

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIA  
UMAE ESPECIALIDADES "DR ANTONIO FEAGA MOURET"  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

RESPUESTAS OBTENIDAS CON BEACOPP MODIFICADO VERSUS MINE COMO  
SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN  
REFRACTARIO O EN RECAÍDA A ESQUEMA EVDB.

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

Rosa Silva Ruacho

ASESOR Dra Flor del Carmen Pérez Retiguín

México, Distrito Federal, 2013



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.

Dr Jesús Arenas Osuna

División de Educación en Salud

Dr Jorge Vela Ojeda

Titular del Curso Universitario

Dra Rosa Silva Ruacho

Médico Residente, 4° año Hematología

No. Registro Final 2012-3501-24

## **ÍNDICE:**

Página:

4	RESUMEN
6	INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS
11	MATERIAL Y MÉTODOS
14	RESULTADOS
21	DISCUSIÓN
23	CONCLUSIONES
24	BIBLIOGRAFÍA
26	ANEXOS

## **RESUMEN**

Pérez- Retiguín F, Silva-Ruacho R, Vela-Ojeda J. Respuestas obtenidas con BEACOPP modificado Versus MINE como segunda línea de tratamiento en pacientes con Linfoma de Hodgkin refractario o en recaída a esquema EVBD.

### **Objetivos:**

Evaluar la tasa de respuesta completa, de los pacientes con Linfoma de Hodgkin refractarios o en recaída tratados con MINE Versus BEACOPP MODIFICADO como segunda línea de tratamiento después de EVBD. Secundariamente se evaluarán toxicidad hematológica y no hematológica.

### **Pacientes, material y método:**

Es un estudio experimental, ambispectivo, no aleatorizado donde se incluyeron 19 pacientes de la consulta externa de clínica de linfomas del periodo comprendido entre el 1 marzo 2010 al 31 de mayo de 2012 en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de la U.M.A.E. "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza. Se otorgaron los esquemas de BEACOPP modificado (se sustituyó procarbazona por dacarbazina) y MINE a todos a aquellos pacientes mayores de 16 años que presentaron falla o recaída después del esquema EVBD. Análisis estadístico: Estadística descriptiva

### **Resultados:**

Las RG para el grupo de BEACOPP modificado resultó del 100% con una RC de 85.7% y RP de 14.2%. En el grupo de MINE la RG fue de 70% con una RC de 70% y F de 30%. La toxicidad hematológica más frecuente en BEACOPP modificado fue grado 3 con 77.7%, en MINE fue grado 4 con 50%.

### **Conclusiones:**

Las diferencias entre las respuestas obtenidas en ambos grupos, el grado de toxicidad hematológica y la toxicidad no hematológica evaluadas no son estadísticamente significativas. Cualquiera de los esquemas pueden utilizarse como segunda línea de tratamiento.

***Palabras clave: Tratamiento Linfoma Hodgkin. Linfoma Hodgkin refractario. Trasplante autólogo.***

Pérez- Retiguin F, Silva-Ruacho R, Vela-Ojeda J. Responses obtained with modified BEACOPP Versus MINE as second line treatment in patients with refractory or relapse Hodgkin Lymphoma after EVBD scheme.

**Purpose:**

To evaluate the complete response rate of patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma treated with modified BEACOPP Versus MINE as second line treatment after EVDB scheme. Secondarily to evaluate hematologic and nonhematologic toxicity.

**Materials and Methods:**

Experimental, ambispective, nonrandomized assay which included 19 patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma after EVBD scheme. The patient source was the Hematology department at Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret”, in Centro Médico Nacional “La Raza” in period between March 1, 2010 to May 31, 2012. Schemes were given modified BEACOPP (procarbazine replaced by dacarbazine) and MINE all those patients over age 16 who had failed or relapsed after EVBD scheme

**Results:**

The OR to the modified BEACOPP group was 100% with a CR of 85.7% and PR of 14.2%. In the group of MINE OR was 70% with a CR of 70% and F 30%. The most common hematologic toxicity was grade 3 modified BEACOPP of 77.7% and grade 4 MINE was at 50%.

**Conclusions:**

The differences between the responses obtained in both groups were not statistically significant, nor the degree of hematologic toxicity and nonhematologic toxicity variables evaluated. Any of the schemes can be used as second treatment.

***Keywords: Hodgkin Lymphoma Treatment. Refractory Hodgkin Lymphoma. Autologous transplantation.***

## ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia que se caracteriza por un componente heterogéneo constituido en su mayor parte por células reactivas y una menor cantidad de células neoplásicas (células de Hodgkin y Células de Reed-Sternberg). Esta neoplasia se conoce también como Enfermedad de Hodgkin. Representa el 1% de todas las neoplasias y el 11.5 % de todos los linfomas. En el 2007 se documentaron 8190 casos de linfoma de Hodgkin de 63,190 casos de linfoma (1).

La amplia variación geográfica en la incidencia del linfoma, soporta el hecho de que esta enfermedad es causada por agentes ambientales y probablemente infecciosos. La incidencia es de 3.5 a 5 casos por 100,000 habitantes por año. La distribución de la enfermedad sigue una curva bimodal, siendo afectados con mayor frecuencia adultos jóvenes entre 15 y 35 años de edad y la población mayor de 54 años (2).

La clasificación actual del Linfoma de Hodgkin elimina el término enfermedad de Hodgkin y considera 2 variedades: clásica y atípica. La clásica a su vez contempla las variedades esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y de predominio linfocítico nodular y considera la variedad rico en linfocitos como una variedad atípica (3,4). Clínicamente se caracteriza por infiltración a nivel de los ganglios linfáticos con distribución centripeta y con cierta frecuencia infiltra a nivel de sitios extraganglionares como bazo, médula ósea, hígado y pulmones (5).

Históricamente el curso clínico del linfoma de Hodgkin clásico ha sido asociado a las variables clínicas como enfermedad voluminosa, edad del paciente, sitios nodales afectados y velocidad de sedimentación eritrocitaria o por el riesgo de Hasenclever que incluye siete variables clínicas que son albúmina sérica menor de 4g/dL, Hb <10.5g/dL, sexo masculino, edad > 45 años, EC IV, leucocitosis  $\geq 15,000/\text{mm}^3$  y cuenta de linfocitos absolutos menor a 600/mm<sup>3</sup> ó menos de 8% del total de los leucocitos en base a lo cual se establecieron en un estudio en el cual participaron 5141 pacientes tratados en 25 centros entre 1983 y 1992, las tasas de Sobrevida Libre de Progresión (SLP) de 84%, 77%, 67%, 60%, 51% y 42% para pacientes con 0,1,2,3,4, ó 5 factores de riesgo (5).

De acuerdo a las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) el linfoma de Hodgkin clásico se clasifica de acuerdo al estadio clínico (EC) y los factores pronósticos asociados como:

- a) Enfermedad temprana de pronóstico favorable para los EC IA y IIA
- b) Enfermedad temprana de pronóstico desfavorable para EC I y II asociados a enfermedad voluminosa y EC I-II no asociado a enfermedad voluminosa con otros factores desfavorables que incluyen la presencia de síntomas B, VSG >50 y más de 3 sitios nodales infiltrados.
- c) EC III-IV

De acuerdo con esta clasificación, el índice pronóstico y factores de mal pronóstico asociados, es la conducta terapéutica a seguir, considerándose como esquemas de primera línea AVBD, Stanford V y BEACOPP asociados o no a consolidación con radioterapia, de acuerdo a la etapa en la cual se encuentre el paciente. (12)

El tratamiento del linfoma de Hodgkin en estadio limitado ha tenido una mejoría significativa con el uso de la quimioterapia en modalidad combinada. Uno de los esquemas utilizados actualmente como primera línea es el AVBD, una combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. Este régimen de quimioterapia fue utilizado desde el año 1970 como tratamiento para enfermedad avanzada y posteriormente llegó a ser el tratamiento estándar (6). Con este esquema las tasas de Remisión Completa (RC) van del 80% a 90%, el resto presenta falla al tratamiento o progresión de la enfermedad (5,6,7). De los pacientes con enfermedad avanzada que logran RC, el 20% al 30% presentan recaída de la enfermedad (8).

Más recientemente el grupo alemán: “German Hodgkin Lymphoma Study Group” (GHSG), desarrolló otro régimen intensificado como primera línea de tratamiento que consiste en una combinación de bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona en dosis estándar y dosis escaladas (BEACOPP)(8). Este régimen se comparó con el esquema COPP-AVBD y se observó una mejor respuesta con un



incremento en la Sobrevida Global (SG) del 11 % a 10 años, permitiendo considerar el esquema de BEACOPP como el nuevo régimen de quimioterapia estándar para el tratamiento de LH con enfermedad avanzada o de riesgo alto (9,10). Otros esquemas utilizados son el STANFORD V y el mismo AVBD en este tipo de pacientes con respuestas similares. La Radioterapia es utilizada con fines de consolidación al término del esquema del tratamiento, mejorando las tasas de SLE y SG. Sin embargo como terapia de salvamento en pacientes con recaída, el control a largo plazo de la enfermedad se logra solo de un 23 a 44%. La presencia de síntomas B, una recaída temprana en un tiempo menor a 12 meses, enfermedad extranodal o un ECOG pobre son factores predictivos de una pobre respuesta a la radioterapia.

Un problema frecuente que se presenta en los pacientes con LH es la elección en la quimioterapia para tratamiento de la recaída ya que no existe un esquema estandarizado como segunda línea de tratamiento y existen pocos estudios comparativos al respecto. La mayoría de los pacientes con LH en recaída o refractario deben recibir terapia de salvamento agresiva seguida de consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras ya que generalmente se trata de pacientes jóvenes, con pocas comorbilidades y con altas posibilidades de recaída con solo tratamiento a base de quimioterapia. Se considera que en general las tasas de remisión completa con los esquemas de quimioterapia de salvamento en pacientes con Linfoma de Hodgkin van del 30% al 40%.

Los esquemas que se han utilizado como segunda línea de tratamiento incluyen al esquema MINE que consiste en la combinación de mitoguazone, ifosfamida, vinorelvine y etopósido. Ferme C et al., en 1995 llevaron a cabo un estudio en 100 pacientes con linfoma de Hodgkin que tuvieron falla a la inducción (FI), Respuesta Parcial (RP) o recaída. Estos pacientes recibieron 2 a 3 ciclos del esquema MINE y posteriormente consolidación con dosis altas de quimioterapia como acondicionamiento, a basa de carmustine, etopósido, citarabina y melfalán seguido de rescate con trasplante autólogo de células tallo periféricas. La mediana de seguimiento fue de 50 meses obteniéndose una SLE del 30%, 72% y 76% para los pacientes con FI, RP y Recaída respectivamente, 71% para los pacientes que recibieron consolidación con trasplante y 32% para aquellos que no se trasplantaron, con una tasa de

RC <30% para los pacientes que no recibieron consolidación con dosis altas de quimioterapia seguidas de rescate con trasplante autólogo (13).

Fernández de Larrea y Cols. realizaron un estudio retrospectivo en el cual analizaron la eficacia y toxicidad del esquema MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrone y etopósido) alternado con el esquema ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino) en 61 pacientes con LH refractario o en recaída después de tratamiento basado en AVBD y encontraron tasas de RC del 41% y el 38% con RP, el 7% con enfermedad estable y 13% con progresión de la enfermedad, para una respuesta global del 79%. El 95% de los pacientes tuvieron una adecuada movilización y fueron consolidados con trasplante autólogo 59 pacientes, con una tasa de RG 84% (48 pacientes en RC y 3 en RP), con una SG y SLE a 5 años de 68% y 55% respectivamente (14, 15).

Existen diversos esquemas de salvamento pero no hay un tratamiento estandarizado como segunda línea de tratamiento. El esquema BEACOPP es un esquema que ha mostrado lograr tasas de RC del 85 a 91% y en dosis escaladas del 88% al 94% como terapia de primera línea (9, 17). Actualmente es uno de los esquemas recomendados como primera línea en pacientes con enfermedad avanzada y/o de riesgo desfavorable y como segunda línea de tratamiento en pacientes con falla a la inducción, en recaída ó refractarios a AVBD de acuerdo al grupo europeo (18). En un estudio retrospectivo realizado por Cavalieri y Cols se compararon pacientes con LH refractario o en recaída a quimioterapia de primera línea Vs pacientes en recaída posterior a trasplante autólogo, en el grupo de pacientes refractarios o en recaída posterior a quimioterapia de primera línea 90% alcanzaron respuesta completa y 10% remisión parcial. Mientras que en el grupo de recaída posterior a trasplante autólogo se obtuvo una tasa de respuesta completa de 62%. En ambos grupos todos los pacientes experimentaron toxicidad hematológica grado 3 o 4 (19).

En este estudio se pretende comparar el esquema de MINE que es el utilizado en nuestro centro contra el esquema BEACOPP como segunda línea de tratamiento en los pacientes con linfoma de Hodgkin refractarios ó en recaída para comparar las tasas de respuesta obtenidas con ambos tratamientos.

Se realizará algunas modificaciones al esquema BEACOPP reemplazando procarbazina por dacarbazina ya que en nuestro centro y en el país no se dispone de procarbazina y por otro lado como antracíclico se dará epirrubicina.

La mayoría de los pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) son curados con la primera línea de tratamiento, sin embargo aproximadamente el 15% al 20% de los pacientes con EC I-II del LH y el 35% al 40% de los pacientes con EC III-IV del LH asociados a factores de riesgo, recaen después de la quimioterapia de primera línea. La experiencia clínica que se tiene con estos pacientes indica que el tratamiento de segunda línea debe iniciarse lo antes posible y debe ser seguido de consolidación con dosis altas de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras (16). El esquema de BEACOPP es utilizado como primera línea de tratamiento con tasas de RC del 85 al 91% y en pacientes con LH de riesgo alto en escaladas con tasas de RC del 93 al 97% y actualmente se recomienda como esquema de segunda línea, reportándose tasas de remisión completa del 60-90%, sin embargo el único estudio que existe es retrospectivo. Por otro lado el esquema de MINE ha demostrado ser eficaz como terapia de salvamento en estos pacientes, con tasas de RC 34% al 41%.

En nuestro centro, contamos con una variedad limitada de quimioterapias lo que a su vez reduce las opciones en cuanto a otros esquemas de tratamiento como terapia de salvamento. El esquema EVBD se da como primera línea de tratamiento. En aquellos pacientes que no responden o recaen, se otorga el esquema de MINE, que es el tratamiento que habitualmente se utiliza en nuestro servicio como segunda línea de tratamiento en estos pacientes. Respecto a BEACOPP se ha llegado a utilizar en 5 pacientes que han tenido recaída o han sido refractarios al esquema de MINE, DHAC o COPBLAM lográndose RC en 3 pacientes, RP en 1 y en 1 hubo falla a tratamiento, cabe mencionar que 2 de los pacientes tuvieron infiltración a SNC y se logró documentar la RC por PET-CT. Ya que no se dispone de procarbazina, por lo que para fines de nuestro estudio se reemplazará por dacarbazina que pertenece al mismo grupo, que es el fármaco que se utilizó en los 5 pacientes referidos anteriormente.

## MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio experimental, ambispectivo, longitudinal, comparativo no aleatorizado que se realizará en el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades de la U.M.A.E. “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza, en todos los pacientes con linfoma de Hodgkin refractario o en recaída al esquema EVBD de la clínica de linfomas de Hodgkin en la consulta externa de las 7:00 am a 9:00 am de lunes a viernes durante el periodo del 1 marzo 2010 al 31 mayo 2012, donde el objetivo primario a evaluar es el tipo de respuesta obtenida con los esquemas BEACOPP modificado Vs MINE, de forma secundaria se evaluará la toxicidad hematológica y no hematológica de cada uno de los esquemas.

Los criterios de Inclusión fueron: Pacientes >16 años con Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin con falla a primera línea de quimioterapia con esquema EVBD, pacientes con recaída posterior a tratamiento de primera línea con esquema EVBD, ambos géneros, FEVI >50%, que tengan panel viral de Hepatitis y VIH negativo al momento de la inclusión, que cuenten con TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis que documente la actividad tumoral, que firmen hoja de consentimiento informado.

Los criterios de no inclusión: Pacientes que tengan infiltración a SNC ó médula espinal, pacientes con insuficiencia renal con creatinina mayor a 2 mg/dl, pacientes con cardiotoxicidad por antracíclicos, pacientes con toxicidad hepática secundaria a la quimioterapia inicial con transaminasas mayores al doble del valor máximo de referencia, pacientes con antecedente de reacción alérgica a alguno de los componentes de las quimioterapias. Los brazos constarán, por un lado, del esquema BEACOPP modificado (ya que se cambiará el fármaco procarbazona del esquema original por dacarbazina, pues el primero no existe en el país) y en el otro brazo MINE.

Brazo A

Esquema BEACOPP MODIFICADO

Ciclofosfamida

650mg/m<sup>2</sup>SC día 1

Epirubicina	30mg/m <sup>2</sup> SC día 1
Etopósido	100mg/m <sup>2</sup> SC día 1-3
Dacarbazina	375mg/m <sup>2</sup> SC día 1
Vincristina	1.4mg/m <sup>2</sup> SC, máximo 2mg día 8
Bleomicina	10UI/m <sup>2</sup> SC max 15
Prednisona	40mg/m <sup>2</sup> SC x 7 días

#### Brazo B

#### Esquema MINE

Ifosfamida	1.5g/m <sup>2</sup> SC días 1 – 3
Etopósido	80mg/m <sup>2</sup> SC días 1-3
Mitoxantrone	10mg/m <sup>2</sup> SC día 1
Mesna	400mg/m <sup>2</sup> SC a las 0, 3 y 6 Hrs de la ifosfamida.

Para prevención de la cistitis hemorrágica.

Se darán 6 ciclos con intervalos de 21 días y los pacientes serán sometidos a los siguientes estudios, que corresponden al protocolo normal de estadificación y reestadificación del linfoma: TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis contrastada y biopsia de hueso, se realizará ecocardiograma, se solicitará panel viral de hepatitis B, C y ELISA para VIH, BHC, VSG, PFH y Q.S, la estadificación se realizará de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor, se realizará TAC de cuello, tórax, abdomen y pelvis contrastada posterior al 4to ciclo de tratamiento, una vez alcanzada la remisión completa todos los pacientes se protocolizarán para recibir consolidación con trasplante autólogo.

La muestra se calculó de acuerdo a la formula general para el cálculo de tamaño muestra para comparación de proporciones con un error tipo 1( $\alpha = 0.05 = 1.96$ ) y Potencia o error tipo II  $0.10$  ( $1-b = -0.10 = -1.625$ ) considerando una proporción de acuerdo a lo reportado en la literatura del 40% de remisión completa para el esquema de MINE y una tasa de RC del 88% para el esquema de BEACOPP MODIFICADO correspondiendo un tamaño de muestra de 23 pacientes por cada grupo. Se obtendrán las frecuencias en porcentaje para cada grupo en relación a respuesta global (RG), remisión completa (RC), remisión parcial (RP) y falla a tratamiento (F). Se obtendrán las frecuencias para cada grupo en relación a la escala de toxicidad hematológica.

## RESULTADOS

Del total de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin refractarios o en recaída al esquema de primera línea EVBD vistos en la consulta externa que se imparte de 7:00 a 9:00 pm de lunes a viernes en el CMN la RAZA del periodo comprendido entre el 1 marzo 2010 al 31 de mayo del 2011, se incluyeron para este estudio 19 pacientes que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión, 6 del género masculino y 13 del género femenino.

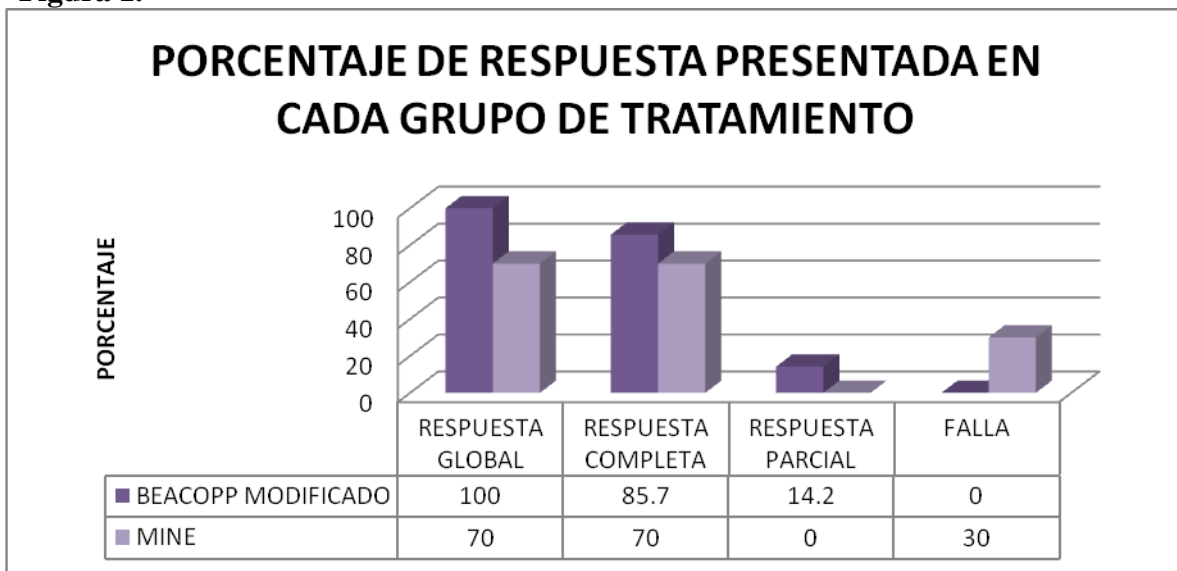
**Tabla 1. Características de los pacientes:**

Característica	BEACOPP modificado	MINE
	No	No
<b>Género</b>		
Masculino	3	3
Femenino	6	7
<b>Edad, años</b>		
Mediana	21	27
Intervalo	16-58	21-59
<b>Ann Arbor</b>		
IA	1	0
IIB	2	1
IIIB	2	6
IIIBs	1	0
IVB	2	3
IVBs	1	0
<b>Estadificación NCCN</b>		
ET	1	0
ETRD	2	1
EA	6	9
<b>Riesgo de Hasenclever</b>		
0 puntos	4	2
1 punto	0	3
2 puntos	1	1
3 puntos	2	3
4 puntos	1	1
5 puntos	1	

La distribución por género fue de 33.3% para el masculino (N=3) y 66.6% para el femenino (N=6) en el brazo de BEACOPP modificado y 30% para el masculino (N=3) y 70% para el femenino (N=7) en el brazo de MINE. En BEACOPP modificado la edad media fue 21 años (rango 16-58) y en MINE de 27 años (rango 21-59). La estadificación al diagnóstico para la mayoría de los pacientes correspondió al rubro de Enfermedad Avanzada 78.9% (N=15), 21% Enfermedad Temprana de Riesgo Desfavorable (N=4) y 5.2% Enfermedad Temprana sin Riesgo Desfavorable (N=1) con una distribución por brazos como se muestra en la **Tabla 1**.

El objetivo primario en el estudio fue evaluar la tipo de respuesta obtenida al 4to ciclo de quimioterapia, cabe mencionar que en el brazo de BEACOPP modificado solo 7 pacientes (77.7%) del total se consideraron para medir esta variable debido a que 2 en el momento del corte del estudio solo habían recibido 2 ciclos de quimioterapia por lo cual no contaban con TAC de reestadificación. En el brazo de BEACOPP modificado la respuesta global (RG) fue del 100% en los 7 pacientes analizados, con una respuesta completa (RC) de 85.7% (N=6) y una respuesta parcial (RP) de 14.2 % (N=1), ninguno presentó falla a tratamiento (F). Entre los 10 pacientes del brazo de MINE la RG obtenida fue de 70 % (N= 7) con una RC del 100% (N= 7) presentando falla (F) el 30% (N=3). **(figura 1)**.

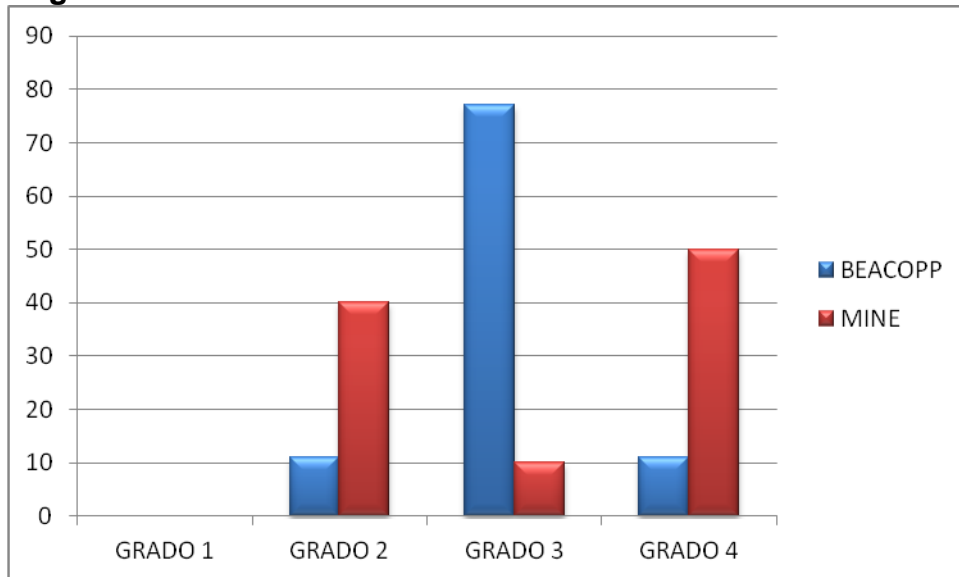
**Figura 1.**





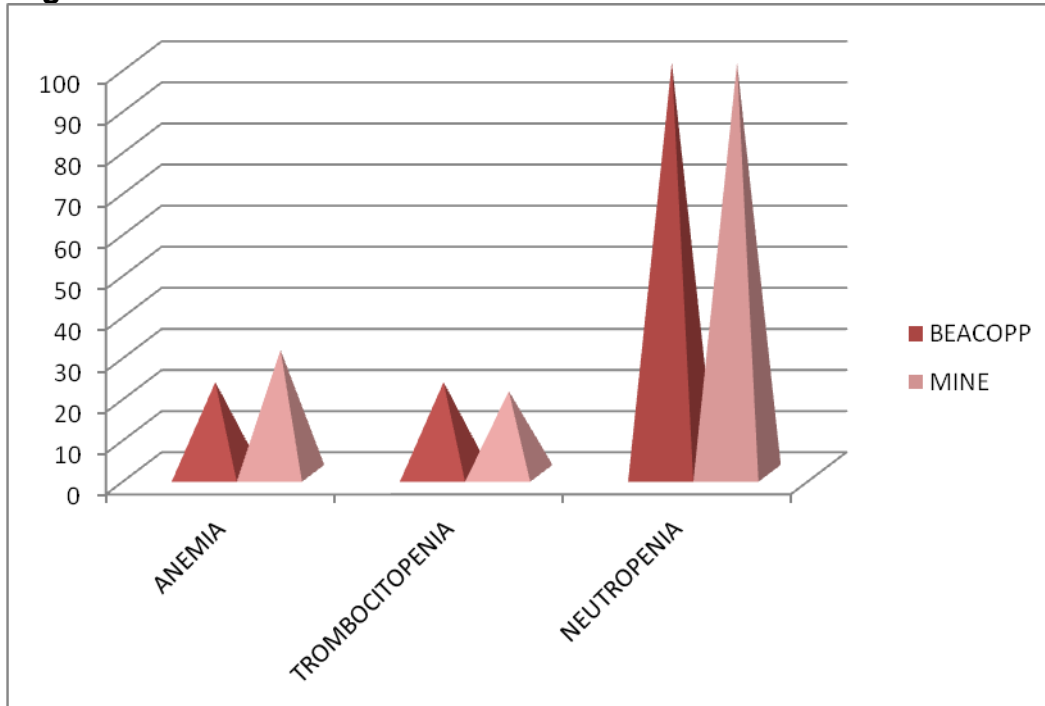
La toxicidad hematológica presentada fue en su mayoría grado 3 para el grupo de BEACOPP modificado 77.7% (N=7) y grado 4 en el grupo de MINE con un 50% (N=5) (tomándose como base el grado mas alto de toxicidad en cualquiera de las líneas celulares según la OMS durante todos los ciclos de quimioterapia). **(figura 2A)**. Los neutrófilos fueron la línea celular más afectada en ambos grupos ya que los pacientes presentaron un grado  $\geq 2$  de neutropenia en el 100% de los pacientes, la anemia de grado  $\geq 2$  estuvo presente en el 22.2% (N=2) de los pacientes del brazo de BEACOPP y 30% (N=3) en el de MINE, en último lugar las plaquetas con trombocitopenia de grado  $\geq 2$  de 22.2% (N=2) y 20% (N=2) para BEACOPP modificado y MINE, respectivamente. **(figura 2B)**. Esta tendencia en frecuencia de afección se conserva en el análisis por grados de toxicidad para cada línea celular durante todos los ciclos de quimioterapia. **(figuras 2.1C, 2.2C, 2.3C)**.

**Figura 2A**



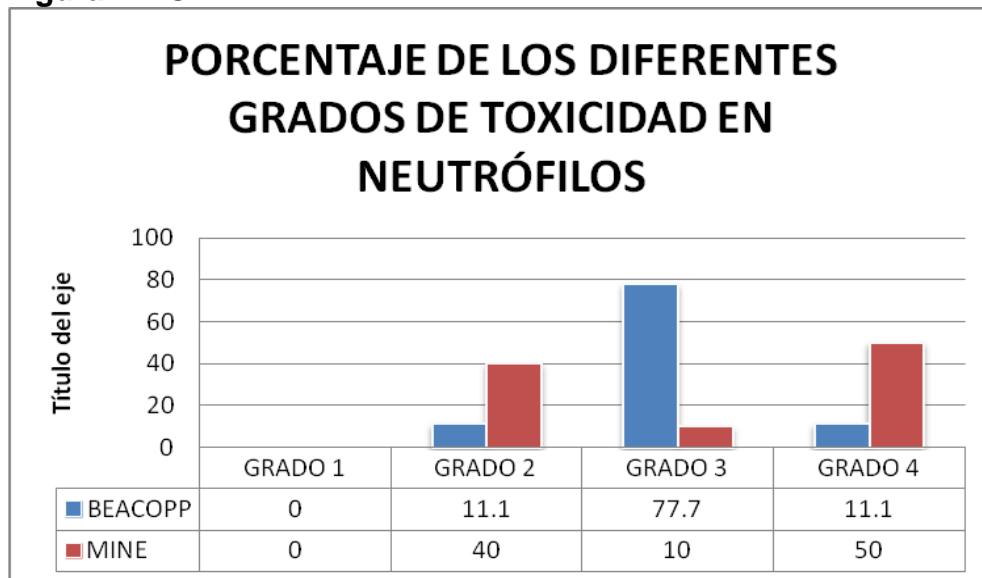
**Frecuencias generales expresadas en porcentaje de los grados de toxicidad hematológica presentada en cada grupo de estudio durante todos los ciclos de quimioterapia**

**Figura 2B**

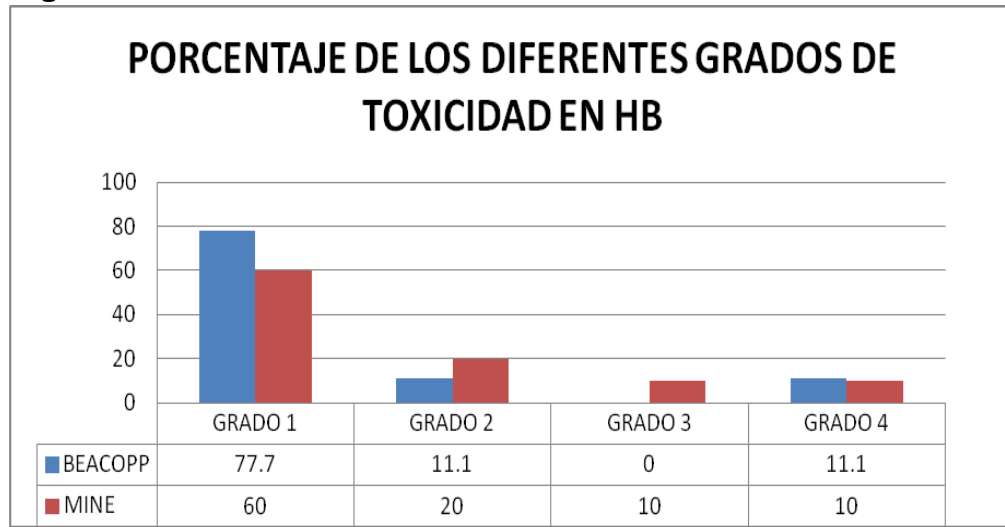


**Porcentaje de pacientes que presentaron una grado  $\geq 2$  en cualquiera de las 3 líneas celulares hematológicas en cada grupo de estudio.**

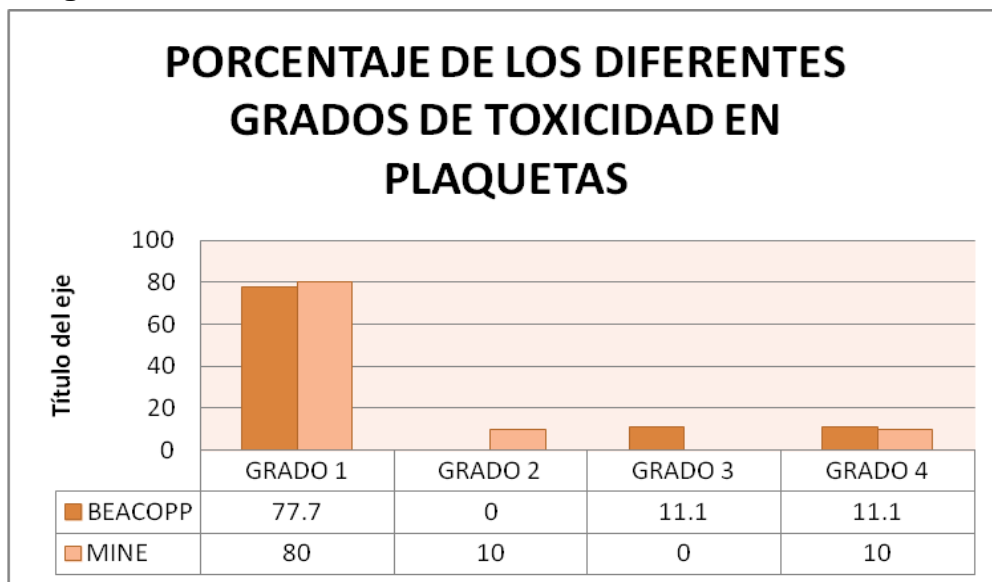
**Figura 2.1 C**



**Figura 2.2C**



**Figura 2.3C**

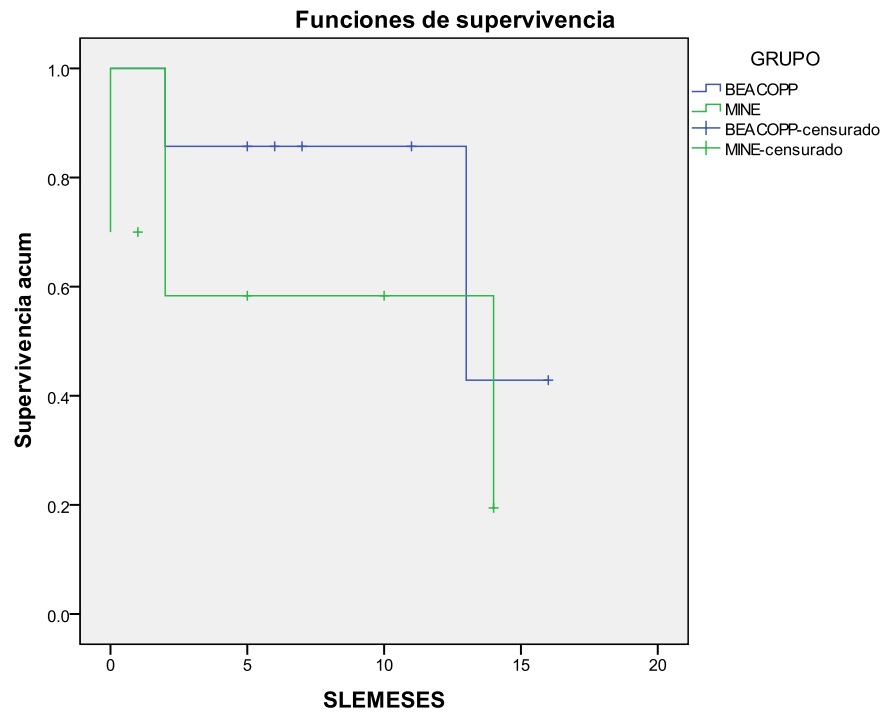


De los pacientes en el brazo de BEACOPP modificado solo 1 requirió atención hospitalaria debido a mielosupresión y cuadro gastrointestinal con estancia de 7 días mismos donde se le administró antibiótico tipo imipenem, transfusión de plaquetas diariamente y 4 concentrados eritrocitarios. En el brazo de MINE 1 paciente requirió también hospitalización por espacio de 8 días debido a infección de vías respiratorias bajas y mielosupresión ameritando solo antibiótico tipo cefepime, no requirió transfusión de plaquetas o concentrados eritrocitarios.

Con respecto a la terapia transfusional, solo el paciente en el grupo de BEACOPP modificado que se hospitalizó requirió transfusión por 60 concentrados plaquetarios y un total de 7 concentrados eritrocitarios (de los cuales 3CE se dieron como externo), mientras que en el grupo de MINE 1 paciente ameritó transfusión de 3 concentrados eritrocitarios de forma ambulatoria. Excluyendo las 2 infecciones mayores que ameritaron hospitalización, el resto fueron menores, con un paciente en BEACOPP modificado que presentó infección de vías respiratorias altas, en tanto que en MINE, 2 pacientes presentaron infección de vías respiratorias altas y uno mas infección del sitio de catéter y candidiasis oral, todas estas fueron manejadas de acuerdo al criterio del médico tratante en forma ambulatoria. El uso de FEC-G (filgrastim) fue ocupado de manera profiláctica y/o terapéutica de acuerdo al criterio del médico tratante, sin seguir una línea pautada por cada ciclo de quimioterapia, observándose únicamente una menor tendencia a complicaciones infecciosas y desfazamiento en los ciclos de quimioterapia debido mielosupresión prolongada en aquellos pacientes en los que se usó de manera profiláctica.

En relación a la sobrevida global se obtuvo una media de 36 meses para el grupo de BEACOPP modificado y 30 meses para el grupo de MINE. Para la sobrevida libre de enfermedad la media fue de 8.5 meses para BEACOPP modificado y de 6 meses para MINE, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entra ambos grupos ( $p=0.3$ ). **(figura 3).**

**Figura 3**



Curvas de SLE para pacientes en los grupos de BEACOPP modificado y MINE. No se observa una diferencia significativa ( $p=0.3$ ).

## DISCUSIÓN

En cuanto a Linfoma de Hodgkin el obtener una segunda remisión completa es el objetivo principal una vez que el paciente ha recaído o bien, alcanzar una primera respuesta completa si ha mostrado refractariedad para posteriormente consolidar la respuesta con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. El objetivo primario de este estudio fue precisamente evaluar la respuesta obtenida con los esquemas BEACOPP modificado comparado con MINE observándose, al menos en los 19 pacientes incluidos, que si bien el porcentaje de respuesta completa favorece al grupo de BEACOPP modificado con un 100% con respecto al 70% del grupo de MINE esta aseveración pierde peso ya que, como se comentaba, 2 pacientes en el grupo de BEACOPP modificado no se incluyeron en la evaluación de respuesta debido a que aun no contaban con TAC de reestadificación perdiéndose la homogeneidad en la población analizada, lo cual explique parcialmente que los porcentajes de respuesta de este estudio no coinciden con lo reportado en la literatura mundial donde se considera que en general las tasas de remisión completa con los esquemas de quimioterapia de salvamento en pacientes con Linfoma de Hodgkin van del 30% al 40%, empero en este estudio únicamente se incluyen pacientes con falla o recaída al esquema EVBD.

Sin duda otras de las preocupaciones al elegir un esquema de quimioterapia es la toxicidad hematológica que produce, ya que esta consumirá recursos económicos cuya maximización resultan vital un centro de referencia nacional como el nuestro, en este estudio dentro de los objetivos secundarios fue la medición precisamente de esta variable mostrando que la toxicidad grado 3 predominó en el brazo de BEACOPP modificado en un 77.7% de los pacientes con respecto a MINE donde predominó el grado 4 en un 50%, lo cual si bien tiene significancia estadística, pierde por completo su significancia clínica pues la mayoría de las toxicidades reportadas correspondieron a toxicidad en los neutrófilos, de hecho, la neutropenia de un grado  $\geq 2$  estuvo presente el 100% de los paciente y, en esta variable, el factor que impactó fue el uso de FEC-G (filgrastim) de forma profiláctica y obviamente terapéutica, sugiriendo que este toxicidad puede ser disminuida con el uso profiláctico de

este fármaco disminuyendo complicaciones infecciosas mayores que consuman gastos en antibióticos de amplio espectro y hospitalización, lo cual no es conocimiento nuevo, de hecho en las guías de la NCCN el esquema BEACOPP está considerado como una quimioterapia con alto riesgo de neutropenia febril, así mismo hay otras variables a considerar como episodios de neutropenia previos, edad y toxicidad hematológica acumulada.

Una de las debilidades en este análisis es el que no se haya alcanzado el tamaño de la muestra en ambos grupos, lo cual se debió a los pocos pacientes que cumplieron los criterios de selección por lo cual hasta este momento no es posible realizar un análisis estadístico mas profundo ya que se requiere un mayor tamaño de muestra para ambos grupos, para lo cual el estudio continuará abierto. En este sentido es importante considerar que dado que la enfermedad es poco frecuente se requiere un mayor periodo de tiempo para concluir el mismo.

## **CONCLUSIONES**

Existe una diferencia del 15% a favor de BEACOPP modificado en relación a la tasa de respuesta completa, sin embargo no hay una diferencia estadísticamente significativa hasta este momento. Cualquiera de los dos esquemas puede ser una opción como segunda línea de tratamiento en paciente con linfoma de Hodgkin refractarios o en recaída.

Las toxicidades hematológicas y no hematológicas no son una limitante para el uso de cualquiera de los dos esquemas. Se sugiere el uso de filgrastim como profiláctico en ambos esquemas.

El estudio aun está por concluir, el análisis final será realizado una vez que se cuente con el tamaño de la muestra necesario para realizar el mismo.



## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Hodgkin Lymphoma facts and statistic. The Leukemia and Lymphoma Society, 2007;1-4.
- 2.- MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin disease. *Cancer res* 1966;26:1189-1200.
- 3.- N. Harris, E. Jaffe, H. Stein; et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, vol. 84, no. 5, pp. 1361–1392, 1994.
- 4.- S. Swerdlow, E. Campo, N. Harris; et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon, France, 4th edition, 2008.
- 5.- J. Connors. Clinical manifestations and natural history of Hodgkin's lymphoma. *Cancer Journal*, vol. 15, no. 2, pp. 124–128, 2009
- 6.- Bonadonna G., Zucali R., Monfardini S.; et al. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer* 1975;36:252-9.
- 7.- Canellos G., Anderson J., Propert K.; et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992;327:1478-84
- 8.- Kuruvilla J. Standard therapy of advanced Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:497-506.
- 9.- Diehl V., Franklin J., Pfreundschuh M.; et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003;348:2386-95. [Erratum, *N Engl J Med* 2005;353:744.

- 10.- Engert A., Diehl V., Franklin J.; et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol* 2009;27: 4548-54.
- 11.- Diehl V., Fuchs M. Will BEACOPP be the standard for high risk Hodgkin lymphoma patients in advanced stages? *Transfus Apher Sci* 2007;37:37-41.
- 12.- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2011
- 13.- Fermé C., Bastion Y., Lepage E.; et al. The MINE regimen as intensive salvage chemotherapy for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol.* 1995 Jul;6(6):543-9.
- 14.- Rodriguez M., Cabanillas F., Velasquez W.; et al. Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1734–1741.
- 15.- C. Fernández de Larrea, C. Martínez, A. Gaya; et al. Salvage chemotherapy with alternating MINE–ESHAP regimen in relapsed or refractory Hodgkin's Lymphoma followed by autologous stem-cell transplantation. *Annals of Oncology* 2010; 21: 1211–1216, 2010
- 16.- Mendler J. and Friedberg J. Salvage Therapy in Hodgkin's Lymphoma. *The Oncologist* 2009;14:425–432.
- 17.- Simonetta V., Pier Luigi Z., Alessandro R.; et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma When High-Dose Salvage Is Planned. *N Engl J Med* 365;3: 203-212.
- 18.- Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma. *British Journal of Haematology* 2008: 141; 3–13
- 19.- Cavalieri E., Matturro A., Annechini G.; et al. Efficacy of the BEACCOP régime in refractory and relapse Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50 (11):1803-8.

## ANEXOS

### Anexo 1

Escala de Toxicidad de acuerdo a la OMS.

	<b>Grado 1</b>	<b>Grado 2</b>	<b>Grado 3</b>	<b>Grado 4</b>
Hemoglobina ( <b>Anemia</b> )	Normal- 10 g/dl	10-8 g/dl	8-6.5 g/dl	<6.5 g/dl
Leucocitos ( <b>Leucopenia</b> )	Normal- 3000/mm <sup>3</sup>	3000- 2000/mm <sup>3</sup>	2000- 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000/mm <sup>3</sup>
Neutrófilos ( <b>Neutropenia</b> )	Normal- 1500/mm <sup>3</sup>	1500- 1000/mm <sup>3</sup>	1000- 500/mm <sup>3</sup>	< 500/mm <sup>3</sup>
Plaquetas ( <b>Trombopenia</b> )	Normal- 75000/mm <sup>3</sup>	75000- 50000/mm <sup>3</sup>	50000- 25000/mm <sup>3</sup>	< 25000/mm <sup>3</sup>