



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**TRATAMIENTO CON RITUXIMAB A DOSIS ALTAS
MAS CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, VINCRISTINA Y PREDNISONA
(CHOP-HR) EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
LINFOMA NO HODGKIN CD 20+,
GRADO INTERMEDIO Y AGRESIVO.**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN :
ONCOLOGIA MEDICA**

**P R E S E N T A :
DRA. NATHALY GARCIA OROZCO**

NO. DE REGISTRO: 106.2011

ASESOR CLINICO DE TESIS:

**DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
DRA. PERLA PEREZ PEREZ**

ASESOR METODOLOGICO DE TESIS:

DR. JOSE ACEVES CHIMAL





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.

AUTORIZACION DE TESIS

**“TRATAMIENTO CON RITUXIMAB A DOSIS ALTAS MAS
CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, VINCRISTINA Y PREDNISONA (CHOP-
HR) EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CD
20+, GRADO INTERMEDIO Y AGRESIVO”**

NO. DE REGISTRO: 106.2011

DRA. AURA ERAZO ARGENTINA VALLE SOLIS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DEL CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
Y PROFESOR TITULAR DELCURSO

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
TUTOR DE TESIS

DRA. PERLA PEREZ PEREZ
TUTOR DE TESIS

DRA. NATHALY GARCIA OROZCO
TESISTA

AGRADECIMIENTOS

A MIS AMADOS PADRES

POR SIEMPRE QUERERME MUCHO Y APOYARME PARA LOGRAR MIS SUEÑOS.

A MIS HERMANITOS , MIS PRIMOS Y MIS TIAS

POR SIEMPRE PREOCUPARSE POR MI Y BRINDARME SU AMOR Y COMPRESION.

A DANIEL DAMIAN

POR TODA SU PACIENCIA, AMOR Y APOYO INCONDICIONAL.

A ARACELY Y BRENDA

POR BRINDARME SU GRAN AMISTAD

A LA DRA. PERLA PEREZ PEREZ Y DRA. GUADALUPE DIAZ ALVARADO

POR ADEMAS DE BRINDARME SU AMISTAD, ORIENTARME SIEMPRE POR EL BUEN CAMINO EN LA ONCOLOGIA MEDICA.

A LA DRA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ, DR RAMIRO JESUS SANDOVAL ,

DRA LAURA TORRECILLAS Y DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

POR SER MAS QUE MIS MAESTROS, AGRADEZCO CON MUCHO CARÍÑO Y RESPETO POR AYUDARME A CONCLUIR CON ESTA ETAPA DE MI VIDA Y BRINDARME TODA SU ENSEÑANZA Y ADEMAS MUCHA PACIENCIA Y COMPRESION.

A NUESTRO PROFESOR TITULAR DRA. AURA ERAZO ARGENTINA VALLE SOLIS

MUCHAS GRACIAS POR SER SIEMPRE NUESTRO APOYO INCONDICIONAL EN LO ACADEMICO Y EN LO PERSONAL.

INDICE	PAGINAS
AGRADECIMIENTOS	2
DEFINICION DEL PROBLEMA	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACION	7
HIPOTESIS	8
OBJETIVOS	9
DISEÑO	10
CONSIDERACIONES ÉTICAS	15
RESULTADOS	16
REPORTE DE CASO	19
IMÁGENES	21
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
CONSENTIMIENTO INFORMADO	25
BIBLIOGRAFIA	34

DEFINICION DEL PROBLEMA:

Evaluación de seguridad al incremento de dosis habitual de Rituximab combinado con quimioterapia de primera línea (Esquema CHOP) en pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20+, grado intermedio y alto.

ANTECEDENTES:

El Linfoma no Hodgkin para el año 2003 contaba con 5818 registros según el Registro Histológico Nacional de Neoplasias Malignas del 2003 Registro; las entidades federativas con mayor frecuencia fueron el Distrito Federal (55% casos) seguido de Nuevo León (5.3%). Cabe mencionar que la incidencia ha incrementado al doble en países occidentales incluyendo México.

La principal opción de tratamiento es con quimioterapia obteniéndose altas tasas de respuesta y curación; existen otras opciones de tratamiento como son: radioterapia, anticuerpos monoclonales, etc; siendo este último un pilar en el tratamiento de estos pacientes brindando mayor tasa de respuesta e incremento en sobrevida global y con muy buena tolerancia y mínima toxicidad.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con una región humana constante y regiones humanas murinas variables, que se dirige específicamente al antígeno CD20 en los linfocitos B; el CD 20 es un objetivo para la terapia de anticuerpos monoclonales ya que esta expresado en más del 90% de los Linfomas no Hodgkin de células B; pero no en las células madre o tejidos normales diferentes a las células B; esto permite una erradicación efectiva de células CD 20+ evitando una toxicidad excesiva.

Contienen una región murina variable que es específica del antígeno CD 20, mientras que la región humana constante permite el uso efectivo de mecanismos in vivo de lisis mediadas por complemento y por célula, debido a que la mayor parte de la molécula es de origen humano tiene un bajo potencial de inmunogenicidad.

El mecanismo de acción de rituximab es citotoxicidad mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; induce apoptosis a través de bloqueo de la señal normal de CD20, bloqueando la transmisión de G/S, también bloquea la diferenciación e incrementa la fosforilación de proteínas celulares.

Datos preclínicos sobre toxicidad:

La administración de dosis altas de Rituximab a monos cynomolgous no causó eventos adversos severos; dosis superiores a 20 mg/kg administradas semanalmente por 8 semanas no llevaron a toxicidad o resultados anormales histopatológicos; mostraron una depleción severa de células B en sangre periférica, ganglios linfáticos, médula ósea y bazo. Tres semanas posterior a la administración de Rituximab por cuatro dosis, hubo una disminución del 75% de las células B en la médula ósea. La recuperación de células B en la médula ósea se observó posterior a 60 días de la administración de la última dosis del anticuerpo.

Toxicidad y farmacología:

En estudios fase I se investigó la escalación de dosis de Rituximab como monoterapia en pacientes con LNH indolente con recaída; dicho medicamento se administró de forma intravenosa a dosis de 10, 50, 100, 250 o 500 mg/m² en grupos de al menos 3 pacientes por nivel de dosis. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se relacionaron con el nivel dosis y células CD20+ en sangre periférica; siendo los más frecuentes: fiebre (5), eritema (4), náusea (2), escalofríos (2), hipotensión ortostática (1), broncoespasmo (1), después de tres meses del tratamiento no se observaron efectos adversos. No se encontró alteraciones de niveles séricos de factores del complemento, niveles de inmunoglobulinas, plaquetas, neutrófilos y células T. Posterior a la administración de Rituximab, las células B disminuyeron rápidamente entre 24 y 72 hrs posteriores, esta permaneció por 2 a 3 meses posterior a conclusión de tratamiento.

En un estudio Fase I/II de 20 pacientes con linfoma B con recaída, la administración de Rituximab durante 4 semanas, con dosis de 125, 250 y 375 mg/m², no se observó una toxicidad dependiente de la dosis. El análisis farmacológico reveló una vida media de Rituximab de 1.9 días posterior a la primera infusión y de 7.8 días posterior a la cuarta. Las células B de la sangre periférica desaparecieron rápidamente, sin alteraciones en niveles de inmunoglobulinas. De los 18 pacientes evaluables 7 respondieron, 3 respuesta parcial; los eventos adversos se observaron principalmente a la primera infusión siendo estos fiebre, escalofríos, náusea, emesis y eritema. No se presentaron eventos adversos que comprometieran la vida del paciente.

De acuerdo a estos estudios la dosis biológicamente activa y bien tolerada del anticuerpo es de 375 mg/m² administrada semanalmente, siendo la elegida para estudios subsecuentes.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se realizó un estudio fase II en el que se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin CD20+ en primera línea o recaída a quienes se administró Rituximab a dosis altas durante 5 semanas, iniciando a 500 mg/m², primera semana, 750 mg/m² la segunda semana y 1000 mg/m² tres dosis más; presentaron buena tolerancia a este tratamiento como toxicidades solo hubo dos pacientes con transaminasemia(grado 1 en dos pacientes) y reacciones alérgicas asociadas a la infusión de rituximab en 4 pacientes todas grado 1, concluyendo que es factible y seguro el uso de Rituximab a dosis de 1000 mg/m².

En Leucemia linfocítica crónica se han realizado estudios utilizando Rituximab a dosis hasta de 2250 mg/m² observándose buena tolerancia; en pacientes con Linfoma no Hodgkin se han realizado estudios con dosis mayores, sin embargo, la dosis máxima utilizada es de 500 mg/m².

JUSTIFICACION:

Los resultados de estudios clínicos promueven el uso de Rituximab combinado con quimioterapia para el tratamiento de Linfoma no Hodgkin y de acuerdo al grado histológico como terapia de mantenimiento, administrándose a dosis de 375 mg/m²; obteniéndose con la adición de este fármaco incremento de sobrevida global; se realizo un estudio Fase II en este hospital que **demostró la seguridad y factibilidad de Rituximab a dosis altas en pacientes con Linfoma no Hodgkin por lo que con este estudio el objetivo es demostrar seguridad de uso de Rituximab a dosis altas mas quimioterapia con esquema CHOP (ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina y prednisona).**

HIPOTESIS:

La administración de Rituximab a dosis altas más quimioterapia es factible y seguro en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin CD 20 + como primera línea de tratamiento.

OBJETIVOS:

General:

Evaluar seguridad de Rituximab a dosis altas combinado con quimioterapia en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, CD 20 positivo grado intermedio y agresivo en primera línea de tratamiento.

Específicos:

Objetivo primario:

1.1 Determinar seguridad de Rituximab a dosis altas combinado con quimioterapia de primera línea en pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20 positivo de grado intermedio o agresivo.

Objetivo secundario:

1.1 Evaluar tasa de respuesta, intervalo libre de progresión y sobrevida global.

DISEÑO:

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

En los estudios fase II en el área de oncología se determina que una muestra de 20 pacientes es adecuada, motivo por el cual se propone ingresar un mínimo de 20 pacientes para obtener un resultado con validez que permita un posterior desarrollo de estudios fase III.

DEFINICION DE LAS UNIDADES DE OBSERVACION:

Pacientes con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin CD 20+ grado intermedio y agresivo.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Diagnóstico Linfoma no Hodgkin CD 20+ grado intermedio ó agresivo.
- Pacientes mayores de 18 años.
- ECOG 0-2 (Anexo 1)
- Laboratorios: Leucocitos valores normal, neutrófilos = ó > 1500, hemoglobina =ó > 10g/dL y plaquetas en rango normal; bilirrubinas, AST, ALT, creatinina, séricas en rango normal, acido úrico y calcio en valores normales de referencia.
- Etapa clínica I-IV (Anexo 1)
- FEVI (Ecocardiograma ó MUGA) mayor ó igual a 50%).

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Infiltración a sistema nervioso central y/o médula ósea.
- Hipertensión arterial sistémica o Diabetes Mellitus sin tratamiento o descontrol.
- Proceso infeccioso activo.
- Segundas neoplasias.
- Contraindicación al uso esteroides.
- Antecedentes de anafilaxia.

Haber recibido cualquier medicamento de quimioterapia incluido en el estudio ó Rituximab previamente.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- Deseo de abandonar el estudio.
- Retraso en más de 14 días en un ciclo ó 10 días en más de 2 ciclos.
- Reacción alérgica al Riruximab grado 3-4 de acuerdo a los criterios NCI.
- Evento adverso serio o toxicidad grado 3-4 en 2 ó más ocasiones.
- Progresión de la enfermedad.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

Nombre: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición y comprenderá el nombre del paciente que se incorpore al estudio.

Edad: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en años, definida como número de años cumplidos. **Número de paciente:** Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en números enteros a partir del 1 al 20 y se asignará un número de acuerdo al orden en que se incorporen al estudio.

Teléfono: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición y comprenderá el número telefónico del paciente con código de larga distancia entre paréntesis en caso de residir fuera del Distrito Federal.

Fecha de nacimiento: Variable cualitativa nominal

Peso: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en kilogramos y hasta 2 decimales y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Talla: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros y hasta 2 decimales y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Superficie Corporal: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros cuadrados y hasta 2 decimales, y corresponderá a la superficie corporal de la paciente calculada mediante la fórmula de Dubois [Superficie Corporal = $(0.007184 \times \text{talla})^{0.725} \times (\text{peso})^{0.425}$] al momento de ser integrada al estudio.

Fecha de ingreso al proyecto: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de ingreso al proyecto de la paciente.

Fecha de diagnóstico: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de diagnóstico de la paciente.

Estadio clínico: Variable cualitativa, ordinal, con unidad de medición en estadios clínicos en estadios clínicos I a IV + A/B de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor.

Antecedentes de importancia: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos antecedentes personales no patológicos y personales patológicos que sean considerados importantes en las pacientes por su padecimiento actual y el tratamiento a recibir.

Medicamentos actuales: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos medicamentos que por prescripción o sin ella ingiere la paciente de manera regular.

Fecha de laboratorios: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los laboratorios más recientes durante la valoración correspondiente.

Hemoglobina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Leucocitos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Neutrófilos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Plaquetas: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Calcio: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Ácido úrico: variable cuantitativa continua, definida en miligramos por decilitro se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

ALT: Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes. **AST:** Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Total (BT): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Indirecta (BI): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Creatinina sérica: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Glucosa: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Otros laboratorios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Estudios de gabinete: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de gabinete que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de estudio de gabinete: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los estudios de gabinete más recientes durante la valoración correspondiente.

Hallazgos (medición): Variable cuantitativa, continua, definida en milímetros, se establecerá el diámetro de la lesión indicando al menos la cifra mayor.

ECOG: Variable cualitativa, discreta, definida en estadios del 0-4 de acuerdo a la clasificación del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), se establecerá de acuerdo a la clasificación correspondiente al momento de la recolección de datos:

Exploración física: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos hallazgos a la exploración física que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente, particularmente aquellas asociadas a la actividad de la enfermedad. Comentarios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos datos que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de visita: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de visita correspondiente.

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellas manifestaciones clínicas producto de toxicidad por el uso de los medicamentos, consignándose durante las visitas.

Grado de Toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v4.01 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.1) del NCI (National Cancer Institute) de los Estados Unidos, se determinará en cada visita mediante interrogatorio directo y exploración física de la paciente, según se trate de síntomas o signos, respectivamente, reportándose en la hoja de visita (Anexo 4)

Valoración de la respuesta: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición basada en los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), será evaluada durante las visitas y al final del tratamiento: Respuesta completa = Desaparición de todas las lesiones. Respuesta parcial = Disminución en un 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones. Progresión = incremento del 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones. Enfermedad estable = cambios menores que no cumplen criterios de respuesta parcial ni progresión. No evaluable= Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de lesiones en hueso, leptomeninges, ascitis, derrame pleural o pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis en piel o pulmón, lesiones quísticas y masa abdominales que no se ha confirmado por técnicas imagenológicas y registrándolo por escrito(Anexo 5).

Número de ciclos aplicados: Variable cualitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros del 1 hasta 5, en donde se anotará el número de ciclos de tratamiento completos (cada uno de 5 días) administrados a los pacientes hasta el final del tratamiento.

Motivo de suspensión: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición que comprende si el motivo de suspensión del tratamiento es por: Toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad, o suspensión del tratamiento por el paciente, y esta se consignará al concluir su valoración al fin del tratamiento.

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Hoja de recolección de datos:

- 1.- Basal (Anexo 3)
- 2.- Por cada ciclo de tratamiento (Anexo 4)
- 3.- Fin de tratamiento (Anexo 5)
- 4.- Vigilancia (Anexo 6).

DEFINICIÓN DEL PLAN DE PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Esquema de tratamiento:

Todos los pacientes recibirán el siguiente esquema de premedicación:

Premedicación:

- Dexametasona 16 mg intravenoso
- Ranitidina 50 mg intravenoso
- Difenhidramina 25/50 mg IV 30 minutos antes de rituximab o clorfenamina 2 mg oral
- Paracetamol 500 mg VO Por Razón Necesaria.
- Granisetron 1 mg intravenoso o tropisetron mg oral o palonosetrón 0.25 mg intravenoso u ondansetrón 8 mg intravenoso. Se podrá incluir aprepitán a dosis estándar en caso necesario.

Administración de los fármacos en estudio :

- Rituximab Trisemanal 1000 mg/m² intravenoso diluido en 1000 mililitros de solución salina; la primera administración se realizará de forma hospitalaria para mantener al paciente bajo vigilancia estrecha; en infusión de 6 horas.
- Ciclofosfamida 750 mg/m² diluido en 100 cc de solución fisiológica administración en bolo
- Epirubicina 75 mg/m² diluido en 100 cc de solución fisiológica administración en bolo
- Vincristina 1.4 mg/m² en diluyente propio administración en bolo máxima dosis 2mg.
- Prednisona 50 mg vía oral cada 12 hrs a partir del día 2 durante 4 días

Otros: Se permite el uso de Factor estimulante de Colonias de granulocitos como profilaxis secundaria.

Antes de cada ciclo de quimioterapia se solicitaran exámenes de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática.

Estudios de imagen para valorar respuesta a tratamiento cada 3 ciclos con TAC de acuerdo a la región anatómica afectada y con cada ciclo se evaluara respuesta clínica.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se realizará de acuerdo a la Convención de Helsinki, solicitando que se firme carta de consentimiento informado.

RESULTADOS:

Las características demográficas y clínicas de los pacientes analizados en el estudio inicial que valoró Rituximab monoterapia a dosis altas (1000mg/m²) y las características del paciente incluido en nuestro protocolo se observan en la tabla 1.

Para el análisis se incluyeron en total 14 pacientes, con una mediana de edad de 60 años, la mitad del sexo femenino. Con una etapa clínica de Ann Arbor predominante III con un 42.8%, la EC I, II y III fueron representados por 7.14%, 28.5% y 21.4% respectivamente de dicho grupo. El subtipo histológico predominante fueron los Linfomas foliculares, seguido de LNHDCGB (Linfoma No Hodgkin Difuso Células B grandes), de células en manto y otros subtipos que representaron el 35.7%, 21.4%,14.2% y el 28.5% respectivamente. El 78.5% pertenecían al grupo de linfomas no Hodgkin de grado intermedio y agresivo. Todos los pacientes con un ECOG de 1 ó 2. El 64% de los pacientes sin antecedentes de quimioterapia previa y el resto habían recibido de 1 a 3 esquemas de quimioterapia previos para el linfoma no Hodgkin.

Tabla 1: Características generales de los pacientes.

No. Paciente	Edad	Sexo	Etapa Clínica	Subtipo histológico	IPI (&)	ECOG	No. QT previas (#)
1	58	Femenino	IIIB	LNHDCGB CD 20 + (**)	Intermedio bajo	1	0
2	52	Femenino	IIIB	Folicular GII de patrón difuso	Bajo (FLIPI ***)	1	0
3	77	Masculino	IIIB	Células grandes y pequeñas patrón difuso	Alto	1	0
4	49	Femenino	IIIB	Folicular células pequeñas hendidas	Intermedio bajo (FLIPI ***)	1	3
5	74	Masculino	IAE	Folicular grado 3	Riesgo bajo (FLIPI ***)	1	0
6	76	Masculino	IIB	Células pequeñas hendidas	Bajo	1	1
7	48	Masculino	IVB	Células del manto	Intermedio bajo	1	3
8	77	Masculino	IIIB	LNHDCGB CD 20 + (**)	Intermedio bajo	1	2
9	61	Masculino	IIIB	Linfoblástico células B	Intermedio alto	1	0
10	63	Masculino	IVB	Células del manto	Intermedio alto	1	0
11	60	Femenino	IIA	Folicular grado 2	Buen pronóstico	1	0
12	76	Femenino	IVA	Folicular difuso grado 2	Intermedio alto	2	0
13	50	Femenino	IIA	Células grandes y de patrón difuso	Bajo	1	3
14*	52	Femenino	IIBE	LNHDCGB CD 20 + (**).	Intermedio Bajo	1	0

*Paciente en protocolo de estudio actual. ** Linfoma No Hodgkin Difuso Células Grandes B CD 20 positivo. &: Índice pronóstico Internacional. *** FLIPI: Índice pronóstico Internacional para Linfomas Foliculares. #: Número de quimioterapias previas.

PERFIL DE TOXICIDAD

El paciente en estudio presentó un perfil de toxicidad similar a los que recibieron el esquema de Rituximab monoterapia a dosis altas. Las principales toxicidades encontradas se muestran en la tabla 2. Dichas toxicidades fueron analizando a los 14 pacientes fueron: A nivel hematológico : Trombocitopenia grado 1, en el ciclo 2 , el 14.2% de los pacientes. Anemia grado 1 a partir del 2do ciclo persistente por 3 ciclos en el 7.1% de la población estudiada. Leucopenia grado 1 solo en 1 ciclo en 7.1%. Neutropenia en el 21.% de los pacientes , siendo del 7.1% para el grado 1, 2 y 3 respectivamente, solo en un ciclo y que ameritó profilaxis con factor estimulante de colonias. El 28.5% de los pacientes presentó un evento alérgico G1 asociado a la infusión con Rituximab y 1.2% presentó Transaminasemia G1 en un sólo ciclo. Los eventos adversos observados en la paciente en estudio, la paciente número 14 (que recibió el esquema de tratamiento combinado de Rituximab dosis altas más quimioterapia estándar) fueron: a nivel hematológico: Leucopenia G1 en 1 ciclo, el primero con neutropenia grado 1 por lo que se indicó profilaxis a partir del 2do ciclo de tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos. También presentó anemia grado 1 que se mantuvo del 2do al 4to ciclo.

En cuanto a las infusiones de Rituximab a dosis altas, el comportamiento fue de la siguiente manera: Todos los pacientes recibieron el 1er ciclo hospitalizados y el Rituximab fue administrado en el día 1 del tratamiento y la quimioterapia en el día 2. Las siguientes aplicaciones fueron realizados de manera ambulatoria y tanto el Rituximab como la quimioterapia fueron administradas en el día 1 del tratamiento. El 100% de los pacientes recibieron todos los ciclos programados de Rituximab, solo se suspendió temporalmente la infusión en 2 pacientes, por reacciones alérgicas grado 1 que cedieron a antihistamínicos intravenosos y que permitió concluir con la infusión. En cuanto a la paciente que recibió la combinación de tratamiento (Paciente No. 14) recibió la 1era infusión en 7 horas, presentando como único evento exacerbación del dolor en epigastrio intensidad 10/10 de la escala visual análoga(EVA) que cedió con analgésicos intravenosos, posteriormente al reiniciar la infusión la concluyó sin ningún otro evento adverso. El tiempo de infusión de Rituximab en los ciclos posteriores fueron de 4 horas.

Tabla 2: Toxicidad según Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos (CTCAE Versión 4)			
No. Paciente	Hematologic	Alérgicos	Transaminasemia
1	-	G	-
2	-	1	-
3	-	-	-
4	Trombocitopenia G1 en 4to ciclo	-	-
5	-	-	-
6	Neutropenia G3 en 5to ciclo	-	-
7	-	-	G
8	-	G	1
9	-	1	G
10	Neutropenia G2 , trombocitopenia G1	-	1
11	-	G	-
12	-	G	-
13	-	1	-
14	Neutropenia G1, Leucopenia G1, Anemia G1	-	-

RESPUESTAS

De los pacientes sin quimioterapia previa todos tuvieron respuesta parcial clínica y radiológica con una reducción del tamaño tumoral de un rango del 27% al 75%. En cuanto a nuestra paciente obtuvo una respuesta parcial de aproximadamente un 80%. De los pacientes previamente tratados 1 paciente tuvo progresión de la enfermedad posterior a 4 ciclos; los 3 restantes presentaron respuesta parcial con reducción del tamaño tumoral del 20% al 50%; no se observaron respuestas completas. Con nuestra paciente en estudio (Paciente no. 14) la respuesta obtenida fue posterior al 4to ciclo de tratamiento, falta concluir en el tipo de respuesta al término del tratamiento programado de 6 a 8 ciclos previa valoración por imagen. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Respuestas obtenidas.		
No. paciente	Respuestas según criterios de Recist*	% Respuesta obtenidas por estudio de imagen
1	Parcial	75%
2	Parcial	70%
3	Parcial	27%
4	Parcial	40%
5	Parcial	Ni valorable
6	Progresión	4 ciclos
7	Parcial	20%
8	Parcial	50%
9	Parcial	70%
10	Parcial	50%
11	Parcial	50%
12	Parcial	No valorable
13	Parcial	No valorable
14	Parcial	80%
* Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos, versión 1.1.		

En cuanto a niveles séricos de deshidrogenasa láctica, 7 pacientes tenían elevación de ésta previo al inicio de tratamiento; nuestra paciente también tenía elevación de DHL que normalizó desde el 1er ciclo de tratamiento.

Reporte de caso de la paciente No. 14 que recibió el esquema bajo protocolo: CHOP-HR (Rituximab a dosis altas mas ciclofosfamida, epirrubicina, vincristina y prednisona en pacientes con diagnostico de linfoma no hodgkin cd 20+, grado intermedio y agresivo).

Paciente mujer de 52 años, enfermera con tabaquismo positivo por más de 20 años: 3 cigarrillos al día y alcoholismo positivo ocasional que inició con dolor abdominal epigástrico quemante de la escala visual análoga (EVA) 3/10 en hemicinturón en marzo de 2011 autotratándose sin mejoría. A los 7 días con pérdida de peso de 3 kg, sudoraciones nocturnas y aumento en la intensidad del dolor hasta 10/10 de EVA a pesar de analgésicos intravenosos. Acude a servicio médico donde realizan endoscopia de tubo digestivo alto encontrando imagen de empedrado antral y una imagen elevada cerca del píloro, toman biopsias y con un reporte patológico de gastritis crónica, folicular, activa, asociada a infección por helicobacter pylori positivo y metaplasia intestinal completa. Inició tratamiento específico de dicha infección sin mejoría. Realizan ultrasonido abdominal con reporte normal. Realizan tomografía abdominopélvica (TC AP) con fecha 6 de abril de 2011 (Ver figuras: 1a y b) con evidencia de tumoración pancreática a nivel de su cuerpo de 4.5 x 3.9 x 5.6cm y datos de actividad tumoral ganglionar (presencia de crecimientos ganglionares intercavaoártico, prevasculares y periportales). Sometida a laparotomía exploradora el 8 de abril de 2011 y encontrando tumor retroperitoneal de 10 x 10 cm que desplaza la curvatura menor del estómago pero no lo infiltra, dependiente del cuerpo y cola de páncreas, infiltra vena cava, tronco celíaco fijo a retroperitoneo, con múltiples ganglios en mesenterio de 1 cm móviles. Realizan 3 biopsias de tumor retroperitoneal, se envía a estudios definitivo con reporte histopatológico de: Biopsia de ganglio mesentérico con Linfoma difuso de Células B CD 20 positivo en toda la población neoplásica, CD 45 (+) y CD 3 (-). Biopsia de nódulo pancreático: tejido linfoide y estructuras de aspecto epitelial con datos de autólisis. Por estudios de extensión con Aspirado de médula ósea y Tele de tórax sin datos actividad tumoral se concluye con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin Difuso de células B CD 20 (+) etapa clínica de Ann Arbor IIBE con IPI (Índice pronóstico Internacional) de riesgo intermedio bajo. La paciente además es portadora de Hipertensión controlada y dislipidemia en tratamiento, solo refiere ser alérgica al cloranfenicol. Se decide hospitalizar de manera inmediata para inicio de quimioterapia y colocación de catéter reservorio. por lo que se hospitaliza a cargo de Oncología Médica

A su ingreso a la exploración física paciente con ECOG 2 (Por dolor intenso) con peso de 57kg, talla: 150cm y superficie corporal de 1.5m². Consciente, con fascies de dolor, orientada, adecuada hidratación de mucosas. Cardiopulmonar: Ruidos cardiacos de buen tono e intensidad con campos pulmonares bien ventilados sin fenómenos agregados con abdomen presencia de cicatriz media infraumbilical, con peristalsis presente, doloroso intenso a la palpación superficial, no visceromegalias, extremidades normales. No detectamos adenomegalias palpables.

Laboratorios de 24 Marzo de 2011: Hemoglobina 15.5 g/dL, Leucocitos 6420 miles /mm³, Neutrófilos 3230 miles/mm³, Plaquetas 242mil miles/mm³, Hemotipo A positivo. Creatinina 0.89 mg/dL, Glucosa 109 mg/dL, Bilirrubina Total 0.67 mg/dL, Fosfatasa Alcalina 75 U/L, Acido úrico 4.9 mg/dL, TGO 28 U/L, TGP 27 U/L, Albúminas 4.6 g/dL. Deshidrogenasa láctica: 260 U/L (120-224 U/L).

Paciente que cumplió con criterios de ingreso para protocolo de CHOP-HR explicándole los objetivos del tratamiento y aceptando y firmando su hoja de consentimiento informado. Inició el 1er ciclo de tratamiento el 21 de abril del 2011.

El esquema de tratamiento consistió en: En el día (D)1 del ciclo se indicó premedicación con Difenhidramina 25 IV (Intravenoso Rituximab D1 1000mg/m² DT 1500mg diluido en 1000cc de solución fisiológica 0.9% pasando los primeros 50ml en 1 hora, los siguientes 50ml en 30 minutos y el restante se indicó para 4 horas pero por dolor agudo intenso 10/10 de EVA a pesar de infusión analgésica se decidió disminuir la velocidad de la infusión terminando en 7 horas. En el día 2 del ciclo se indicó la premedicación con Palonosetrón 0.25mg D1 dosis única

y Aprepitán de D1 a 3, Dexametasona 16mg D1 más quimioterapia a las siguientes dosis: Ciclofosfamida a dosis total(DT) de 1125mg (750mg/m2/cada 21 días), Epirrubicina DT 110mg (75mg/m2/cada 21 días) , Vincristina DT 2mg (1.4mg/m2/cada 21 días) , Prednisona 100mg D2-5 de cada ciclo de quimioetrapia.

Por disminución del dolor epigástrico a EVA 4/10 con analgésicos opioides orales y de rescate, sin complicaciones posterior a la aplicación del 1er ciclo de tratamiento se decide su alta de hospitalización con cita a los 21 días para valorar siguiente ciclo de tratamiento oncológico.

En la valoración para el 2do ciclo de tratamiento : La pacientes a la exploración física: Signos vitales normales. ECOG 1 con mejoría del dolor de aproximadamente un 70%, EVA 3/10 que cedía solo a analgésicos orales sin rescates. Con Peso de 55kg. Alopecia parcial, consciente, orientada, adecuada hidratación de mucosas. Área cardiopulmonar: Ruidos cardíacos de buen tono e intensidad con campos pulmonares sin integrar síndrome pleuropulmonar, abdomen presencia de cicatriz media infraumbilical, peristalsis presente sin dolor a la palpación ni visceromegalias, extremidades normales. Resto normal. Sus laboratorios del 10 de Mayo de 2011: Hemoglobina 12.1 g/dL, Leucocitos 3220 miles /mm³, Neutrófilos 1200 miles/mm³, Plaquetas 397 mil. DHL 224 U/L (120-224 U/L). Enzimas hepáticas y química sanguínea normal. Las toxicidades presentadas fueron: Alopecia grado 2. Neutropenia grado 1. Leucopenia grado 1. Se difirió el 2do ciclo de quimioterapia por neutropenia grado 1 por 4 días y se citó con biometría urgente en la cual se observa recuperación de la neutropenia y se indicó el 2do ciclo de tratamiento, en esta ocasión fue ambulatoria y la infusión de Rituximab se aplicó en 4 horas y en el mismo día posterior a dicha infusión se aplicó la quimioterapia a las dosis ya mencionadas. Se indicó apoyo con factor estimulante de colonias por 5 dosis (300 microgramos subcutáneo cada 24horas) del día 4 al 9. El ciclo 3 y 4 de quimioterapia fueron aplicados el 3 de junio y 26 de junio del 2011 respectivamente. En dichas citas la paciente se reportó asintomática sin uso de analgésicos, ECOG de 1, incorporada a su trabajo y con exploración física sin datos de actividad tumoral palpable: No adenomegalias, ni visceromegalias. Se aplicó cada ciclo sin diferimiento cada 21 días y sin complicaciones.

El perfil de toxicidad fue el siguiente: Alopecia grado 2 del ciclo 2 en adelante, Anemia grado 1 en el ciclo 3 y 4. El resto de laboratorios normales. Se solicitó posterior al ciclo 4, una TC AP con fecha 4 de julio de 2011 donde reportan respuesta completa a nivel de conglomerado paravertebral izquierdo ,un remanente de la actividad previa pancreática de 27x24mm considerando una respuesta global hasta este ciclo de un 70 a 80% (**Ver imágenes 2a y b**).

Actualmente la paciente continua asintomática, con ECOG de 1, sin adenomegalias palpables y laborando.

IMÁGENES:

Lado izquierdo: 1a y b pretratamiento. Lado derecho: 2a y b postratamiento.

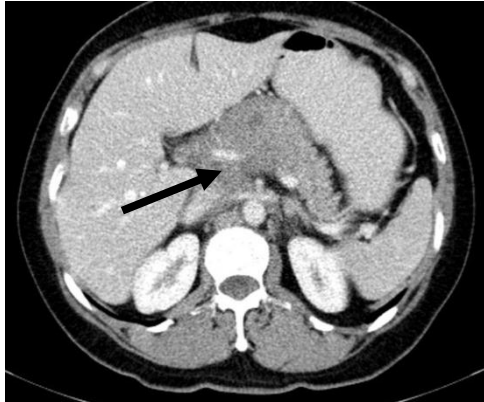


Fig. 1a: TC AP pretratamiento con actividad a nivel pancreático (Flecha negra).



Fig. 2a: TC AP posterior al 4to ciclo de quimioterapia con CHOP-HR, donde se observa incluso a cortes más bajos aún con enfermedad residual pero con importante disminución de la actividad tumoral. (Flecha Negra)



Fig. 1b Flecha negra indicando la actividad tumoral ganglionar paravertebral izquierda, pretratamiento.



Fig. 2b. La Flecha negra señala el sitio previo de actividad ganglionar tumoral, con respuesta completa a dicho nivel.

DISCUSION

Ya se ha demostrado por estudios previos en neoplasias solamente hematológicas que utilizar Rituximab a dosis mayores de 375 mg/m² ofrece buenos resultados clínicos (4,11). En cuanto a su uso combinado a dosis de 375mg/m² con quimioterapia citotóxica se ha demostrado que su adición en el tratamiento en linfomas que expresan CD 20 positivo, ha impactado en sobrevida global y sobrevida libre de progresión (3,5,6,7,8,9,10). Es poco lo que se sabe sobre la aplicación de este anticuerpo monoclonal a dosis mayores de 375m/m² en neoplasias hematológicas pero en lo que respecta a su aplicación a dosis altas (1000mg/m²) en Linfomas No Hodgkin CD 20 positivos no conocemos ni el perfil de seguridad y tampoco si tendrá algún impacto a nivel de la respuesta. Basados en este hecho decidimos investigar en este campo en este Centro médico y con un estudio inicial de seguridad donde se incluyeron 13 pacientes vírgenes ó no a quimioterapia; analizados en este protocolo se pudo concluir que el haber recibido al menos una línea de quimioterapia, es un factor que se considera modifica completamente el índice de respuestas observadas, ya que es conocido ampliamente que las mejores respuestas observadas son en pacientes sin tratamiento previo; fue por esto que fue necesario iniciar otra fase en este campo de investigación para evaluar esta dosis de 1000 mg/m² de Rituximab combinado con quimioterapia citotóxica pero ahora en pacientes con diagnóstico reciente y como tratamiento de 1era línea, con un objetivo era demostrar la seguridad y secundariamente obtener un valor de respuestas globales más confiable.

Con este protocolo solo ingresamos a un paciente que cumplió con los criterios de inclusión y que por situaciones administrativas, el medicamento no fue posible administrarlo pese a tener la oportunidad de ampliar nuestra población de estudio, persistió el desabasto del anticuerpo monoclonal en cuestión y no fue posible retomar el ingreso de pacientes a este protocolo. Pese a ello vivimos la agradable experiencia en un paciente de observar una respuesta clínica del 100% durante el efecto del segundo ciclo del tratamiento y respuesta global de un 80% aproximadamente por estudios de imagen y sin exponer a mayor toxicidad que los esquemas aprobados actualmente para los linfomas no Hodgkin de riesgo intermedio ó agresivos y alentados de continuar en esta línea de investigación ya que buscaremos después de lograr continuar ingresando pacientes en este protocolo y demostrar de manera estadística la seguridad y eficacia, continuar y demostrar el impacto que en sobrevida global podemos lograr con el esquema de tratamiento propuesto.

Sabemos de la limitación real de este estudio; un solo reporte de caso; sabemos del nivel de evidencia pobre de este estudio y cuyo resultado deberá ser usado con reserva, pero con la respuesta obtenida sin aumentar la toxicidad, invita a ingresar a un mayor número de pacientes en esta línea de investigación y la cual será continuada en nuestro servicio de Oncología Médica.

CONCLUSIONES:

La quimioterapia citotóxica estándar (esquema CHOP) con Rituximab a dosis altas (1000mg/m²) puede ser tolerado por el paciente adecuadamente seleccionado y produce una remisión completa de los síntomas, además de permitir la integración social, familiar y laboral de manera precoz.

El manejo ofrecido a los pacientes con Linfoma No Hodgkin en el Servicio de Oncología Médica en este CMN 20 de Noviembre es eficiente y seguro.

ANEXO 1

Clasificación del estado funcional de acuerdo al ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

0 - Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.

1 - Limitación para actividades que requieren grandes esfuerzos físicos. Puede hacer trabajos sedentarios.

2 - Se vale por sí mismo pero es incapaz de realizar cualquier actividad. Puede deambular más del 50% del tiempo.

3 - No se vale por sí mismo. Encamado ó en sillón más del 50% del tiempo.

4 - Inválido. Encamado ó en sillón todo el tiempo

Clasificación de Ann Arbor

Este sistema de clasificación Ann Arbor es el método de etapificación actual tanto para pacientes con Linfoma No Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin. En este sistema, los estadios pueden subclasificarse en categorías A y B; B para aquellos con síntomas generalizados bien definidos y A para aquellos que no presentan síntomas. La designación B se da a pacientes con cualquiera de los síntomas siguientes:

- Pérdida de peso de >10% del peso corporal en los seis meses anteriores al diagnóstico.
- Fiebre mayor 38 °C de predominio vespertino.
- Sudación nocturna.

Estadio I

Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE, por sus siglas en inglés).

Estadio II

Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE, por sus siglas en inglés). [*Nota: el número de regiones de ganglios linfáticos complicadas se puede indicar con un subíndice (por ejemplo, II₃).*]

Estadio III

Compromiso de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma que también puede ir acompañada de la complicación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE, por sus siglas en inglés), del compromiso del bazo (IIIS, por sus siglas en inglés), o de ambos, (IIIS+E, por sus siglas en inglés).

Estadio IV

Compromiso diseminado (multifocal) de uno o más sitios extralinfáticos con compromiso de ganglio linfático relacionado o sin ello, o con compromiso de un órgano extralinfático aislado con compromiso ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. El estadio IV se refiere a la enfermedad que está difusamente diseminada por todo un sitio extraganglionar, como el hígado. Si hay prueba patológica documentada de la complicación de uno o más sitios extralinfáticos, se indica el símbolo del sitio complicado, seguido por un signo de más (+).

ANEXO 2

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Oncología Médica

México D.F. a _____ de _____ del año _____.

Carta de consentimiento informado del estudio titulado:

TRATAMIENTO CON RITUXIMAB A DOSIS ALTAS MAS CICLOFOSFAMIDA, EPIRRUBICINA, VINCRISTINA Y PREDNISONA (CHOP-HR) EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CD 20+, GRADO INTERMEDIO Y AGRESIVO.

Estimado Sr.(a). _____ usted está siendo invitado(a) a participar en un proyecto de investigación clínica en personas con Linfoma no Hodgkin CD 20+, esta carta fue escrita para informarle en que consiste el estudio, sus objetivos, efectos secundarios y posibles beneficios para que usted pueda tomar una decisión de forma objetiva y voluntaria.

El tratamiento que reciben los pacientes con diagnostico de Linfoma no Hodgkin es con quimioterapia con la intención de erradicar por completo la enfermedad, y esto se logra hasta en el 60-70% de los pacientes; al ser CD20+ es posible agregar un medicamento biológico llamado Rituximab y que actúa directamente en las células que tienen esta marca, con esto se logra incrementar la posibilidad de curación; es un medicamento con mínimos efectos adversos entre los que se encuentran reacciones alérgicas presentadas al momento de la administración intravenosa; sin embargo, estas reacciones alérgicas han disminuido en un gran porcentaje gracias a la utilización de antihistamínicos y esteroides, en menos del 5% de los pacientes se puede presentar fiebre, escalofríos y con mucho menor frecuencia (1%) disminución de células de defensa (neutrófilos); este medicamento se administra a una dosis ya establecida; en este hospital se realizo un proyecto donde se incremento la dosis de este medicamento biológico observándose buena tolerancia, para determinar si a dosis más elevadas se incrementan los beneficios.

Este proyecto consiste en administrar Rituximab a dosis altas en conjunto con el tratamiento estándar que es con quimioterapia de los efectos adversos conocidos de esta se encuentran la disminución de las células de las defensas (neutrófilos), plaquetas que son las células que ayudan a la coagulación, náusea y vómito, diarrea, calambres, cansancio, inflamación de la cavidad oral pigmentación o irritación de las venas, dolor de cabeza, inflamación del hígado y caída de cabello; en muy raras ocasiones puede producir o provocar afecciones de la salud serias o graves que ponen en riesgo la vida.

En términos generales los eventos de toxicidad descritos anteriormente aplican incluso para los tratamiento clásicos o habituales de quimioterapia, con excepción de la caída de cabello que se

presenta en todos los pacientes, los eventos adversos serios o graves son extraordinariamente raros pero usted debe estar informado de los mismos; es esperable que con el esquema en estudio la toxicidad de la quimioterapia sea similar a los pacientes que reciben la quimioterapia habitual pero con un incremento en las posibilidades o riesgo de eventos o la intensidad de los mismos.

Usted ha sido seleccionado para el estudio porque cumple con los criterios de ingreso y cuenta con un adecuado estado de salud y funcional. Durante el estudio se mantendrá en estrecha vigilancia, se realizarán las maniobras, ajustes y cuidados generales necesarios para evitar riesgos o en su defecto corregir cualquier problema que se presente.

La administración del tratamiento se realiza cada tres semanas para la primera aplicación es necesario hospitalización en este hospital (Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE) en el servicio de Oncología Médica durante 25 horas para mantener una vigilancia estrecha, sobre todo por la posibilidad de reacciones alérgicas, posteriormente se realiza en el área de administración de quimioterapia en la consulta externa.

En caso de presentarse alguna reacción adversa o duda puede acudir a este hospital las 24 horas del día de lunes a viernes en la consulta externa de Oncología Médica y en caso de turno vespertino, nocturno o fines de semana en el tercer piso, 4ta sección del área de hospitalización o al teléfono 52 00 50 03 extensión 14268.

Si usted desea participar en el estudio deberá ser de forma consciente y voluntaria, debe estar enterado que no realizará gasto alguno, que no recibirá recompensa económica por ingresar. Por otro lado si acepta ingresar al estudio de igual forma puede retirar su autorización y abandonar el estudio cuando usted así lo decida. En caso de aceptar ingresar al estudio y posteriormente abandonarlo o no aceptar ingresar al proyecto, la atención médica por parte del personal de la institución no se verá afectada por lo que puede expresar de forma abierta su rechazo.

Las normas propias de la institución y del país obligan a que usted firme de forma voluntaria este consentimiento, en caso de aceptar ingresar al proyecto debe firmar esta hoja junto con dos testigos para así cumplir con las regulaciones existentes.

Paciente

Yo _____ en pleno uso de mis facultades y de forma voluntaria acepto que he sido invitado a participar en el proyecto titulado **“TRATAMIENTO CON RITUXIMAB A DOSIS ALTAS MAS CICLOFOSFAMIDA, EPIRUBICINA, VINCRISTINA Y PREDNISONA (CHOP-HR) EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CD 20+, GRADO INTERMEDIO Y AGRESIVO”** informando a la institución y mi médico tratante el

Dr.(a) _____ que _____ ingresar al estudio.

Firma de consentimiento del paciente

Acepto / No acepto

Firma, lugar y fecha

Teléfono de contacto _____

Testigo 1

Nombre, parentesco , firma y fecha

Teléfono de contacto _____

Testigo 2

Nombre, parentesco , firma y fecha

Teléfono de contacto _____

Médico investigador

Nombre, fecha y firma del Médico tratante o investigador

Investigadores principales: Dr Fernando Aldaco Sarvide, Médico Adscrito/Dra Pérla Pérez Pérez, Médico Adscrito/Dra. García Orozco Nathaly , Médico Residente de Segundo Año de Oncología Médica.

Centro Médico Nacional 20 Noviembre ISSSTE

Servicio de Oncología Médica

Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, DF, CP 03229 . Edificio Consulta Externa, Primer piso, Consultorio 103. Teléfono 52005003 Ext. 14435.

ANEXO 3

REGISTRO BASAL

Nombre _____ Edad _____

No. Paciente _____

Teléfono _____ Clave _____

Fecha nacimiento _____ Sexo _____

Peso _____ Talla _____ SC _____

Fecha Ingreso al proyecto _____

Diagnóstico: _____

Fecha de diagnóstico _____ Etapa _____

Antecedentes de importancia
Antecedentes oncológicos

Laboratorio basal (Fecha: / /)

Hb	Glucosa	AST	BT
Leucos	Urea	ALT	BI
Plaquetas	Creatinina	DHL	BD
FA	Acido úrico	Calcio	

Estudios básicos

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

ECOG _____

Exploración física (datos de importancia)

1.
2.
3.
4.
5.

Comentarios

Nombre, firma y fecha

ANEXO 4

VISITA CICLO

1	2	3	4	5	6	OTROS CICLOS
---	---	---	---	---	---	--------------

Número de pacientes	
Clave paciente	
Fecha (día-mes-año)	

Laboratorios (Fecha: / /)

Hb	Leucos	Plaquetas
Glucosa	Urea	Creatinina
BT	BD	BI
FA	DHL	ALT
AST	Calcio	Acido úrico

Peso _____ Talla _____ SC _____

TA _____ FC _____ FR _____ Temp _____

Semana	Fecha (d-m-a)	Dosis Total

Eventos adversos presentados al ciclo previo

Exploración física

ANEXO 5

FIN DE TRATAMIENTO

Número de pacientes	
Clave paciente	
Fecha (día-mes-año)	

Toxicidad presentada

Exploración física

Estudios de control

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

Valoración final de la respuesta

Respuesta completa	
Respuesta parcial	
Enfermedad estable	
Progresión	
No evaluable	

Número de ciclos aplicados 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___

Nombre, fecha y firma

ANEXO 6
SEGUIMIENTO

Nombre	
Registro	
Fecha	

Estado actual		Fecha
Progresión		
Recaída		
Sin cambios		
Muerte		

En caso de recaída, sitio: _____

Intervalo libre de enfermedad:* _____

Sobrevida global:** _____

*Desde fin de Quimioterapia y en pacientes sin recaída

**Desde fecha de ingreso a protocolo

Tratamiento oncológico actual: _____

Nombre y firma del investigador

Bibliografía:

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.DGE, SSA.
2. Epidemiology of Hodgkin's and non Hodgkin's Lymphomas/Biological Therapy of Non.Hodgkin's Lymphomas. Canellos G, Lister A, Young B. The Lymphomas. 2 edition. Edition. Elsevier 2006 Pp127-138/249-278.
3. Mc Laughlin et al Clinical Status and optimal use of Rituximab for B-cell-Lymphomas. Oncology. 1999 Vol 20:1323-36.
4. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al. Rituximab using a thrice dosing schedule in B-cell chornic lymphocytuc leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and aceceptable toxicity. J Clin Oncol 2001;19:2153-2164.
5. Cheung M, Haynes A, et al. Rituximab in lymphomas: A systemic review and consensus practice guideline from cancer care Ontario. Cancer Treatment reviews 2007;33:161-176.
6. Czuczman M, Weaver R, et al Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade of follicular Non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9 year follow-up. J Clin Oncol 2004;23:4711-4716.
7. Collins-Burow B, Santos E. Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7(3), 257-273.
8. Solal-Céligny P. Safety of Rituximab maintenance therapy in folicullar lymphoma. Leukemia Research 2006;30: S16-S21.
9. Marcus R, Hagenbeek A. Uso terapéutico de rituximab en linfomas no Hodgkin. Eur J Hematology 2007;78 (Suppl.67):5-14.
10. Kimby E. Tolerability and safety of Rituximab. Cancer Treatments Reviews 2005;31;456-473.
11. O'Brien S, Kantarjian H. Rituximab dose-escalation trial in chronic Lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19:2165-2170.