

11235-



**INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO
EN LINFOMAS DE RIESGO ALTO
Y ALTO INTERMEDIO**

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. WILBERT N. VICTORIA FLORES

MEXICO, D.F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL**

**HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO
EN LINFOMAS DE RIESGO ALTO
Y ALTO INTERMEDIO**

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A

DR. WILBERT N. VICTORIA FLORES

MEXICO, D.F.

2000

TÍTULO DE TESIS

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN LINFOMAS
DE GRADO ALTO Y ALTO INTERMEDIO**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Victor Lira Puerto



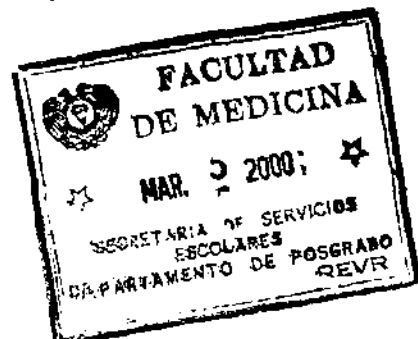
PROFESOR ASESOR DE TESIS

Dr. Agustín Avilés Miranda



JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

Dr. Serafin Delgado Gallardo



AGRADECIMIENTOS

A large, diagonal scribble or signature mark, possibly a stylized signature or a large 'X' mark, located in the lower right quadrant of the page.

AGRADECIMIENTOS

A todas las personas que directa o indirectamente intervinieron en mi formación profesional y humana, reflejándose en el presente trabajo, he aquí el esfuerzo de todos ustedes.

A usted estimado lector, esperando que además de lo académico, encuentre también, más allá de estas líneas..... al hombre.

Dr. Wilbert N. Victoria Flores

ÍNDICE

MANTENIMIENTO EN LINFOMAS	6
PREVALENCIA	11
CLASIFICACIÓN PATOLÓGICA	13
CLASIFICACIÓN CLÍNICA	19
TRATAMIENTO	23
MATERIAL Y METODOS	35
CRITERIOS DE RESPUESTA	52
CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS	54
RESULTADOS	55
Toxicidad	62
DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES	68
BIBLIOGRAFÍA	69

MANTENIMIENTO EN LINFOMAS

En los últimos años se han logrado avances significativos en el conocimiento de los linfomas malignos, lo que ha permitido desarrollar mejores métodos diagnósticos, establecer el valor de diferentes factores pronósticos, el desarrollo de más citotóxicos, sistemas de apoyo, lo que ha mejorado la capacidad de tratamiento, con un incremento en el número de pacientes que pueden alcanzar una respuesta completa, tener una prolongación de la misma y por lo mismo una mayor supervivencia; todo esto ha condicionado que las opciones de curación sean cada día mayores, en una neoplasia tan heterogénea como es el linfoma ^(1,2).

Uno de los mayores avances ha sido el poder identificar algunos factores coadyuvantes en el desarrollo de esta neoplasia. Se han podido identificar una serie de genes, los cuales tienen un papel importante en la tumorigénesis del linfoma. De ellos, los que mayores esfuerzos han recibido ha sido la denominada familia Bcl-2, la cual incluye por lo menos 17 subtipos de genes. Estos genes, se han relacionado con detención en la apoptosis de las células linfoides, lo cual condiciona que la célula normal pierda los mecanismos de autorregulación, permitiendo la acumulación de células genéticamente alteradas, las cuales al proliferar en forma indiscriminada permiten la aparición por selección de clones malignos, las cuales llevan a la aparición clínica del linfoma.

Sin embargo, aún se desconocen los mecanismos por los cuales esta familia de genes, la Bcl-2, aparece y en algunos casos lleva a la aparición de una neoplasia maligna, ya que la Bcl-2 se ha encontrado en sujetos sanos, donadores voluntarios y existen estudios en los cuales se ha podido demostrar que conforme el ser humano se hace más viejo, los niveles de este gene se incrementen, sin que en todos los casos en los cuales se ha encontrado esta anomalía, aparezca un linfoma u otra forma de neoplasia humana ⁽³⁾.

Es indudable, que deben existir otros factores, ya que por el momento no se ha podido establecer en ningún tipo de cáncer del humano, un solo factor causal. De estos factores, existen múltiples de ellos, algunos en forma circunstancial y otros por lo menos en laboratorio se han podido demostrar.

Durante muchos años los virus, han sido motivo de especulación sobre el papel que en la cancerogénesis pueden tener. En los linfomas se han podido demostrar por lo menos tres tipos de virus, los cuales se han visto asociados al desarrollo de linfomas.

El virus de Epstein Barr (EBV) se ha asociado en pacientes que desarrollan síndromes linfoproliferativos malignos asociados a terapia inmunosupresora, sobre todo en pacientes que reciben algún trasplante de órganos. Se ha especulado, que dicho virus esta en latencia en los sujetos trasplantados y que el uso continuo de inmunosupresores, le permite la expresión a nivel del linfoma B precursor, el cual adquiere un genoma diferente, que se traduce clínicamente en la expresión de un linfoma. Esto se ha apoyado en que muchos pacientes, con este síndrome remiten cuando se suspende los inmunosupresores. Sin em-

bargo, no todos los pacientes en estas condiciones desarrollan linfoma, motivo por el cual aún no se puede condicionar como una relación causa-efecto.

Hace más de 25 años se identificó un tipo de linfoma muy agresivo, con presentación geográfica (Caribe, Suroeste de Estados Unidos), con afección del sistema nervioso central, con pobre respuesta a tratamiento. En todos esos casos se pudo identificar un virus, el HTLV-1, el cual se consideró que podría ser el causante de esta variante de linfoma. Sin bien los estudios epidemiológicos confirman esta posibilidad, aún no se ha podido establecer a nivel genético, cuales son los pasos, por los cuales este virus lleva a la célula linfoide normal a ser neoplásica.

En forma muy reciente, se ha encontrado otro virus, el HTLV-8, el cual actúa sobre las células estromales con afectación de los mecanismos de apoptosis, alteraciones a nivel de múltiples citoquinas, como la IL-2, IL-6, IL10, IL12, lo cual lleva a una sobreexpresión génica, que finalmente condiciona la aparición de un linfoma. Sin embargo, esta expresión viral tiene una expresión clínica muy específica: el linfoma difuso de células B asociado a derrames, lo que cuestiona la posibilidad de que este virus lleve a linfoma en todos los casos. Por otro lado, se ha visto asociado también a mieloma múltiple, que es otra neoplasia de células B, motivo por el cual probablemente en los próximos años se tengan más evidencias, ya sea a favor o en contra de esta asociación.

Existen otros factores asociados, algunos de ellos laborales como es una mayor prevalencia en granjeros, pescadores, personal que

labora con madera, curtidores de piel. En todos ellos la relación se ha basado en que en dichas labores, los pacientes están en contacto con herbicidas, pesticidas, derivados del benceno, los cuales han sido considerados como agentes promotores, más que causales, de cáncer en el ser humano, sobre todo leucemias.

En forma reciente se han encontrado datos epidemiológicos que sugieren que personas que se someten a tinturas de pelo tienen una mayor prevalencia, al parecer nuevamente relacionado con la exposición a derivados del benceno. Sin embargo, en dos estudios posteriores, no se pudo corroborar dicha aseveración.

Dos hechos ambientales merecen ser considerados. Uno, es la exposición continua y prolongada a la luz solar directa. Se ha especulado que la luz ultravioleta puede provocar inmunosupresión prolongada, lo cual condicionaría depresión de los mecanismos normales de reparación celular a nivel de linfocitos B, con la consecuente aparición de linfoma. Llama la atención, que este hecho sólo se ha registrado en personas de raza nórdica, originaria de Inglaterra, Dinamarca, Noruega y Finlandia, los cuales se exponen durante las vacaciones de verano en forma imprudente al sol. Pero este hecho puede estar relacionado, con el ya conocido efecto de la luz solar sobre la piel de este tipo de personas, que así como incrementa la posibilidad de melanoma maligno, también incrementaría el riesgo de linfoma, sobre todo cutáneo. Este hecho se apoya en que las personas nativas de las zonas con mayor exposición solar, no desarrollan linfoma con una mayor frecuencia ^(4,5,6,7,8).

Finalmente, se han informado algunos estudios en los cuales la transfusión sanguínea puede tener un papel en el desarrollo de linfoma maligno, nuevamente a través de inmunosupresión crónica, ya que se ha encontrado que las transfusiones sanguíneas, aún en las mejores condiciones pueden llevar algunos linfocitos T activados, los cuales ejercen su efecto supresor sobre linfocitos no marcados, con la consiguiente aparición de un linfoma. Por el momento se han incrementado los mecanismos de protección, sobre todo con mejores técnicas de selección celular o bien con el uso de mejores filtros al momento de la transfusión.

Como se puede observar, no existe por el momento un patrón definido de causa-efecto en relación a la génesis de los linfomas, lo que debe quedar claro es que los linfomas son la expresión maligna de una célula normal.

PREVALENCIA

En 1950, el linfoma maligno ocupaba el lugar 14 en la lista de todas las neoplasias en los Estados Unidos, con un número de 11,400 casos nuevos por año. En 1990, ocupaba el quinto lugar en la lista, con una cantidad de 85,000 casos nuevos por año, calculándose que para el año 2000 podría haber más de 125,000 casos nuevos por año. Este incremento tan notable, ha sido motivo de preocupación y se ha tratado de encontrar alguna causa para ello. Hasta el momento no se tiene una precisa, se ha mencionado algunos de los factores previamente citados en la patogenia, pero todos ellos ya existían antes de este incremento. Se ha mencionado la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, pero si bien se ha podido detener el incremento logarítmico de esta enfermedad, los linfomas continúan su camino ascendente y posiblemente podría llegar a ser la segunda causa de neoplasia. Sólo el cáncer de pulmón en la mujer, éste si relacionado con el incremento en el hábito de fumar en las mujeres, ha tenido un incremento tan explosivo.

Se podría argumentar que está relacionado con el incremento en la población, pero en 1950, la prevalencia era de 1.5 por 100,000 habitantes, mientras que en 1990 fue de 15.4 por 100,000 habitantes. Pero además si se toman grupos etarios específicos, como mayores de 60 años, la prevalencia llega a ser hasta de 87 por 100,000 habitantes. Así mismo en personas de raza negra, la prevalencia es

mayor 5.5 veces que en personas de raza blanca, de la misma edad y condiciones socioeconómicas ⁽⁹⁾.

En nuestro medio no existía información, hasta que recientemente se empezó a contar con información más adecuada, que refleja que al igual que en otros países, el linfoma ya casi debe considerarse como un problema de salud. Entre 1993-1995, se diagnosticaron 7500 casos nuevos por año ⁽¹⁰⁾.

Por otro lado, a pesar de los grandes avances ya mencionados, el linfoma es ya la cuarta causa de muerte por cáncer, no sólo en los países industrializados, sino en países en desarrollo como el nuestro ⁽¹¹⁾.

Por todo lo anterior, el diagnóstico y tratamiento del linfoma debe ser considerado como prioritario en los centros dedicados al tratamiento del cáncer ⁽¹²⁾.

CLASIFICACION PATOLÓGICA

Desde los primeros casos que se diagnosticaron como linfoma, ya se observaba la heterogeneidad de esta neoplasia. Los primeros intentos de clasificación patológica se basaban en la apariencia citológica, ya que en esos años no existían, ni el concepto de sistema inmune, ni el conocimiento de sus funciones, motivo por el cual sólo se podía clasificar de acuerdo a la característica de cada tejido examinado.

En 1954, Rapaport intentó una clasificación sencilla, en la que además de la imagen histológica se tomaba en cuenta la presentación clínica. De hecho su clasificación se basaba en la presencia de nódulos o no (difuso) así como en el grado de diferenciación de la célula: bien diferenciado o pobremente diferenciado (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación Patológica de los Linfomas, Rapaport, 1956.

I.	Linfoma nodular de linfocitos bien diferenciados
II.	Linfoma nodular de linfocitos pobremente diferenciados
III.	Linfoma difuso de linfocitos bien diferenciados
IV.	Linfoma difuso de linfocitos pobremente diferenciados
V.	Linfoma mixto
VI.	Linfocito histiocítico
VII.	Linfoma no clasificable
VIII.	Linfoma tipo Burkitt

Sin embargo, como un reflejo de la ignorancia sobre el sistema inmune se aceptó el concepto de linfoma histiocítico, dado a aquellas neoplasias con la presencia de células grandes y características clínicas de ser agresivas. Durante casi 20 años dicha clasificación sirvió para los primeros intentos de tener grupos uniformes de tratamiento, ya que los linfomas nodulares considerados como poco agresivos eran tratados con métodos que podríamos considerar como paliativos, mientras que los linfomas difusos eran tratados, con lo que en esos años se consideraba como experimental, o sea el uso de quimioterapia combinada o de terapias múltiples.

Hacia 1975, con el advenimiento de un mejor conocimiento del sistema inmune, de sus funciones y por lo mismo de los posibles mecanismos de transformación maligna, se pudo contar con la ayuda de marcadores inmunológicos. motivo por el cual se propusieron una serie de clasificaciones basadas en este concepto. Con el fin de tratar de unificar conceptos, en 1982 se propuso una Clasificación de Trabajo, que como su nombre lo indica debería servir como pauta para el desarrollo y la implementación de una clasificación ya definitiva. Sin embargo, se tomó el error de considerarla como definitiva, lo que motivó que desde 1985 empezaran a aparecer críticas y cuestionamientos sobre su aplicación. Pero por el otro lado sirvió como puente a los clínicos para definir estrategias de tratamiento, ya que el principal punto de esta clasificación era que proponía por primera vez, grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (Tabla 2) ⁽¹³⁾.

Como ya se mencionó, el principal problema de la Clasificación de Trabajo es que era estrictamente descriptiva, sólo tomaba en cuenta la apariencia histológica, olvidándose de la parte clínica, lo que llevó a identificar pacientes que teóricamente tenían una neoplasia poco

**Tabla 2. Clasificación Patológica de los Linfomas,
Grupo de Trabajo (Working Formulation), 1982.**

I. Linfomas de bajo grado:

- II. Folicular de células pequeñas
- III. Folicular mixto
- IV. Linfocitos bien diferenciados

II. Linfomas de grado Intermedio

- 1. Folicular de células grandes
- 2. Difuso de células pequeñas hendidas
- 3. Difuso de células grandes hendidas
- 4. Difuso de células grandes no hendidas
- 5. Difuso mixto

III. Linfomas de grado alto:

- 1. Linfoma de células pequeñas no hendidas
- 2. Linfoma linfoblástico
- 3. Linfoma inmunoblástico
- 4. Linfoma de tipo Burkitt
- 5. Linfoma anaplásico
- 6. Linfoma no clasificable

agresiva, pero que no se podían curar, como son los denominados linfomas de bajo grado y por el otro extremo, tener linfomas que teóricamente eran muy agresivos, como los linfomas de alto grado, en los cuales con los nuevos recursos terapéuticos se podía alcanzar hasta un 50% de curación.

Por otro lado, empezaron a diagnosticarse entidades que no habían sido consideradas, como los linfomas de la zona del manto, los linfomas de la zona marginal, los denominados linfomas anaplásicos Ky1+, los denominados MALT (tejido linfoide anormal asociado a mucosas), así como otros de más reciente aparición como los linfomas primarios del mediastino, los linfomas asociados a derrames y los síndromes linfoproliferativos malignos asociados a inmunodepresión crónica. Todo esto llevo a la búsqueda de un consenso, tanto entre clínicos como entre patólogos, con el fin de poder buscar de definir una clasificación lo mas cercana a la concepción que se tiene sobre la función del sistema inmune. Un primer intento se tuvo en 1994, cuando Harris y un grupo de hematopatólogos propuso la denominada clasificación REAL (Revisited European American Lymphoma). Dicha clasificación tuvo varios cambios, buscando una mejor definición de lo que son los linfomas. Finalmente, en diciembre de 1999, se publicó una revisión final de dicha clasificación, ahora auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (WHO Classification) (Tabla 3).

Por el momento, dicha clasificación servirá para definir el tipo de linfoma, los factores clínicos asociados a ella, y probablemente el mejor tipo de tratamiento ^(14, 15).

**Tabla 3. Clasificación Patológica de los Linfomas.
Organización Mundial de Salud, 1999.**

I. Neoplasias de células B

1. Neoplasias de células B precursoras:

a. Leucemia aguda linfoblástica de estirpe B (incluye el previamente denominado linfoma linfoblástico B).

2. Neoplasias de células maduras B:

a. Leucemia linfocítica crónica/linfoma de linfocitos pequeños.

Leucemia protimocítica B.

Linfoma linfoplasmocítico.

Linfoma esplénico de la zona marginal.

Leucemia de células peludas.

b. Mieloma de células plasmáticas/plasmocitoma.

c. Linfoma extranodal de la zona marginal B o de tipo MALT.

Linfoma nodal de la zona marginal (con o sin células B monocitoides).

d. Linfoma folicular.

e. Linfoma difuso de células B.

Linfoma mediastinal de células grandes B.

Linfoma asociado a derrames.

f. Linfoma de células del manto.

g. Linfoma de tipo Burkitt o leucemia de tipo Burkitt.

**Tabla 3. Clasificación Patológica de los Linfomas.
Organización Mundial de Salud,1999 (Cont.).**

II. Neoplasias de células T o NK

1. Neoplasia de células precursoras:

Leucemia/linfoma de células precursoras T

2. Neoplasia de células T maduras (periféricas):

Leucemia prolinfocítica T

Leucemia de linfocitos granulares de tipo T

Leucemia agresiva de células NK

Leucemia T del adulto tipo HTLV 1 +

Linfoma extranodal de estirpe T, tipo nasal

Linfoma intestinal de tipo T

Linfoma hepatoesplénico gamma/delta T

Linfoma subcutáneo de tipo T, parecido a
paniculitis

3. Micosis fungoides:

Linfoma anaplásico de células grandes, células T
o nulas con afección subcutánea.

4. Linfoma periférico T.

5. Linfoma angioinmunoblástico.

6. Linfoma anaplásico de células T o nulas, sistémico.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Dentro de la gran variedad de los linfomas, siempre se han tratado de identificar características que los puedan diferenciar y que por lo mismo puedan definir el mejor tratamiento en cada caso, con el fin de evitar el sobretratar un paciente con poco volumen tumoral y por el contrario subtratar un paciente con un linfoma más agresivo; en el primer caso la toxicidad derivada del tratamiento podría ser letal ya sea a corto o largo plazo y en el segundo las posibilidades de curación serían reducidas.

En 1965, en la Universidad de Ann Arbor, se llevó a cabo una reunión para clasificación clínica de la enfermedad de Hodgkin, la cual se basó en la extensión nodal o extranodal de la misma. Si bien dicha clasificación sigue siendo vigente, con algunas modificaciones, para esta neoplasia; se consideró que podría tener el mismo valor pronóstico en pacientes con linfoma maligno (Tabla 4).

El problema es que los linfomas son una neoplasia que tienen un curso biológico completamente diferente a los pacientes con enfermedad de Hodgkin, por lo que la clasificación por estadios tiene una utilidad muy limitada; ya que los linfomas aún en estadios considerados como "tempranos" (estadios I o II), pueden tener ya compromiso sistémico, que en ocasiones no es detectado, lo que motiva que el tratamiento de los pacientes no sea el indicado.

Tabla 4. Clasificación por Estadios en los Linfomas, Ann Arbor, 1972.

Estadio I: Una sola cadena ganglionar afectada. Un solo sitio extranodal afectado, sin extensión a la cadena ganglionar vecina (IE)

Estadio II: Dos o más cadenas ganglionares afectadas del mismo lado del diafragma. Un solo órgano extranodal afectado, con involucro de la región ganglionar vecina) (IIE).

Estadio III: Dos o más cadenas ganglionares afectadas de ambos lados del diafragma. Un solo órgano extranodal afectado, con afectación de la cadena ganglionar vecina y de la cadena ganglionar de drenaje (IIIE). Si el bazo esta infiltrado se considerara como IIIS.

Estadio IV: Afección extranodal

A: Ausencia de síntomas.

B. Presencia de síntomas relacionados: fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso de >10 % del peso corporal.

Desde 1965 se inició la búsqueda de algún o algunos factores que pudieran predecir el curso de los pacientes con linfoma. De ellos, la linfopenia fué el primer factor que se identificó, a lo que le siguió una larga lista de eventos clínicos, hallazgos de laboratorio, de patología, estudios de estadiaje, etc. De ellos, el más constante era la edad y la presencia de dehidrogenasa láctica (DHL) elevada). Aunque se propusieron algunas clasificaciones clínicas, como la del MD Anderson o la del grupo Francés (GELA); no hubo consenso para aplicarse o validarse, lo cual motivó que no tuvieran impacto clínico. No fue sino hasta 1993, cuando un grupo cooperativo analizó más de 3450 casos de linfoma (siendo útiles para el análisis 1275 pacientes), en el cual pudieron identificar cinco factores de una manera uniforme: edad, estado funcional, afección extranodal, estadio y niveles de DHL, con los cuales se pudo construir un modelo pronóstico, el cual podía identificar cuatro grupos perfectamente bien definidos de riesgo: bajo, bajo-intermedio, alto intermedio y alto (Tabla 5) ^(16,17,18).

Si bien dicha clasificación, como era de esperar, ya ha recibido críticas y propuestas de modificación, es por el momento la forma más eficaz de clasificar a los pacientes con linfoma maligno, lo cual ha permitido uniformar los criterios de tratamiento y permitirá a largo plazo el poder identificar el mejor enfoque terapéutico inicial ^(19,20,21,22).

Se han descrito otros factores que pueden tener importancia pronóstica: inmunofenotipo T o B, genética: presencia de Bcl-2, BAX, M1L; niveles de citoquinas como la IL-10 e IL-12, etc. No obstante los resultados no han sido válidos en grandes grupos multicéntricos, motivo por el cual aún no tienen el consenso general.

Tabla 5. Clasificación Pronostica por Riesgos Clínicos, IPI, 1993.

Factor	Puntos
Edad	
> 60 años	0
< 60 años	1
Estadio:	
I y II	0
III y IV	1
Extranodal:	
< 2 sitios	0
> 2 sitios	1
Estado funcional (ECOG):	
< 2	0
> 2	1
Deshidrogenasa láctica:	
< 2 N	0
> 2 N	1
Riesgos clinicos	
Bajo	0 y 1
Bajo intermedio	2
Alto intermedio	3
Alto	4 y 5

Es indudable que con el paso de los años se podrá identificar mejores formas de clasificación pronóstica de los linfomas, lo cual sólo será el reflejo de mejores técnicas, de mayores recursos y de un mejor conocimiento de la célula linfóide tumoral, que por el momento continúa siendo un enigma.

TRATAMIENTO

Uno de los temas de mayor controversia en la Oncología es el tratamiento de los linfomas. Existen numerosas corrientes, basadas en muy diferentes puntos de vista; ya que se considera que el tratamiento de un paciente <60 años no puede ser igual al de un paciente >60 años, ya que este último ya sea por la misma edad o como consecuencia de enfermedades asociadas, está más limitado para recibir un régimen de tratamiento agresivo, ya que la toxicidad puede ser letal hasta en un 50% de estos casos.

Otro factor es el sitio donde se presenta el linfoma, ya que el comportamiento clínico y biológico de un linfoma primario de piel de origen NK/T, es completamente diferente al de un linfoma B de la zona marginal confinado a la parótida.

En general se consideran varias opciones para el tratamiento de los linfomas, que deben de tomar en cuenta las siguientes características:

1. Utilidad, traducido en una alta posibilidad de obtener una remisión completa, que está dure el mayor tiempo posible, lo que daría una supervivencia prolongada y por lo mismo grandes posibilidades de curación.

2. Evaluar los efectos colaterales, tanto los inmediatos, (como la náusea, vómito, alopecia, mielosupresión, riesgos de infección y muerte) como los tardíos, como son la aparición de una segunda neoplasia relacionada con el tratamiento, ya sea un tumor sólido o una leucemia aguda; la presencia de cardiotoxicidad o toxicidad pulmonar, 3 a 5 años después del tratamiento, como consecuencia del uso de medicamentos potencialmente cardiotoxicos como las antraciclinas y análogos, o la bleomicina sobre todo cuando se asocian a radiación al tórax.
3. El impacto que tanto la enfermedad como el tratamiento tienen en la calidad de vida del paciente.
4. El costo, no sólo económico, sino también emocional, tanto en el paciente como en la familia.

Como todas las neoplasias, el tratamiento de un paciente con linfoma se basa en el conocimiento de la clínica, del comportamiento biológico del tumor, de las características de cada paciente, así como de la presencia o no de factores que pueden afectar negativamente las posibilidades de tratamiento.

Básicamente, el tratamiento de los linfomas incluye varias fases:

A. Diagnóstico.

- B. Estadaje, en el cual se incluye la búsqueda y adopción de un sistema de clasificación pronóstica.
- C. Inducción de la remisión: la cuál es el tratamiento primario de esta neoplasia, se considera la decisión más importante, ya que en el linfoma, como en otras neoplasias, la primera opción terapéutica será la que definirá el pronóstico del paciente.
- D. Consolidación: es variable el concepto de esta fase, ya que mientras en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, la consolidación es una fase perfectamente identificada y definida con tiempos, dosis de medicamentos, tipo de los mismos, etc; en los linfomas no se encuentra perfectamente definida, ya que mientras algunos grupos consideran que un paciente con enfermedad residual localizada y que son tratados con radioterapia, a esto le llaman consolidación, otros a los mismos procedimientos le denominan terapia adyuvante. En forma reciente, se ha usado el término de consolidación al uso de terapias más agresivas en pacientes que están en remisión completa, incluyendo en algunos casos el uso de trasplante de médula ósea, con el consiguiente incremento en los riesgos para el paciente y el costo tan elevado de tales procedimientos.
- E. Mantenimiento: esta forma de tratamiento se introdujo y es completamente aceptada en pacientes con leucemia aguda linfoblástica, ya que ha mostrado su eficacia a través de los años, en grupos numerosos de niños con un incremento altamente significativo en el tiempo para falla del tratamiento (TFT) como el supervivencia total (ST). Sin embargo, en los

pacientes con linfoma no es una forma aceptada de tratamiento sin que exista una comprobación científica de su validez o inutilidad.

En general y sin que sea considerado como un dogma, el tratamiento de los linfomas malignos se basa en lo avanzado del padecimiento. Para los estadios tempranos, estadios I y II sin enfermedad voluminosa y sin factores asociados de mal pronóstico, el enfoque primario de tratamiento es con radioterapia. Existen múltiples estudios con el fin de definir la mejor forma de radioterapia. En base a resultados a largo plazo y tomando en consideración los efectos tanto locales como sistémicos tardíos, se considera que el tratamiento debe ser con 40 Gy y en campos extendidos. El uso de más voltaje o de campos más extendidos únicamente ofrece complicaciones tardías, sin ningún beneficio en relación para TFT y supervivencia global.

Con este tipo de tratamiento, se tiene una tasa de respuesta completa (RC) de 85 a 97 %, con una mediana para TFT superior a 7 años y con más del 80 % de los pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad a 10 años, por lo que se considera que estos pacientes pueden estar curados. Tomando en consideración estas cifras, no se ha visto que sea necesario formas adicionales de tratamiento. El uso de quimioterapia adyuvante sólo se recomienda cuando existen factores de mal pronóstico asociados como la presencia de enfermedad voluminosa o de síntomas B. Consolidaciones o mantenimiento ni siquiera se han tomado en cuenta y dadas las cifras del 80% de pacientes potencialmente curados no se justifica ni éticamente ni científicamente el uso de formas adicionales de tratamiento. Posiblemente si se tuviera un recurso terapéutico no tóxico y sin efectos

secundarios tardíos podría considerarse algún estudio prospectivo, que por el momento no se tiene (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

En cambio para los denominados linfomas agresivos, los que generalmente se encuentran o bien diseminados o tienen asociados factores de mal pronóstico como edad, enfermedad voluminosa o riesgos clínicos altos, el tratamiento es con quimioterapia.

En forma inicial, como la mayoría de las neoplasias, el uso de quimioterapia fue con monodroga conforme se tenía disponibilidad de las mismas y se mostraba algún tipo de respuesta en los pacientes con linfoma. Sin embargo, con dicho enfoque terapéutico la tasa de RC era de 10 a 30%, con una mediana de TFT menor a 12 meses y una supervivencia no mayor de 2 años. En 1965, el grupo del Suroeste de los Estados Unidos informó de un estudio abierto, combinando tres medicamentos: ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) en el tratamiento de linfoma diseminado. Los resultados fueron muy buenos: se tuvo una respuesta en el 65% de los pacientes, de los cuales en el 42% fueron RC, pero lo más importante es que el TFT se incrementó a 21 meses y un 28% de los pacientes estaba vivo a 3 años.

En los 70' se introduce un grupo de medicamentos derivados denominados antraciclinas, las cuales en los estudios de fase I y II mostraban una excelente tasa de respuesta en pacientes con linfoma, lo que motivó que se introdujeran en el régimen de quimioterapia combinada denominado CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o bien agregando la bleomicina (CHOP-Bleo), con lo que los resultados, sobre todo a largo plazo: RC del 67%,

mediana del TFT de 29 meses y el 39% de los pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad a 3 años. Si bien dichos resultados mostraban ser claramente superiores a todos los previamente informados, se trato de explorar opciones en los cuales se modificaba la dosis, se agregaban otros medicamentos como el metotrexate, el arabinósido de citosina, las nitrosureas o el etopósido; o bien la secuencia de los medicamentos, lo que dió lugar a una serie de regimenes de quimioterapia combinada, denominados de "segunda generación", como el PROMACE-CytaBOMP, el COMLA, el M-BACOD. Si bien los resultados fueron informados como superiores al CHOP, dichos estudios no fueron validados por otros grupos, no se llevaron a cabo estudios multicéntricos controlados y dichos estudios fueron en grupos muy reducidos de pacientes (generalmente <60 casos), con pacientes muy seleccionados y con seguimientos muy cortos (<3 años). Aún así se introdujeron otros regimenes, denominados ahora de "tercera generación", en los cuales se hacían modificaciones sobre todo en la secuencia de los medicamentos, el modelo de tales regimenes fue el MACOP-B; con dichos regimenes se mencionaron RC hasta del 74% y con un TFT mayor a 3 años. Sin embargo, en el análisis de dichos informes se encontraba una alta tasa de complicaciones, retrasos en la aplicación de tratamientos, días de hospitalizaciones y sobre todo una tasa de mortalidad hasta del 10%; lo que se consideró inaceptable para muchos grupos de trabajo ^(31,32).

En 1983, Hryniuk introdujo el concepto de intensidad de dosis, el cual trata de explicar por medio de fórmulas matemáticas, que la respuesta y la duración de la misma en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia está en relación directa con la cantidad de medicamento administrado por superficie corporal y en un tiempo predeterminado. Por ejemplo, un paciente con linfoma que se programa

para recibir seis ciclos de CHOP, los debe recibir en 15 semanas, por tal motivo la dosis total de ciclofosfamida (4500 mg/m^2) y de doxorubicina (300 mg/m^2) la debe recibir en ese lapso y por semana debe recibir 300 mg/m^2 y 20 mg/m^2 respectivamente, si el paciente recibe dichas dosis entonces se considera como 1.0 la intensidad de dosis, si recibe menos se expresa en forma porcentual. Entre menor sea la intensidad de dosis, menor número de RC se tendrá, así como un menor TFT y una muy corta supervivencia ^(32,34).

Cuando dicho modelo se aplicó a los regímenes de quimioterapia de segunda y tercera generación comparándolos con el CHOP, se encontró que la intensidad de dosis para los de segunda generación era de 0.88 para la ciclofosfamida y de 0.84 para la doxorubicina, en los de tercera generación era de 0.81 y de 0.78 respectivamente lo que no fue estadísticamente significativo cuando se comparaba con el CHOP. 0.85 y 0.88 respectivamente. Finalmente, un estudio multicéntrico llevado a cabo en 1354 pacientes comparando el CHOP con dos regímenes de segunda generación y el MACOP-B como muestra de tercera generación mostró que la tasa de respuesta, TFT y supervivencia global era casi igual, sin diferencias significativas; por lo que se consideró que desde 1977, fecha de aparición del CHOP, no se había tenido ningún avance en el tratamiento de los pacientes con linfoma ⁽³⁵⁾.

Esto llevó a considerar otras opciones de tratamiento. El tratar de incrementar las dosis de los citotóxicos con el fin de vencer la resistencia a medicamentos de las neoplasias, no era factible, ya que los efectos secundarios, sobre todo de mielosupresión grave con el riesgo de infecciones y muertes relacionados era un efecto secundario

esperado y en esa época no se contaba con el uso de los factores estimulantes de colonias (FECs). Uno de los factores de mal pronóstico era la presencia de enfermedad voluminosa, sobre todo a nivel nodal. Se tenía el conocimiento de que la recurrencia era significativamente más frecuente en los sitios en los que existía enfermedad voluminosa inicial y que aunque con el uso de quimioterapia dicho sitio de neoplasia podía desaparecer, la presencia de recurrencia en ese lugar hacía presuponer que la quimioterapia no alcanzaba a eliminar todas las células tumorales y por lo mismo era la recurrencia. El uso de radioterapia adyuvante a esos sitios parecería entonces una posibilidad lógica. En dos estudios controlados se probó que el uso de radioterapia a dosis menores (35 Gy) con extensión limitada (campos extendidos) ofrecía al paciente mejores perspectivas, ya que incrementaba el TFT, pero lo más importante prolongaba la duración de la supervivencia: 77% a 10 años contra 43% en el grupo de pacientes que no recibió radioterapia adyuvante ⁽³⁶⁾.

Sin embargo, el principal problema continuaba siendo la recurrencia diseminada o la extranodal. Ésto era más grave, tomando en consideración que hasta la fecha no se cuenta con ningún recurso diagnóstico que nos permita establecer que la enfermedad ha sido completamente erradicada con los tratamientos convencionales o bien existe lo que se conoce como enfermedad residual mínima: menos de 100.000 células, que no pueden ser detectadas de ninguna manera y que son las causantes de la recurrencia. El uso de consolidación o intensificación de dosis no era factible, por los hechos ya mencionados. Por tal motivo sólo quedaba la posibilidad de tratamiento de mantenimiento; curiosamente esta modalidad de tratamiento ha sido sistemáticamente no considerada por la mayoría de los grupos de trabajo que tratan pacientes con linfoma maligno, a pesar de que en

una neoplasia, hoy considerada como parte de las neoplasias primitivas de las células B como es la leucemia aguda linfoblástica era un recurso completamente aceptado.

En 1981, en el Hospital de Oncología se consideró la opción de evaluar el uso de un tratamiento de mantenimiento con el fin de ver si podía mejorar los resultados en estos pacientes. Para tal fin se diseñó un estudio controlado, pacientes con linfoma difuso de linfocitos pobremente diferenciados (que era la forma que se aceptaba en esos años; hoy conocidos como linfomas difusos de células B), tratados con un régimen de quimioterapia convencional: CHOP-Bleo, en remisión clínica completa, documentada con estudios radiológicos o en su caso histológicos, fueron aleatorizados para recibir ciclofosfamida 150 mg/m², vía oral diaria por 5 días + prednisona 50 mg/m², vía oral, diaria por 5 días. Los resultados fueron excelentes, ya que el uso de mantenimiento incremento el TFT de 28 meses (en el grupo control) a 68 meses y la supervivencia a 8 años del 44% al 78%, lo cual estadísticamente significativo, a pesar del corto número de pacientes (98 casos en total). Si bien el tratamiento fue bien tolerado, sin toxicidad, con todos los pacientes recibiendo el tratamiento completo y en tiempo, por esas fechas ya eran numerosos los informes de toxicidades tardías importantes, algunas letales, sobre todo la aparición de segundas neoplasias, mas frecuentemente leucemia aguda, en pacientes que recibían alquilantes. Por tal motivo, el estudio se cerró ⁽³⁷⁾.

Hacia 1987, se tuvo disponibilidad de un nuevo medicamento el Interferon (IFN). Dicho medicamento era un modificador biológico, el cual tenía nuevas y excitantes mecanismos de acción a nivel de neoplasia, lo más aceptado era un efecto antiproliferativo y un efecto

estimulante del sistema inmune. Estudios iniciales habían mostrado una excelente respuesta en algunas variantes de linfoma, sobre todo los denominados de bajo grado (foliculares), de tal forma que en la actualidad se considera que el IFN es parte fundamental del tratamiento en dicho grupo de pacientes, sobre todo en forma de mantenimiento. En cambio en los pacientes con linfoma de grado intermedio y alto (forma en que se clasificaban a los linfomas en esa época), los resultados no eran adecuados. Probablemente el uso de IFN en linfomas refractarios no era la forma ideal de tratamiento, ya que en esta fase de la enfermedad es muy agresiva, con crecimiento tumoral muy rápido, lo que no permitía que el IFN pudiera tener efecto y de ahí los pobres resultados.

Por todo lo anterior se consideró que en pacientes con RC y en los cuales no era posible determinar la existencia o no de enfermedad residual mínima, el uso de un modificador biológico como el IFN, que tenía en ese tiempo efectos secundarios no graves, podía mejorar la expectativa de curación. Se inició un estudio controlado, pacientes con linfoma difuso de células B, en RC después de un tratamiento de quimioterapia convencional: CMOP (mitoxantrona en lugar de doxorubicina) por 2 ciclos seguido de dos ciclos de DHAP (dosis altas de dexametasona, arabinósido de citosina y cisplatino) y con riesgo clínico alto o alto intermedio fueron aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento con IFN alfa 2b 5.0 MU tres veces a la semana por 1 año contra no tratamiento (grupo control). Los resultados en un análisis preliminar mostraban prolongación del TFT y de la supervivencia (puntos a evaluar en programas de mantenimiento) por lo que se decidió prolongar tanto el tiempo de seguimiento como el número de pacientes. En el análisis final, con un número adecuado de pacientes (188 casos) y con un tiempo de seguimiento de más de

10 años se pudo concluir que el IFN como tratamiento de mantenimiento prolonga el TFT y la supervivencia de manera significativa, ya que a 10 años no se ha observado una mediana del TFT, contra 38 meses en el grupo control y la supervivencia es del 78% a 10 años contra 42% en el grupo control ($p < 0.01$)⁽³⁸⁾.

Hacia 1991, en nuestro medio estuvieron disponibles los FECs, tanto el granulocítico (FEC-G) como el granulocítico-macrófago (FEC-GM), lo que permitía ahora si una exploración de un incremento significativo en la intensidad de dosis, ya que la toxicidad hematológica podía ser revertida o prevenida en forma adecuada. Varios estudios abiertos prospectivos mostraban que la tasa de RC se incrementaba de una manera significativa con estas modalidades terapéuticas. Sin embargo, el problema era que la recurrencia aunque en una menor proporción se seguía observando, lo que indicaba de una manera indirecta que si bien el incremento en dosis podía eliminar un mayor número de células tumorales, no era capaz de eliminarlas todas, de ahí la presencia de recurrencia^(39,40,41,42,43).

Por tal motivo se planteaba la necesidad nuevamente de buscar enfoques terapéuticos diferentes. En la mayoría de los casos se fueron con el uso de terapias más agresivas en una fase de consolidación incluyendo el uso de quimioterapia mieloablativa, con trasplante de células tallo pluripotenciales ya fuera de médula ósea o de sangre periférica. Estudios pequeños informaban de un mejoría en el TFT en pacientes que recibían consolidaciones, pero en el único estudio controlado comparando el uso de trasplante de células tallo contra el uso de medicamentos que no tuvieran resistencia cruzada con los medicamentos usados en el fase de inducción, se mostró que el

trasplante era útil, pero únicamente en un grupo muy pequeño de pacientes, motivo por el cual parece que esta forma de tratamiento no era la ideal.

El uso de terapia mieloablativa dentro del esquema de inducción de remisión, nuevamente es contradictorio, sólo el estudio de Gianni y cols. mostró cierta ventaja en el TFT y la supervivencia, si bien dicho programa tuvo que hacerse dos modificaciones en las dosis y los medicamentos usados, ya que la mortalidad asociada al tratamiento inicialmente planeado fue del 34%. Otros estudios, no han podido demostrar un beneficio real, algunos adolecen de las fallas ya señaladas, grupos de pacientes muy seleccionados, no controlados, reducidos (menos de 45 casos por estudio) diferentes criterios de entrada etc., hacen muy difícil primero comparar y segundo tener conclusiones definitivas ^(44,45).

Por todo lo anterior se tenía nuevamente la incertidumbre de que usar en estas condiciones. Tomando en cuenta las condiciones de nuestro medio, los recursos existentes, los riesgos de tratamiento agresivos, se determinó que la mejor opción era nuevamente explorar el tratamiento de pacientes con linfoma maligno en RC, pero ahora tratados con quimioterapia agresiva, pero no mieloablativa si el uso de mantenimiento podía mejorar su pronóstico. Tomando en consideración que del grupo original de supervivientes a largo plazo (>15 años), tratado con ciclofosfamida y prednisona, no existía en ningún paciente evidencia de complicaciones tardías, incluyendo aparición de segunda neoplasia o leucemia aguda, se consideró que este tipo de tratamiento también debería ser explorado junto con el IFN en un estudio controlado, clínico y prospectivo.

MATERIAL Y METODOS

En un periodo comprendido entre enero de 1994 y diciembre de 1994, todos los pacientes con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes de estirpe B, que estuvieran en RC clínica perfectamente bien documentada, incluso con biopsia de zonas dudosas fueron considerados candidatos al presente estudio. Los criterios de entrada fueron los siguientes:

1. Diagnóstico histológico de linfoma difuso B de células grandes. Todos los casos deberían contar con estudio de inmunofenotipo con el fin de corroborar la existencia de estirpe B. Los casos considerados como probable o compatible no fueron incluidos.
2. Edad >18 años con límite de 65 años.
3. Sin distinción de sexo.
4. Sin ningún tratamiento previo.
5. Riesgo clínico alto o alto intermedio, de acuerdo con la clasificación pronóstica del IPI.

6. Estado funcional ≤ 2 de acuerdo con los criterios del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tabla 6).

Tabla 6. Clasificación por capacidad funcional (ECOG).

- | |
|---|
| <p>0. Paciente capaz de llevar al cabo todas sus actividades físicas. no requiere apoyo, no requiere descanso adicional</p> <p>1. Paciente capaz de llevar a cabo sus actividades físicas, requiere de descanso adicional. No requiere apoyo.</p> <p>2. Paciente de llevar a cabo $>50\%$ de sus actividades físicas, Requiere descanso frecuente, pasa en cama $>20\%$ del tiempo de vigilia. Requiere apoyo para llevar a cabo actividades físicas cotidianas.</p> <p>3. Paciente en cama $>50\%$. Requiere apoyo para todas sus actividades físicas.</p> <p>4. Paciente en cama el 100% de su tiempo. No puede llevar a cabo ninguna actividad física.</p> |
|---|

7. Negativos para la prueba del virus de la inmunodeficiencia humana
8. En remisión completa después de haber recibido quimioterapia intensiva como parte del tratamiento de inducción de remisión. Los criterios de quimioterapia intensiva se considero cuando existía un incremento no menor a 2.5 veces de los medicamentos considerados como más específicos en el tratamiento de

pacientes con linfoma: ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina o epirubicina, etoposido. Otros medicamentos usados en tales combinaciones podían tener incrementos o conservar las mismas dosis convencionales. En todos los casos se usaron FECs, ya fuera el FEC-G o el FEC-GM con el fin de evitar o disminuir la posibilidad de mielosupresión grave, con el cúmulo de complicaciones asociadas. Los pacientes podían haber recibido radioterapia adyuvante dentro de su programa de tratamiento

9. Sin embarazo en caso de ser mujer. Si la paciente estaba en edad fértil debería contar con métodos contraceptivos seguros.
10. Sin presencia de falla orgánica, a excepción de que esta se hubiera documentado perfectamente que de existir fuera secundaria a infiltración neoplásica.
11. Sin enfermedades intercurrentes graves, como diabetes mellitus insulino-dependiente, insuficiencia renal crónica que requiriera procedimientos dialíticos.
12. En todos los casos los pacientes fueron evaluados en forma inicial con: historia clínica completa haciendo énfasis en las zonas afectadas por el tumor, con medición bidimensional de todas las zonas infiltradas. Los estudios de laboratorio fueron: biometría hemática completa con diferencia, cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación globular, pruebas de función renal y hepática, determinaciones séricas de inmunoglobulinas, DHL y beta 2 microglobulina. Radiografía de tórax en postero anterior, tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis; en algunos

pacientes se efectuaron pruebas con Ga67, aspirado y biopsia de médula ósea. Prueba del virus de la inmunodeficiencia humana. Otros estudios, incluyendo biopsias de ser necesario fueron tomadas de acuerdo con las condiciones clínicas de cada paciente y el criterio del médico tratante. Así mismo se efectuaba prueba de función de eyección del ventrículo izquierdo, siendo los valores normales en nuestra Unidad >50%, esta prueba se repetía a los 3, 6, 12 y 24 meses independientemente del estudio como una evaluación de efectos tardíos a nivel cardíaco. En algunos pacientes con antecedentes de tabaquismo intenso se efectuaron pruebas de función respiratoria.

En todos los casos los pacientes fueron tratados con quimioterapia intensiva, la cual se encuentra en la Tabla 7. Así mismo, radioterapia adyuvante fue usada en los casos que así lo requirieron.

Una vez que el paciente terminaba el tratamiento de inducción, era cuidadosamente reestudiado, con el fin de determinar el tipo de respuesta obtenido. En este caso se efectuaba una revisión clínica cuidadosa, midiendo y comparando las zonas afectadas iniciales con las finales, si existe una lesión mayor a 2cm era biopsiada si estaba clínicamente accesible. Si la lesión estaba no accesible, por ejemplo mediastino, retroperitoneo etc., se efectuaba revisión radiológica cuidadosa a 3 y 6 meses, de acuerdo con los criterios recientes para definición de respuesta en pacientes con linfoma. Si el paciente mostraba que la lesión seguía igual o desaparecía se confirmaba la RC y era evaluable. Si la lesión progresaba, entonces el paciente era considerado como fracaso y dejaba de ser evaluable para efectividad y seguridad.

Tabla 7. Quimioterapia usada en los pacientes durante la inducción de remisión.

- Ciclofosfamida 7 g/m², iv, día 1
- Etoposido 1 g/m², iv, día 14
- Epirubicina 180 mg/m², iv, día 29
- Ifosfamida 5 g/m², iv, día 29

Se administró FEC-G o FEC-FM, subcutáneo, diarios, días 2 a 12, 15 a 24 y 30 a 39, en dosis de 5 ng/kg/día para disminuir el grado y duración de la granulocitopenia.

Se administró radioterapia adyuvante en aquellos pacientes con enfermedad voluminosa inicial.

Número de pacientes tratados: 43

- Ciclofosfamida 750 mg/m², iv, día 1
- Epirubicina: - 1er ciclo: 110 mg/m², iv, día 1
 - 2o ciclo: 125 mg/m², día 1
 - 3er ciclo: 145 mg/m², iv, día 1
 - 4o, 5o y 6o ciclos iguales
- Vincristina 1.4 mg/m², iv, día 1
- Prednisona 100 mg/m², vía oral, diario por 5 días
- Bleomicina 10 mg/m², iv, día 14

Tabla 7. Quimioterapia usada en los pacientes durante la inducción de remisión (Cont.).

Se administro FEC-G o FEC-GM, 5 ng/kg/día, subcutáneo, días 4 a 14, en todos los ciclos.

Se administraron 6 ciclos a intervalos de 21 días.

Se uso radioterapia adyuvante en aquellos pacientes con enfermedad voluminosa inicial.

Número de pacientes tratados: 104.

- Ciclofosfamida 1000 mg/m², iv, día 1**
- Epirubicina 120 mg/m², iv, día 1**
- Vincristina 1.4 mg/m², iv, día 1**
- Prednisona 100 mg/m², via oral, diario, días 1 a 5**
- Bleomicina 10 mg/m², iv, día 14**

Se administro FEC-G o FEC-FEC-GM, dosis de 5 ng/kg/día, subcutáneo, diarios, días 4 a 14.

Se administraron 6 ciclos con intervalo de cada 21 días

Se uso radioterapia adyuvante en aquellos pacientes con enfermedad voluminosa inicial.

Número de pacientes tratados: 122

En este momento, el paciente era aleatorizado por un método de sobre cerrado de acuerdo con un distribución logaritmica, para recibir:

Brazo A: Ciclofosfamida, 200 mg/m², vía oral diario, días 1 a 5
Prednisona 50 mg/m², vía oral, diario, días 1 a 5. Este ciclo se daba cada 6 semanas, si las condiciones hematológicas del paciente lo permitían: granulocitos superiores a $1.5 \times 10^9/L$, plaquetas $>109/L$, si continuaba en RC y si no existían datos de toxicidad grado III o IV de acuerdo con los criterios del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (Tabla 8).

La duración del tratamiento era por 2 años, si al término del mismo el paciente seguía en remisión completa era dejado en vigilancia, con citas cada 4 meses por 2 años y luego con citas anuales por 5 años más.

Brazo B: Interferón alfa 2b, 5.0 MU, subcutáneo, tres veces por semana por 1 año. En todos los casos el paciente o un familiar administraba el IFN después de haber recibido entrenamiento por personal de enfermería del Hospital. En caso de toxicidad secundaria y común al IFN como síndrome parecido a gripe, fiebre, artralgias y mialgias se usaba paracetamol tabs. de 500 mg antes de la aplicación del IFN y 4 horas después de la aplicación del mismo. Si persistían los síntomas secundarios se usaba naproxen. En caso de toxicidad grado III o IV de cualquier tipo, el paciente suspendía el tratamiento y se dejaba en vigilancia.

En todos los casos el paciente era revisado cada 6 semanas con los mismos criterios de estudio y laboratorio del Brazo A.

Brazo C: Ningún tratamiento, se dejaron como grupo control.

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (1/9).

HEMATOLOGIA/MEDULA OSEA					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Leucocitos 1000/mm ³	>=4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.0	<1.0
Plaquetas 1000/mm ³	LNA*	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
Hemoglobina g/100ml	LNA*	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
Granulocitos/ bandas 1000/mm ³	>=2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Linfocitos	>=2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Hemorragia (Clínica)	Ninguna	Leve no requiere transfusión	Moderada requiere 1-2 UTE*	Grave requiere 3-4 UTE*	Grave requiere >4 UTE*
Infección	ninguna	Leve	Moderada	Grave	Amenazante para la vida

* Límite Normal Amplo.

** Unidades Transfundidas por Episodio.

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (2/9).

GASTROINTESTINAL					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Naúsea	Ninguna	Capaz rto comer, ingesta razonable	Ingesta significativamente disminuida pero puede comer	ingesta no significativa	
Vómito	Ninguno	1 episodio en 24 horas	2-5 episodios en 24 horas	6-10 episodio en 24 horas	>10 episodios en 24 horas
Diarrea	Ninguna	Aumento de 2-3 evacuaciones/día por arriba del número antes del Tx.	Aumento de 4-6 evacuaciones/día o evacuaciones nocturnas o dolor moderado	Aumento de 7-9 evacuaciones/día o incontinencia, o dolor grave	Aumento de >10 evacuaciones/día, o diarrea hemorrágica o necesidad de soporte parenteral
Estomatitis	Ninguna	Úlceras no dolorosas, eritema, dolor leve	Eritema, doloroso, edema o úlceras, pero puede comer	Eritema, doloroso, edema o úlceras, pero no puede comer	

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (3/9).

HEPÁTICA					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Bilirrubina	LNA*	-	<1.5 x N**	1.5-3.0 x N**	>3.0 x N**
SGOT/SGPT	LNA*	<=2.5 x N**	2.6-5.0 x N**	5.1-20.0 x N**	>20 x N**
Fosfatasa Alcalina	LNA*	<=2.5 x N**	2.6-5.0 x N**	5.1-20.0 x N**	>20 x N**
Hepática (Clínica)	Ningún cambio del basal	-	-	Pre-coma	Coma hepático
RIÑÓN Y VEJIGA					
Creatinina	LNA*	<1.5 x N**	1.5-3.0 x N**	3.1-6.0 x N**	>6.0 x N**
Proteinuria	Ninguna	1+, 0.3 g% o 0	2-3 +, 0.3-1.0 g% o 3-10 g/l	4+, > 1.0 g% o > 10 g/l	síndrome nefrolítico
Hematuria	Negativa	Microscópica	Gruesa, sin coágulos	Gruesa, con coágulos	Requiere transfusión
Alopecia	Ninguna perdida	Pérdida de cabello leve	Pérdida de pelo pronunciada o total		
Pulmonar	Ninguna	Asintomático con PFP's*** anormales	Disnea con ejercicio significativo	Disnea a nivel de actividad normal	Disnea en reposo

* Límite Normal Amplio. ** Límite Superior Normal. ***Pruebas de Función Pulmonar.

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (4/9).

CARDIACA					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Disritmias cardíacas	Ninguna	Asintomáticas, transitorias, no requieren terapia	Recurrentes o persistentes, no requieren terapia	Requieren tratamiento	Requieren monitoreo, o hipotensión, o taquicardia ventricular, o fibrilación
Función cardíaca	Ninguna	Asintomática, disminución de la fracción de eyección en reposo menor del 20% del valor basal	Asintomática, disminución de la fracción de eyección en reposo mayor del 20% del valor basal	ICC que responde a terapia	ICC que no responde a terapia
Isquemia cardíaca	Ninguna	Aplanamiento inespecífico de la onda T	Asintomático, cambios en segmento ST y onda T sugestivos de isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto miocárdico agudo
Pericardiaco	Ninguna	Derrame asintomático, no requiere intervención	Pericarditis (dolor torácico, cambios en ECG)	Derrame sintomático, se requiere drenaje	Taponamiento se requiere drenaje urgente

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (5/9).

PRESIÓN SANGUÍNEA					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hipertensión	Ninguna o sin cambio	Asintomática, aumento transitorio de más de 20 mm HG (diastólica) o a >150/100 si LAN previo. No requiere tratamiento	Aumento recurrente o persistente de más de 20 mm HG (diastólica) o a >150/100 si LAN previo. No requiere tratamiento	Requiere terapia	Crisis hipertensiva
Hipotensión	Ninguna o sin cambio	Cambios que no requieren terapia (incluyendo hipotensión ortostática transitoria)	Requiere terapia sustitutiva con líquidos u otra terapia, pero no hospitalización	Requiere terapia y hospitalización, se resuelve dentro de las 48 hrs. de suspendido el agente	Requiere terapia y hospitalización, no se resuelve dentro de las 48 hrs. de suspendido el agente

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (6/9).

NEUROLÓGICA					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neuro-sensorial	Ninguno o sin cambio	Parestesias leves, pérdida de profundidad en los reflejos tendinosos	Pérdida objetiva leve o moderada de la sensibilidad, parestesias moderadas	Pérdida objetiva grave de la sensibilidad, parestesias que interfieren con la función	
Neuro-motora	Ninguno o sin cambio	Debilidad subjetiva, sin hallazgos objetivos	Debilidad objetiva leve sin alteración significativa de la función	Debilidad objetiva con alteración de la función	Parálisis
Neuro-cortical	Ninguno	Somnolencia o agitación leves	Somnolencia o agitación moderadas	Somnolencia y agitación graves, confusión, desorientación o alucinaciones	Coma, convulsiones, psicosis tóxica
Neuro-cerebral	Ninguno	Ligera incoordinación, disidiado-cocinesia	Tembor de intención, lenguaje, susurrado, nistagmus	Ataxia locomotora	Necrosis cerebral
Neuro-anímica	Sin cambio	Ansiedad o depresión leves	Ansiedad o depresión moderadas	Ansiedad o depresión graves	Ideación suicida

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (7/9).

NEUROLÓGICA (Cont.)					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neuro-cefalea	Ninguna	Leve	Moderada o grave pero transitoria	Grave y que no cede	
Neuro-constipación	Ninguna o sin cambio	Leve	Moderada	Grave	ileo > 96 hrs.
Neuro-auditiva	Ninguna o sin cambio	Asintomático, pérdida de audición únicamente en audiometría	Zumbido de oídos	Pérdida de la audición que interfiere con la función pero que puede corregirse con ayuda	Sordera que no se puede corregir
Piel	Ninguna o sin cambio	Erupción macular o papular dispersa o eritema que son asintomáticos	Erupción macular o papular dispersa o eritema con prurito u otros síntomas asociados	Erupción macular o papular sintomática, generalizada o erupción vesicular	Dermatitis exfoliativa o dermatitis ulcerativa
Alergia	Ninguna	Eritema transitorio, fiebre por la droga < 38° C, 100. 4°F	Urticaria, fiebre por la droga = 38°C, 100. 4°F	Enfermedad del suero, bronco-espasmo, requiere medicamentos parenterales	Anafilaxis

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (8/9).

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fiebre en ausencia de infección	Ninguna	37.1-38.0°C 98.7- 100.4°F	38.1-40.0°C 100.5-104.0°F	>40.0c>140.0°F por menos de 24 hrs.	>40.0c (140.0°F) por más de 24 hrs., fiebre acompañada de hipotensión
Local	Ninguna	Dolor	Dolor y edema con inflamación con flebitis	Ulceración	Se requiere cirugía plástica
Peso, ganancia o pérdida	<5.0%	5.0-9.9%	10.0-19.9%	>=20.0%	

METABOLICA					
Hiperglucemia	<115	115-150	151-250	251-500	>500 o cetoacidosis
Hipoglucemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
Amilasa	LNA*	<1.5 x N**	1.5-2.0 x N**	2.1-5.0 x N**	>5.1 x N**
Hipercalcemia	<10.6	10.6-11.5	11.6-12.5	12.6-13.5	>=13.5
Hipocalcemia	>8.4	8.4-7.8	7.7-7.0	6.9-6.1	<=6.0
Hipomagnesemia	>1.4	1.4-1.2	1.1-0.9	0.8-0.6	<=0.5

* Limite Normal Amplio.

** Limite Superior Normal.

Tabla 8. Criterios de Toxicidad del INC (8/9).

COAGULACIÓN					
Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Fibrinógeno	LNA*	0.99-0.75 x N**	0.74-0.50 x N**	0.49-0.25 x N**	$\leq 0.24 \times N^{**}$
Tiempo de protrombina	LNA*	1.01-1.25 x N**	1.25-1.50 x N**	1.51-2.00 x N**	$> 2.00 \times N^{**}$
Tiempo parcial de tromboplastina	LNA*	1.01-1.66 x N**	1.67-2.33 x N**	2.34-3.00 x N**	$> 3.00 \times N^{**}$

* Limite Normal Amplio.

** Limite Superior Normal

CRITERIOS DE RESPUESTA

Con el fin unificar criterios se adoptaron los propuestos recientemente:

– Remisión completa: desaparición del 100% de toda evidencia clínica y radiológica de enfermedad con normalización de cualquier estudio de laboratorio que hubiera estado anormal al inicio del tratamiento.

– Buena respuesta total: desaparición de toda evidencia clínica de enfermedad, pero persistencia de zonas sospechosas de infiltración (<2 cm) las cuales por su localización anatómica no pudieran ser biopsiadas en forma adecuada (mediastino, retroperitoneo), con vigilancia radiológica a los 3 y 6 meses, si al cabo de ese tiempo la lesión no se había modificado se consideraba como RC y era evaluable para eficacia y seguridad. Si la lesión aumentaba o aparecían otras nuevas lesiones tumorales, alteraciones de laboratorio o síntomas B, el paciente era considerado fracaso, motivo por el cual se removía del presente estudio y no era evaluable ni para seguridad ni para eficacia.

– Respuesta parcial: disminución de mas del 75% del total de las lesiones tumorales medidas en dos dimensiones, con normalización de cualquier parámetro de laboratorio que hubiera sido anormal al inicio del tratamiento.

– Fracaso: disminución de menos del 50% del total de las lesiones tumorales, medidas en dos dimensiones.

– Progresión: aparición de nuevas lesiones tumorales, incremento de las ya existentes, presencia de síntomas B, alteraciones de laboratorio secundarias a evidencia de progresión tumoral.

Para propósitos del presente estudio únicamente los pacientes con evidencia de RC y buena respuesta completa fueron considerados candidatos a entrar al mismo.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital de Oncología, además de estar regulado por las Buenas Prácticas Clínicas para Estudios de Investigación en Seres Humanos, de acuerdo con los criterios de Helsinki.

CONSIDERACIONES ESTADÍSTICAS

Los puntos finales a considerar fueron:

Tiempo para falla al tratamiento: el cual fue definido desde el momento en que el paciente terminaba el tratamiento de inducción y era considerado en RC, hasta la primera evidencia clínica, radiológica, con comprobación histológica de recurrencia tumoral.

Supervivencia: la cual fue considerada desde el momento en que se efectuaba el diagnóstico hasta la muerte del paciente, ya fuera a consecuencia de progresión tumoral o como complicación del tratamiento o bien hasta la fecha de corte del estudio (Julio de 1999).

Con el fin de evaluar los diferentes grupos se uso la prueba exacta de Fisher. La supervivencia y el TFT fueron evaluados por medio de curvas actuariales por el método de Kaplan y Meier las diferencias fueron analizadas por el método de log-rank. El método univariable y en caso necesario el multivariable de acuerdo con los criterios de Cox fue usado para analizar los efectos del tratamiento y cada uno de los factores pronósticos estudiados. En el presente estudio se analizaron: edad, sexo, estadio, riesgo clínico, presencia de enfermedad voluminosa, niveles séricos de DHL y beta 2 microglobulina.

RESULTADOS

En el tiempo comprendido en el estudio, 269 pacientes fueron considerados candidatos para entrar al protocolo. En el presente análisis todos los pacientes fueron evaluados en un intento de tratar, motivo por el cual los 269 pacientes fueron evaluables tanto para eficacia como para toxicidad.

En la Tabla 9 se pueden observar las características clínicas y de laboratorio de los pacientes al ingresar al estudio. No se observaron diferencias significativas entre las tres ramas del protocolo en relación a su estadiaje o características. Además del riesgo clínico alto y alto intermedio que fueron considerados criterios de entrada, los pacientes tuvieron otros factores de mal pronóstico como son la presencia de enfermedad voluminosa en el 74% del total de casos, niveles séricos altos de beta 2 microglobulina en el 77%, presencia de infiltración extranodal en varios sitios en el 83%. La mediana de edad de los pacientes fue de 57.9 años para todo el grupo, sin diferencias en relación a los diferentes brazos del estudio. El sitio que más frecuentemente se encontró infiltrado fue la médula ósea, seguida por el hígado.

El estudio fue cerrado en diciembre de 1996, la mediana de seguimiento fue de 49.6 meses.

Tabla 9. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes.

	IFN	%	C/P	%	Control	%
Número	91		88		90	
Edad (años) mediana	59.8		57.6		57.4	
Sexo: Masculino	43	(46)	40	(45)	49	(54)
Femenino	48	(53)	48	(55)	4*	(45)
Riesgo clínico: Alto	69	(75)	60	(68)	65	(71)
Alto-intermedio	22	(25)	28	(31)	25	(28)
Estadios II a IV	90	(98)	88	(100)	85	(94)
Enfermedad voluminosa (masa tumoral >10 cm).	67	(74)	65	(72)	68	(75)
Beta 2 microglobulina > 5 ng/mL	83	(91)	65	(73)	67	(74)
Afección extranodal *	80	(87)	75	(85)	70	(77)
Médula ósea	32		29		33	
Hígado	31		35		26	
Tejidos blandos	23		28		17	
Pulmón	6		10		13	
Hueso	3		2		0	
Testículo	1		2		2	
Seno	1		0		0	
Riñón	0		0		1	

* cada paciente podía tener dos o más afecciones extranodales.

Figuras 1 a 8. En las siguientes figuras se encuentra un diagrama de las mismas características clínicas, lo que corrobora que no hubo diferencias significativas en la distribución de pacientes por grupos de tratamiento.

IFN por sexo



C/P por sexo



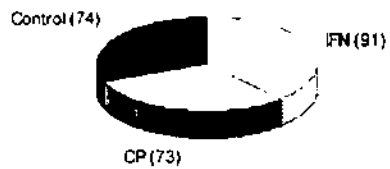
Control por sexo



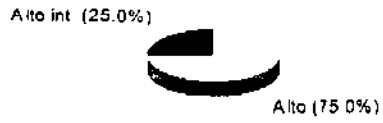
EC II - IV Enfermedad voluminosa



EC II - IV beta 2 micro. >5



RC para IFN



RC para C/P

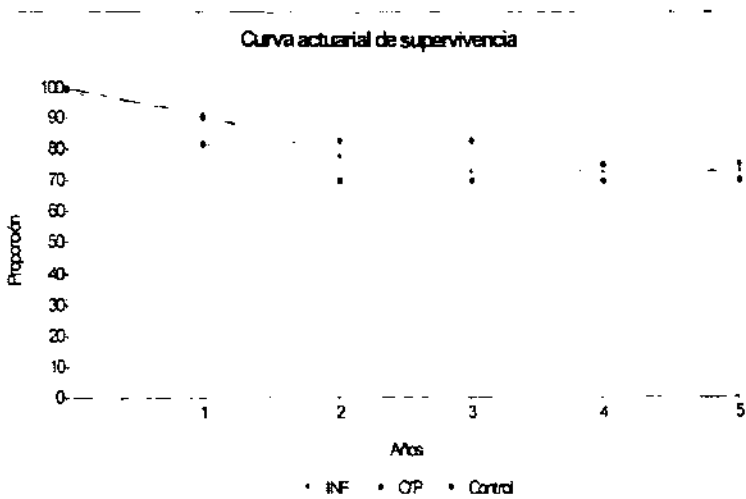


RC para control



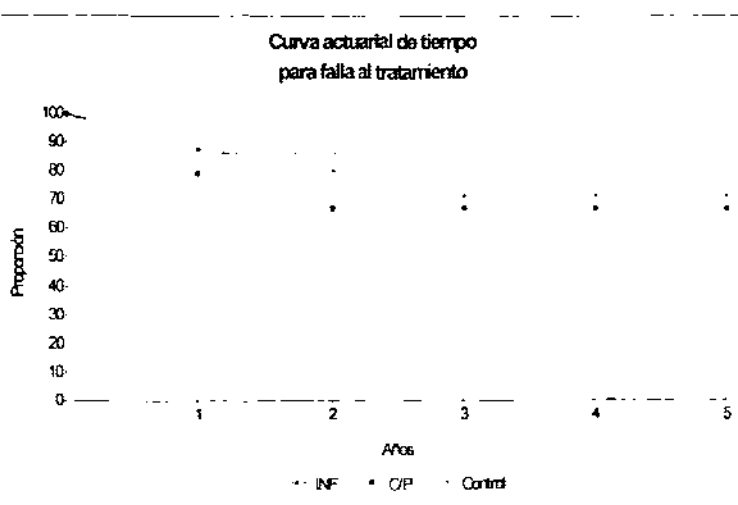
En la figura 9 se pueden observar las curvas actuariales de la supervivencia. A 5 años, el 70% de los pacientes tratados con IFN permanecen vivos sin evidencia de enfermedad (límite de confianza (LC) del 95%: 59% a 79%), 68% en el grupo que recibió ciclofosfamida/prednisona (LC del 95%: 60% a 78%) y en el grupo de pacientes sin tratamiento de mantenimiento el 72% (LC del 95%: 63% a 78%). No hubo diferencias significativas ($p = 0.60$).

Figura 9.



En la figura 10 se puede observar el TFT. El 72% de los pacientes tratados con IFN permanece en primera remisión sin evidencia de recurrencia a 5 años (LC del 95%: 60% a 77%), 71% en el grupo que recibió ciclofosfamida/prednisona (LC del 95%: 60% a 80%) y el 74% en el grupo control (LC del 95% del 68% al 80%). Nuevamente no se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.80$).

Figura 10.



Toxicidad

En la Tabla 10 se pueden observar los efectos tóxicos secundarios al tratamiento. En el grupo de pacientes que recibió IFN se observó granulocitopenia grado I o II en 6% de los casos, fue necesario suspender en forma transitoria (7 a 16 días, con una media de 6.9 días) en esos casos, en todos ellos se reinició el IFN en la misma dosis y secuencia sin observar la aparición de granulocitopenia nuevamente. Trombocitopenia grado I fue observada en 1% (1 caso), la cual se recuperó a los 7 días, cuando se reinició el IFN el paciente no volvió a presentar este tipo de toxicidad. No hubo procesos infecciosos asociados a la granulocitopenia. No hubo necesidad de usar FECs en ninguno de los casos. Tampoco se observaron muertes relacionadas con el tratamiento. A 5 años de seguimiento no se han observado segundas neoplasias ni aparición de leucemia aguda. Todos los pacientes terminaron el programa establecido, en 84 de los pacientes en los 12 meses establecidos, en los restantes 7 casos debido a el retraso transitorio lo terminaron en 13 meses. Como era de esperar aparecieron los efectos ya conocidos del IFN como fueron el síndrome parecido a gripe y fiebre. En todos los casos el uso de acetaminofén fue suficiente para el control de los mismos.

En relación al uso de ciclofosfamida/prednisona, sólo dos casos desarrollaron moderada granulocitopenia que se recuperó en forma espontánea a los 7 días. Tampoco se asoció a procesos infecciosos o

Tabla 10. Toxicidad secundaria al tratamiento.

	IFN	%	C/P	%
Hematológica:				
Granulocitopenia grado I-II	6	(6)	2	(2)
Trombocitopenia grado I	1	(1)	-	-
Gastrointestinal:				
Náusea/vómito, grado I o II	-	-	3	(3)
Síndrome parecido a gripe	21	(23)	-	-
Fiebre	6	(6)	-	-

muerres relacionadas con el tratamiento. Todos los pacientes terminaron el programa establecido. Tampoco se ha observado la presencia de segundas neoplasias o leucemia aguda; si bien el tiempo de seguimiento es aún muy corto para obtener conclusiones al respecto.

En el análisis univariable y multivariable no se pudieron identificar ningún factor pronóstico que tuviera influencia en la duración de la remisión o de la supervivencia.

DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances que en el conocimiento y biología de los linfomas se ha obtenido en los últimos 20 años; el tratamiento de los mismos permanece controversial. Si bien la introducción de regimenes de tratamiento en los cuales se ha incrementado de manera significativa la intensidad de dosis ha logrado incrementar la tasa de RC en pacientes con linfoma maligno agresivo; no parece, por lo menos hasta el momento, que esto se vaya a traducir en un incremento en el periodo libre de enfermedad ni en la duración de la supervivencia.

A diferencia de otras neoplasias, como la enfermedad de Hodgkin en la que la tasa de mortalidad secundaria al tumor se ha estancado, y en las que otras causas, sobre secundarias al tratamiento son la causa de la mortalidad tardía; en los pacientes con linfoma maligno la primera causa de muerte sigue siendo la progresión tumoral o bien los efectos inmediatos de tratamientos cada día más agresivos. Todo esto está condicionado por una tasa alta de recurrencia, que en pacientes con linfoma agresivo llega a ser casi del 50%, lo cual condiciona que casi la mitad de los pacientes que llegan a tener RC, finalmente morirán por recurrencia y progresión tumoral.

Las posibilidades de conocer cuales son las causas de la recurrencia son escasas por el momento, ya que primero no se cuenta con métodos que nos permitan conocer con exactitud que paciente tiene

efectivamente una ausencia de enfermedad o sea aquel paciente en el que se hayan eliminado todas las células tumorales o bien que el paciente a pesar de no tener evidencia clínica, radiológica o por laboratorio de neoplasia, permanece con enfermedad residual mínima, que tarde o temprano condicionará la recurrencia. Por el otro lado, tomando en consideración que los pacientes con linfoma refractario son muy agresivos, generalmente no responden a tratamientos denominados de salvamento, que llega a incluir quimioterapias mieloablativas con procedimientos de trasplante como tratamiento de soporte hematológico, y en los cuales sólo un 11% de estos pacientes llega a estar vivo a 5 años, se considera que la denominada enfermedad residual mínima sufre alteraciones clonagénicas, las cuales por un lado lo hacen resistente a los citotóxicos disponibles y por el otro lo hacen más agresivo ⁽⁴⁵⁾.

El uso de tratamientos de consolidación ya sea con quimioterapia usando medicamentos que no tengan mecanismos cruzados de multiresistencia a drogas o bien con quimioterapias mieloablativas no han podido mostrar una clara y evidente ventaja, ya que si bien prolongan en algunos casos el TFT, no así la supervivencia, lo cual se debe a la aparición de toxicidades agudas y tardías que son causa de muerte en estos pacientes.

El uso de otros medicamentos, como el gemcitabine, el navelbine, el flavopiridol o bien de anticuerpos monoclonales, ya sea como monodroga o asociados a radionúclidos, esta por el momento en fase experimental y no se tiene experiencia en grupos numerosos de pacientes y con seguimientos a largo plazo.

En la experiencia del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional del IMSS se tenían resultados confiables, como producto de estudios controlados, en grupos uniformes de pacientes, con riesgos altos, histologías idénticas y características clínicas casi idénticas. Por tal motivo pareció lógico el ensayo de tratamiento de mantenimiento con los mismos medicamentos y en las mismas dosis y forma de administración que en pacientes tratados con quimioterapia convencional (CHOP o similares) había mostrado su efectividad. (37,38).

Pero los resultados del presente análisis preliminar no pudieron llenar estas expectativas, ya que a un seguimiento de 5 años, no se tienen diferencias estadísticamente significativas en relación al TFT o la supervivencia, en grupos de pacientes tratados con mantenimiento cuando se comparan con el grupo control.

La causa de este fracaso no se puede establecer en forma precisa. Se podría especular que los linfomas han cambiado su biología y por lo mismo ya no responden a formas previas de tratamiento que habían sido efectivas, sin embargo la hipótesis que nos parece más adecuada es que el tratamiento intensivo erradica a todas las células tumorales sensibles a efectos antiproliferativos, ya sea por citotóxicos o por moduladores biológicos como el IFN, por tal motivo cuando se usan estos medicamentos no encuentran células blanco, ya que las células responsables de la recurrencia en estos pacientes no son sensibles a los efectos antiproliferativos de estos medicamentos, motivo por el cual perdieron su efectividad.

Es evidente, que la búsqueda de mejores opciones terapéuticas para pacientes con linfoma agresivo, los cuales en nuestro medio son la mayoría (81% en los pacientes vistos de primera vez en 1998), una vez que se ha explorado lo habitual, quedan algunas opciones incrementar la dosis del IFN, sin que se evidencie un incremento paralelo de la toxicidad, el problema es que con las presentaciones actuales de este medicamento no es posible, motivo por el cual debe esperarse contar con el IFN pegilado. Por el otro lado se pueden explorar las opciones de incrementar o potencializar los efectos antiproliferativos del IFN cuando se asocia a citotóxicos; de ellos la ciclofosfamida es la más adecuada por el momento. Pero debemos esperar, primero tiempo para implementar estudios controlados y segundo debemos tener paciencia para esperar los resultados de tales estudios.

CONCLUSIONES

El uso de terapia de mantenimiento en pacientes con linfoma agresivo de células B en pacientes que están en RC después del uso de quimioterapia intensiva, pero no mieloablativa, usando los mismos regímenes y formas de tratamiento que habían mostrado ser útiles en pacientes que habían sido tratados con quimioterapia convencional; no mostraron ningún beneficio, ya que tanto el TFT como la supervivencia a 5 años, no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó con el grupo control.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- DeVita V.T.Jr, et al. Cancer Principles and Practice of Oncology, fifth edition, 1997. Chapter 44. Lymphomas pp: 2131-2144.
- 2.- Osborne B.M. Contextual Diagnosis of Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. Radiologic Clinics of North America, vol. 28, No. 4 July 1990: pp 669-681.
- 3.- Haskell C.M, et al. Cancer Treatment, fourth edition , 1995: pp 979-1005 y 1014-1019.
- 4.- Hardell L, et al. A Case-Control Study of Non-Hodgkin Lymphoma and Exposure to Pesticides. Cancer, vol. 85, No. 6 March 15, 1999: pp 1353-1360.
- 5.- Cartwright R, et al. The Increasing Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): The Possible Role of Sunlight. Leukemia and Lymphoma, vol. 14, 1994: pp 387-394.
- 6.- McMichael A.J. et al. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise incidence of non-Hodgkin's lymphoma? British Journal of Cancer, vol. 73, 1996: pp 945-950.
- 7.- Hjalgrim H, et al. Recent increase in the incidence on non-Hodgkin's lymphoma among young men and women in Denmark. British Journal of Cancer, vol. 73, 1996: pp 951-954.

- 8.- Nelson R.A, et al. Blood Transfusions and The Risk of Intermediate-or-High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of The National Cancer Institute*. vol. 90, No.22 November 18, 1998: pp 1742-1743
- 9.- Hartage P, et al. Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphomas. *Cancer Surveys*. vol. 19 y 20, 1994. pp 423-453.
- 10.- De la Fuente J.R, et al. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Bieño 1993-1994, Tendencias 1985-1994. 1996: pp 22-25 y 55-56.
- 11.- Rabkin C.S, et al. Increasing Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Seminars in Hematology*, vol. 30, No. 4 October 1993: pp286-296.
- 12.- Greiner T.C, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer*, vol. 75. No.1 January1, 1995: pp 370-379.
- 13.- Parkin D.M. Cancer un Developing Countries. *Cancer Surveys*. vol. 19 y 20. 1994: pp 519-561.
- 14.- Harnis. Hematopathology: integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. *Modern Pathology*, vol. 13, December 1999.
- 15.- Armitage J.D, et al. New Approach to Classifying Non-Hodgkin's Lymphomas: Clinical Features of the Major Histologic Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. vol. 16, No. 8, August 1998: pp 2780-2795.
- 16.- Rodriguez J, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the "tumor score". *Annals of Oncology*, vol. 3, 1992: pp 711-717.

- 17.- Shipp, et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, vol. 329, No. 14, 1993: pp 987-994.
- 18.- Blay J, et al. The International Prognostic Index correlates to Survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group. Blood*, vol. 92, No. 10, November 1998: pp 3562-3568.
- 19.- Rehn S.M, et al. Tumor inhomogeneities of magnetic resonance imaging, a new factor with prognostic information un non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia and Lymphoma*, vol. 24, No. 5 y 6, February 1997: pp 501-511.
- 20.- Rodriguez M, et al. C.T. in malignancy grading and prognostic prediction of non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Radiológica*, vol. 49, No. 2, Mar. 1999: pp 191-197.
- 21.- Diaz Maqueo J.C, et al. Establecimiento de pronóstico en pacientes con linfoma maligno. *La Rev. Invest. Clínica, (Méx)*, vol. 41, 1989: pp 235-239.
- 22.- Bremnes R.M, et al. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway, treatment, out come, and prognostic factors. *Acta Oncológica*, vol. 38, No.1, 1999: pp 117-124.
- 23.- Reddy S, et al. Stage I and II Non-Hodgkin's Lymphomas: Long-Term Results of Radiation Therapy. *I.J. Radiation Oncology/Biology Physics*, vol. 16, No. 3, March 1989: pp 687-692.
- 24.- Osterman B, et al. High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage I. *Acta Oncologica*, vol. 35, No. 2, 1996: pp 171-177.

- 25.- Cosset J.M, et al. Radiobiological and Clinical Bases for Total Body Irradiation in the Leukemias and Lymphomas. *Seminars in Radiation Oncolog*, vol. 5, No. 4, October 1995: pp 301-315.
- 26.- VanderMaazen. et al. Combined modality treatment in the treatment of chose for stage I/IIe intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 49, No.1, October 1998: pp 1-7
- 27.- Mansoor Raza M, et al. The integration of radiotherapy into the primary treatment of non-Hodgkin's lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 1992: pp 217-229.
- 28.- Shafman T.O, et al. The Large-Cell Lymphomas. *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 5, No.4, October 1995: p 301-315.
- 29.- Tannock J.F, et al. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 16, 1989: pp 83-101.
- 30.- Cosset J.M. et al. An alternaing chemotherapy and radiotherapy combination for non-Hodgkin's lymphomas of unfavourable histologies: Feasibility and preliminary results. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 3, 1985: pp133-138.
- 31.- Horning S.J. et al. Large-Cell Lymphoma. Let's CHOP Down Barriers to Progress. *American Society of Clinical Oncology*, 1999: pp 319-331.
- 32.- Tirelli U, et al. CHOP is The Standard Regimen in Patients > or = 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. *Journal Clinical Oncology*, vol. 16, January 1998: pp 27-34.

- 33.- Meyer R.M, et al. The Role of Dose Intensity in Determining Outcome in Intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol 9, No.2, February 1991: pp 339-347.
- 34.- Armitage J.O, et al. The place of third-generation regimens in the treatment of adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Original article, vol. 2, 1991: pp 37-41.
- 35.- Avilés A, et al. Intensive Brief Chemotherapy With Hematopoietic Growth Factors as Hematological Support and Adjuvant Radiotherapy Improve the Prognosis in Aggressive Malignant Lymphoma. *American Journal of Hematology*, vol. 52, 1996: pp 275-280.
- 36.- Avilés A, et al. Adjuvant Radiotherapy to Sites of Previous Bulky Disease in Patients Stage IV Diffuse Large Cell Lymphoma. *Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys.*, vol. 30, No.4, 1994: Pp 799-803.
- 37.- Avilés A, et al. The Role of Maintenance Therapy in The Treatment of Large-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. *Acta Oncológica*, vol. 30, No.8, May 8, 1991: pp 959-962.
- 38.- Avilés A, et al. Maintenance Therapy With Interferon Alfa 2b Improves Outcome in Aggressive Malignant Lymphoma. *Hematology*, vol 3, 1998: pp 381-386.
- 39.- Saverese D.M.F, et al. Clinical Impact of Chemotherapy Dose Escalation in Patients With Hematologic Malignancies and Solid Tumors. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15, No. 18, August 1997: pp 2981-2995.

- 40.- Shipp M.A, et al. High Dose CHOP is Initial Therapy for Patients With Poor-Prognosis Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A dose-Finding Pilot Study. *Journal Clinical Oncology*, vol. 13, 1995: Pp 2916-2923.
- 41.- Avilés A, et al. Epirubicin (CEOP/Bleo) Versus idarrubicin (CIOP/Bleo) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: dose escalation studies. *Anti-Cancer Drugs*, vol. 8, No. 10, November 1997: pp 937-942.
- 42.- Gianni A.M, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared With MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, May 1997: pp 1290-1297.
- 43.- Pettengell R, et al. Survival Benefit from High-Dose Therapy with Autologous Blood Progenitor-Cell Transplantation in Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 14, No. 2, February 1996: pp 586-592.
- 44.- Haioun C, et al. Benefit of Autologous Bone Marrow Transplantation Over Sequential Chemotherapy in Poor-Risk Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Updated Results of the Prospective Study LNH 87-2. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 15, No. 3, March 1997: pp 1131-1137.
- 45.- Avilés A, et al. Nuevas Perspectivas en el Tratamiento de Pacientes con Linfoma Agresivo. *Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología*, 1998: pp 2-4.