico histológico de linfoma no Hodgkin CD20 positivos
- 5.- Pacientes con estudio de médula ósea y/o biopsia de hueso
- 6.- Pacientes que recibieron tratamiento con CHOP
- 7.- Pacientes que recibieron tratamiento con Rituximab-CHOP

Criterios de Exclusión

- 1.- Pacientes sin expedientes clínicos completos
- 2.- Pacientes del Hospital Central Norte

Criterios de Eliminación

1.- Pacientes que hayan recibido otro esquema de tratamiento diferente a CHOP y R-CHOP.

DEFINICION DE LAS VARIABLES:

Independientes:

Edad: tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo, expresado en años.

Sexo: la categoría que se designa al nacer, usualmente mujer u hombre, que se determina por una variedad de factores biológicos tal como los genitales, los cromosomas y hormonas.

Dependiente:

Quimioterápico: Inicialmente el tratamiento de una enfermedad mediante sustancias químicas; en hemato-oncología se refiere al tratamiento de un tumor mediante una o diversas sustancias químicas tóxicas al mismo, destinadas a destruirlo o reducir su masa, idealmente con la menor toxicidad del organismo²³.

Estadio Clínico: es la extensión de la enfermedad expresada de acuerdo con unos sistemas diseñados para facilitar el intercambio de información, denominados sistemas de estadificación.

Áreas extraganglionares: infiltración del linfoma a órganos confirmado por estudio histopatológico.

Deshidrogenada Láctica (LDH): es una enzima que se origina de la conversión del lactato piruvato, el cual es importante para obtención de energía, se metaboliza principalmente en hígado, riñón, músculo estriado e

hígado. Inicialmente en algunos tumores, esta enzima se eleva, aunque no se puede utilizar los niveles para ser patognomónico de un tumor u otro, sirve como monitoreo, del tratamiento en los linfomas.

Remisión Completa (RC): Normalización de todos los signos clínicos, radiológicos y bioquímicos durante al menos 3 meses. Cuando hay compromiso visceral, las nuevas biopsias deber ser negativas.

Remisión Parcial (RP): Reducción de un 50% o más , del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio.

Falla terapéutica (FT): Reducción menor a un 50% de las lesiones medibles, enfermedad progresiva o muerte durante el tratamiento.

Sobrevida libre de enfermedad (SLE): Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la recaída en los sujetos que alcanzan remisión completa.

Procedimientos

Una vez que el paciente cumpla criterios de inclusión y exclusión, se obtendrán parámetros como:

- 1.- Fecha de Ingreso
- 2.- Sexo
- 3.- Edad
- 4.- Síntomas: fiebre, diaforesis, prurito, síndrome anémico, dolor óseo, pérdida de peso u otra sintomatología inicial
- 5.- Signos: Adenomegalia inicial y subsecuente, hepatomegalia, esplenomegalia, masa abdominal, etc.

- 6.- Laboratorio: Biometría hemática completa, albúmina, deshidrogenada láctica, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, cloro.
- 7.- Gabinete: radiografía de tórax y abdomen, USG abdominal, TAC de tórax, abdomen o región afectada, serie ósea metastásica, PET.
- 8.- Estudio Histopatológico: Biopsia de ganglio o del órgano afectado, biopsia de hueso y aspirado de médula ósea. La clasificación del tipo de linfoma se llevó a cabo de acuerdo a la OMS, lo que permitió establecer el tipo histológico y grado de malignidad en cada caso.
- 9.- Estadificación Clínica. De acuerdo a la clasificación clínica de Ann-Arbor.
- 10.- Tipo de tratamiento y número de ciclos. De acuerdo a los resultados obtenidos al estadificar al paciente y valorar el tipo histológico, se revisó el tipo de tratamiento y el número de ciclos necesarios para lograr respuesta del paciente.
- 11.- Remisión completa o parcial: se revisará el número de pacientes que tengan remisión completa o parcial.
- 12.- Sobrevida
- 13.- Complicaciones: durante y después del tratamiento
- 14.- Recaída
- 15.- Muerte: sus causas ocasionadas o no por actividad de la enfermedad, por acción de la quimioterapia por infección o por sangrado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Toda la información se codificó para su análisis en paquetería SPSS 13.1.

Para la comparación de variables de interés (X^2 o prueba exacta de Fisher y prueba t)

Momento 0= fecha de diagnóstico. Comparación de la proporción de sujetos que alcanzaron remisión completa o parcial, o que tuvieron falla terapéutica al 6° ciclo.

Se utilizó el método de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia.

Recursos.

Humanos: Los recursos de este estudio serán aportados por:

Médico Residente

Personal de archivo clínico del HCSAE para obtener datos necesarios y correspondientes al estudio.

El HCSAE continuará proporcionando lo necesario para realizar la evaluación de los pacientes de forma habitual, y el protocolo únicamente sistematizará la información y realizará la valoración de manera más precisa y secuencial.

Materiales: Se revisará expediente clínico del archivo, así como el electrónico para obtener los resultados de los exámenes de laboratorio que se realizaron de manera rutinaria.

Aspectos éticos y de bioseguridad.

Debido a que es un estudio observacional, sin intervención de alguna sustancia activa, en este momento que comprometa la integridad física o mental del paciente, no hay conflicto ético en su realización.

Este documento deberá ser avalado por el Comité de Ética del Hospital.

RESULTADOS

Se revisaron 61 pacientes atendidos en el área de hospitalización por los Servicios de Medicina Interna y Hematología durante un período de 4 años, de enero de 2004 al diciembre de 2007; todos debieron haber recibido quimioterapia convencional con CHOP a la que se agregó o no rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. Del grupo inicial, eliminamos a 2 pacientes, 1 del grupo de quimioterapia sin anticuerpos monoclonales y otro del grupo con anticuerpos, debido a que no completaron los criterios de inclusión. De los pacientes restantes, 24 (40.7%) recibieron tratamiento con quimioterapia convencional sin anticuerpos (CHOP de inicio con algunas variantes menores dependiendo de la tolerancia y efectos adversos) y 35 (59.3%), recibieron, además de la quimioterapia convencional, rituximab en las dosis especificadas anteriormente. Del total, 25 fueron mujeres y 34 hombres, la edad promedio fue 57.08 ± 15.5 años (IC 95% de -11.2-17.59 mediana 60, moda 60) $P=0.68$ en ambos grupos.

Cincuenta y cinco pacientes (93.2%) tuvieron diagnóstico de LNH ganglionar, renal, retro peritoneal, de parótida y lengua; 4 pacientes tuvieron LNH en SNC. De acuerdo con el estadio de Ann Arbor, 3 pacientes estuvieron en estadio I, 5 en estadio II, 7 en estadio III, y 44 en estadio IV; adicionalmente, 24 pacientes se calificaron sin síntomas B y 35 con síntomas B. Por otra parte, el Índice Pronóstico Internacional (IPI), mostró que 3 pacientes tuvieron puntaje de 0 a 1, lo que corresponde a riesgo bajo; 4 pacientes en puntaje de 2, con riesgo intermedio bajo; 13 pacientes con puntaje de 3, riesgo intermedio alto, y 39, con puntaje mayor de 4, con riesgo alto para mortalidad. En cuanto a la co-morbilidad, 37 pacientes no tuvieron alguna enfermedad asociada y

16 tuvieron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica o ambas, mientras que 3 pacientes eran seropositivos a VIH, un paciente había desarrollado anteriormente otro tipo de linfoma y otro más tuvo tuberculosis pulmonar.

El 84.7% recibió solamente quimioterapia, el resto recibió además radioterapia. El 56% de los pacientes completaron 6 ciclos de tratamiento, los demás recibieron entre 1 y 5 ciclos, por muerte anticipada.

Al compararse los grupos se encontró las siguientes diferencias relevantes:

Tiempo de seguimiento promedio de 26.5 meses en el grupo de tratamiento convencional y de 12.6 meses en el grupo de Rituximab. El mayor número de pacientes en el grupo de anticuerpo monoclonal estaban en estadio IV 30 pacientes en comparación con el otro grupo que eran 14. En el resto de las características como género ($P=0.65$) y edad ($P=0.69$) no hubo diferencia estadística.

En los 59 casos se obtuvo la información de sobrevida (40.7%). Se evaluó por el método de Kaplan Meyer en intervalos de 4, 12, 56 meses, donde se observó una proporción del 63%, 42%, y 13% en el grupo de CHOP y con rituximab-CHOP la sobrevida fue del 51%, 11% y 5%, respectivamente. La mediana de sobrevida del total de pacientes fue de 12 meses, con una sobrevida a 4 años de 5%. (Anexo 1).

El análisis de la curva de sobrevida evidencia en ambos esquemas una mayor mortalidad durante los primeros 10 meses desde el diagnóstico, después de ese tiempo las curvas se separan, para CHOP la sobrevida se mantiene mas o menos constante hasta los 38 meses donde el 38% esta vivo,

de un total de 6 pacientes que pertenecían a este grupo, no fue así para el grupo de R-CHOP en donde la mayor mortalidad se presentó a los 35 meses de seguimiento, con supervivencia de tan solo el 5% (18 pacientes) al final del análisis.

Con respecto al diagnóstico histopatológico los pacientes con LNH sistémico la supervivencia a los 4 meses fue del 58%, a los 2 años del 24% y a los 56 meses de 5%. No así en los pacientes con afección a SNC, que el 25% sobrevivió a los 4 meses, se mantuvo la supervivencia a los 2 años y a los 32 meses no sobrevivió ninguno de los 4 pacientes, con $P=0.13$ NS. **Anexo 2.**

Los pacientes sin enfermedades asociadas a los 4 meses sobrevivieron el 57%, a los 24 meses el 27% y los 56 meses el 4%. Con DM el 60%, 40% y el 20%; los VIH+ el 75%, 25% y 0%, respectivamente. **Anexo 3.**

El número de pacientes que fallecieron 18 eran del grupo de CHOP el mayor número de pacientes estaba en Estadio IV (12) y 17 del grupo de CHOP con antiCD20, y 16 pacientes en el mismo estadio, con $P=0.042$, estadísticamente significativo para la supervivencia con el esquema de CHOP.

DISCUSIÓN

La distribución por género fue de 1.4-1 mayor en hombres que en mujeres. El grupo de edad fue entre 41-75 años con una media de 60 años igual a lo reportado en la literatura.

En estudios previos se ha demostrado que el uso de esquemas como CHOP estándar ofrece índices de remisión completa en los pacientes portadores de LNH que varían un 35 a 70%. A pesar del alto porcentaje de RC conseguido con los tratamientos quimioterapéuticos tradicionales, se reporta que aproximadamente un 40% del total de pacientes con LNH mueren identificando varios factores precipitantes como son fracaso inicial de la respuesta (factor observado con mayor frecuencia), recaída y progresión de la enfermedad. Con el advenimiento de los anticuerpos monoclonales se estableció rituximab-CHOP como “gold estándar” en el tratamiento de LNH células grandes B difuso en la población Europea y norteamericana, sin embargo en la población mexicana ha sido poco explorado este efecto.

Este estudio evaluó la respuesta entre un esquema de tratamiento usado previamente y el nuevo esquema adicionando anticuerpo monoclonal CD20 al convencional. Aunque el número de pacientes con co-morbilidades no fue determinante para la supervivencia. La relación de esta neoplasia a la presencia del virus de VIH lo estratificaba ya como enfermedad de SIDA y lo que le confería un mal pronóstico con corta supervivencia, lo que contribuye a mayor mortalidad.¹ Estando en este grupo solo 3 pacientes.

El Estadio clínico-patológicos son factores importantes para el pronóstico del paciente independientemente de la edad en el momento del diagnóstico para definir una respuesta terapéutica. El estadio IV confiere

una mortalidad del 70% a los 5 años, e IPI con puntaje alto con una sobrevida del 23% a 5 años. Se presentaron además eventos de neutropenia en 22 pacientes desarrollando Choque séptico que condicionaron el fallecimiento y 2 pacientes con síndrome de lisis tumoral, lo que no aleja de los efectos secundarios del uso de rituximab en la población de esta institución, quizá pudo haber sido esta una de las causas que contribuyó a la sobrevida en el grupo de Rituximab.

Los resultados de este estudio muestran que no existe mayor sobrevida con la adición de anticuerpo monoclonal antiCD20 al esquema tradicional de CHOP y que la mortalidad se presenta mayor en los pacientes del primer grupo, sin existir diferencia entre el estadio que tenían los pacientes al inicio de tratamiento, esto al menos en la población de esta institución. Aunque la evidencia científica apoya el uso de este fármaco, en la población mexicana no hay más que 1 estudio reportado en el ISSTE del 2006 donde los resultados parecen apoyar el uso, sin embargo sería conveniente recabar los datos en todas las instituciones del sector salud y evaluar los resultados.

CONCLUSIONES

Quizá el uso de anticuerpos monoclonales anti-CD20 en pacientes con LNH deberá evaluarse en aquellos con estadio ya sea temprano o avanzado de la enfermedad pero con una expectativa de vida mayor de 3 meses. Sin embargo, a pesar del apoyo de este fármaco por la industria farmacéutica, la comunidad científica sigue explorando las modificaciones con anticuerpo monoclonal anti-CD20 mediante el incremento de la dosis, la reducción de los intervalos entre los ciclos y la combinación de nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción, debido a que a pesar de la respuesta y la mejoría en la supervivencia aún no es del todo alentadora, sobre todo en pacientes de edad avanzada mayores de 60 años. Recientes estudios han probado el uso de anticuerpo monoclonal anti-CD20 asociado con esquemas de poliquimioterapia convencional, con análogos de las purinas (fludarabina) o sin ellas (previa evaluación del riesgo beneficio respecto a de las complicaciones infecciosas), han mostrado tasas de remisión completa y de supervivencia libre de progresión.²⁵ Aquellos pacientes que presentan recaída después del uso de esquemas de tratamiento que contengan el anticuerpo monoclonal anti-CD20 se recomienda el uso de radioinmunoterapia.²⁶ En aquellos sujetos con enfermedad sistémica y quimiosensibilidad comprobada, en recaída después de la utilización de esquemas de quimioterapia combinada con anticuerpos anti-CD20, o en los que sean refractarios al uso de radioinmunoterapia, se recomienda el trasplante de médula ósea (TMO), utilizando el anticuerpo monoclonal anti-CD20.

La meta realista es curar la enfermedad, por lo que es necesario que identifiquemos datos clínicos, laboratorio y de imagen que determinen la

evolución del paciente, así como realizar un algoritmo para evaluar la respuesta del tratamiento y la rapidez en alcanzar la remisión completa ya al parecer cuando la respuesta es completa y el tiempo de conseguirla es menor a 4 ciclos (3 o menos) el panorama cambia y la repercusión en el pronóstico de los pacientes es mejor con una mayor expectativa de curación y supervivencia; y esto con la finalidad de ser aplicado en nuestro ámbito institucional de acuerdo a las guías de manejo reportado en la literatura.

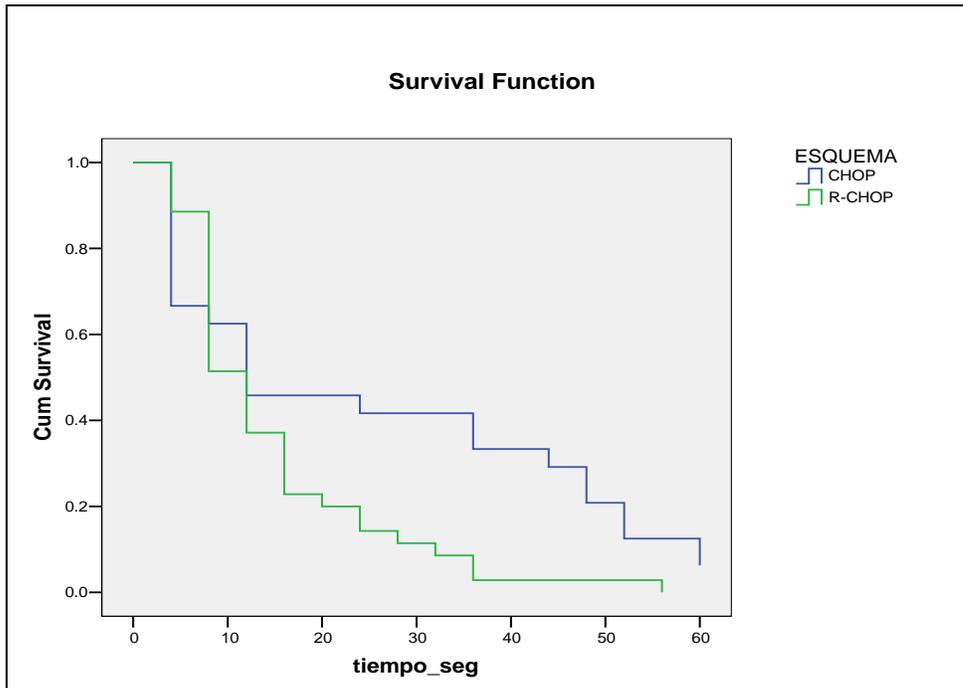
ANEXO 1

HOJA DE REGISTRO DE DATOS:

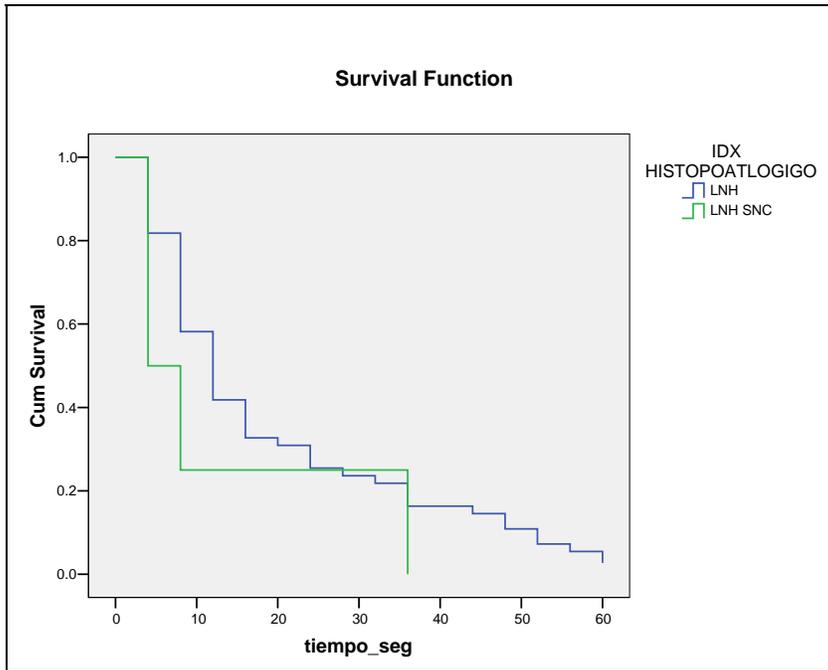
PACIENTE		FICHA:								
EDAD:		SEXO:								
FECHA DE DIAGNOSTICO:										
LUGAR DE ORIGEN:										
	AI DX.	AL INICIO TX	1ERO	2DO	3ER	4TO	5TO	6TO	AL FINAL TX	ESTADO ACTUAL
PESO										
FIEBRE										
DIAFORESIS										
PERDIDA DE PESO										
DOLOR ÓSEO										
ADENOMEGALIA										
NO. ADENOMEGALIA										
VISCEROMEGALIA										
TUMOR ABDOMINAL										
LEUCOCITOS										
NEUTROFILOS										
ERITROCITOS										
HGB										
HTO										
VCM										
CMHC										
PLAQUETAS										
GLUCOSA										
SODIO										
POTASIO										
COLORO										
BUN										
UREA										
CREATININA										
DHL										
TP										
TTP										
EGO										

RX										
TAC										
PET										
IDX HISTOPATOLOGICO OMS										
ESTADIO ANN- ARBOR										
IPI										
QUIMIOTERAPIA										
RADIOTERAPIA										
MESES										
NO. CICLOS										
SOBREVIDA 3 MESES										
COMPLICACIONES										
ALERGIA										
INFECCIONES										
ESTATUS (VIVE, MUERTE, CENSURADO)										
COMORBILIDADES										

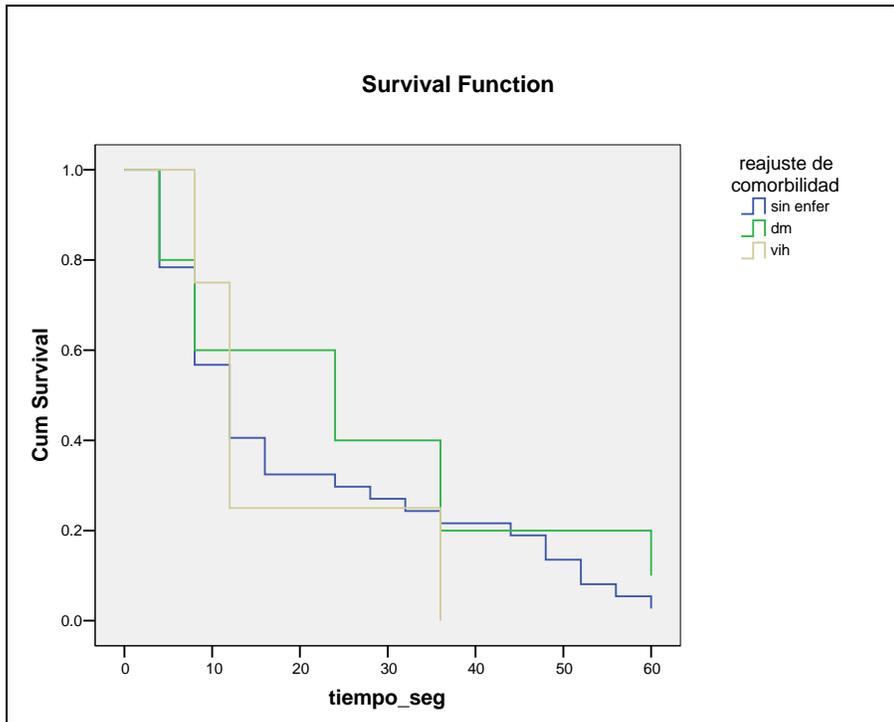
Anexo 2



Anexo 3



Anexo 4



REFERENCIAS

- 1.- McElWain TJ MBBS, Lister TA. The Lymphomas. Clinical Haematolog. Vol 1 (No.1). March 1987. Bailliere Tendam Londol Philadelphia.
- 2.- Besses C, Woessner S, Sans-Sabrafen J. Linfomas malignos no Hodgkianos. Clasificación y descripción de sus distintas variedades. En: J. Sans-Sabrafen, C. Besses, R Castillo, L. Florensa, P. Pardo, J.L. Vives Corrons y S. Woessner, editores. Hematología Clínica. Mosby/Doyma Libros, 3ª edición 1994: 365-386.
- 3.- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Honrad H, Vardiman J et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoma Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House. J Clin Oncol 1999; 17: 3835-3849.
- 4.- Melnyk A, Rodríguez A, Pugh WC, Cabanillas C. Evaluation of the revised European-American Lymphoma Classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 4541-4520.
- 5.- Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. Br J Haematol 2000; 109:258-266.
- 6.- Bastion Y, Coiffier B. Is the International Prognostic Index for aggressive lymphoma patients useful for follicular lymphoma patients? J Clin Oncol 1995; 12: 1340-1342.
- 7.- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group. Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997;89:3909-3918.

- 8.- Rosenwald A, Wright G, Chan WC, et al. The use molecular profiling to predict survival alter chemotherapy for diffuse large-B-Cell lymphoma. N Eng J Med. 2002;346 (25):1937-1947.
- 9.- Nacional Comprehensive Cancer Network. Non-Hodgkin's Lymphoma Clinical Practice Guidelines in Oncology 2004. Accesed online at www.NCCNC.org on 4/8/04
- 10.- Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1993; 328 (14): 1023-1030.
- 11.- Cooper IA, Wolf MM, Robertson TI, et al. Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. The Australian and New Zealand Lymphoma Group. J Clin Oncol. 1994; 12(4): 769-778.
- 12.- Jones SE, Millar TP, Connors JM. Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage diffuse large cell lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy. J Clin Oncol. 1989; 7 (9): 1186-1191
- 13.- Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1998; 339 (1): 21-26.
- 14.- Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma disease presentation, response to treatment, and survival a Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. J Clin Oncol. 1997; 15 (8):2945-2953.
- 15.- Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients > 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-

Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16(1):27-34

16.- Gaynor ER, Unger JM, Millar TP, et al. Infusional CHOP chemotherapy (CVAD) with or without chemosensitizers offer no advantage over standard CHOP therapy in the treatment of lymphoma: a Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19 (3):750-755.

17.- Wilson WH, Gutierrez M, O'Connor P, et al. The role of rituximab and chemotherapy in aggressive B-cell lymphoma: a preliminary report of dose adjusted EPOCH-R . *Semin Oncol.* 2002; 29 (Suppl 2):41-47.

18.- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346:235-242.

19.- Pfreundschuh MG, Trumper L, Ma D, et al. Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <60 años with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with CHOP like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after their first interim analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:(suppl):6500.

20.- Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, Yahalom J, Nimer S, Moskowitz CH. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol.* 2003;14 Suppl 1:5-10

21.- Kewlaramani T, Zelenetz A, Bertino J, et al. Rituximab significantly increases the CR rate in patients with relapsed or primary refractory diffuse

large B cell lymphoma receiving ICE as second line therapy. *Blood*. 2001;98:346a

22.- José LM, Jermann M, Stahel RA, et al. Rituximab-EPOCH an effective salvage regime for relapsed, refractory, or transformed B-cell lymphoma. Results of a phase II study. *Proc Am Soc Clin. Oncol*. 2001;20:290^a.

23.- Cotte TR, Biggar RJ, Rosenberg PS. Non-Hodgkin's lymphoma among people with AIDS. Incidence, presentation and public health burden. *Int J Cancer* 1997;73:654-50.

24.- Zinzani P, Pulsoni A, Perrotti A, Martelli M, Baccarani M. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus chop with and without rituximab as a front line treatment for patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22:2654-61.

25.- Horning S, Younes A. Efficacy and safety of tositumab and iodine-131 tositumomab (bexxar) in B-cell lymphoma, progressive after rituximab. *J Clin Oncol* 2005;23:712-9.

26.- Witzing T, Gordon L. Randomized controlled trial of Yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:2453-63.