

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA – CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

“LINFOMAS FOLICULARES REFRACTARIOS:

TRATAMIENTO CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20”

288536

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. MARIA ISABEL LEON PESANTEZ

ASESOR:

DR. AGUSTÍN AVILES MIRANDA.

México D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

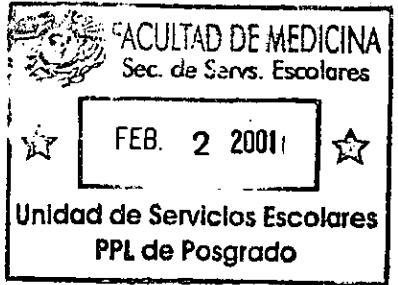


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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. VICTOR LORA PUERTO
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. AGUSTÍN AVILES MIRANDA
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA
ASESOR DE TESIS

DR. SERAFÍN DELGADO GALARDO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DEDICATORIA

A mi familia por confiar y darme ese gran apoyo para alcanzar esta meta.

A una persona muy especial que siempre estuvo a mi lado, pese a la distancia,
ayudándome a construir un sueño.

AGRADECIMIENTO

Al Dr. Agustín Avilés, quien depositó su confianza y su paciencia para desarrollar este trabajo, por sus grandes enseñanzas.

A la Dra. Edna García por ser una madre, amiga y una gran maestra que me ayudó a comprender la difícil realidad de la vida y la muerte.

A todos mis maestros que de una u otra forma contribuyeron en mi formación.

A mis entrañables amigos Amparito, Myryam, Anita, Mario y Andrés quienes compartieron esta etapa de mi vida.

A Rubén Alejandro y Xochi, dos ilusiones que siempre me acompañaron e hicieron más fácil el paso del tiempo.

A todos los pacientes, quienes me enseñaron con su coraje el amor a la vida.

INDICE

I. INTRODUCCION	1
1.1. Epidemiología	1
1.2. Etiopatogenia	2
1.3. Alteraciones Genéticas	4
1.4. Clasificación	6
1.5. Evolución Clínica	7
1.6. Cuadro Clínico	8
1.6.1. Linfomas Extranodales	8
1.7. Diagnóstico	9
1.8. Estadificación	10
1.9. Factores Pronósticos	10
1.10. Tratamiento de los Linfomas de Bajo Grado	11
1.10.1 Estadios I y II	11
1.10.2 Estadios III y IV	12
II. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20	17
2.1. Indicaciones Terapéuticas	17
2.2. Estructura y Diseño	17
2.3. Mecanismo de Acción	17
2.4. Farmacocinética Clínica	18
2.5. Contraindicaciones	18
2.6. Reacciones Secundarias o Adversas	18
2.7. Precauciones Generales	20
2.8. Interacciones Medicamentosas	20
2.9. Alteraciones de Pruebas de Laboratorio	21
2.10. Dosis y Vía de Administración	21
2.11. Instrucciones para el Uso	21
2.12. Sobredosificación	21
2.13. Almacenamiento	22
III. ESTUDOS PRECLÍNICOS	23
IV. ESTUDISO CLINICOS	24
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
5.1. Objetivos	29

5.2. Criterios de Inclusión	29
5.3. Criterios de Exclusión	30
5.4. Tratamiento	30
5.4.1. Esquema de Manejo	30
5.5. Estudios Iniciales	31
5.6. Estudios de Seguimiento	32
5.7. Estudios de Reestadificación	32
5.8. Estudios de Control y Seguimiento	32
5.9. Tratamiento de Apoyo	33
5.10. Evaluación de la Toxicidad	33
5.11. Criterios de Respuesta de Acuerdo a las Recomendaciones del Grupo de Trabajo Internacional	33
5.11.1. Respuesta Completa	33
5.11.2. Buena Respuesta Completa	34
5.11.3. Respuesta Parcial	34
5.11.4. Recaída de la Enfermedad	34
5.11.5. Progresión de la Enfermedad	35
VI. RESULTADOS	36
VII. DISCUSIÓN	38
VIII. ANEXOS	41
IX. BIBLIOGRAFÍA	61

I. INTRODUCCION

Los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias del sistema linfoide, definidas por aspectos morfológicos, inmunofenotípicos y genotípicos; con rasgos diferenciales tanto epidemiológicos, etiológicos, clínicos, biológicos y respuestas diferentes de acuerdo a la terapéutica empleada. Cada subtipo de linfoma puede identificarse como la expansión clonal de un estadio evolutivo dentro del desarrollo oncogénico del sistema linfoide.

En forma reciente se ha podido definir muchos aspectos que habían quedado inconclusos; después de 7 años de trabajo se integró una nueva clasificación histopatológica, la cual trata de agrupar tanto los aspectos clínicos como patológicos de los linfomas; ahora debe pasar el tamizaje de su uso generalizado y el seguimiento a largo plazo.

Se conocen una serie de factores clínicos que han permitido diferenciar en grupos de riesgo a los pacientes con linfoma para definir los programas de tratamiento actuales. Además, se ha profundizado en los conocimientos sobre linfomagénesis, permitiendo de esta manera diseñar formas de tratamiento que en un futuro cercano podrían ser las convencionales.

1.1. EPIDEMIOLOGIA

Los linfomas no Hodgkin (LNH) representan la sexta causa más común de muerte relacionada al cáncer en los EEUU. En 1995 se diagnosticaron más de 45.000 nuevos casos y 21.000 pacientes murieron por esta enfermedad (1).

En España en 1990 las neoplasias del sistema linfoide ocupaban el sexto lugar en cuanto a mortalidad por cáncer en varones y el cuarto lugar en mujeres (2).

En México el Registro Histopatológico de Neoplasias, reporta a los LNH como la tercera causa de muerte por cáncer. De 1993 a 1997 se diagnosticaron 8990 neoplasias linfoides en la población productiva (15 a 64 años) y de acuerdo a topografía general representando el 4.1% de todas las neoplasias. De éstos fueron hombres 5001 (7.9%) y mujeres 3983 (2.5%), mientras que en el grupo de población postreproductiva (65 años y más) y de acuerdo a topografía general se identificaron 3926 casos (3.1%); de acuerdo a sexo, 2133 (3.7%) fueron hombres y 1790 (2.6%) mujeres (3).

La incidencia en los EEUU es de 7.2 casos /100.000 / año para varones y de 5.52 para mujeres. Datos americanos revelan que los LNH son 5 veces más comunes que la Enfermedad de Hodgkin. En los últimos 15 años la Sociedad Americana del Cáncer reporta un aumento del 50% en la incidencia de los LNH, esto se atribuyó en parte al desarrollo de linfomas en hombres

jóvenes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA) y al aumento de los linfomas indolentes, pero la mayoría de casos no tienen una relación directa con alguna causa conocida.

Se ha especulado que siendo el linfoma una neoplasia muy común en mayores de 50 años y como el cáncer es más frecuente en este grupo de edad, eso explicaría el incremento observado ya que los grupos en riesgo son mayores, por lo que se ha visto que la incidencia se relaciona con la edad, aumenta en los jóvenes y en la octava década de la vida.

Ciertos linfomas ocurren en grupos específicos, por ejemplo el Linfoma de Burkitt, el linfoblástico y difuso de células grandes son más comunes en jóvenes, mientras que los linfomas indolentes son raros en estos grupos. Los linfomas agresivos aunque son más comunes en adultos jóvenes, el promedio de edad es de 56 años al momento del diagnóstico. Los linfomas indolentes aumentan con la edad, son comúnmente diagnosticados en pacientes mayores de 60 años (4).

Los linfomas son más comunes en hombres que en mujeres y su incidencia es mayor en blancos que en negros; además hay áreas geográficas donde ocurren con más frecuencia ciertos linfomas como el de Burkitt en África Tropical; la leucemia / linfoma de células T en el sudoeste de Japón y zonas del Caribe. También hay variantes extranodales que guardan esta relación, por ejemplo hay un mayor número de linfomas del aparato digestivo en los países mediterráneos; en este mismo sentido hay un incremento de casos de linfomas T / NK en Asia y Latinoamérica, siendo estas entidades muy raras en países anglosajones.

1.2. ETIOPATOGENIA

Existen estados de inmunodeficiencia, enfermedades autoinmunes, agentes infecciosos, factores ambientales, agentes físicos y químicos que se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar LNH.

Los estados de inmunodeficiencia adquirida o congénita predisponen para el desarrollo de linfomas por una disregulación inmunitaria asociada a hiperestimulación crónica. A esto se asocian linfomas agresivos de linfocitos B relacionados con el virus del Epstein-Barr (EBV).

Las enfermedades de inmunodeficiencia congénitas incluyen: ataxia-telangiectasia, el síndrome de Wiscott-Aldridge, el síndrome linfoproliferativo unido a X (XLP). De la primera, el 10% de niños desarrollan linfoma difuso de células grandes B. De la segunda el 15% desarrollan linfomas, generalmente son extranodales e incluyen el SNC. La tercera enfermedad se caracteriza por un defecto en la respuesta inmune al EBV; de ésta el 35% de los pacientes desarrollarán linfomas agresivos tipo B predominantemente extranodales que comprometen colon y SNC.

Los pacientes sometidos a trasplantes y que recibieron terapia inmunosupresiva tienen un riesgo del 25% al 50% mayor de desarrollar neoplasias linfoides secundarias. En pacientes que recibieron trasplantes de órganos sólidos y posteriormente trasplante autólogo de médula ósea también aumenta el riesgo de linfomas.

Con el avance de los nuevos tratamientos para el SIDA, se ha visto en pacientes que han permanecido infectados por 6 a 8 años, que el riesgo de aparición de linfomas se multiplica por 100; los linfomas más asociados a esta enfermedad son los difusos, de células pequeñas no hendidas, inmunoblásticos y de células grandes B. Aparentemente tiene que ver con la inmunodeficiencia secundaria a la exposición viral, lo que tiene una comprobación indirecta con la disminución de casos de linfoma asociado a SIDA con la aparición de los antiretrovirales, inhibidores de proteasas, los cuales disminuyen en forma estadísticamente significativa las cargas virales; sin embargo, por la resistencia a dichos fármacos es posible que en 5 años se tenga un repunte de dicha asociación.

En ciertos desórdenes autoinmunes como la Tiroiditis de Hashimoto, Síndrome de Sjögren; la inflamación crónica hace que se desarrolle tejido linfoide asociado a mucosas (MALT: tejido linfoide asociado a mucosas) que predispone a linfomas. El Sprue no Tropical aumenta la incidencia de enteropatía asociada al linfoma de células T. La asociación de Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico y linfoma todavía no está clara, pero estos pacientes reciben terapia inmunosupresora de manera crónica lo que predispone a neoplasias linfoides.

Otros agentes como el *Helicobacter Pylori*, se ha visto que producen alteraciones moleculares que llevan a la aparición de células tumorales, sobre todo en estómago, con una variante denominada MALT.

Dentro de la familia de los herpes virus, el de Epstein Barr infecta a los linfocitos B in vitro y forman líneas celulares de linfoblastos inmortales; además causa Mononucleosis Infecciosa que está implicada en la patogénesis de varias neoplasias, incluido el linfoma de Burkitt Africano, además se relaciona con el desarrollo de linfomas de células B en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas.

En forma reciente se ha encontrado partículas virales de EBV en pacientes con linfoma en poblaciones latinoamericanas en proporciones mayores que en grupos blancos; se ha especulado que en la promiscuidad es factible una infección viral en etapas más tempranas de la vida y que eso condicionaría mayores posibilidades de desarrollar linfoma.

El HTLV 1 (human T-cell leukemia virus 1) está implicado en la patogénesis de un linfoma T endémico en áreas del sudoeste del Japón, Caribe, de América Central y del Sur y de África Tropical. Este virus está implicado desde una enfermedad crónica con linfocitosis hasta una leucemia T aguda, pasando por un linfoma ganglionar con o sin afectación extraganglionar.

Varios agentes físicos y químicos también están asociados con un aumento del riesgo de desarrollar linfomas, la difenhidantoina puede producir hiperplasia linfoide o "pseudolinfoma" que en ocasiones es difícil de distinguir de los linfomas.

Otros agentes químicos se asocian con linfomas: fenoxiherbicidas, órganos fosforados, solventes como el benceno, estireno, 1-3 butadiene, tricloroetilene, percloroetilene, creosota, arsénico, formaldehído, el tinner de pinturas.

Hay aumento del riesgo en individuos expuestos a accidentes nucleares, en pacientes que recibieron quimioterapia (QT) o radioterapia (RT); también existe un incremento de desarrollar segundas neoplasias en pacientes con Enfermedad de Hodgkin.

También se han encontrado en algunos estudios mayor incidencia de neoplasias linfoides por exposición al sol en poblaciones anglosajonas, mujeres con tinte del pelo y en trabajadores de la madera (1,2,4).

Como se puede observar existen múltiples factores que se han tratado de asociar con mayor riesgo de desarrollar linfoma sin que hasta el momento se tenga un panorama claro, lo que por un lado se explica por las múltiples facetas funcionales que tiene el tejido linfoide y que si los linfomas son la contraparte neoplásica de un linfocito sano, también va existir muchas posibilidades que traten de explicar el origen de dicha neoplasia.

1.3. ALTERACIONES GENÉTICAS

Más del 90% de los casos de los LNH expresan anomalías cromosómicas clonales recurrentes, las cuales están correlacionadas con el fenotipo inmunológico y con la histología del tumor.

A nivel molecular las lesiones genéticas identificadas en los linfomas incluyen:

- Oncogenes activados por translocaciones cromosómicas.
- Genes oncosupresores inactivados por deleciones cromosómicas y mutaciones.
- Introducción de genes exógenos procedentes de virus oncogénicos diversos.

Oncogenes activados por translocaciones cromosómicas.

Linfoma de Burkitt, translocaciones y sobreexpresión del c-myc: en el 100% de estos linfomas y en un pequeño porcentaje de linfomas difusos de células grandes existe la translocación que afecta a la banda 24 del brazo largo (q24) del cromosoma 8, donde se localiza el oncogen c-myc. Se han descrito tres translocaciones distintas: t(8;14) (q24;q32), t(2;8) (p12;q24) y t(8;22) (q24;q11).

Linfoma folicular, translocación del bcl-2: en el 85% de estos linfomas y en el 35% de los linfomas difusos de células grandes existe la translocación t(14;18) (q32;q21). Esta translocación t(14;18) del oncogen bcl-2 a una posición adyacente de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), lleva a la sobreexpresión de la proteína bcl-2. El gen bcl-2 se expresa normalmente durante la etapa de célula pre-B, donde se cree que previene la apoptosis durante el desarrollo de la célula B. Se piensa que el incremento de la expresión de la proteína bcl-2 prolonga la vida de las células B premalignas. Hay evidencia de varios modelos tumorales in vitro que la expresión del bcl-2 ocasiona resistencia a múltiples agentes quimioterapéuticos.

La capacidad para detectar células portadoras de la traslocación t(14;18), permite la investigación de su valor potencial como marcador de enfermedad residual mínima. Gribben y cols. han asociado el incremento de la sobrevida libre de enfermedad con la eliminación de las células bcl-2 positivas detectables a través de la reacción de polimerasa en cadena (RPC), aunque estos resultados no han sido reproducidos por otros investigadores, debiéndose investigarse más.

Linfoma del manto, translocación del bcl-1: la translocación t(11;14) (q13;q32), ocasiona la sobreexpresión del oncogén bcl-1 / PRAD1, cuya proteína, la ciclina D1, está directamente implicada en la regulación de las fases tempranas del ciclo celular.

Linfoma linfocítico de células pequeñas / leucemia linfática crónica (LLC), trisomía 12 y translocación del bcl-3: en el 35% de las LLC se ha detectado la trisomía 12 y translocaciones que afectan al gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas (14q32) al que se unen genes de otros cromosomas, incluyendo el bcl-3 localizado en el cromosoma 19: t(14;19) (q32;q13.1).

Linfoma linfoplasmocitoide, translocación del PAX-5: el 50% de estos linfomas presenta t(9;14) (p13;q32), de modo que junto al gen de las cadenas pesadas de inmunoglobulina se coloca el gen PAX-5 que codifica un factor de transcripción específico de células B implicado en el control de la proliferación y diferenciación.

Linfoma difuso de células grandes, translocación del bcl-6: en la tercera parte de estos linfomas se han detectado reordenamiento del bcl-6, gen situado en la banda 3q27, que codifica una proteína que actúa como factor de transcripción, regulando la proliferación, la diferenciación celular y el desarrollo de órganos. También se puede encontrar en estos linfomas translocaciones del bcl-2 y c-myc.

Alteraciones citogenéticas en los linfomas T: se puede observar translocaciones que afectan a los genes del receptor T, es decir, a los genes de las cadenas alfa y omega en la localización 14q11-14, al gen de la cadena beta en la localización 14q34-36 y con menor frecuencia al gen de la cadena gamma en 7p5.

Genes oncosupresores inactivados por deleciones cromosómicas y mutaciones.

A diferencia de otras neoplasias, las deleciones y mutaciones del p53 son poco frecuentes y se observan solo en etapas tardías de linfomas foliculares, cuando se transforman en linfomas de alto grado y en linfoma de Burkitt. Existen otras deleciones, pero la más común es la deleción 6q. En el 50% de los linfomas linfocíticos de células pequeñas / leucemia linfática crónica hay existe deleción 13q14, pero no está implicado el gen RB1.

Introducción de genes exógenos procedentes de virus oncogénicos diversos.

Ya mencionamos anteriormente sobre el VEB, HTLV-1 y HHV-8.(1,2,4).

1.4. CLASIFICACION

Las primeras clasificaciones de los LNH se iniciaron a finales de los años sesenta y principios de los setenta; como no existían estudios genéticos y de inmunofenotipo, se consideraba que los linfomas eran una única enfermedad con un amplio espectro morfológico y comportamiento clínico. La clasificación de Rappaport separaba los linfomas según su patrón en nodulares o difusos y según subtipos citológicos en tumores pobremente diferenciados y bien diferenciados. Posteriormente las clasificaciones de Kiel, Lukes y Collins trataron de establecer correspondencia entre los linfomas y las células originarias normales del sistema inmunitario (Anexo 1).

En 1975 múltiples clasificaciones patológicas eran usadas en todo el mundo complicando el análisis internacional de los diferentes estudios clínicos, por lo que se realizó un estudio propuesto por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, dando origen a la denominada Clasificación del Trabajo (Working Formulation). En ella se identifican 10 subtipos de linfomas, estos eran identificados con letras del alfabeto (A hasta J) y agrupados dentro de tres subtipos con implicaciones pronósticas: bajo, intermedio y alto grado. Este estudio se baso en el análisis retrospectivo de la supervivencia. Esta clasificación no se ha podido mantener vigente por que cada subtipo contienen diferentes enfermedades con características etiológicas, epidemiológicas, clínicas y de respuesta a tratamiento único, además de la aparición de entidades clínicas e histológicamente diferentes que no entraban en esa clasificación. (Anexo 2).

Los avances genéticos, inmunológicos y de biología molecular relacionados con el sistema linfoide llevaron en 1994 al Lymphoma Study Group a proponer una nueva clasificación conocida como REAL (Revised European-American Clasification of Lymphoid Neoplasms (Anexo 3,4); esta clasificación trata de sistematizar entidades que puedan ser reconocidas por técnicas diagnósticas de morfología, inmunohistoquímica, genética relacionadas con características clínicas. Se distinguen tres categorías:

- Neoplasias de células B:
 - Precursoras.
 - Periféricas.
- Neoplasias de células T / NK (natural Killer):
 - Precursoras.
 - Periféricas.
- Enfermedad de Hodgkin.

Quedan incluidos tanto los linfomas como las leucemias linfoides, ya que su separación es artificial al tratarse de dos formas de presentación de una única enfermedad. Las categorías B y T/NK se subdividen a su vez en precursoras (fases tempranas de diferenciación oncogénica) y periféricas (fases tardías más diferenciadas oncogénicamente).

Desde el punto de vista clínico, la clasificación REAL agrupa a los linfomas en tres entidades:

- Linfomas indolentes:
 - Linfomas / leucemias indolentes diseminados.
 - Linfomas indolentes extraganglionares.
 - Linfomas indolentes ganglionares.
- Linfomas / leucemias altamente agresivos.
- Enfermedad de Hodgkin (1,2,4).

Finalmente, en 1999 la Organización Mundial de la Salud incluye los cambios y sugerencias efectuados a la clasificación REAL, definiendo lo que hoy es la clasificación vigente para esta neoplasia (Anexo 5) (5).

1.5. EVOLUCION CLINICA

Linfomas foliculares: su supervivencia se mide en años con o sin tratamiento. Sus formas clínicas son variadas; se manifiestan casi siempre con enfermedad sistémica, incluso con expresión leucémica; otros son inicialmente extraganglionares y pueden permanecer localizados mucho tiempo con o sin tratamiento y por último hay algunos que son fundamentalmente enfermedades ganglionares, casi siempre diseminadas en el momento del diagnóstico. Tienen apariencia histológica de bajo grado con predominio de células pequeñas. Muchos tienen tendencia a sufrir una transformación histológica a alto grado de malignidad con un curso clínico insidioso y rápido. Los linfomas / leucemias diseminados se suelen presentar con afección de la médula ósea (con o sin expresión en sangre periférica), de los ganglios y del bazo. Los extraganglionares como su nombre lo indican se presentan en localizaciones extraganglionares y sus células se parecen a las células linfoides normales específicas de las reacciones inmunitarias extraganglionares, su tratamiento es diferente. Los linfomas foliculares ganglionares se presentan como enfermedades poli ganglionares diseminadas y con afección frecuente de médula ósea y bazo.

Linfomas agresivos: la supervivencia se mide en meses si no se tratan con una media de un año o menos. Sus células son mayores que los linfocitos normales, con una alta fracción proliferativa. La mayoría son linfomas de novo, pero ocasionalmente se tratan de transformaciones blásticas de linfomas indolentes y en estos casos su pronóstico es peor. Se pueden tratar con intención curativa.

Linfomas / leucemias altamente agresivos: la supervivencia se mide en semanas, si no reciben tratamiento. Se diseminan rápidamente, incluso con expresión leucémica y afección del sistema nervioso central. Sus células tienen aspecto muy inmaduro con una fracción de proliferación muy elevada. Los más frecuentes son la leucemia aguda linfoblástica de células B precursoras y el linfoma linfoblástico de células T precursoras.

La Enfermedad de Hodgkin se diferencia del resto por la presencia de células de Reed- Stenberg y sus variantes (2).

1.6. CUADRO CLINICO

El 80% de los pacientes adultos con linfomas debutan con adenopatías periféricas; generalmente son indoloras, elásticas, móviles, no confluentes y asintomáticas; el 20% de los LNH y el 40% de la EH se acompañan de síntomas B (fiebre por encima de los 38°C, sudoración nocturna profusa, pérdida inexplicable de más del 10% del peso corporal en los seis meses anteriores o prurito). A veces hay antecedentes de ganglios que aumentan y disminuyen de tamaño durante meses o años.

Las adenopatías cervicales son las más frecuentes; otras localizaciones van a depender del tipo de linfoma, por ejemplo, la afectación del Anillo de Waldeyer es de menos del 1% en EH y del 15-30% de los LNH. Las adenopatías torácicas también son frecuentes, pueden ser diagnosticadas casualmente en radiografías o al estudiar la tos crónica o patologías vasculares. Puede existir afección de los ganglios retroperitoneales o mesentéricos, intestino, hígado y bazo. El compromiso del testículo o SNC es raro (1,2,4).

1.6.1. Linfomas extranodales.

Aunque los linfomas son desordenes de los ganglios linfáticos, se pueden presentar en sitios extranodales, aproximadamente entre el 24% y 48%.

Los linfomas del mediastino son poco comunes, clínicamente son agresivos, invasivos, se presenta en adultos jóvenes, preferentemente en mujeres, generalmente son de células grandes, de linfocitos T, originados en el timo.

Los LNH del testículo son raros, representan aproximadamente el 9% de las neoplasias de testículo, la mayoría son bilaterales y se extienden a sitios extranodales como la piel, tejido

celular subcutáneo, sistema nervioso, pulmón, anillo de Waldeyer. Son de grado intermedio, difusos de células grandes tipo B. Hay que distinguirlos de la infiltración al testículo que generalmente se presenta en linfomas de alto grado como el linfoma Burkitt.

Los linfomas primarios de la médula ósea, constituyen el 1% de todos los linfomas extranodales y el 5% de los tumores primarios de la médula. Se presentan en la quinta década de la vida, con un mínimo predominio en hombres. Generalmente son de células B, difuso de células mixtas o difuso de células grandes.

La Micosis Fungoide y el Síndrome de Sézary, son un grupo de linfomas extranodales de origen en las células T y que afecta la piel. El pronóstico de estos pacientes depende de la extensión y el tipo de compromiso de la piel, ya que tienen varias formas de presentación con zonas de placa, tumor y eritrodermia, estas dos últimas formas son las de peor pronóstico.

El linfoma primario del pulmón generalmente es de bajo grado y asociado al tipo MALT, mientras que los de cabeza y cuello son de grado intermedio.

Los linfomas de tiroides representan el 5% de las neoplasias tiroideas, generalmente son de bajo grado asociadas al tipo MALT.

Los LNH del tracto gastrointestinal representan del 4% al 20 % de todos los linfomas, es el sitio más común de presentación extranodal. El estómago es el órgano que más se afecta; son de bajo grado, asociados a MALT y H. Pylori, si bien en un 20% a 30% siguen siendo de grado intermedio. Los linfomas del intestino delgado, colon y recto son menos frecuentes.

El LNH primario del sistema nervioso central, es un tumor raro que ocurre menos del 5% de todas las neoplasias del SNC y del 1% al 2% de todos los linfomas. Existen dos tipos de pacientes con riesgo de desarrollar esta neoplasia; el primer grupo corresponde a pacientes inmunocompetentes que no tienen factores predisponentes obvios para desarrollar la enfermedad, son la mayoría de casos. El segundo grupo son pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida; la infección del virus de la inmunodeficiencia humana es el factor de mayor riesgo.

Los linfomas que se presentan en la mama son generalmente de tipo B y más comúnmente difuso de células grandes (40-70%). Hay otro subtipo con características diferentes, el asociado a MALT; es indolente y con mejor pronóstico, representa hasta el 44%. Los linfomas Burkitt o Burkitt-like pueden ser bilaterales, afectan a mujeres jóvenes embarazadas o en la lactancia y son típicamente más agresivos (6).

1.7. DIAGNOSTICO

Debemos realizar varios estudios para confirmar el diagnóstico de linfoma y poder realizar una etapificación correcta:

- Biopsia de las lesiones sospechosas.
- Historia clínica detallada buscando síntomas B.
- Exploración física detallada buscando adenopatías periféricas, organomegalias.
- Hemograma completo y perfil bioquímico que incluya parámetros de función hepática, función renal, DHL, fosfatasa alcalina, albúmina y calcio, beta 2 microglobulina.
- Radiografía posteroanterior y lateral de tórax.
- Tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis.
- Biopsia de médula ósea.

De acuerdo a síntomas específicos se solicitarán otros estudios como ultrasonido, serie gastroduodenal, enema baritado, tomografía o resonancia magnética (1,2,4).

1.8. ESTADIFICACION

Los linfomas se clasifican topográficamente de acuerdo al sistema de Ann Arbor, que se desarrolló inicialmente para la EH; se basa en el número de localizaciones ganglionares, en la presencia de enfermedad por encima o debajo del diafragma, en la existencia de síntomas generales y en la presencia o no de enfermedad extraganglionar (Anexo 6).

1.9. FACTORES PRONOSTICOS

Existen varias características clínicas que pueden predecir la supervivencia del paciente: edad en el momento del diagnóstico, síntomas B, estado funcional, nivel de DHL, beta 2 microglobulina, número de localizaciones ganglionares y extraganglionares, tamaño tumoral, situación localizada o avanzada. En base a todas estas características se han desarrollado varios modelos para predecir el riesgo de muerte que tiene el enfermo.

El más usado es el Índice Pronóstico Internacional (IPI); desarrollado por un grupo de Cooperación Internacional para los Linfomas Agresivos. Se incluyeron más de 2000 pacientes con linfomas agresivos tratados con regímenes de quimioterapia a base de antraciclinas entre 1982 y 1987. Se pudieron identificar 5 factores que tuvieron influencia en la supervivencia:

- Edad: mayor o menor de 60 años.
- Estado funcional: mayor o menor de 2 según el ECOG (Anexo 7).
- Extensión de la enfermedad basada en la clasificación de Ann Arbor: I-II vs III-IV
- Afección Extranodal: menos de 2 o más de 2 sitios extranodales afectados.
- DHL normal o elevada

Cada uno de estos da un punto que se refleja en 4 grandes grupos de riesgo que son:

- Bajo: 0-1 punto, con 87% de pacientes vivos a 10 años.

- Bajo intermedio : 2 puntos, con 67 pacientes vivos a 10 años
- Alto intermedio: 3 puntos, con 43% de pacientes vivos a 10 años.
- Alto: 4-5 puntos, con 21% de pacientes vivos a 10 años (Anexo 8).

Si bien a este índice pronóstico, se le han encontrado deficiencias y se han propuesto modificaciones, hasta hoy sigue siendo el único sistema aceptado a nivel internacional (2).

1.10. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DE BAJO GRADO

Los linfomas de bajo grado o indolentes, llamados así por su poca agresividad, larga evolución y regresiones espontáneas, son incurables en fase avanzada, constituyendo una patología muy heterogénea que predomina entre la quinta y sexta década de la vida.

Ya mencionamos que con el desarrollo de nuevas técnicas de biología molecular, especialmente con el bcl 2, detectado en sangre periférica y médula ósea se ha cambiado el enfoque terapéutico y el concepto de repuesta completa en el grupo de linfomas de bajo grado, especialmente de los foliculares que representan el 80% de estos.

En etapas avanzadas su tratamiento es muy controversial porque responden a una gran diversidad de terapias, mientras que en etapas tempranas, la radioterapia es potencialmente curativa.

1.10.1. ESTADIOS I Y II

Los estadios I y II representan solo el 15% del total de esta variedad de linfomas. Numerosos estudios han demostrado la eficacia de la radioterapia en estos pacientes. El 80% de éstos sobreviven a 10 años y las recurrencias que se presentan son potencialmente curables con curvas de periodo libre de enfermedad que oscilan entre 5 y 10 años. La progresión de la enfermedad suele producirse en áreas ganglionares o extraganglionares no irradiadas.

Varios estudios de radioterapia con diferentes modalidades, con un total de 673 pacientes muestran tasas de supervivencia globales a 5 años del 65% al 84% y a 10 años, del 66% al 68%. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años fue de 35.83% y a 10 años del 52% al 54%; esto demostró que existe una meseta después de los 5 años, lo que sugiere que un gran número de estos pacientes pueden curarse.

La quimioterapia sola o en combinación con radioterapia, no tiene un papel bien establecido en estadios tempranos de linfoma folicular, ya que existe una heterogenicidad de trabajos donde no hay evidencia de que la quimioterapia complementaria a la radioterapia mejore la supervivencia global, especialmente en pacientes con factores de mal pronóstico. Tres estudios randomizados de radioterapia con o sin quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) o regímenes, similares no mostraron beneficio en las modalidades combinadas. Otros estudios

combinando ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) junto con radioterapia, tampoco mostraron aumento en la sobrevida global.

Se ha visto que, el fracaso a la radioterapia, más bien se debe a que los casos considerados como etapas tempranas, inicialmente eran estadios III- IV que habían sido mal evaluados.

Actualmente, el tratamiento recomendado para los pacientes con estadio temprano y con factores pronósticos favorables es la radiación a los ganglios afectados, más las zonas linfoportadoras. En caso que existan ganglios voluminosos, existe la necesidad de dar un incremento. Los pacientes con estadio II y características clínicas desfavorables, con compromiso de varios sitios o adenopatías voluminosas o ambas, son los que se benefician de la quimioterapia más radioterapia.

A pesar de la estabilización de las curvas de supervivencia, en un grupo importante de pacientes existe recaída después de los 15 años y la persistencia en sangre periférica y médula ósea del bcl-2, plantea la posibilidad de que estos pacientes nunca se curan y que hay que desarrollar tratamientos sistémicos encaminados a modificar, o eliminar estas alteraciones genéticas con alternativas moleculares o inmunológicas.

1.10.2. ESTADIOS III Y IV

Al diagnóstico la mayoría de pacientes se presentan en estas etapas (80-90%) con una tasa de respuesta completa (RC) del 55% al 80%, pero con recaídas constantes sin que las curvas de supervivencia alcancen una estabilización. Responden a agentes simples, poliquimioterapia, radioterapia o combinaciones de estas. Desafortunadamente, las respuestas no son duraderas, tienen una media de dos años. En varios estudios menos del 10% de pacientes tienen remisión por más de 5 años.

Pueden existir remisiones espontáneas, con curso indolente y con frecuencia amplios periodos asintomáticos a lo largo de su evolución, por lo que es posible tener una conducta expectante que se conoce como "esperar y observar", iniciándose QT cuando existe crecimiento de las adenopatías, desarrollo de síntomas sistémicos, anemia, trombocitopenia o compromiso de nuevos sitios extranodales.

El estudio de la Universidad de Stanford con 83 pacientes recopilados durante 20 años, mostró que el 60% requirió tratamiento por progresión, con un retraso medio de 3 años en el comienzo del tratamiento tras el diagnóstico, el 23% presentó remisión espontánea y la tasa de respuesta fue similar a la de un grupo de linfomas de bajo grado tratados inicialmente con una media de supervivencia de 10 años.

En el National Institute of Cancer (NIC) publicaron un estudio comparativo sobre pacientes estadios III-IV. Un grupo recibió quimioterapia tipo ProMACE-MOPP (ciclofosfamida, adriamicina, etopósido, metotrexate, prednisona, mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona), más irradiación ganglionar completa y el otro grupo no recibió tratamiento (45 vs 44). No hubo diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global; sin embargo el grupo tratado inicialmente

presentó el 71% de RC frente a solo el 43% del grupo sin tratamiento y una SLE superior al 51% frente al 12% ($p < 0.01$), lo que representaba una mejor calidad de vida para los pacientes que recibieron tratamiento.

A pesar de todo, la actitud expectante es controversial, pero es una posibilidad en pacientes de edad avanzada, asintomáticos, con o sin patología asociada, especialmente en linfomas foliculares grado I.

Los agentes simples como los alquilantes (clorambucil o ciclofosfamida) tienen tasas de respuestas completas del 13% al 46%, con una duración media de la respuesta de 12 y 35 meses; pero se necesita un tratamiento de 12 a 18 meses para lograr el efecto máximo, sin embargo, existen situaciones clínicas que requieren respuestas más rápidas, además, se ha reportado que el uso de alquilantes aumentan el riesgo de segundas neoplasias, por lo que hay la tendencia a tratar con esquemas de poli quimioterapia, dejándose el uso de monodroga para pacientes ancianos sin factores de mal pronóstico.

Diversos estudios de poli quimioterapia CHOP, CAVPB (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, bleomicina, prednisona), CVPP (ciclofosfamida, vinblastina, procarbazona y prednisona), BSPV (BCNU, ciclofosfamida, vinblastina y prednisona) vs agente único, demuestran tasas de respuesta mayores al usar la primera modalidad; sin embargo, no hay diferencias estadísticas significativas en cuanto a la supervivencia global a 5 años. La adición de antraciclinas en este tipo de pacientes, también es un punto controversial. Ciertos estudios señalan que existe un ligero beneficio cuando se usan estas drogas, por lo que se recomienda los esquemas combinados para pacientes jóvenes, que necesitan respuestas rápidas (CVP) y en linfomas foliculares mixtos (CHOP).

Protocolos de quimioterapia intensiva como el M-BACOP (metotrexato, bleomicina, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona) tienen respuestas completas del 67%, con un periodo libre de enfermedad del 52%, a los 96 meses. Si bien las diferencias no son significativas, la toxicidad es mayor. Sin embargo, los tratamientos agresivos deben tenerse en cuenta para la respuesta molecular, ya que la desaparición en sangre periférica del bcl-2 se correlaciona con la supervivencia libre de recidiva (83 vs 33% en tres años); además, su cuantificación en el seguimiento distingue a pacientes con alto riesgo de recurrencia. En el 25% de pacientes tratados con CHOP no se observa bcl-2; esta cifra aumenta del 50% al 60% en pacientes que reciben regímenes alternos CHOP-BLEO, ESHAP (etopósido, metilprednisolona, dosis altas de ara C, platino) y NOPP (novantrone, oncovin, prednisona, procarbazona).

El tratamiento de mantenimiento con quimioterapia aumenta la duración de la remisión sin repercutir en la supervivencia, pero con aumento de la toxicidad acumulativa en la médula ósea y con un potencial indirecto de inducir segundas neoplasias.

El Interferón (INF) como terapia de mantenimiento se ha estudiado con y sin quimioterapia, encontrándose tasas de respuestas objetivas del 40% al 50%, cuando se usa como monoterapia, con una media de duración de 6 a 12 meses; pero, no se encontró aumento en las tasas de

respuesta, ni en la supervivencia libre de recaída, aunque el grupo francés encontró un incremento, incluso en la sobrevida global para el grupo de pacientes que recibieron INF.

En un metanálisis que valoró el uso del INF, en linfomas foliculares, en pacientes con remisión completa, mostró que aquellos que recibieron regímenes con antraciclina en la inducción, seguido de mantenimiento con INF por más de 12 meses, si tenían un incremento significativo en la duración de la supervivencia y del período libre de enfermedad.

La quimioterapia a dosis altas con trasplante de células progenitoras de médula ósea o sangre periférica es una alternativa en estos pacientes; pero, hay que recordar que los linfomas de bajo grado se presentan preferentemente en la quinta y sexta década de la vida, donde las patologías intercurrentes aumentan por lo que puede existir un sesgo en la selección de los mismos; además, la buena calidad de vida, la larga evolución asintomática y la supervivencia prolongada hace que los resultados deban ser analizados cuidadosamente.

Otros análogos de los nucleósidos como 2' deoxicoformicina (pentastotín, DCF), 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA) y la fludarabina que fueron desarrollados inicialmente para las leucemias linfocíticas crónicas, tienen actividad en los linfomas indolentes. Se ha visto que pacientes previamente tratados con terapias convencionales, que presentan recurrencia tratados con 2-CDA tienen respuestas totales y parciales de 43%, con duración de la respuesta de 1 a 33 meses. La fludarabina como agente único tiene respuestas completas del 37% con sobrevida libre de enfermedad de 13.6 meses. La fludarabina en combinación con ciclofosfamida ha sido usada como primera línea; un estudio con 27 pacientes reportó que el 89% tuvo respuestas completas y el 70%, un período libre de enfermedad de 1.1 años. (1,2,4).

Dado que los linfomas de bajo grado son la contraparte maligna de los linfocitos normales y que estos expresan en su superficie regiones antigénicas bien determinadas, se ha explorado la posibilidad de tratamiento con sustancias como los anticuerpos monoclonales que van dirigidas específicamente contra éstas regiones, intentando bloquear la activación de funciones celulares específicas, la proliferación celular y encaminar a la célula a la apoptosis.

Con los avances en el campo de la biología molecular, ha sido posible identificar de una manera más precisa los sitios antigénicos y determinar si éstos son expresados tanto en células normales como tumorales y definir si se comparten en otras células no linfoides. Por tal motivo se desarrollaron anticuerpos más específicos, que en la actualidad son las modalidades de tratamiento en diversas neoplasias hematológicas, especialmente en los linfomas y en algunos tumores sólidos.

El antígeno CD 20 es una proteína hidrofílica transmembrana, de la cual solo una pequeña fracción se expresa en la superficie celular; es común a todos los linfocitos de tipo B, tanto neoplásicos como normales, expresándose en el 95% de los pacientes con linfoma de células B.

La función de esta proteína no está perfectamente definida, ya que algunos antígenos unidos a CD20 de superficie pueden inducir señales transmembrana, las cuales a su vez, producen señales de bloqueo y/o activación en varios pasos de la progresión y diferenciación celular. Se ha considerado que CD20, actúa para controlar la progresión del linfocito B, en el ciclo celular y regular la apoptosis. Por estas características se consideró que esta molécula parecía un blanco adecuado para tratar con anticuerpos específicos monoclonales, ya que se encuentran en la mayoría de células tumorales, su baja capacidad de internalización hace que pueda permanecer por más tiempo expuesta a anticuerpos específicos; así mismo al no encontrarse complejos de CD 20 circulantes no sería neutralizada en el suero y la formación de anticuerpos anti-anticuerpos sería más lenta o inexistente.

Hay que recordar que las inmunoglobulinas (anticuerpos) son proteínas producidas por las células plasmáticas (linfocitos B activados y diferenciados). Los anticuerpos están formados por dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, cada una de las cuales tiene una región variable en su porción final. Existe mucha diversidad en la secuencia de aminoácidos en las tres regiones "hipervariables"; cada una de las regiones variables presenta zonas de fijación específica de cada antígeno para cada anticuerpo.

Los anticuerpos monoclonales fueron desarrollados inicialmente por Köhler y Millstein en 1975, éstos se producen por la fusión de células plasmáticas inmortalizadas, con células normales productoras de anticuerpos, a partir de un donador inmunizado (típicamente un ratón). Las células híbridas resultantes pueden crecer en un cultivo de tejidos para proveer una fuente homogénea de anticuerpos de una clase y de una especificidad antigénica determinada.

Los anticuerpos monoclonales pueden ser utilizados para reclutar el sistema inmune del paciente, en contra de antígenos expresados en células cancerosas.

Una vez que los anticuerpos monoclonales se han fijado a las células blanco, pueden ejercer efectos tumorocidas a través de varios mecanismos. Los anticuerpos sintetizados a través de ingeniería genética incluyen un dominio Fc humano, que puede actuar como un agente sinérgico del sistema inmune a través de la citotoxicidad dependiente del complemento y de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CMCDA). Estudios *in vitro*, han demostrado que un anticuerpo monoclonal quimérico antiCD20, con una IgG1 humana y una región constante de la cadena pesada de origen humano es 1000 veces más eficaz para destruir células tumorales, que los anticuerpos murinos de los cuales derivan. También se ha demostrado que este anticuerpo ejerce otros efectos antitumorales tales como: inducción de apoptosis, inhibición del crecimiento celular y/o sensibilización de las líneas celulares del linfoma a agentes quimioterapéuticos.

En noviembre de 1997, en los EEUU el primer anticuerpo monoclonal que se aprobó por la FDA para el tratamiento de los linfomas de células B, fue IDEC-C2B8 (MabThera, Rituximab), creado a través de ingeniería genética. Es un anticuerpo monoclonal, quimérico que fija específicamente al antígeno CD20 de las células humanas pre-B y B, incluyendo las células malignas del linfoma de células B.

Se observó que tiene respuestas objetivas durables del 60% en pacientes con linfomas foliculares; el 30% en pacientes con linfomas de células grandes o linfomas de la zona del manto y el 15% en pacientes con linfomas indolentes de células pequeñas. Se ha reportado, que la duración de la respuesta es del 95% al 100%, cuando se administra en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (7,8,9,10,11).

En octubre de 1998 otro anticuerpo quimérico ratón/humano, anti HER2, Trastuzumab (Herceptin), fue el primer anticuerpo producido para el tratamiento de tumores sólidos, principalmente en cáncer de mama, utilizado en pacientes con sobreexpresión del HER2, (que son aproximadamente del 25% al 30%), produciendo respuestas durables del 15% al 20%, en pacientes con recurrencia y que previamente habían sido tratadas con quimioterapia (11).

Actualmente, en Alemania se está investigando otro anticuerpo murino, el G2a 17-1^a (edrecolomab) que reacciona como antígeno en los adenocarcinomas, el mismo que se está utilizando como adyuvante en el tratamiento del cáncer colorectal (11).

Además hay estudios que evalúan otros anticuerpos monoclonales, como el Zevalin (IDEC-Y2B8), en pacientes con linfoma no Hodgkin refractario a Rituximab y el Bexxar (tositumomab, yodine I 131) cuando hay recaída de linfoma de bajo grado o linfoma en transformación, que previamente habían sido tratados con Rituximab (12,13).

II. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI CD 20

NOMBRE COMERCIAL: MabThera.

NOMBRE GENERICO: Rituximab.

2.1. INDICACIONES TERAPEUTICAS

MabThera está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin de células B indolente, en recaída o quimiorresistente.

2.2. ESTRUCTURA Y DISEÑO

MabThera es una inmunoglobulina kappa IgG1, producida a través de regiones variables (Fab) de anticuerpos monoclonales murinos antiCD20 y regiones kappa constantes (Fc) de IgG1 humana.

Rituximab es una proteína glicosilada que contiene 1328 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 144 kD. Posee una alta afinidad de fijación para el antígeno CD20 de 5.2 a 11.0 nanomoles.

El anticuerpo Rituximab es producido por células de ovario de hamster chino, en un cultivo celular, en suspensión, en un medio nutritivo que contiene 100ucg/ml de antibiótico (gentamicina). El antibiótico no es detectado en el producto final. El anticuerpo es purificado utilizando inactivación viral específica y procedimientos de remoción. Se encuentra disponible en un líquido para infusión intravenosa, estéril, claro, incoloro y libre de conservadores.

2.3. MECANISMO DE ACCION

MabThera tiene múltiples mecanismos de acción, algunos de los cuales son mediados por los mecanismos efectoros inmunes del huésped y otros son independientes de éste. El análisis a través de la citometría de flujo ha demostrado que MabThera puede fijar al componente C1q del complemento y mediar la citotoxicidad dependiente del complemento. MabThera se fija fuertemente a los receptores Fc sobre las células efectoras humanas tales como macrófagos y células asesinas naturales, participando de esta manera en la muerte celular a través de

citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (CMCDA) por medio del dominio Fc humano.

Estudios in vitro han demostrado que también induce apoptosis o muerte celular programada y que inhibe la proliferación de líneas celulares linfomatosas; es decir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y CMCDA constituyen los mecanismos de lisis celular. Finalmente, sensibiliza las células linfomatosas a los efectos citotóxicos de ciertos agentes quimioterapéuticos. Basado en el mecanismo de acción propuesto no se prevee dependencia del ciclo celular.

2.4. FARMACOCINETICA CLINICA

En los estudios pivote MabThera fue detectado en el suero de la mayoría de los pacientes a lo largo del tratamiento, aunque varios pacientes habían tenido uno o más momentos en los que las concentraciones séricas justo antes de la infusión fueron inferiores al límite de detección, incluso fue detectado en el suero por 3 a 6 meses después de haber terminado el tratamiento.

Después de la primera infusión se eliminaron la mayoría de las células B circulantes, normales y malignas; lo cual tuvo un efecto pronunciado sobre el pico de concentración (Cmax) y vida media (T1/2) de MabThera en el suero. La Cmax y la T1/2 se incrementaron entre la primera y la cuarta infusión para todos los pacientes, por ejemplo, pacientes que recibieron una dosis de 375mg/m² tuvieron una vida media de 68 horas después de la primera infusión y de 198 horas, después de la cuarta infusión, mientras que la concentración máxima se duplico; es decir, la concentración sérica esta en relación directa con la dosis.

2.5. CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia a cualquier componente de la fórmula o a las proteínas murinas.

2.6. REACCIONES SECUNDARIAS O ADVERSAS

La mayoría de pacientes pueden experimentar síntomas relacionados con la infusión, que consisten principalmente en fiebre y escalofríos, ocurren durante la primera infusión de Rituximab, dentro de las dos horas siguientes a la aplicación del medicamento. Otros síntomas que se pueden observar son náusea, urticaria, rash, fatiga, cefalea, prurito, broncoespasmo, disnea, sensación de aumento de volumen en lengua y garganta (angioedema), irritación faríngea, rinitis, vómito, hipotensión transitoria, rinorrea, rubor, arritmia y dolor en las áreas del tumor. Con menor frecuencia los pacientes experimentan exacerbación de patologías cardíacas

persistentes tales como angina de pecho o insuficiencia cardiaca congestiva. La incidencia de efectos adversos relacionados con la infusión disminuye en las infusiones subsecuentes.

Un pequeño número de pacientes presentan síntomas más severos relacionados con la infusión, tales como: broncoespasmo e hipotensión; éstos son usualmente reversibles con la interrupción temporal de la infusión y la administración de analgésico, un antihistamínico y ocasionalmente solución salina intravenosa o broncodilatadores.

Se han reportado efectos adversos pulmonares, incluyendo broncoconstricción, bronquiolitis obliterante.

MabThera como monoterapia no se ha asociado con toxicidad hepática o renal significativa, aunque se han observado alteraciones transitorias en las pruebas de función hepática.

Las anomalías hematológicas ocurren en una minoría de pacientes y generalmente son leves y reversibles. Se presenta trombocitopenia y neutropenia severas en el 1.3% y 1.9 % respectivamente y anemia severa en el 1%. Se ha reportado un cuadro de anemia aplásica transitoria (aplasia pura de eritrocitos) y casos raros e infrecuentes de anemia hemolítica.

Aunque MabThera induce depleción de células B y su uso se asocia con un descenso de las inmunoglobulinas séricas, la incidencia de infección no parece mayor a la prevista en la población estudiada. Las infecciones graves fueron considerablemente menos frecuentes en comparación con la quimioterapia convencional. Durante el tratamiento y hasta un año después de haberse finalizado éste, aproximadamente el 17% y el 12% de los pacientes desarrollaron infecciones, en general leves, no oportunistas.

A continuación se enumeran otros efectos secundarios observados en 1% de los pacientes:

- Generales: dolor abdominal, dolor lumbar, dolor torácico, dolor de cuello, malestar general, distensión abdominal, dolor en el sitio de la infusión.
- Sistema cardiovascular: hipertensión, bradicardia, taquicardia, hipotensión ortostática, vasodilatación.
- Tubo digestivo: diarrea, dispepsia, anorexia.
- Sistema linfático y sanguíneo: leucopenia, linfadenopatía.
- Trastornos metabólicos y nutricionales: hiperglucemia, edema periférico, aumento de la DHL, edema, pérdida de peso, edema facial, hipocalcemia, hiperuricemia.
- Aparato locomotor: artralgias, mialgias, dolor óseo, hipertonia muscular.
- Sistema nervioso: mareo, ansiedad, depresión, parestesia, hiperestesia, agitación, insomnio, nerviosismo, somnolencia, neuritis.
- Aparato respiratorio: tos, asma, laringoespasmo.
- Piel y anexos: diaforesis nocturna, sequedad de piel.
- Organos de los sentidos: alteración lacrimal, otalgia, disgeusia.
- Aparato urogenital: disuria, hematuria.

2.7. PRECAUCIONES GENERALES

Se ha presentado hipotensión transitoria y broncoespasmo asociados con la administración de MabThera. Estos síntomas son generalmente reversibles con la interrupción temporal de la infusión y la administración de un analgésico, un fármaco antihistamínico y ocasionalmente solución salina intravenosa o el uso de broncodilatadores. La infusión puede completarse cuando los síntomas han desaparecido.

Debido a que puede ocurrir hipotensión transitoria durante la infusión, debe considerarse la reducción de los medicamentos antihipertensivos 12 horas antes y durante la infusión de MabThera. Se ha presentado recurrencia de angina o arritmias cardíacas en pacientes con antecedentes de cardiopatía, por lo tanto estos pacientes deben ser vigilados estrechamente.

Por las reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad se debe tener disponible los medicamentos necesarios para tratar estas reacciones (epinefrina, antihistamínicos, corticoesteroides). Debe observarse a los pacientes durante la primera hora de infusión.

Aunque MabThera no es mielosupresor debe considerarse el recuento de neutrófilos en los pacientes con recuentos menores de 1.5×10^9 /litro o recuento plaquetarios menores de 75.000.

No se han efectuado estudios toxicológicos sobre reproducción animal con Rituximab; no se sabe si puede causar daño fetal cuando se administra a la mujer embarazada o si afecta la capacidad reproductiva. Sin embargo, como se sabe que la inmunoglobulina IgG atraviesa la barrera placentaria, Rituximab puede causar depresión de las células B en el feto, por esta razón no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que el posible beneficio rebase el riesgo potencial.

Las mujeres en edad reproductiva deben emplear un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento por un mínimo de 12 meses después de éste.

No se sabe si se excreta en la leche materna, sin embargo, dado que la IgG pasa a la leche materna, no debe ser administrado a mujeres que amamantan.

2.8. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Hasta la fecha no se dispone de datos sobre posibles interacciones medicamentosas de MabThera. Los pacientes con títulos de anticuerpos humanos antimurinos (AHAM) o antiquméricos (AHAQ) pueden experimentar reacciones alérgicas, si reciben otros anticuerpos monoclonales con fines diagnósticos o terapéuticos.

2.9. ALTERACIONES DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En menos del 1% de los pacientes se han presentado las siguientes alteraciones: aumento de la creatininfosfoquinasa, hipercalcemia, hiperuricemia, aumento de la DHL, hiperglucemia, hematuria.

2.10. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de MabThera en monoterapia para pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal (SC). Se administra en infusión intravenosa una vez por semana, en un número de 4 dosis. Este esquema se puede administrar a pacientes ambulatorios.

Para evitar algunos de los síntomas relacionados con la infusión, puede indicarse un analgésico (paracetamol) y un antihistamínico (difenhidramina) 30 a 60 minutos antes de cada infusión.

- Primera infusión: la solución preparada de MabThera debe administrarse en infusión intravenosa, a través de una vía específica. Se recomienda una velocidad inicial de infusión de 50mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400 mg/h. En caso de hipersensibilidad o algún otro fenómeno relacionado con la infusión, debe reducirse temporalmente la velocidad de ésta o bien interrumpirse por completo y reanudarse a la velocidad anterior una vez que hayan mejorado los síntomas.
- Infusiones siguientes: las infusiones sucesivas pueden comenzarse a una velocidad de 100mg/h aumentando a continuación, a razón de 100mg/h cada 30 minutos, hasta un máximo de 400mg/h.

2.11. INSTRUCCIONES PARA EL USO

MabThera es un líquido incoloro, claro, suministrado en viales monodosis estériles, libre de pirógenos o conservadores. Debe diluirse en una bolsa para infusión que contenga una solución estéril de cloruro de sodio al 0.9% o dextrosa al 5% libre de pirógenos, hasta obtener una concentración de Rituximab de 1-4 mg/ml.

2.12. SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha descrito ningún caso de sobredosis en los estudios clínicos, aunque no se han estudiado dosis únicas superiores a 500 mg/m² de superficie corporal.

2.13. ALMACENAMIENTO

Los viales deben conservarse a una temperatura de 2 - 8°C. Los viales no diluidos deberán protegerse de la luz solar directa. Las soluciones de MabThera preparadas para la infusión permanecen estables durante 12 horas a temperatura ambiente. Si la solución preparada no va a utilizarse inmediatamente puede conservarse durante 24 horas en el refrigerador. Es absolutamente necesario tomar las medidas adecuadas para mantener la esterilidad de la solución preparada, dado que MabThera no contiene ningún conservador (7).

III. ESTUDIOS PRECLÍNICOS

Se realizaron varios estudios preclínicos en monos *Macaca fascicularis* (*cynomolgus*), estos animales representan la especie disponible antígeno-positiva más adecuada, debido a que MabThera no reacciona con el antígeno CD20 de ratas y ratones.

Estos estudios demostraron que MabThera no fue tóxico a los monos a las múltiples dosis y esquemas estudiados. La dosis máxima individual administrada fue de 100 mg/kg y la dosis más alta repetida fue de 20 mg/kg una vez a la semana durante 8 semanas. En ningún estudio se atribuyó la muerte de algún animal como consecuencia del tratamiento, además no hubo efectos tóxicos significativos.

El efecto farmacológico buscado de MabThera, que era la depleción de las células B, se observó en todos los monos estudiados, con más del 95% de las células B eliminadas después de la primera o segunda dosis. El tiempo de recuperación de las células fue variable presentándose recuperación parcial, más comúnmente entre la cuarta y octava semana. La recuperación de los niveles a valores basales requirió aproximadamente 3 meses o un periodo mayor.

Los resultados de estos estudios permitieron el inicio de los estudios clínicos en humanos(14).

IV. ESTUDIOS CLINICOS

Maloney y cols. en octubre de 1994, reportó un estudio de fase I, usando IDEC-C2B8 a dosis escalantes en pacientes con linfoma de células B de bajo grado recurrente. Se evaluaron 15 pacientes (tres por cada nivel de dosis); tratados con dosis de 10, 50, 100, 250 y 500 mg/m², que habían sido estadificados como etapa III y IV. Los síntomas secundarios al tratamiento se correlacionaron con el número de células CD20 circulantes. Los efectos tóxicos que se presentaron fueron los siguientes: fiebre (5 pacientes), náusea (2), rubor (2), hipotensión ortostática (2), broncoespasmo (1) y trombocitopenia (1). No se observaron efectos severos. En las dosis altas se encontró anticuerpos libres en suero con una vida media de 4.4 días (rango 1.6 a 10.5). Los niveles mayores a 10 ug/ml persistieron por más de 14 días en 6 de 9 pacientes. Las células CD20 fueron rápidamente y específicamente depletadas en sangre periférica a las 24-72 horas y permanecieron así por 2-3 meses en la mayoría de pacientes. Dos semanas después de la infusión, en las biopsias del tumor se encontró disminución del porcentaje de células B. La regresión del tumor ocurrió en 6 de 15 pacientes (2 respuestas parciales y 4 respuestas mínimas) (8).

Maloney y cols. en septiembre de 1997 reportaron un estudio con IDEC-C2B8 en el tratamiento de pacientes con LNH de bajo grado en recaída. Se evaluaron 37 pacientes con una media de edad de 58 años (rango 29 - 81 años), todos habían recaído después de tratamiento con quimioterapia (media de 2 ciclos previos). Remisión clínica se observó en 17 pacientes (46%), 3 respuestas completas y 14 remisiones parciales. La media del tiempo de progresión fue de 10.2 meses (en 5 pacientes excedió los 20 meses). Con este estudio se demostró que IDEC-C2B8 a dosis de 375 mg/m² semanal por cuatro dosis tiene actividad antitumoral en pacientes con recaída de linfomas de bajo grado o foliculares (15).

En octubre de 1997 Maloney y cols. dieron a conocer los resultados del estudio fase I, con IDEC-C2B8, a dosis múltiples en pacientes con linfoma no Hodgkin en recaída. Se analizaron 20 pacientes (15 de bajo grado y 5 grado intermedio o alto grado), recibieron dosis semanales de 125 mg/m² (n = 3), 250 mg/m² (n = 7) o 375mg/m² (n = 10) por cuatro dosis en total. Durante la infusión se presentaron efectos secundarios grado I/II, fiebre, astenia, escalofrío, náusea, rash y urticaria; los efectos graves fueron raros. Hubo depleción rápida de los células B a nivel de sangre periférica, recobrándose a los 3-6 meses. No hubo cambio en los niveles de inmunoglobulinas. La vida media de los anticuerpos séricos y la concentración máxima, generalmente, se incrementó de la primera a la cuarta infusión (33.2 horas vs 76.6 horas respectivamente). Seis de 18 pacientes tuvieron remisión parcial con una mediana de tiempo de progresión de 6.4 meses (rango 3-21.7). Respuestas menores ocurrieron en 5 pacientes y progresión de la enfermedad en 7 pacientes. Seis de 14 pacientes (40%) con histología de bajo grado respondieron. Cuatro de los seis con enfermedad voluminosa tuvieron respuesta parcial. En este estudio se concluyó que la dosis recomendada para los estudios de fase II es de 375mg/m² (9).

McLaughlin y cols. en agosto de 1998, realizaron un estudio multiinstitucional, en 31 centros de EEUU y Canadá con IDEC-C2B8, en pacientes con linfoma de bajo grado o folicular en recaída. Los pacientes recibieron 375 mg/m² cada semana por 4 dosis en forma ambulatoria. Todos ellos habían sido tratados previamente de manera intensiva, con un promedio de tres tratamientos antineoplásicos anteriores (rango 1 – 10). La edad promedio fue de 58 años (rango 22 – 79 años); el 40% de los pacientes eran mayores de 60 años. De acuerdo a la clasificación de la Working Formulation, el 94 % de los pacientes tenían linfoma de bajo grado y el 6% de grado intermedio. El 78 % tenían enfermedad avanzada (etapa III y IV). La tasa global de respuesta clínica fue del 50% (6% de remisión completa), con una media del tiempo de progresión de 13 meses. Se produjo una disminución cuantificable en la carga tumoral en la mayoría de los pacientes, el 87% habían presentado disminución del tamaño de la lesión; el 13% no presentaron cambios o incrementos en el tamaño del tumor. La respuesta de MabThera no se afectó significativamente por la quimiorresistencia o por tratamiento previo con antraciclinas; la tasa de respuesta en pacientes con trasplante previo fue del 78%. La mayoría de efectos adversos ocurridos durante la primera infusión fueron grado 1 o 2 (fiebre, escalofrío), solo el 12% tuvieron toxicidad grado 3 y el 3% grado 4. La conclusión de este estudio fue que IDEC-C2B8, administrado una vez por semana, por cuatro semanas a dosis de 375 mg/m², en infusión intravenosa tiene una actividad antitumoral substancial en pacientes con LNH de células B folicular, de bajo grado quimiorresistente o en recaída. Tiene un novedoso mecanismo de acción, su eficacia no se afecta significativamente por la resistencia a la quimioterapia y los tratamientos previos con antraciclinas. Demostró ser efectivo en pacientes con múltiples tratamientos previos con agentes antineoplásicos, incluyendo quimioterapia, radioterapia, bioinmunoterapia y trasplante de médula (16).

Coiffier y cols. en septiembre de 1998 reportaron un estudio multicéntrico fase II, con Rituximab para el tratamiento de pacientes con linfoma agresivo, refractario o en recaída. Los pacientes que entraron al estudio, tenían diagnóstico histológico de linfoma difuso de células grandes B (LDCG), linfoma de células del manto (LCM) u otros de grado intermedio o alto grado, de acuerdo a la clasificación de Working Formulation en primera o segunda recaída, refractarios a la terapia inicial, en progresión después de respuesta parcial a la terapia inicial o si eran ancianos (mayores de 60 años) y no tenían tratamiento previo. El brazo A recibió Rituximab a 375 mg/m² cada semana un total de 8 dosis y el brazo B una infusión de 375 mg/m², seguida de 7 infusiones de 500 mg/m². Se evaluaron 54 pacientes de nueve centros en Europa y Australia (28 en el brazo A y 26 en el brazo B). Hubo un total de 5 respuestas completas y 12 respuestas parciales, no hubo diferencias entre las dos dosis. La respuesta completa fue del 9% y la respuesta parcial 22% con una respuesta global de 31%. El LDCG y el LCM tuvieron una respuesta del 37% y 33 % respectivamente. La media del tiempo de progresión excedió los 246 días en 17 pacientes que respondieron. La mayoría de efectos adversos observados fueron leves; el 19% de los pacientes presentaron efectos adversos grado III, especialmente en el brazo B. La conclusión de este estudio fue que Rituximab tiene actividad importante en los LDCG y LCM con menor toxicidad (17).

En enero de 1999, Czuczman y cols. realizaron un estudio multicéntrico, abierto, no controlado, valorando la seguridad y eficacia de Rituximab en combinación con quimioterapia (CHOP) en 40

pacientes con LNH (bajo grado 97% y grado intermedio en el 3%). El 88% de los pacientes presentaron estadios III o IV (dos pacientes no se evaluaron por que renunciaron antes del inicio del tratamiento), 14 pacientes tenían lesiones mayores de 5cm, 11 tenían elevación de DHL, 22 tenían afección de la médula ósea y 29 presentaban enfermedad extraganglionar; 31 pacientes no habían recibido tratamiento anteriormente y 9 habían recibido quimioterapia, 3 radioterapia, 2 interferón. Los pacientes recibieron 6 dosis de Rituximab a 375 mg/m², y 6 ciclos de CHOP. La infusión 1 y 2 Rituximab se administró antes del primer ciclo de quimioterapia, las infusiones 3 y 4 antes del quinto ciclo y las infusiones 5 y 6 posterior al sexto ciclo de CHOP. La tasa de respuesta global fue del 95% (55% de remisión completa y 40% de remisión parcial). La duración media de la respuesta fue de 10.9 meses (2.9 a 24.4 meses). El tiempo promedio de la progresión no se alcanzó hasta después de los trece meses (5 a 26 meses). De los pacientes con afección extraganglionar el 52% tenían remisiones completas y el 48% remisiones parciales. Los pacientes con lesiones mayores de 7cm obtuvieron una remisión parcial del 100%; de los pacientes con lesiones mayores de 5cm, el 29% obtuvo remisión completa y el 71% remisión parcial. El 50% de los pacientes con afección de médula ósea tuvieron respuesta parcial. El tratamiento combinado de CHOP y Rituximab, eliminó todas las células detectables positivas para bcl-2 (7 de ocho pacientes) inclusive hasta 16 meses después del tratamiento. En conclusión, este fue el primer estudio que reportó la seguridad y eficacia de Rituximab, en combinación con dosis estándar de quimioterapia sistémica en el tratamiento de linfomas de células B indolentes. Las respuestas clínicas sugieren que la terapia combinada tiene un efecto aditivo significativo sin mayor toxicidad (18).

Davis y cols. en junio de 1999, presentaron un estudio de fase II sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales como agente único en linfomas no Hodgkin voluminosos; 31 pacientes recibieron una infusión de Rituximab 375 mg/m² semanalmente por 4 dosis. Todos los pacientes eran recurrentes y habían recibido tratamiento previo con una media de 3 (rango de 1-13). Tenían una media de 4 años del diagnóstico. La respuesta global en 28 pacientes evaluables fue del 43% con una media del tiempo de progresión de 8.1 meses (rango 4.5 - 18.6 meses) y una media de duración de la respuesta de 5.9 meses (rango 2.8 a 12.1 meses). El porcentaje de disminución del tamaño de las lesiones en pacientes que alcanzaron una respuesta parcial fue del 76% y en pacientes con enfermedad estable fue del 26%, concluyéndose que Rituximab como agente único, es seguro con una actividad clínica significativa en pacientes con linfoma de bajo grado recurrente o refractario, con enfermedad voluminosa y en pacientes con LNH folicular de células B (19).

García Conde y cols. reportan los resultados preliminares que evalúan la eficacia y seguridad de Rituximab y quimioterapia con CVP en linfomas de bajo grado de células B. Ellos estudiaron 32 pacientes, con una media de edad de 52 años; el 81% en etapa III o IV; 38% en primera recaída, 38% en segunda y el 24% en tercera recaída. Se administraron 6 ciclos de CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) y seis infusiones de Rituximab (dos antes del primer ciclo de QT, una antes del tercer ciclo, otra antes del quinto ciclo y dos al finalizar la QT). El 47% de los pacientes tuvieron respuesta completa y el 31% respuesta parcial; el 13% tuvieron falla al tratamiento. En conclusión el tratamiento con Rituximab y CVP proporciona respuestas completas satisfactorias y con buena tolerancia (20).

El grupo italiano de Sacchi, actualmente está llevando a cabo un estudio fase II de Rituximab después de la aplicación de Interferón en pacientes con linfoma células B; 63 pacientes están en este estudio. La primera semanas se inicia con INF alfa a 1.5MU /día / SC; luego 3MU durante la segunda semana. Al día 15 los pacientes reciben la primera infusión de Rituximab a 375 mg/m², repitiéndose la aplicación el día 22, 29 y 36. El INF se mantiene a 3MU durante la tercera semana y se incrementa a 6MU durante la cuarta y la quinta semana. La media de edad es de 52 años; el 80% son estadios III – IV. El 53%, el 29% y el 18% de los pacientes se encuentran en primera, segunda y tercera recaída respectivamente. De los 58 pacientes evaluables, el 29% tuvo respuesta completa, el 43% respuesta parcial y el 14% enfermedad estable. Seis de 17 pacientes con respuesta completa presentaron recurrencia a los 5, 12, 13, 15, y 16 meses respectivamente. Este primer análisis sugiere que la combinación de inmunoterapia con INF y Rituximab es más efectiva que Rituximab solo (21).

Kimby y cols. considerando el efecto inmunomodulador del interferón alfa y su eficacia como agente único en los linfomas foliculares llevaron a cabo un estudio fase II multicéntrico con Rituximab como agente único y en combinación con INF en pacientes sin tratamiento previo y en primera recaída de linfoma folicular u otros linfomas de bajo grado. Se administró Rituximab a 375 mg/m²/sem/4sem; la respuesta clínica se evaluó a la semana 9 y 14; los pacientes con respuesta completa a la semana 14 no recibieron ningún tratamiento, mientras que los pacientes con respuesta parcial o respuestas menores fueron aleatorizados para INF alfa 2a 3MIU/día la semana 1; 4.5 MUI/d la semana 2-5 en combinación con Rituximab 375 mg/m²/sem, de la semana 3-6 vs rituximab solo la semana 3-6. En los resultados preliminares donde se evaluaron 39 pacientes se observó respuesta a la semana 14; de estos pacientes tuvieron respuesta completa el 10%, respuesta parcial el 38% y enfermedad estable el 23% (22).

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tratamiento de los linfomas foliculares recurrentes continúa siendo un problema para los oncólogos. Si bien se han propuesto múltiples recursos terapéuticos los resultados, sobre todo a largo plazo, continúan siendo poco satisfactorios ya que la tasa de respuesta oscila de un 30% a 75%, pero lo que es más importante, ninguno de estos recursos ha probado hasta el momento ser una solución definitiva ya que la supervivencia (y por lo tanto las opciones de curación) continúa siendo pobre : 17% a 5 años.

Así mismo, la búsqueda de otras opciones terapéuticas se ha visto limitada por la toxicidad de los mismos, la cual afecta de manera directa a la calidad de vida de estos pacientes, acompañándose de períodos prolongados de hospitalización, uso de antimicrobianos por problemas infecciosos, transfusiones por citopenias tóxicas y en ocasiones muerte secundaria al tratamiento.

Aún así, las posibilidades de curación son remotas, solo un 17% de estos casos está vivo a 5 años, lo que indica una progresión lenta pero ineludible de esta neoplasia.

Si bien el trasplante de médula ósea se ha propuesto como una posibilidad terapéutica, tiene graves limitaciones (edad, estado funcional, tratamientos previos sobre todo con radioterapia, complicaciones, costo, etc) que hacen que solo menos del 10% de pacientes con linfoma folicular, sean considerados como candidatos a este tipo de tratamiento.

Por otro lado, el seguimiento a largo plazo no muestra un impacto real en la supervivencia, porque si bien se informa de un 67% de pacientes vivos a 2 años; en pacientes con linfoma folicular este tipo de supervivencia no indica posibilidades de curación.

Por tal motivo la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas en este tipo de pacientes (recurrentes y/o refractarios) es una de las áreas prioritarias, porque si aceptamos que los linfomas foliculares tienen pocas opciones de curación, entonces los tratamientos deben considerarse con dos lineamientos bien definidos: por un lado, prolongación de la supervivencia, por otro, que no afecten la calidad de vida; en este sentido los tratamientos tienen que ser lo menos tóxicos posibles.

De todo lo anterior deducimos que, el uso de anticuerpos monoclonales específicos nos ofrecen nuevas posibilidades terapéuticas en este tipo de pacientes por varias razones:

- 1.- No tienen mecanismos conocidos de resistencia cruzada con ninguno de los agentes citotóxicos o moduladores biológicos usados en el tratamiento de esta neoplasia.
- 2.- La toxicidad hematológica prácticamente no existe, por lo que se puede administrar este medicamento a pacientes multitratados y resistentes; además, permite su uso en pacientes con edad avanzada, con estados funcionales adversos, desnutridos y sin necesidad de hospitalizaciones frecuentes.

3.- La tasa de respuesta en este tipo de pacientes es mucho mejor que con cualquier tipo de quimioterapia o radioterapia usadas.

Lógicamente se debe establecer si dichos beneficios se pueden extrapolar a pacientes mexicanos con las mismas características, fundamentando un estudio piloto que evalúe los siguientes objetivos:

5.1. OBJETIVOS

- Evaluar si el uso de un anticuerpo monoclonal quimérico, denominado IDEC C2B8, produce una tasa de respuesta superior al 50% (que es lo usual con otras formas de tratamiento), en pacientes con linfoma folicular recurrente o refractario con una mejor duración de la respuesta y de la supervivencia.
- Evaluar si la toxicidad de este tipo de tratamiento es tolerable o se encuentra asociada a eventos secundarios graves, los cuales requieran de apoyo hospitalario, antimicrobiano u otro tipo de tratamiento que incluso llegaran a poner en peligro la vida del paciente.

5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para este estudio se consideran como candidatos a aquellos pacientes que reúnan las siguientes características:

1. Diagnóstico de linfoma folicular de bajo grado de acuerdo a la clasificación de la Working Formulation. En todos los casos en lo que sea posible, deberá documentarse la recurrencia con nueva biopsia, con el objeto de descartar progresión o cambio de histología.
2. Deberán ser recurrentes o refractarios. Los criterios que se usaron son:
 - **Recurrente:** paciente que responde en forma inicial a cualquier modalidad de tratamiento, excepto tratamiento génico y que presente datos de recurrencia después de 12 meses de remisión completa. Podrá o no recibir algún tipo de tratamiento, pero deberá tener un mínimo de 4 semanas sin tratamiento específico.
 - **Refractario Primario:** paciente con fracaso o progresión a quimioterapia de primera línea que incluya antraciclínicas.
 - **Refractario secundario:**

- Paciente en primera recurrencia con fracaso a uno o más intentos de tratamiento con quimioterapia combinada.
 - Paciente en segunda recurrencia con fracaso a un régimen de salvamento que puede incluir quimioterapia a dosis altas.
 - Paciente con más de tres recurrencias.
3. Estado funcional <2 (ECOG).
 4. Edad: mayor de 18 años sin límite superior.
 5. Función renal, cardíaca y hepática normales, a excepción que se demuestre que dichas alteraciones sean debidas a infiltración por el linfoma.
 6. Adecuada función medular, medida por granulocitos superiores a $1.8 \times 10^9 /L$ y plaquetas superiores a $150 \times 10^9/L$, a excepción que se demuestre infiltración de la médula ósea por linfoma.
 7. Prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana negativo.
 8. Sin embarazo y para mujeres en edad fértil contar con medidas anticonceptivas bien establecidas.

5.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Progresión histológica.
2. Toxicidad grado IV.
3. Embarazo durante el estudio.
4. Decisión del paciente de abandonar el estudio de acuerdo con la hoja de consentimiento.

5.4. TRATAMIENTO

Una vez que el paciente haya terminado los estudios iniciales, se empezará el tratamiento. Dado que es un estudio de fase II, la dosis del medicamento será fija y los pacientes consecutivos.

5.4.1. Esquema de manejo

IDEC C2B8: 375 mg/m² intravenoso a través de una vía central, diluido en solución salina al 0.9%, el cual se pasará en infusión lenta de 4 horas.

Si bien el medicamento no requiere una preparación especial, dado que puede presentar efectos secundarios de tipo alérgico, común a todas las proteínas, se sugiere el uso de antihistamínicos, como la difenhidramina intravenosa antes de iniciar el tratamiento. No debe usarse corticoesteroides antes del tratamiento ni en forma concomitante con el mismo.

Los intervalos de administración del tratamiento serán de 7 días, si los valores hematológicos los permiten. El paciente deberá tener el día 8 (día programado del siguiente ciclo) neutrófilos de más de $1.8 \times 10^9/L$ y más de $150 \times 10^9/L$ de plaquetas. En caso de toxicidad hematológica, el ciclo se retrasará una semana. Si después de dos semanas de retraso el paciente no recupera los valores referidos (a excepción que se compruebe que dichas citopenias pueden ser secundarias a infiltración de la médula ósea), se considerará como falla tóxica y el paciente será removido del estudio.

En caso de reacción anafiláctica, si ésta es de grado I o II, se suspenderá transitoriamente el tratamiento; se administrará una nueva dosis de antihistamínico y después de 30 minutos se volverá a reiniciar la infusión. Si el paciente presenta nuevamente reacción, se suspenderá y se podrá volver a intentar a los 7 días. En caso de reacción anafiláctica grado III o IV, el paciente será excluido del estudio, pero servirá para evaluar la toxicidad.

Una vez terminado los 6 ciclos (dosis), si el paciente obtiene remisión completa y una buena remisión parcial quedará sin ningún tipo de tratamiento hasta recurrencia.

5.5. Estudios iniciales

En todos los pacientes se efectuarán los siguientes estudios antes de iniciar el tratamiento:

- Exploración física completa, anotando en forma precisa las dimensiones del tumor, tanto nodales como extranodales.
- En caso de que la médula ósea sea positiva, también se deberá anotar el porcentaje calculado de infiltración.
- Biopsia del tejido tumoral en la recurrencia, con inmunofenotipo.
- Citología hemática completa con diferencial, cuenta plaquetaria y velocidad de sedimentación.
- Pruebas de función renal y hepática.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo para valorar función cardíaca.
- Determinaciones séricas de dehidrogenasa láctica (DHL), inmunoglobulinas, beta 2 microglobulina.
- Radiografía de tórax en postero-anterior y lateral.
- Tomografía computada de abdomen y pelvis.
- Aspirado y biopsia de médula ósea.
- Determinación de virus de la inmunodeficiencia humana.
- Otros estudios, incluyendo biopsias se harán de acuerdo con las condiciones de cada paciente.

5.6. Estudios de seguimiento

El paciente será visto cada semana y en cada visita se medirán de manera precisa las dimensiones de toda masa tumoral, así como también, la aparición de cualquier nuevo signo de actividad de linfoma.

Se hará un interrogatorio intencionado sobre tolerancia al tratamiento y la presencia de cualquier síntoma o signo posiblemente relacionado al mismo.

Se efectuarán citología hemática completa con diferencial y cuenta de plaquetas, pruebas de función hepática y renal y determinación sérica de DHL.

5.7. Estudios de reestadificación

Después de tres semanas de terminado el tratamiento se hará una reevaluación del caso. Se medirán y anotarán todos los sitios conocidos previamente con actividad tumoral, comparándose con las medidas iniciales.

En caso de un ganglio mayor de 1cm se efectuará biopsia, con el fin de documentar o no la presencia de linfoma residual.

Se repetirán todos los estudios, incluyendo biopsias que al inicio del tratamiento eran anormales secundarias a linfoma. Así mismo, se repetirán los estudios radiológicos iniciales. En forma adicional se repetirán DHL, beta 2 microglobulina.

5.8. Estudios de control y seguimiento

Una vez que el paciente haya sido evaluado en relación al tipo de respuesta obtenida, en caso de tener respuesta completa o parcial el paciente será visto en la consulta externa cada mes durante los primeros 6 meses, cada 3 meses los siguientes dos años y cada 6 meses en forma indefinida. En caso de sospecha de recurrencia, se harán los estudios pertinentes para documentarse, una biopsia será mandatoria.

En cada visita se efectuará un examen físico completo, citología hemática con diferencial y cuenta de plaquetas, velocidad de sedimentación, DHL. Beta 2 microglobulina se hará cada 6 meses. Radiografía de tórax cada 6 meses. Otros estudios se realizarán de acuerdo a las condiciones de cada paciente.

5.9. Tratamiento de apoyo

El paciente podrá recibir cualquier tipo de tratamiento, ya sea transfusiones, antimicrobianos u otro tipo de medicamento, excluyendo citotóxicos o moduladores biológicos. El uso de corticoesteroides queda prohibido con el fin de evitar potencializar el efecto inmunodepresor del anticuerpo monoclonal. En caso necesario después del uso de IDEC C2B8, podrá usarse corticoesteroides, 3 a 4 semanas de concluido el tratamiento. En caso de un efecto adverso de grado III o IV recibirá el tratamiento inmediato necesario, y el paciente será retirado del programa de tratamiento.

5.10. Evaluación de la toxicidad

Los criterios de toxicidad se basarán en los enunciados por el Instituto Nacional del Cáncer (INC, USA).

Los efectos secundarios agudos, probablemente relacionados al tratamiento serán tratados de acuerdo a cada paciente y presentación.

5.11. CRITERIOS DE RESPUESTA DE ACUERDO A LAS RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO INTERNACIONAL(23).

5.11.1. RESPUESTA COMPLETA (RC)

1.- Desaparición completa de toda evidencia de enfermedad detectada clínica o radiológica y desaparición de todos los síntomas relacionados con la enfermedad presente antes del tratamiento y normalización de todos los datos bioquímicos anormales, por ejemplo DHL.

2.- Regresión al tamaño normal de todos los ganglios y masas ganglionares (<1.5cm en el diámetro transversal mayor cuando midieron >1.5cm antes del tratamiento). Cuando los ganglios comprometidos midieron 1.1 a 1.5cm en sus diámetros transversales mayores antes del tratamiento, deben disminuir a <1cm o más del 75% en la suma de los productos de los diámetros mayores (SPD).

3.- Si el bazo se considero afectado, antes del tratamiento en base a TAC, debe regresar a su tamaño normal y no palparse al examen físico. Aunque el tamaño anormal, no es específico de enfermedad, un bazo de tamaño normal puede tener linfoma y un bazo grande no necesariamente indica persistencia de la enfermedad, ya que puede ser una variante anatómica, por volumen sanguíneo o por el uso de factores de crecimiento hematopoyético. Los nódulos macroscópicos detectados por alguna técnica de imagen no deben estar presentes.

4.- Si la médula ósea esta infiltrada antes del tratamiento, debe ser reportada en el aspirado de médula y en la biopsia.

5.11.2. BUENA RESPUESTA COMPLETA (RCu)

Deben incluir uno de los tres criterios anteriormente mencionados, con una o más de las siguientes características:

1.- Ganglios linfáticos residuales de 1.5cm en su mayor diámetro transversal o disminución de más del 75% en el SPD comparando con el tamaño original del tumor.

2.- Médula ósea indeterminada: aumento del número o tamaño de agregados de linfocitos pero con cambios en la estructura citológica o arquitectura anormal.

5.11.3. RESPUESTA PARCIAL (RP)

1.- Disminución de más del 50% de SPD en los 6 ganglios o masas más importantes. Estas masas deben estar seleccionadas de acuerdo a :

- a) Medibles en dos diámetros perpendiculares.
- b) Si es posible deben estar en diferentes regiones del cuerpo.
- c) Pueden ser incluidas áreas mediastinales y retroperitoneales.

2.- No incremento en el tamaño de otros ganglios, hígado o bazo.

3.- Los nódulos hepáticos o esplénicos pueden disminuir el 50% en el SPD.

4.- Con excepción de los nódulos del hígado o bazo, otros órganos comprometidos son lesiones valorables pero no medibles.

5.- La valoración de la médula ósea es irrelevante para determinar si hay RP de la enfermedad, porque esta característica es valorable pero no medible, aunque si es positiva se debe especificar en el reporte el tipo de célula, por ejemplo, linfoma de células grandes o linfoma de bajo grado (de linfocitos pequeños hendidos o mixto de células pequeñas y grandes).

6.- No sitios nuevos de enfermedad.

5.11.4. RECAIDA DE LA ENFERMEDAD

1.- Aparición de una nueva lesión o aumento del tamaño en más del 50% en un sitio previamente comprometido.

2.- Aumento >50% en el diámetro mayor en cualquier nódulo previamente identificado mayor de 1cm en su menor eje o en el SPD en más de un nódulo.

5.11.5. PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD

1.- Aumento >50% del nadir en el SPD o en cualquier nódulo previamente identificado anormal por RP o no responde.

2.- Aparición de cualquier nueva lesión durante o al final de la terapia.

CRITERIOS DE RESPUESTA EN EL LNH.

RESPUESTA	EX.FÍSICO	GANGLIOS	MASAS GANG.	MO.
RC	Normal	Normal	Normal	Normal
Rcu	Normal	Normal	Normal	Indeterminada
	Normal	Normal	>75%	Norm o indeterm
RP	Normal	Normal	Normal	Positiva
	Normal	>50%	>50%	Irrelevante
	Aumento H-B	>50%	>50%	Irrelevante
Recaída/ Progresión	Aumento H-B	Nuevos o aumento	Nuevos o aumento	Reaparición
	Nuevos sitios			

VI. RESULTADOS

En un periodo comprendido entre diciembre de 1997 y agosto de 1999, se incluyeron 17 pacientes, todos tenían histología confirmada de Linfoma Folicular CD 20 +.

La figura 1 muestra la distribución por sexo con un predominio del femenino en el 88.2%; si bien, esto no representa una distribución normal del Linfoma Folicular en el que no hay diferencia en el sexo, considerando este hallazgo como un hecho fortuito.

La mediana de edad fue de 57.5 años (rango 31 – 74 años) (figura 2). El 87% de los pacientes tenían un estadio clínico avanzado III / IV; estos datos coinciden con lo reportado en la literatura a nivel internacional (figura 3).

Seis pacientes (35.2%) fueron refractarios primarios y 11 (64.7%) refractarios secundarios; seis pacientes (35.2%) en primera recurrencia, tres (17.6%) en segunda recurrencia, dos (11.7%) en tercera recurrencia y seis pacientes (35.2%) en progresión de la enfermedad luego de falla o respuesta parcial a primera línea de quimioterapia. Todos habían recibido regímenes de quimioterapia combinada principalmente a base de antraciclinas; 8 de ellos con RT combinada y 4 con interferón, es decir, fueron pacientes multitratados y por lo tanto con posible baja reserva medular.

La mayoría de pacientes tuvieron riesgo clínico bajo intermedio (64,7%) o bajo (29,4%) y alto intermedio (5,8%) (figura 4). La DHL fue normal en el 64,7% (figura 5). La beta 2 microglobulina no fue valorada en todos los pacientes, por lo que es un parámetro no evaluable.

Trece pacientes (76,4%) recibieron los 6 ciclos de tratamiento, mientras que cuatro (23,5%) recibieron únicamente 4 ciclos por progresión tumoral. (figura 6).

Eventos clínicos adversos.

La toxicidad fue mínima, tres pacientes presentaron cefalea, dos pacientes mareo y un paciente náusea durante el primer ciclo. En los tratamientos siguientes no hubo ningún efecto secundario. No se existió toxicidad hematológica que obligó a retrasar o bajar la dosis del anticuerpo monoclonal, todos los pacientes presentaron una excelente calidad de vida.

Respuesta al tratamiento.

De los 17 pacientes que se incluyeron inicialmente en el estudio uno se perdió en el seguimiento, por lo que es evaluable para la respuesta y toxicidad, pero no para el periodo libre de enfermedad y sobrevida total. La respuesta global fue del 76.3%; en 6 pacientes (35.2%) respuesta completa, en 7 pacientes (41.1%) respuesta parcial; hubo progresión en 4 pacientes (23.5%) (figura 7).

En la figura 8 se puede observar que la sobrevida global fue de 15.5 meses (rango 2-29). En las figura 9 y 10 se desglosó la duración de la supervivencia en pacientes que hicieron respuesta completa y respuesta parcial y como se puede observar no existieron diferencias estadísticamente significativas. De las variables que se analizaron para ver si influenciaron la duración de la respuesta y supervivencia como fueron: edad, sexo, estadio, tratamientos previos, riesgo clínico; se vio que ninguno de ellos mostró significancia estadística.

En La figura 11 se observa el estado actual de los pacientes luego de finalizado el tratamiento con anti CD 20; tenemos 11 pacientes vivos: ocho(50%) con enfermedad, tres (18,7%) sin enfermedad y cinco pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad.

VII. DISCUSIÓN

El tratamiento de los linfomas no Hodgkin de bajo grado en etapas avanzadas incluyen varias modalidades terapéuticas desde radioterapia, agentes únicos de quimioterapia, poliquimioterapia, inmunoterapia y combinaciones de éstas. Estudios que incluyen combinaciones de quimioterapia con esquemas a base de antraciclinas tienen respuesta completa del 30-40%, pero no tienen diferencias significativas en la supervivencia comparando con otros esquemas de tratamiento. El CHOP fue ampliamente estudiado desde los años 70 por el Southwest Oncology Group (SWOG); reportando el 78% de respuestas completas en una subpoblación de 73 pacientes con linfoma nodular y el 61% de respuestas en otra subpoblación de 23 pacientes con linfoma de linfocitos bien diferenciados. Jones et al reportó en pacientes con estadios avanzados, sin previa quimioterapia o recurrentes; respuestas completas del 57% y 64% sin diferencias significativas entre CHOP y CHOP más levamisol con o sin vacunas de la BCG. MacLaughlin et al adicionó en pacientes con linfomas foliculares etapa clínica II y sin tratamiento previo bleomicina y radioterapia al CHOP; encontrando 97% de respuestas completas en los LNH foliculares de células pequeñas hendidas, el 73% en los LNH foliculares mixtos y el 57% en los LNH de células grandes. La supervivencia global fue del 71% a 5 años y del 56% a 7 años; la supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 52%. Varios estudios reportaron toxicidades del 28-31%, inclusive toxicidad fatal del 1-3%.

Por tal motivo es evidente que no existe un tratamiento ideal en los pacientes con linfoma folicular durante la inducción de la remisión ya que aun en los mejores resultados, más del 50% de los pacientes van a tener recurrencia; que si bien se puede obtener algún tipo de respuesta con una o varias modalidades terapéutica, a largo plazo estas respuestas subsecuentes son cada vez más cortas, lo que obliga al uso de tratamientos cada vez más agresivos y que por lo mismo son más tóxicos; recordando que este grupo de pacientes tiene más de 60 años, enfermedades intercurrentes, por lo que la toxicidad letal llega a ser mayor del 20%; pero, además la toxicidad no letal se acompaña de hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, uso de antimicrobianos, recursos transfusionales y de soporte que solo provocan una pobre calidad de vida, incrementan en forma substancial los costos, sin un beneficio real en la supervivencia para estos pacientes.

El desarrollo de los anticuerpos monoclonales (IDEC-C2B8) representa un nuevo tratamiento para los linfomas de bajo grado o foliculares recurrentes. Esta terapia tiene respuestas del 50% con un tiempo de progresión de 10.2 meses, los efectos adversos observados son generalmente relacionados con la infusión y generalmente consisten en grado 1 o 2 (fiebre, rubor, rash, náusea, raramente síntomas respiratorios o hipotensión). La etiología de estos síntomas no es totalmente desconocida, se debe a la rápida depleción de las células B y la lisis en el sistema reticuloendotelial del pulmón, hígado y bazo.

Otros estudios como el de Davis et al reportan una respuesta completa del 43% con una media de tiempo de progresión de 8.1 meses (rango de 4.5 a 18.6), con una media de duración de la respuesta de 5.9 meses (rango 2.8 a 12.1 meses).

En nuestro estudio la respuesta global fue del 76.3% (RP 41.1% y RC 35.2%); es una excelente respuesta tomando en consideración que todos los pacientes eran refractarios, que habían recibido múltiples regímenes de tratamiento y que sus condiciones tanto por la edad (media de 57.5 años y un rango 31-74 años), como por enfermedades intercurrentes, enfermedades agresivas al momento del tratamiento, 14 pacientes con enfermedad avanzada (87%), su pobre reserva medular secundaria a los tratamientos previos, obtuvimos una duración de la respuesta de 13.9 meses (rango de 6-24 meses) para la respuesta completa y una media de 6.4 meses (rango 2.5 – 10.5) para la respuesta parcial, además de una excelente duración de la supervivencia con una media de 15.5 meses (rango 2 – 29 meses), son definitivamente mejores que aquellos logrados con tratamientos más agresivos y por lo mismo más tóxicos, ya que como mencionamos la toxicidad inherente a esta forma de tratamiento fue mínima, no modificó el régimen ni la dosis y aunque no se midió en forma específica existe el consenso de que los pacientes tuvieron una buena calidad de vida.

Es evidente que en la actualidad pacientes con linfomas foliculares refractarios seguirán siendo frecuentes ya que desafortunadamente no se cuenta con un recurso terapéutico que nos pueda garantizar una supervivencia a 10 años de más del 50%. En estas condiciones el uso de anticuerpos monoclonales como el aquí usado les puede ofrecer a estos pacientes una excelente oportunidad de controlar su enfermedad por un tiempo relativamente largo y lo que también es importante sin afectar su calidad de vida, sin la presencia de efectos secundarios graves como la mielodepresión que en esta fase de la enfermedad puede ser letal hasta en el 20% de los casos; además, se puede administrar en forma ambulatoria y no requiere de medidas o cuidados especiales.

Por otro lado, el advenimiento de los anticuerpos monoclonales con un mecanismo de acción tan diferente a los citotóxicos comunes, ofrecen la posibilidad de implementar nuevos enfoques terapéuticos que exploren las posibilidades de sinergia medicamentosa y modulación biológica, combinándolos con quimioterapia como en el trabajo de Czuczman y cols. que usó CHOP + anticuerpo monoclonal, obteniendo una respuesta global del 95% (RC 55% y RP 40%) con una duración de la media de la respuesta de 10.9 meses (rango 12.9-24 meses). García Conde en su estudio evaluó CVP + anticuerpos monoclonales con respuesta completa del 47% y respuesta parcial del 31%.

En forma reciente se está explorando la combinación de anti CD20 con Interferón, buscando moduladores biológicos y los resultados iniciales son alentadores como se observó en el trabajo de Sacci que obtuvo respuesta completa del 29% y respuesta parcial del 43%. Kimby cols. en los resultados preliminares de su estudio fase II reportó el 10% de respuesta completa, el 38% de respuesta parcial y enfermedad estable en el 8%

Pero tomando en consideración que los linfomas difusos de células grandes, son el número más importante en la prevalencia de los linfomas, el 60% expresan el antígeno CD20; es factible que también en estas entidades el uso de anticuerpos monoclonales muestre posibilidades terapéuticas. Coiffier y cols. en su estudio fase II en pacientes con linfoma difuso de células

grandes refractario o sin tratamiento previo usando anti CD20 reportó 9% de respuesta completa y 22% de respuesta parcial; la media del tiempo de progresión excedía los 246 días.

En este grupo de pacientes es evidente que estamos ante nuevas opciones terapéuticas , lo que abre grandes expectativas, ya que podrian usarse además de terapias de consolidación y mantenimiento; como es lógico en pacientes con linfoma folicular debe esperarse 5 años como minimo, antes de definir el papel de este tipo de tratamiento.

En conclusión, el anti CD20 es por el momento la mejor opción terapéutica en pacientes con linfoma folicular refractario, por la excelente tolerancia y eficacia demostrada en el presente estudio, que confirma resultados previos. Si bien, con las modalidades terapéuticas propuestas, probablemente, se pueda disminuir, o lo que es deseable eliminar a los linfomas foliculares refractarios con alguna o algunas de las modalidades propuestas, ya que siempre habrá algunos pacientes que requieran de este enfoque terapéutico.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 1

CLASIFICACION DE KIEL

NEOPLASIAS DE CELULAS B

Linfomas de bajo grado

Linfocitos

Leucemia linfocítica crónica

Leucemia prolinfocítica.

Leucemia de células peludas.

Linfoplasmocítico (inmunocitoma)

Linfoplasmocitoide

Linfoplasmocítico

Plasmático

Centroblástico-centrocítico

Folicular

Difuso

Centrocítico (células del manto)

Monocitoide, incluyendo la zona marginal.

Linfomas de alto grado.

Centroblástico

Folicular

Difuso

Centrocitoide

Inmunoblástico

Linfoma de Burkitt

Anaplásico de células grandes (ki 1 +)

Linfoblástico.

NEOPLASIAS DE CELULAS T.

Linfomas de bajo grado.

Linfocítico

Leucemia linfocítica crónica

Leucemia prolinfocítica

Síndrome de Sezary. Micosis Fungoide (células cerebriformes pequeñas)

Linfoepiteloide (Linfoma de Lennert)

Angioinmunoblástico (AILD, LgX)

Linfoma de la zona T.

Pleomórfico de células pequeñas. (HTLV 1)

Linfomas de alto grado.

Pleomórfico de células grandes y medianas

T inmunoblástico

Anaplásico de células de células grandes (ki 1+)

T linfoblástico.

ENFERMEDADES NO ESPECIFICAS

Linfoma en sitios extranodales inmunocitoma o monocitoide de células B.

Pleomórfico pequeño, medio o grande, inmunoblástico.

Pleomórfico pequeño, medio o grande e inmunoblástico HTLV-1 +

ANEXO N° 2

CLASIFICACION DE LOS LNH WORKING FORMULATION

LINFOMAS DE BAJO GRADO.

- A.- Linfocítico, pequeño LLC.
- B.- Follicular predominantemente de células pequeñas hendidas.
- C.- Follicular mixto, células pequeñas y grandes.

LINFOMAS DE GRADO INTERMEDIO.

- D.- Follicular, células grandes.
- E.- Difuso de células pequeñas hendidas.
- F.- Difuso mixto células pequeñas y grandes.
- G.- Difuso de células grandes.

LINFOMAS DE ALTO GRADO.

- H.- Células grandes inmunoblástico.
- I.- Linfoblástico.
- J.- Células pequeñas no hendidas.
Burkitt
No Burkitt.

ANEXO N° 3
CLASIFICACION REAL DE LOS LINFOMAS

NEOPLASIAS DE CELULAS B.

- I.** Células B precursoras: leucemia/linfoma linfoblástico de células B precursoras.
- II.** Células B periféricas:
 - 1- Leucemia linfática crónica B/leucemia prolinfocítica/linfoma linfocítico de células peq.
 - 2- Linfoma linfoplasmocitoide /inmunocitoma.
 - 3- Linfoma del manto.
 - 4- Linfoma del centro folicular (linfoma folicular).
Grados citológicos: I (células pequeñas), II (mixto), III (células grandes).
 - 5- Linfoma B de la zona marginal:
 - Extraganglionar (de tipo MALT ±células monocitoides B).
 - Ganglionar (±células monocitoides B) (entidad provisional).
 - 6- Linfoma esplénico de la zona marginal (con o sin linfocitos vellosos).
 - 7- Leucemia de células peludas.
 - 8- Plasmocitoma/mieloma.
 - 9- Linfoma difuso de células grande B.
Subtipo: linfoma mediastínico primario (tímico) de células B.
 - 10- Linfoma de Burkitt.

NEOPLASIAS DE CELULAS T.

- I.** Células T precursoras: leucemia/linfoma linfoblástico de células T precursoras.
- II.** Neoplasias de células T periférica y células NK:
- III.**
 - 1- Leucemia linfática crónica T/leucemia prolinfocítica.
 - 2- Leucemia linfática de células grandes granulares (LGL).
Células tipo T.
Células tipo NK.
 - 3- Micosis Fungoide/síndrome de Sézary.
 - 4- Linfomas de células T periféricas.
 - a) No especificados: de células medianas, mixto de células medianas y grandes. células grandes, de células linfoepiteloides.
 - b) Tipos especiales:
 - 1.- Linfoma angioinmunoblástico T (AILD).
 - 2.- Nasal/nasal T/linfoma de células NK (angiocéntrico).
 - 3.- Linfoma T intestinal (con o sin enteropatía asociada).
 - 4.- Linfoma $\gamma\delta$ T hepatoesplénico.
 - 5.- Linfoma T subcutáneo tipo paniculitis.
 - 5.- Linfoma/leucemia T del adulto HTLV-1 (ATL/L).
 - 6.- Linfoma anaplásico de células grandes (ALCL), de células T y de células null.

ENFERMEDAD DE HODGKIN.

- I.** Predominio linfocítico nodular con o sin áreas difusas.
- II.** Enfermedad de Hodgkin clásica:
 - Esclerosis nodular.
 - Celularidad mixta.
 - Depleción linfocítica.
 - Enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos.

CLASIFICACIÓN DEL LINFOMA NO HODKIN: UNA COMPARACIÓN ENTRE IWF, RAPPAPORT Y REAL

RAPPAPORT	IWF	REAL	ESTIRPE
<i>Linfomas de bajo grado</i>			
Difuso, linfocítico bien diferenciado	A.- Linfocítico, pequeño LLC	LLC B, LL/LPL zona marginal / maltoma Células del manto Plasmocitoma Linfoplasmacitoide	B (4%)
Nodular, linfocítico pobremente diferenciado	B.- Folicular, pred. Cels Pequeñas hendidas	Centrofolicular, folicular, G1 zona del manto zona marginal	B (26%)
Nodular, mixto Linfocítico, histiocítico	C.- Folicular mixto Cels pequeñas y grandes	Centro folicular, Grado II hendido, zona marginal Maltoma	B (9%)
<i>Linfomas de grado intermedio</i>			
Nodular, histiocítico	D.- Folicular, cels grandes	Centrofolicular, folicular GIII	B (4%)
Difuso, linfocítico pobremente diferenciado	E.- Difuso, cels pequeñas Hendidas	Células del manto Centrofolicular, difuso cels pequeñas Zona marginal, maltoma	B (8%)
Difuso mixto, linfocítico e histiocítico	F.- Difuso, mixto cels Pequeñas y grandes	Linfoma de cels B grandes (rico en cels T) Centrofolicular Difuso cels pequeñas, linfoplasmocitoide Zona marginal/maltoma, cels manto	B (70%) (7%)
Histiocítico difuso	G.- Difuso cels grandes	Linfoma difuso cel B grandes	B (70%)
<i>Linfomas de alto grado</i>			
Histiocítico difuso	H.- Cels grandes Inmunoblásticos	Linfoma difuso de cel B grandes	B (70%) (22%)
Linfoblástico	I.- Linfoblástico	Linfoblástico, precursores B	NS (5%)
Difuso indiferenciado	J.- Cels pequeñas no Hendidas	Burkkitt	B (6%)
Burkkitt No-Burkkitt	Burkkitt No-Burkkitt	Burkkitt Cels B alto grado, similar a Burkkitt	

ANEXO N° 5
CLASIFICACION DE LA WHO PARA LAS NEOPLASIAS LINFROIDES

NEOPLASIAS DE CELULAS B.

I.- CELULAS B PRECURSORAS:

Leucemia linfoblástica/linfoma (leucemia linfoblástica aguda de células precursora)

II.- CELULAS B PERIFERICAS:

1. Leucemia linfocítica crónica /linfoma de linfocitos pequeños.

Leucemia prolinfocítica de células B.

Linfoma linfoplasmocítico.

Linfoma de células B de la zona marginal del bazo.(+/-linfocitos vellosos).

Leucemia de células peludas.

Mieloma de células plasmáticas/ plasmocitoma

Linfoma de células B de la zona marginal extranodal tipo MALT.

Linfoma de células B de la zona marginal nodal (+/- células B monocitoides)

Linfoma folicular.

Linfoma de células de l manto.

Linfoma difuso de células B grandes.

Linfoma mediastinal de células B grandes.

Linfoma primario de pleura.

Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt.

NEOPLASIAS DE CELULAS T Y NK.

I.- CELULAS T PRECURSORAS:

Linfoma linfoblástico/leucemia (leucemia linfoblástica aguda de células T precursora).

II.-CELULAS T PERIFERICAS(MADURAS).

Leucemia prolinfocítica de células T.

Leucemia linfocítica granular de células T.

Leucemia agresiva de células NK.

Leucemia/linfoma del adulto de células T (HTLV1+)

Linfoma extranodal de células T/NK, tipo nasal.

Linfoma de células T, tipo enteropatía.

Linfoma hepatoesplénico de células T gamma-delta.

Linfoma subcutáneo paniculitis-like de células T.

Micosis Fungoide/ Síndrome de Sezary.

Linfoma de células grandes anaplásico, de células T/null, tipo cutáneo Primario.

Linfoma de células T periférico sin otras características.

Linfomas de células T angioinmunoblástico.

Linfoma de células grandes anaplásico de células T/null, tipo sistémico Primario.

LINFOMA DE HODGKIN (ENFERMEDAD DE HODGKIN).

Linfoma de Hodgkin predominantemente linfocítico nodular.

Enfermedad de Hodgkin clásica:

Esclerosis nodular (grado 1 y 2)

Clásica rica en linfocitos.

Celularidad mixta

Depleción linfocitaria

ANEXO N° 6

CLASIFICACION DE ANN ARBOR

ESTADIOS	DESCRIPCIÓN
I	Afección de una región ganglionar única (Í) o de un órgano o localización extralinfática única (IE).
II	Afección de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II) o afección localizada en un órgano o localización extralinfática y una o más regiones ganglionares del mismo lado del diafragma (IIE).
III	Afección de regiones ganglionares a ambos lados del diafragma (III). Puede incluir afección localizada de un órgano o localización extralinfática (IIIE) o del bazo (IIIS) o de ambos (IIISE).
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos extralinfáticos Con o sin afección ganglionar asociada.

*En cada estadio hay que especificar las presencia o ausencia de síntomas generales.
A = asintomático. B = presencia de fiebre, sudoración o pérdida de más del 10% del peso corporal.*

ANEXO N° 7

CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS NIVELES DE CAPACIDAD FUNCIONAL (ECOG-ZUBROD)

GRADO	DEFINICIÓN
0	Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas sus actividades. Pre-enfermedad sin restricciones.
1	Restricción de actividad física extenuante, pero ambulatorio y capaz de realizar trabajo en forma sedentaria o ligero (oficina, casa).
2	Ambulatorio, capaz de realizar cuidado personal e incapaz de realizar algún tipo de trabajo; levantado y despierto > 50% del tiempo.
3	Capaz tan solo de cuidado personal limitado, confinado a cama o silla > 50% del tiempo.
4	Incapaz de algún tipo de cuidado personal, totalmente confinado a cama o silla.
5	Muerte.

ANEXO N° 8

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL (IPI)

CARACTERÍSTICA		VALOR
Edad:	<60 años	0
	>60 años	1
DHL:	Normal	0
	Elevada	1
ECOG:	<2	0
	>2	1
Estadio:	I-II	0
	III-IV	1
Localización	0-1	0
Extraganglionar	>2	1
Bajo		0-1
Bajo intermedio		2
Alto		3
Alto intermedio		4-5

Figura # 1

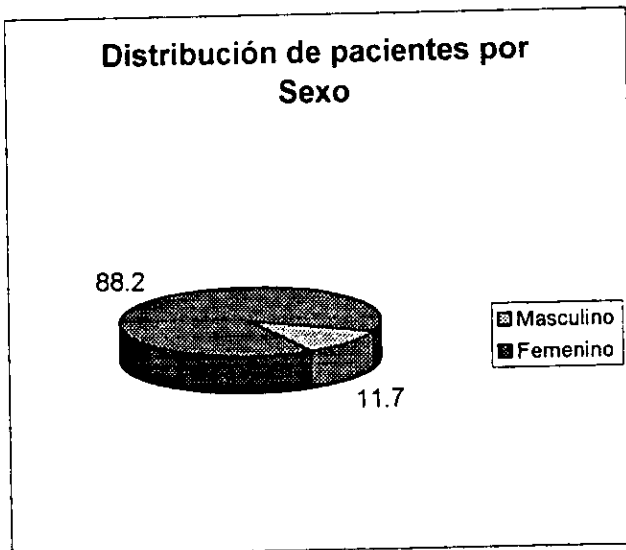


Figura # 2

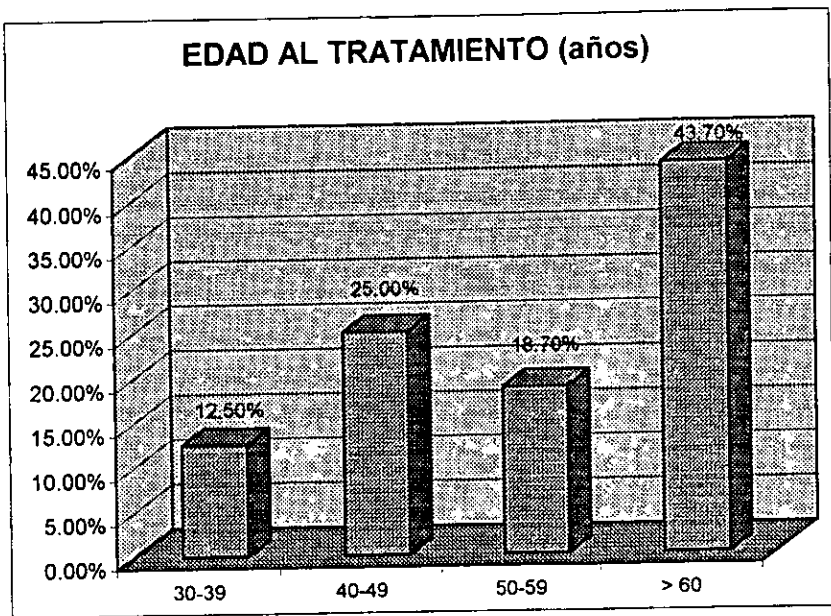


Figura # 3

Etapa Clínica (Clasificación Ann Arbor)

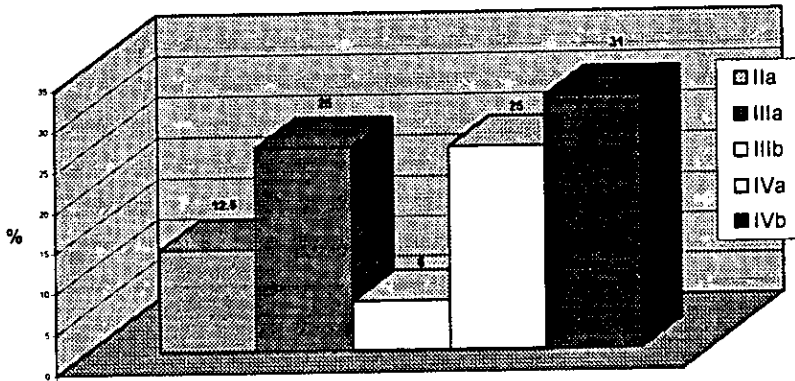


Figura # 4

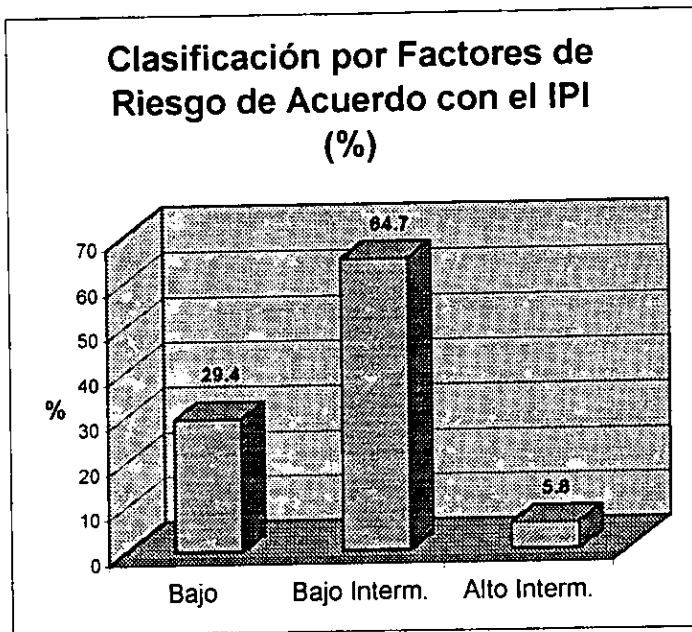


Figura # 5

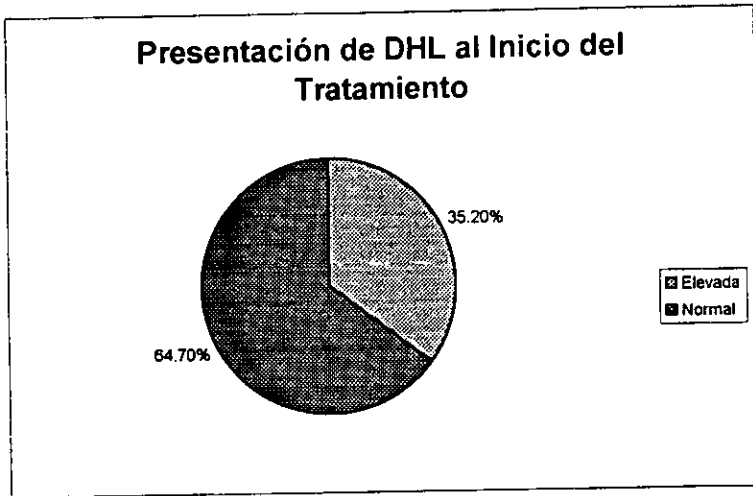


Figura # 7

Respuesta Clínica con Anticuerpos Monoclonales Anti CD 20

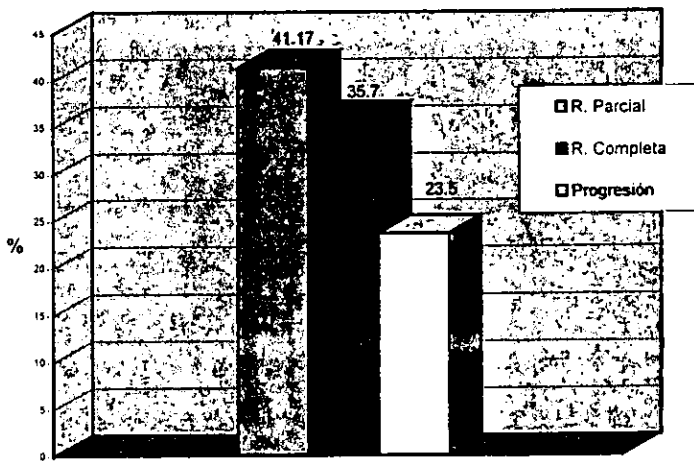


Figura # 10

**DURACION DE LA SUPERVIVENCIA EN LOS PACIENTES QUE HICIERON
RESPUESTA PARCIAL**

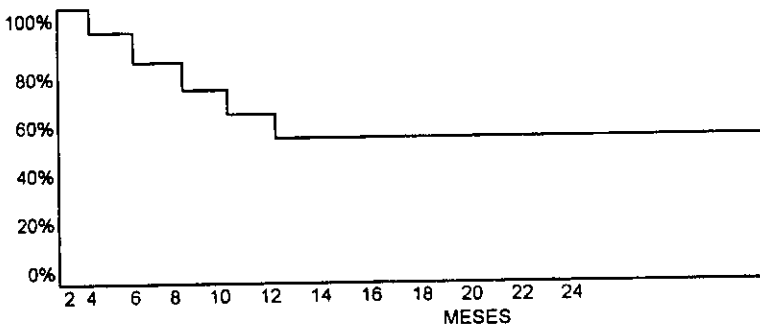
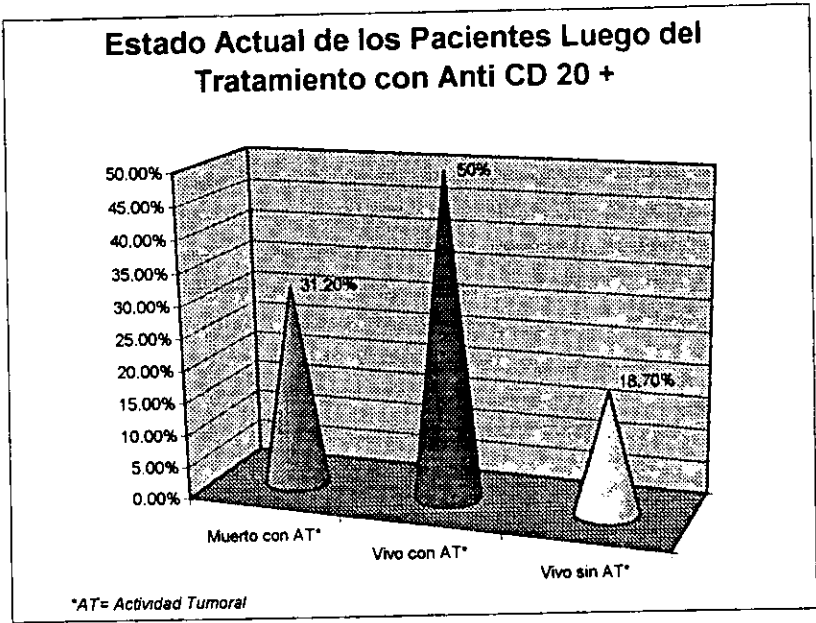


Figura # 11



BIBLIOGRAFÍA

1. Freedman A.S, Nadler L.M, y cols. Non Hodgkin's Lymphoma of Cancer Medicine Plus CD-ROM. 3th ed. Williams –Wilkins . Chapter 150. 1998.
2. Lobo F, Domine M . Linfomas Generalidades, Oncología Clínica. Patología Especial . 2º ed. Mc Graw-Hill Interamericana de España, S.A.V 483 –519. 1998.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Secretaria de Salud, 1º ed.1999.
4. De Vita V.T. Jr. Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology 5th ed, vol 3. Lippincott- Raven Publishers, Philadelphia PA, 2131-2220. 1997.
5. Harris N.L, Jaffe E.S, Diebold J, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting. J Clin Oncol 17: 3835-3843, 1999.
6. Doll D.C et al. Extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma. Sem. Oncol 26(3): 249-268 1999.
7. Perfil del Producto y Guía para su Uso Clínico. Rituximab. Roche.
8. Maloney D.G, Liles T.M, Czervinski D.K,et al. Phase I clinical trial using escalating single-dose infusion of chimeric anti-CD-20 Monoclonal Antibody (IDEC-C2B8) in pacientes with recurrent B-cell lymphoma Blood, 84:2457-2466, 1994.
9. Maloney D.G, Grillo-López A.J, Bodkin D.J, et al. IDEC-C2B8: results of a phase I multiple-dose trial in patients with relapsed Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 15:3266-3274, 1997.
10. Dillman R. Monoclonal Antibodies for the treatment of cancer: principles and concepts. Ann Intern Med 11:592-603, 1989.
11. Dillman R. Unconjugated Monoclonal Antibodies for the treatment of hematologic and solid malignancies. Proc. ASCO, Educational program,1999.
12. Gordon L.I, White C.A, Witzig I.F, et al. Zevalin (IDEC-Y2B8) radioimmunotherapy of Rituximab refractory follicular Non-Hodgkin's lymphoma: interim results. Blood, 94 (10) 91a 1999 suplement 1, part 1, abstract # 396.
13. Gregory S.A, Leonard J, Coleman M, et al. Bexxar (Tositumomab, iodine I 131 Tositumomab) can be safely administered in relapsed low-grade or transformed low-grade Non-Hodgkin's lymphoma patients after prior treatment with rituximab: initial experience

- from the expanded access study. *Blood*, 94 (10) 91a 1999 supplement 1, part 1, abstract # 397.
14. Reff M. E, Carner k, Chambers K. S, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric Mouse Human Monoclonal Antibody to CD20. *Blood*, 83:435-445, 1994.
 15. Maloney D.G, Grillo-López A.J, White C.A, et al. IDEC-C2B8 (Rituximab) anti CD20 monoclonal antibody therapy in patients with relapsed low-grade Non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 90:2188-2195, 1997.
 16. McLaughlin P, Grillo-López A.J, Link B.K, et al. Rituximab chimeric anti CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16:2825-2833, 1998.
 17. Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, et al. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphomas: a multicenter phase II study. *Blood*, 92:1927-1932, 1998.
 18. Czuczman M.S, Grillo-López A. J, White C. A, et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 17:268-276, 1999.
 19. Davis T.A, White C.A, Grillo-López A.J, et al. Single-agent monoclonal antibody efficacy in bulky Non-Hodgkin's lymphoma: results of a phase II trial of Rituximab. *J Clin Oncol* 17:1851-1857, 1999.
 20. García -Conde J, López Guillermo A, Montserrat E, et al. Study to evaluate the efficacy and safety of Rituximab (IDEC-C2B8) and CVP chemotherapy in low-grade or follicular B-cell lymphoma after relapse. Preliminary results at a follow up period of 3 months. *Blood*, 94 (10) 261b 1999 supplement 1, part 2 abstract # 4378.
 21. Sacchi S, Federico M, Vitolo U, et al. Phase II study of Rituximab after priming with INF in patients with relapsed LG/F B-cell lymphoma. *Blood*, 94 (10)91a 1999 supplement 1, part 1 abstract # 399.
 22. Kimby E, Geisler C, Hagberg, et al. Rituximab as single agent and in combination with Interferon alfa 2a as treatment of untreated and first relapse follicular or other low-grade lymphomas. Preliminary results of a randomized phase II study (M39035). *Blodd*, 94 (10) 263b 1999 supplement 1, part 2 abstract # 4388.
 23. Cheson B.D, Horning S.J, Coiffier B, et al. Report of an international Workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 17:1244-1253, 1999.