

11235 //



INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

TERAPIA DE LINFOMAS MALIGNOS ASOCIADOS CON  
FACTORES PRONOSTICOS DESFAVORABLES CON EL USO  
DE DOXORUBICINA PEGILADA EN EL ESQUEMA DE CHOP

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A :

DR. LUIS DANTE PICHARDO PIMENTEL

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

TERAPIA DE LINFOMAS MALIGNOS ASOCIADOS CON FACTORES  
PRONOSTICOS DESFAVORABLES CON EL USO DE DOXORUBICINA PEGILADA  
EN EL ESQUEMA DE CHOP.

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

P R E S E N T A

DR LUIS DANTE PICHARDO PIMENTEL

## INDICE

PORTADA .....	1
INDICE .....	2-3
AGRADECIMIENTO .....	5
DEDICATORIAS .....	6-7
ANTECEDENTES .....	8
PREVALENCIA .....	12
CLASIFICACION .....	13
TRATAMIENTO .....	22
DOXORRUBICINA PEGILADA .....	30
FARMACOCINETICA .....	34
DOXORRUBICINA EN LINFOMAS .....	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	39
OBJETIVOS .....	40
HIPOTESIS .....	41
CRITERIOS DE INCLUSION.....	41
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	42
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	42
ESTUDIOS INICIALES .....	43
ESTUDIOS DE SEGUIMIENTO.....	43
ESTUDIOS FINALES .....	44
SEGUIMIENTO .....	44
REGIMEN DE TRATAMIENTO.....	45
CONSIDERACIONES ESTADISTICAS.....	48
CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS.....	49
CONSIDERACIONES ETICAS.....	50
CLASIFICACION DE RIESGO.....	51
ESTADO FUNCIONAL .....	52
CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	53

CRITERIOS DE TOXICIDAD .....	56
PREPARACION DE LA QUIMIOTERAPIA.....	57
AJUSTE DE DOSIS DE LA DOXORUBICINA PEGILADA.....	58
RESULTADOS .....	59
TOXICIDAD .....	60
DISCUSIONES .....	61
CONCLUSIONES .....	63
GRAFICAS .....	66
BIBLIOGRAFIA .....	74

TITULO DE TESIS

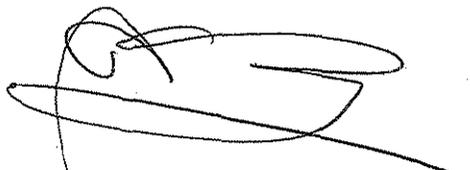
TERAPIA DE LINFOMAS MALIGNOS ASOCIADOS CON FACTORES  
PRONOSTICOS DESFAVORABLES CON EL USO DE DOXORUBICINA  
PEGILADA EN EL ESQUEMA DE CHOP

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Dr. Víctor Lira Puerto

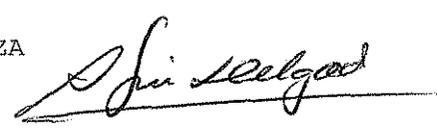
PROFESOR ASESOR DE TESIS

Dr. Agustín Avilés Miranda



JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Serafín Delgado Gallardo



DIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.



CENTRO MEDICO NACIONAL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA  
ENSEÑANZA E INVESTIGACION

## AGRADECIMIENTOS

Con testimonio de mí mas profundo  
agradecimiento, por el constante apoyo  
que me ha brindado, lo cual me impulso  
para alcanzar otra meta en mi vida.

Gracias.

Dr. Agustín Avilés M.

A mi jefe de servicio, maestro y amigo quien siempre  
compartió su experiencia, conocimiento y amistad.

Gracias.

Dr. Victor Manuel Lira Puerto

**Luis**

2001

## DEDICATORIAS

A mis padres:

Sra. María Concepción Pimentel Solís

Sr. José Guadalupe Pichardo Ramírez

A quien admiro y amo profundamente; agradezco el apoyo que día a día me han brindado, sin escatimar esfuerzo alguno, ya que el camino ha sido largo y difícil, hubo momentos felices y amargos y en todos ellos estuvieron conmigo, recuerden siempre que lo logrado también es de ustedes y con este presente les hago partícipe de lo alcanzado.

Con amor, admiración y respeto mi más sincero  
agradecimiento.

**Luis**

A MIS HERMANOS:

A todos ellos Norma, Arturo, Ruben, Nancy y Adarik por su ayuda brindada durante esta etapa así como su comprensión.

Gracias por su apoyo

A mi hijo:

Por ser tú el estímulo a ser alguien en la vida

Te amo tu papá

TERAPIA DE LINFOMAS MALIGNOS ASOCIADOS CON FACTORES  
PRONOSTICOS DESFAVORABLES CON EL USO DE DOXORUBICINA  
PEGILADA EN EL ESQUEMA DE CHOP EN EL CENTRO MEDICO  
NACIONAL SIGLO XXI

ANTECEDENTES

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

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

al proliferar en forma indiscriminado permiten la aparición por selección de clonas malignas, las cuales llevan a la aparición clínica del linfoma.

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

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

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

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

remiten cuando se suspende los inmunosupresores. Sin embargo, no todos los pacientes en estas condiciones desarrollan linfoma, motivo por el cual aún no se puede condicionar como una relación causa-efecto,

Hace más de 25 años se identificó un tipo de linfoma muy agresivo, con presentación geográfica (Caribe, Suroeste de Estados Unidos), con afección del sistema nervioso central, con pobre respuesta a tratamiento.

En todos esos casos se pudo identificar un virus, el HTLV1, el cual se consideró que podría ser el causante de esta variante de linfoma. Sin bien los estudios epidemiológicos confirman esta posibilidad, aún no se ha podido establecer a nivel genético, cuales son los pasos, por los cuales este virus lleva a la célula linfoide normal a ser neoplásica.

En forma muy reciente, se ha encontrado otro virus, el HTLV-8, el cual actúa sobre las células estromales con afectación de los mecanismos de apoptosis, alteraciones a nivel de múltiples citoquinas, como la IL-2, IL-6, IL10, IL12, lo cual lleva a una sobreexpresión génica, que finalmente condiciona la aparición de un linfoma. Sin embargo, esta expresión viral tiene una expresión clínica muy específica: el linfoma difuso de células B asociado a derrames, lo que cuestiona la posibilidad de que este virus no lleve a linfoma en todos los casos. Por otro lado, se ha visto asociado también a mieloma múltiple, que es otra neoplasia de células B, motivo por el cual probablemente en los próximos años se tengan más evidencias, ya sea a favor o en contra de esta asociación.

Existen otros factores asociados, algunos de ellos laborales como es una mayor prevalencia en granjeros, pescadores, personal que labora con madera, curtidores de piel. En todos ellos la relación se ha basado en que en dichas labores, los pacientes están en contacto con herbicidas, pesticidas, derivados del benceno, los cuales han sido considerados como agentes promotores, más que causales, de cáncer en el ser humano, sobre todo leucemias.

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

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

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

selección celular o bien con el uso de mejores filtros al momento de la transfusión.

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

### **PREVALENCIA**

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

Se podría argumentar que está relacionado con el incremento en la población, pero en 1950, la prevalencia era de 1.5 por 100,000 habitantes, mientras que en 1990 fue del 5.4 por 100,000 habitantes. Pero además si se toman grupos hetarios específicos, como mayores de 60

años, la prevalencia llega a ser hasta de 87 por 100,000 habitantes. Así mismo en personas de raza negra, la prevalencia es mayor 5.5 veces que en personas de raza blanca, de la misma edad y condiciones socioeconómicas (1).

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

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

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

### **CLASIFICACION PATOLOGICA**

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

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

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

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

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

Hacia 1975, con el advenimiento de un mejor conocimiento del sistema inmune, de sus funciones y por lo mismo de los posibles mecanismos de transformación maligna, se pudo contar con la ayuda de marcadores inmunológicos, motivo por el cuál se propusieron una serie de clasificaciones basadas en este concepto. Con el fin de tratar de unificar conceptos, en 1982 se propuso una Clasificación de Trabajo, que como su nombre lo indica debería servir como pauta para el desarrollo y

la implementación de una clasificación ya definitiva. Sin embargo, se tomó el error de considerarla como definitiva, lo que motivó que desde 1985 empezaran a aparecer críticas y cuestionamientos sobre su aplicación. Pero por el otro lado sirvió como puente a los clínicos para definir estrategias de tratamiento, ya que el principal punto de esta clasificación era que proponía por primera vez, grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto (Tabla 2)

Tabla 2. Clasificación patológica de los linfomas grupo de trabajo (working formulation ) 1982

I.- Linfomas de bajo grado:

- A.- Follicular de células pequeñas.
- B.- Follicular mixto
- C.- Linfocitos bien diferenciados.

II.- Linfomas de grado intermedio.

- D.- Follicular de células grandes.
- E.- Difuso de células pequeñas hendidas.
- F.- Difuso de células grandes hendidas.
- G.- Difuso de células grandes no hendidas
- H.- Difuso mixto.

III.- Linfomas de grado alto:

- I.- Linfoma de células pequeñas no hendidas.
- J.- Linfoma linfoblástico.
- K.- Linfoma inmunoblástico.
- L.- Linfoma de tipo Burkitt.

M.- Linfoma anaplásico.

N.- Linfoma no clasificable.

Como ya se mencionó, el principal problema de la Clasificación de Trabajo es que era estrictamente descriptiva, sólo tomaba en cuenta la apariencia histológica, olvidándose de la parte clínica, lo que llevó a identificar pacientes que teóricamente tenían una neoplasia poco agresiva, pero que no se podían curar, como son los denominados linfomas de bajo grado y por el otro extremo, tener linfomas que teóricamente eran muy agresivos, como los linfomas de alto grado, en los cuales con los nuevos recursos terapéuticos se podía alcanzar hasta un 50% de curación.

Por otro lado, empezaron a diagnosticarse entidades que no habían sido consideradas, como los linfomas de la zona del manto, los linfomas de la zona marginal, los denominados linfomas anaplásicos K<sub>1</sub> +, los denominados MALT (tejido linfoide anormal asociado a mucosas), así como otros de más reciente aparición como los linfomas primarios del mediastino, los linfomas asociados a derrames y los síndromes linfoproliferativos malignos asociados a inmunodepresión crónica. Todo esto llevo a la búsqueda de un consenso, tanto entre clínicos como entre patólogos, con el fin de poder buscar definir una clasificación lo mas cercana a la concepcion que se tiene sobre la función del sistema inmune. Un primer intento se tuvo en 1994, cuando Harris y un grupo de hematopatólogos propuso la denominada clasificación REAL (Revisited European American Lymphoma). Dicha clasificación tuvo varios cambios, buscando una mejor definición de lo que son los linfomas. Finalmente, en diciembre de 1999, se publicó una revisión final de dicha clasificación, ahora auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (WHO Classification) (Tabla 3).

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

Tabla 3. Clasificación Patológica de los Linfomas.

Organización Mundial de Salud.

I. Neoplasias de células B

1. Neoplasias de células B precursoras:

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

2. Neoplasias de células maduras

a) - Leucemia linfocítica crónica linfoma de linfocitos pequeños.

- Leucemia prolinfocítica B.

- Linfoma linfoplasmocítico.

- Linfoma esplénico de la zona marginal.

- Leucemia de células peludas.

b) Mieloma de células plasmáticas plasmocitoma.

c) Linfoma extranodal de la zona marginal B o de tipo Malt

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

d) Linfoma folicular.

e) Linfoma difuso de células B.

- Linfoma mediastinal de células grandes B. Linfoma asociado a derrames.

f) Linfoma de células del manto.

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

Tabla 3. Clasificación Patológica de los Linfomas.

Organización Mundial de Salud, 1999 (Cont.).

## II. Neoplasias de células T o NK

### 1. Neoplasia de células precursoras:

Leucemia linfoma de células precursoras T

### 2. Neoplasia de células T maduras (periféricas):

Leucemia prolinfocítica T

Leucemia de linfocitos granulares de tipo T

Leucemia agresiva de células NK

Leucemia T del adulto tipo HTLV 1 +

Linfoma extranodal de estirpe T, tipo nasal

Linfoma intestinal de tipo T

Linfoma hepatoesplénico gamma delta T. Linfoma subcutáneo de tipo T, parecido a paniculitis

### 3. Micosis fungoides:

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

### 4. Linfoma periférico T.

### 5. Linfoma angioinmunoblástico.

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

## CLASIFICACION CLÍNICA

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

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

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

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

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

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

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

**Estadio IV:**Afección extranodal.

A: Ausencia de síntomas.

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

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

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

Se han descrito otros factores que pueden tener importancia pronóstica: inmunofenotipo T o B, genética: presencia de Bcl-2, BAX, Ml L; niveles de citoquinas como la IL-1 0 e IL-12, etc. No obstante los resultados no han sido válidos en grandes grupos multicéntricos, motivo por el cual aún no tienen el consenso general.

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

FACTOR	PUNTOS
EDAD <60 AÑOS	0
>60 AÑOS	1
ESTADIO I - II	0
III - IV	1
EXTRANODAL < 2 SITIOS	0
> 2 SITIOS	1
ESTADO FUNCIONAL (ECOG)	
< 2 N	0
> 2 N	1
DEHIDROGENASA LÁCTICA:	
< 2 N	0
> 2 N	1
RIESGOS CLINICOS	
BAJO	0 y 1
BAJO INTERMEDIO	2
ALTO INTERMEDIO	3
ALTO	4 y 5

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



## TRATAMIENTO

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

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

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

1. Utilidad, traducido en una alta posibilidad de obtener una remisión completa, que está dure el mayor tiempo posible, lo que daría una supervivencia prolongada y por lo mismo grandes posibilidades de curación.
2. Evaluar los efectos colaterales, tanto los inmediatos, (como la náusea, vómito, alopecia, mielosupresión, riesgos de infección y muerte) como los tardíos, como son la aparición de una segunda neoplasia relacionada con el tratamiento, ya sea un tumor sólido o una leucemia aguda; la presencia de cardiotoxicidad o toxicidad pulmonar, 3 a 5 años después del tratamiento, como consecuencia del uso de medicamentos potencialmente cardiotóxicos como las

antraciclinas y análogos, o la bleomicina sobre todo cuando se asocian a radiación al tórax.

3. El impacto que tanto la enfermedad como el tratamiento tienen en la calidad de vida del paciente.
4. El costo, no sólo económico, sino también emocional, tanto en el paciente como en la familia.

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

Básicamente, el tratamiento de los linfomas incluye varias fases:

- A. Diagnóstico. Siempre debe establecerse con una biopsia, las técnicas de aspiración con aguja fina o trucut no sirven para una clasificación adecuada del tejido afectado.

En todos los casos se debe determinar el inmunofenotipo con paneles específicos y en algunos casos guardar tejido para estudios de genética y/o biología molecular.

- B. Estadíaaje, destinados a establecer la extensión de la enfermedad ya que si bien clínicamente parece estar confinado a un sitio anatómico puede encontrarse diseminado sobre todo con los linfomas plenamente denominados de bajo grado en el cual se incluye la búsqueda y adopción de un sistema de clasificación pronóstico.
- C. Inducción de la remisión: la cuál es el tratamiento primario de esta neoplasia, se considera la decisión más importante, ya que en el linfoma, como en otras Neoplasias, la primera opción terapéutica será la que definirá el pronóstico del paciente.

- D. Consolidación: es variable el concepto de esta fase, ya que mientras en pacientes con diagnóstico de leucemia aguda, la consolidación es una fase perfectamente identificada y definida con tiempos, dosis de medicamentos, tipo de los mismos, etc., en los linfomas no se encuentra perfectamente definida, ya que mientras algunos grupos consideran que un paciente con enfermedad residual localizada y que son tratados con radioterapia, a esto le llaman consolidación, otros a los mismos procedimientos le denominan terapia adyuvante. En forma reciente, se ha usado el término de consolidación al uso de terapias más agresivas en pacientes que están en remisión completa, incluyendo en algunos casos el uso de trasplante de médula ósea, con el consiguiente incremento en los riesgos para el paciente y el costo tan elevado de tales procedimientos.
- E. Mantenimiento: esta forma de tratamiento se introdujo y es completamente aceptada en pacientes con leucemia aguda linfoblástica, ya que ha mostrado su eficacia a través de los años, en grupos numerosos de niños con un incremento altamente significativo en el tiempo para falla del tratamiento (TFT) como el supervivencia total (ST). Sin embargo, en los pacientes con linfoma no es una forma aceptada de tratamiento sin que exista una comprobación científica de su validez o inutilidad.

En general y sin que sea considerado como un dogma, el tratamiento de los linfomas malignos se basa en lo avanzado del padecimiento. Para los estadios tempranos, estadios I y II sin enfermedad voluminosa y sin factores asociados de mal pronóstico, el enfoque primario de tratamiento es con radioterapia. Existen múltiples estudios con el fin de definir la mejor forma de radioterapia. En base a resultados a largo plazo y tomando en consideración los efectos tanto locales como sistémicos tardíos, se

considera que el tratamiento debe ser con 40 Gy y en campos extendidos. El uso de más voltaje o de campos más extendidos únicamente ofrece complicaciones tardías, sin ningún beneficio en relación para TFT y supervivencia global.

Con este tipo de tratamiento, se tiene una tasa de respuesta completa (RC) de 85 a 97 %, con una mediana para TFT superior a 7 años y con más del 80 % de los pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad a 10 años, por lo que se considera que estos pacientes pueden estar curados. Tomando en consideración estas cifras, no se ha visto que sea necesario formas adicionales de tratamiento. El uso de quimioterapia adyuvante sólo se recomienda cuando existen factores de mal pronóstico asociados como la presencia de enfermedad voluminosa o de síntomas B. Consolidaciones o mantenimiento ni siquiera se han tomado en cuenta y dadas las cifras del 80% de pacientes potencialmente curados no se justifica ni éticamente ni científicamente el uso de formas adicionales de tratamiento. Posiblemente si se tuviera un recurso terapéutico no tóxico y sin efectos secundarios tardíos podría considerarse algún estudio prospectivo, que por el momento no se tiene (23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30).

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

En forma inicial, como la mayoría de las Neoplasias, el uso de quimioterapia fue con monodroga; conforme se tenía disponibilidad de las mismas y se mostraba algún tipo de respuesta en los pacientes con linfoma. Sin embargo, con dicho enfoque terapéutico la tasa de RC era de 10 a 30%, con una mediana de TFT menor a 12 meses y una supervivencia no mayor de 2 años. En 1965, el grupo del Suroeste de los Estados Unidos informó de un estudio abierto, combinando tres medicamentos:

ciclofosfamida, vincristina y prednisona (CVP) en el tratamiento de linfoma diseminado. Los resultados fueron muy buenos: se tuvo una respuesta en el 65% de los pacientes, de los cuales en el 42% fueron RC, pero lo más importante es que el TFT se incremento a 21 meses y un 28% de los pacientes estaba vivo a 3 años.

En los 70' se introduce un grupo de medicamentos denominados antraciclinas, las cuales en los estudios de fase I y II mostraban una excelente tasa de respuesta en pacientes con linfoma, lo que motivo que se introdujeran en el régimen de quimioterapia combinada denominado CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o bien agregando la bleomicina (CHOP-Bleo), con lo que los resultados, sobre todo a largo plazo: RC del 67%, mediana del TFT de 29 meses y el 39% de los pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad a 3 años. Si bien dichos resultados mostraban ser claramente superiores a todos los previamente informados, se trato de explorar opciones en los cuales se modificaba la dosis, se agregaban otros medicamentos como el metotrexate, el arabinósido de citosina, las nitrosureas o el etopósido; o bien la secuencia de los medicamentos, lo que dio lugar a una serie de regímenes de quimioterapia combinada, denominados de "segunda generación", como el PROMACE-CytaBOMP, el COMLA, el M-BACOD. Si bien los resultados fueron informados como superiores al CHOP, dichos estudios no fueron validados por otros grupos, no se llevaron a cabo estudios multicentricos controlados y dichos estudios fueron en grupos muy reducidos de pacientes (generalmente <60 casos), con pacientes muy seleccionados y con seguimientos muy cortos «3 años). Aún así se introdujeron otros regímenes, denominados ahora de "tercera generación", en los cuales se hacían modificaciones sobre todo en la secuencia de los medicamentos, el modelo de tales regímenes fue el MACOP-B; con dichos regímenes se mencionaron RC hasta del 74% y con un TFT mayor a 3 años. Sin embargo, en el análisis de dichos informes se

encontraba una alta tasa de complicaciones, retrasos en la aplicación de tratamientos, días de hospitalizaciones y sobre todo una tasa de mortalidad hasta del 10%; lo que se consideró inaceptable para muchos grupos de trabajo (31,32).

En 1983, Hryniuk introdujo el concepto de intensidad de dosis, el cual trata de explicar por medio de fórmulas matemáticas, que la respuesta y la duración de la misma en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia está en relación directa con la cantidad de medicamento administrado por superficie corporal y en un tiempo predeterminado. Por ejemplo, un paciente con linfoma que se programa para recibir seis ciclos de CHOP, los debe recibir en 15 semanas, por tal motivo la dosis total de ciclofosfamida ( $4500 \text{ Mg/M}^2$ ) y de doxorubicina ( $300 \text{ Mg/M}^2$ ) la debe recibir en ese lapso y por semana debe recibir  $300 \text{ Mg/M}^2$  y  $20 \text{ Mg/M}^2$  respectivamente, si el paciente recibe dichas dosis entonces se considera como 1.0 la intensidad de dosis, si recibe menos se expresa en forma porcentual. Entre menor sea la intensidad de dosis, menor número de RC se tendrá, así como un menor TFT y una muy corta supervivencia (33,34)

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

de aparición del CHOP, no se había tenido ningún avance en el tratamiento de los pacientes con linfoma (35).

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

Sin embargo el principal problema con la quimioterapia radica en la aparición de complicaciones tardías, las mas frecuentes por su importancia clínica son daño cardiaco y pulmonar, asociados a antraciclinas y bleomicina respectivamente; desde el punto de vista daño cardiaco se han implementado múltiples estrategias para tratar de evitar o disminuir, dichos problemas como el uso de verapamil y quinina, a pesar

de esto los resultados clínicos no fueron satisfactorios ya que se acompañaban de efectos cardiologicos graves y a veces letales .

En base a esto se decidió modificar la estructura del verapamilo a una forma levogira sin mejorar los resultados.

Hace aproximadamente 20 años se diseño una molécula, la desroxazona o ICRF-1787 la cual podía bloquear la aparición de radicales libres causantes del daño cardiaco.

Si bien algunos estudios en reportes preliminares informaban de una disminución de la toxicidad aguda, no existe evidencia clínica publicada que en seguimiento a largo plazo (mas de 5 años), confirme dichos resultados. Por otro lado la aplicación de desroxazona requiere una sincronización muy precisa para que sea efectiva , (debe pasarse 20 minutos antes de la antraciclina).

A demás este medicamento por si solo provoca neutropenia lo que producía una disminución en la intensidad de dosis ya fuera por retrasos o por disminución en la dosis de los citotoxicos.Y requiere el uso de un catéter central ya que es muy tóxico para una vena periférica.

Actualmente el papel de este medicamento puede considerarse como nulo.

Desde la década de los 70s. se hicieron esfuerzos para modificar la estructura física de la doxorubicina lo que dio lugar a la aparición de análogos como la mitoxantrona, epirubicina, idarubicina que si bien tenia la capacidad citotoxica, también continuaban siendo cardiotóxicas.

Considerando que el daño al miocardio es por la liberación a nivel de retículo endotelio de radicales libres liberados en el metabolismo de las antraciclinas; los esfuerzos se encaminaron a dirigir a la molécula en forma mas directa al tejido tumoral con el fin de que dichos radicales no aparecieran en la circulación. Los primeros intentos con el uso de liposomas fracasaron porque las células del sistema monocítico macrófago depuraban en forma rápida dichos liposomas.

La investigación continuó y se propuso la doxorubicina pegilada.

Por lo que se ha revisado de la doxorubicina pegilada es importante resaltar que se han obtenido buenos resultados con una cardiotoxicidad estadísticamente significativa menor que con dosis equivalentes de otras antraciclinas, incluso con el uso de biopsia de miocardio.

Siendo los linfomas una neoplasia altamente vascularizada sería lógico suponer que dicho medicamento podría ser igual de efectivo; que en otras neoplasias.

#### DOXORUBICINA PEGILADA

Este es un formato nuevo de larga circulación, que se empieza a utilizar en 1997.

Es un agente de quimioterapia liposomal se utiliza en pacientes con HIV + sarcoma de Kaposi, linfomas así como en tumores sólidos particularmente en cáncer de ovario y mama.

La sustancia activa de la droga encapsulada es doxorubicina.

Es un antibiótico antracíclico que se obtiene de *Streptomyces pruceus*.

Este es un agente antineoplásico que interfiere fuertemente con las uniones fosfatos y de ácidos nucleicos.

Los tumores humanos que responden a doxorubicina son leucemia aguda, Linfoma no Hodgkin (LNH) y enfermedad de Hodgkin, sarcomas de tejidos blandos, neuroblastoma, tumor de Wilms y cáncer de ovario, endometrio, mama, broncogénico, tiroides hígado, pulmón, próstata, gástrico, vejiga.

Los efectos adversos debidos a doxorubicina que limitan el potencial terapéutico, incluye cardiotoxicidad y supresión de la medula ósea, estomatitis, mucositis, náuseas y vómito. Lo cual limita la cantidad de doxorubicina que pueda recibir el paciente.

Los liposomas han sido usados sucesivamente como sistemas libre de drogas.

la droga empaquetada de esta manera ha mostrado igual eficacia clínica y reduce la toxicidad de una variedad de drogas.

Los liposomas que pueden cubrir la doxorubicina fueron propuestos como un método de máxima eficiencia clínica y reducida toxicidad.

Sin embargo los resultados no han sido tan favorables como se habían anticipado porque la reacción no específicas de estos liposomas tradicionales en plasma permiten una rápida depuración de liposoma por el sistema inmune.

Esta reacción inmune resulta de una prematura liberación de la droga encapsulada a la circulación .

Estas causas ocasionan altas dosis de doxorubicina no encapsulada asociado con un incremento en la toxicidad a los tejidos sanos. Y reduce de manera importante la droga encapsulada al sitio del tumor, por lo tanto limita la eficacia del potencial antitumoral.

¿Cual es el problema con los liposomas ?

La preparación con los liposomas tradicionales pueden reducir la toxicidad de la doxorubicina e implementar la eficiencia de la droga.

Sin embargo las características de los liposomas tradicionales son susceptibles a una rápida opsonización por las proteínas del plasma y depuración por el sistema reticuloendotelial, antes que reaccionen con los sitios de enfermedad.

Teóricamente el internamiento de la doxorubicina en cápsula por los liposomas por el sistema retículo endotelial puede disminuir la exposición de tejidos sanos a doxorubicina.

Tradicionalmente la doxorubicina se ha asociado con cardiotoxicidad por las dosis acumulada, (>450 mg/m<sup>2</sup>).

Estudios posteriores han demostrado que la cardiomiopatía asociada a doxorubicina y la náusea y vómito son relacionados al nivel pico de la droga en plasma.

Además se ha observado disminución de toxicidad con igual eficiencia antitumor con infusión prolongada.

La seguridad puede aumentarse con formulas liposomales convencionales porque la droga puede eventualmente ser liberada de el sistema retículo endotelial y distribuirse a los tejidos periféricos.

Mediciones farmacocinéticas, clínicas de los liposomas convencionales confirma la depuración rápida de la droga del plasma pero también demostró una considerable cantidad de doxorubicina liberada tempranamente dentro del plasma antes del sistema retículo endotelial.

Mucha de la toxicidad asociada con las formulas tradicionales de liposomas es debido a la cantidad substancial de doxorubicina que se encuentra en el sistema sanguíneo aún antes de la opsonización por el sistema retículo endotelial.

Así mismo los liposomas convencionales no tienen mecanismo específico para mover la droga al sitio blanco del tumor.

La tecnología nunca ha desarrollado liposomas estables en plasma que prolonguen el tiempo en la circulación y optimizan el tamaño para incrementar extravasación preferencial a los sitios del tumor y disminuir la liberación temprana.

La doxorubicina pegilada ha sido desarrollada especialmente para solucionar los problemas con los liposomas.

La doxorubicina pegilada contiene seguimiento en su superficie de metoxipoli-etileno glicol hidrofílico alrededor de una cobertura fosfolípida de cada liposoma y protegen la droga de la detección y fagocitosis por el sistema retículo endotelial.

La farmacocinética de doxorubicina pegilada es bastante diferente de doxorubicina no liposomal y de fórmulas liposomales tradicionales.

Este resulta en un producto con impresionante eficacia antitumor y seguro; los liposomas con doxorubicina pegilada contienen una capa polímera que reduce el ingreso al sistema reticuloendotelial resultando en una prolongada circulación.

Doxorubicina pegilada permite retener encapsulada la droga activa y dirigida a el sitio del tumor.

Dado que la droga no es liberada prematuramente dentro del torrente sanguíneo, la toxicidad sistémica es reducida.

La cantidad de doxorubicina permanece encapsulada en los liposomas, circula en plasma cerca de un 100%. Lo que evita las reacciones adversas (náusea, vómito y cardiotoxicidad tardías) que se han visto directamente relacionadas a la concentración pico de droga en el plasma.

La mayoría de la droga permanece encapsulada en los liposomas, por lo que esta no es bioutilizada para distribuirse como doxorubicina libre a los tejidos sanos.

En contraste, las inyecciones en bolo tradicionales de doxorubicina no liposomal producen altos niveles en plasma que declinan rápidamente porque tiene una rápida y extensa distribución en los tejidos.

La capa de polietilene glicol reduce la fagocitosis del sistema reticuloendotelial y prevé largo tiempo de circulación.

El diámetro de la partícula 85 nanómetros balancea la capacidad de acarreamiento y el tiempo de circulación y permite la extravasación a través de los defectos o uniones en el endotelio de la microvasculatura del tumor.

## FARMACOCINETICA

La farmacocinética de doxorubicina pegilada son significativamente diferentes en la depuración plasmática, distribución, vida media y valores AUC (tiempo - curva).

La experiencia clínica ha demostrado un numero de importantes propiedades de Doxorubicina pegilada, incluyendo tiempo de circulación prolongado, baja concentración plasmática de Doxorubicina pegilada bioutilizable, acumulación de droga en tumores y reducida toxicidad cuando se compara a doxorubicina convencional no liposomal.

Doxorubicina pegilada tiene una baja depuración plasmática y pequeño volumen de distribución, además de casi el 100% de doxorubicina permanece encapsulada dentro del liposoma cuando están cerca de tejidos sanos.

Ha sido demostrado que la administración de doxorubicina pegilada tiene preferencia de llegar al sitio del tumor comparado con dosis equivalentes de doxorubicina convencional.

La depuración plasmática de doxorubicina pegilada, sigue una curva biexponencial.

La curva menor tiene una vida media de 2 hrs. con solo una pequeña cantidad de droga depurada sobre el tiempo de circulación; doxorubicina pegilada tiene una vida media bastante prolongada, de cerca de 50 hrs.

Más de 95% de la dosis inyectada siguió esta curva; ya que cerca del 10% de la dosis de pegilada, circuló una semana después de la inyección.

Esto es muy diferente de la doxorubicina convencional la cual tiene una vida media plasmática de 10 minutos y es depurada completamente en 24 hrs., después de la inyección, por lo que la doxorubicina convencional es distribuida a tejidos muy rápidamente.

La doxorubicina convencional tiene un gran volumen de distribución, sugiriendo que esto está presente dentro de una gran proporción de los tejidos del organismo.

En comparación doxorubicina pegilada tiene un mucho más pequeño volumen de distribución 60 veces menor.

Doxorubicina pegilada está restringido al volumen plasmático.

La vida media y la depuración plasmática es marcadamente diferente.

La doxorubicina convencional es rápidamente depurada desde la circulación (45 litros/hora). comparado al índice más bajo 0.1 litros/h. de doxorubicina pegilada.

Los mismos metabólicos de doxorubicina son detectados en la orina de pacientes tratados con doxorubicina convencional y doxorubicina pegilada aunque los niveles de droga y metabólicos en orina son marcadamente reducidos en pacientes con doxorubicina pegilada, ya que el 100% de la doxorubicina en doxorubicina pegilada está encapsulada. Virtualmente nada es detectada libre en el plasma.

Las características de doxorubicina pegilada prolongan el tiempo de circulación en un pequeño volumen de distribución, demostrando diferencias marcadas en farmacocinética que resulta de la encapsulación en liposomas pegilados.

La unión a proteína plasmática de doxorubicina pegilada no ha sido determinada, mientras que proteínas plasmáticas se unen a la doxorubicina en aproximadamente en un 70%.

Metabolismo: doxorubicina pegilada tiene un metabolito llamado doxorubicinol.

Se detecta a muy bajos niveles (rango de .8 a 26.2 ng/ml.) en el plasma de pacientes quienes recibieron 10 o 20 mg. /m<sup>2</sup> a dosis de 20mg/m<sup>2</sup>.

El porque de la baja depuración, se basa en que el AUC de doxorubicina pegilada primariamente representa la circulación de doxorubicina encapsulada en liposomas; la cual es aproximadamente 2-3 de mayor magnitud que el AUC de dosis similares de doxorubicina convencional reportado en la literatura.

\* USOS:

- Cáncer ovario
- Sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA.
- Cáncer de mama
- Glioma

\* Toxicidad

- Cardíaca
- Mielosupresión
- Reacciones en la infusión
- Eritrodisestesia palmo plantar.

\* Contraindicación: Alergia a antracíclicos, embarazo.

\* Dosis y administración.

20-50 mg/m<sup>2</sup>/sc.

\* Presentación (doxorubicina HCL liposome (20 mg. Ampolleta).

\* Via de aplicación intravenosa.

\* Nombre comercial Doxil, Caelix.

EXPERIENCIA CLINICA:

La doxorubicina se ha usado con éxito en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y ovario, así como sarcoma de kaposi asociado al SIDA.

## DOXORUBICINA PEGILADA EN LINFOMAS.

La información sobre el uso de doxorubicina pegilada en los linfomas es muy limitada.

En los estudios como agente único Tulpule y cols. informan 8 pacientes con linfomas refractario (linfoma T cutáneo 2), (linfoma de bajo grado 4), (tipo MALT 1) ( linfomas de células pequeñas hendidas 1).

La dosis inicial fue de 20mg/m<sup>2</sup>/sc la cual se escaló a 30 y 40 mg/m<sup>2</sup>/sc de acuerdo a tolerancia; de los 8 casos, 50% tuvo respuesta parcial, con un paciente con enfermedad estable.

La toxicidad hematológica fue moderada pero dos pacientes tuvieron eritrodisisstesia grado III con dosis de 40 mg/m<sup>2</sup> (46).

Wollina y cols

Condujeron un estudio piloto en el que examinaron el uso de doxorubicina pegilada en pacientes con linfoma T cutáneo.

Doxorubicina pegilada 20mg/m<sup>2</sup> fue administrado sola c/4 semanas (con un máximo 8 dosis) 6 pacientes fueron enrolados con , edad media 70 años.

El índice de respuesta fue del 85% con 4 pacientes en remisión completa y 1 paciente remisión parcial. (47)

Los pacientes que respondieron presentaron disminución de infiltrado linfocítico y de linfocitos t activados en biopsia de piel .

La doxorubicina pegilada fue bien tolerada.

Efectos adversos fueron temporales y no requirieron tratamiento.

El efecto adverso mas frecuente fue: Anemia, linfopenia, así como isquemia sintomática con onda t en un paciente.

Savaris y cols emplearon doxorubicina pegilada, en el régimen CHOP en 8 pacientes > 60 años; con edad media 79 años, todo eran linfoma no Hodgkin agresivo.

El régimen consistió en :

CFA 500 mg/m<sup>2</sup> día 1

DOXIL 20mg/m<sup>2</sup> día 1

VCR 2mg total día 1.

Metilprednisolona 48mg/día 1 - 5

Todos los pacientes completaron 6 ciclos de tratamiento

Se evaluó eficiencia y seguridad.

Los 8 pacientes presentaron remisión completa, no hubo eventos de toxicidad grado 3 y 4, la toxicidad grado 1 y 2 fueron hematológica y gastrointestinal se concluyó que el uso de doxorubicina pegilada en lugar de doxorubicina retiene actividad antitumoral con menores efectos secundarios en pacientes > 60 años.<sup>(48)</sup>

Tulpule y cols usaron doxorubicina pegilada en 10 pacientes, 1 mujer, 9 hombres con edad media 66.7 y rango de 50-78 años todos fueron LCTC

con estadios:

Ib = 3 pacientes

IIa = 3 pacientes

IIb = 1 pacientes

IVb = 1 pacientes

El tratamiento fue con doxorubicina pegilada 20 mgm<sup>2</sup> ,1 vez c/28 días con limite superior máximo 40mg/m<sup>2</sup> SC o 8 infusiones para evaluar respuesta.

Resultados:

RC 5 pacientes

RP 4 pacientes

Progresión 1 paciente

El índice de respuesta fué del 80%, con un seguimiento 2-22 meses y mediana de 12.8 meses la sobre vida global es de 19.8 +- 7.4 meses, y la duración de la respuesta es de 15.2+-3.9 meses, la sobrevida libre de

enfermedad es de 13.3 +- 6.1 , la sobre vida libre de progresión 18.2+- 6.5 meses.

Después de 12 meses de seguimiento el 80% sigue en remisión.

1 paciente murió después del 4o. ciclo de QT. de doxorubicina pegilada por estadio avanzado de LCTC

1 paciente murió después de 12 meses por embolia pulmonar no relacionado al tratamiento.

Los efectos colaterales + frecuente fueron:

Anemia linfopenia, sin necesidad de soporte o dosis de reducción.

En conclusión:

Los resultados indican que los pacientes refractarios sobre todo LCTC tratados con doxorubicina pegilada la respuesta es buena y con poca toxicidad.

Los pacientes con recaída o LCTC recalcitrante pueden obtener altos índices de respuesta con doxorubicina pegilada ya sea sola o en regímenes de quimioterapia combinada.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde 1967 no se ha introducido un medicamento con más especificidad contra los linfomas malignos que las antraciclina. De ella la doxorubicina es el medicamento con más utilidad clínica. Si bien esta limitado su uso por la toxicidad tanto esperada como inespecífica, más limitante a nivel cardiaco, lo que ha producido intentos de combinarla con otros medicamentos, su uso en infusión continua para disminuir cardiotoxicidad o el desarrollo de análogos haya sido una búsqueda constante, pero con resultados no satisfactorios hasta el momento.

Esto condiciona el probar, si modificaciones ya sea en la molécula o en el mecanismo de transporte o cualquier opción que se presente, debe

enfermedad es de 13.3 +- 6.1 , la sobre vida libre de progresión 18.2+- 6.5 meses.

Después de 12 meses de seguimiento el 80% sigue en remisión.

1 paciente murió después del 4o. ciclo de QT. de doxorubicina pegilada por estadio avanzado de LCTC

1 paciente murió después de 12 meses por embolia pulmonar no relacionado al tratamiento.

Los efectos colaterales + frecuente fueron:

Anemia linfopenia, sin necesidad de soporte o dosis de reducción.

En conclusión:

Los resultados indican que los pacientes refractarios sobre todo LCTC tratados con doxorubicina pegilada la respuesta es buena y con poca toxicidad.

Los pacientes con recaída o LCTC recalcitrante pueden obtener altos índices de respuesta con doxorubicina pegilada ya sea sola o en regímenes de quimioterapia combinada.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Desde 1967 no se ha introducido un medicamento con más especificidad contra los linfomas malignos que las antraciclinas. De ella la doxorubicina es el medicamento con más utilidad clínica. Si bien esta limitado su uso por la toxicidad tanto esperada como inespecífica, más limitante a nivel cardiaco, lo que ha producido intentos de combinarla con otros medicamentos, su uso en infusión continua para disminuir cardiotoxicidad o el desarrollo de análogos haya sido una búsqueda constante, pero con resultados no satisfactorios hasta el momento.

Esto condiciona el probar, si modificaciones ya sea en la molécula o en el mecanismo de transporte o cualquier opción que se presente, debe

explorarse con la finalidad de definir su utilidad o no en pacientes con linfoma.

La doxorubicina pegilada, es un medicamento que reúne dichas características, primero retiene la capacidad antiproliferativa de la molécula, segunda en estudios iniciales tiene menores efectos secundarios (aunque hay la aparición de uno nuevo: eritrodisestesia); pero además no se ha probado en combinación con alquilantes (el segundo grupo de medicamentos con mayor especificidad contra linfomas), por lo que se considera prioritario definir en un grupo u otro de pacientes, su efectividad y su tolerancia.

Dado que no existe antecedentes de combinación con alquilantes, el estudio debería hacerse en forma de cohortes, iniciando con la dosis informada como útil (25 mg/m<sup>2</sup>) e ir incrementando en grupos de cada tres pacientes a 30mg/m<sup>2</sup> y 35 mg/m<sup>2</sup>), con el fin de definir cual es la dosis óptima en combinaciones de quimioterapia contra linfoma malignos.

#### OBJETIVOS:

Dado que será un estudio piloto, con un número controlado de pacientes, se plantean los siguientes objetivos primarios:

1.-Probar si la doxorubicina pegilada en la combinación de CHOP-Bleo (substituyendo la doxorubicina por la doxorubicina pegilada) retiene su efectividad en pacientes con linfoma maligno. Dicha efectividad para el régimen de CHOP-Bleo o variantes es de una tasa de respuesta completa de 47 a 61 % (mediana de 51 %).

2.-Probar si la doxorubicina pegilada en un régimen de quimioterapia combinada tiene menores efectos secundarios que la doxorubicina convencional.

explorarse con la finalidad de definir su utilidad o no en pacientes con linfoma.

La doxorubicina pegilada, es un medicamento que reúne dichas características, primero retiene la capacidad antiproliferativa de la molécula, segunda en estudios iniciales tiene menores efectos secundarios (aunque hay la aparición de uno nuevo: eritrodisestesia); pero además no se ha probado en combinación con alquilantes (el segundo grupo de medicamentos con mayor especificidad contra linfomas), por lo que se considera prioritario definir en un grupo u otro de pacientes, su efectividad y su tolerancia.

Dado que no existe antecedentes de combinación con alquilantes, el estudio debería hacerse en forma de cohortes, iniciando con la dosis informada como útil (25 mg/m<sup>2</sup>) e ir incrementando en grupos de cada tres pacientes a 30mg/m<sup>2</sup> y 35 mg/m<sup>2</sup>), con el fin de definir cual es la dosis óptima en combinaciones de quimioterapia contra linfoma malignos.

#### OBJETIVOS:

Dado que será un estudio piloto, con un número controlado de pacientes, se plantean los siguientes objetivos primarios:

1.-Probar si la doxorubicina pegilada en la combinación de CHOP-Bleo (substituyendo la doxorubicina por la doxorubicina pegilada) retiene su efectividad en pacientes con linfoma maligno. Dicha efectividad para el régimen de CHOP-Bleo o variantes es de una tasa de respuesta completa de 47 a 61 % (mediana de 51 %).

2.-Probar si la doxorubicina pegilada en un régimen de quimioterapia combinada tiene menores efectos secundarios que la doxorubicina convencional.

#### HIPOTESIS:

1. La doxorubicina pegilada es un medicamento efectivo en el tratamiento de pacientes con linfoma maligno agresivo, obteniendo la misma tasa de respuestas completas, pero al tener menor toxicidad, sobre todo a nivel cardíaco, mejorara la duración de remisión prolongada y posiblemente la tasa de curación
- 2.- La doxorubicina pegilada en combinación con otros medicamentos, tiene una menor tasa de respuestas completas, por lo que a pesar de tener menor número de efectos secundarios, sobre a todo nivel cardíaco, tendrá una menor duración de la respuesta y por los mismo de la expectancia de curación.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Será un estudio clínico piloto prospectivo, con 20 pacientes consecutivos, que reúnan los criterios de inclusión y que será llevado a cabo, en una sola institución. Los primeros 9 pacientes serán tratados en estudios de cohortes, con tres dosis escalantes de medicamentos, para definir la de menor toxicidad y mayor eficacia clínica, los restantes 11 recibirán esa dosis

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes con diagnóstico comprobado de linfoma difuso de células grandes B
- b) Edad: mayores de 18 años con una edad límite de 75 años
- c) Sin distinción, de sexo
- d) Sin tratamiento previo, incluyendo esteroides y radioterapia
- e) Con prueba del virus de la inmunodeficiencia humana negativo
- f) Riesgo clínico alto o alto intermedio, de acuerdo con la clasificación internacional de riesgo ( anexo 1).
- g) Estado funcional menor a 2 (criterios del ECOG (anexo 2)

#### HIPOTESIS:

1. La doxorubicina pegilada es un medicamento efectivo en el tratamiento de pacientes con linfoma maligno agresivo, obteniendo la misma tasa de respuestas completas, pero al tener menor toxicidad, sobre todo a nivel cardíaco, mejorara la duración de remisión prolongada y posiblemente la tasa de curación
- 2.- La doxorubicina pegilada en combinación con otros medicamentos, tiene una menor tasa de respuestas completas, por lo que a pesar de tener menor número de efectos secundarios, sobre a todo nivel cardíaco, tendrá una menor duración de la respuesta y por los mismo de la expectancia de curación.

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Será un estudio clínico piloto prospectivo, con 20 pacientes consecutivos, que reúnan los criterios de inclusión y que será llevado a cabo, en una sola institución. Los primeros 9 pacientes serán tratados en estudios de cohortes, con tres dosis escalantes de medicamentos, para definir la de menor toxicidad y mayor eficacia clínica, los restantes 11 recibirán esa dosis

#### CRITERIOS DE INCLUSION:

- a) Pacientes con diagnóstico comprobado de linfoma difuso de células grandes B
- b) Edad: mayores de 18 años con una edad límite de 75 años
- c) Sin distinción, de sexo
- d) Sin tratamiento previo, incluyendo esteroides y radioterapia
- e) Con prueba del virus de la inmunodeficiencia humana negativo
- f) Riesgo clínico alto o alto intermedio, de acuerdo con la clasificación internacional de riesgo ( anexo 1).
- g) Estado funcional menor a 2 (criterios del ECOG (anexo 2)

- h) Con función renal, hepática, pulmonar y cardíaca normal. Esta será evaluada con el método de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (normal más del 50%)
- i) Sin embarazo, o con métodos contraceptivos efectivos en mujeres en edad fértil.
- j) Haber firmado el consentimiento por escrito ( anexo 3)

**CRITERIOS DE ELIMINACION:**

- a) Antecedentes de neoplasia previa
- b) Enfermedades intercurrentes graves, que limiten la posibilidad de que el paciente reciba en forma adecuada el tratamiento, como diabetes, cirrosis, etc.
- c) Que el paciente rehuse participar en el estudio o que solicite su baja en forma posterior a haber recibido un solo ciclo de quimioterapia.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- a) Desarrollo de toxicidad grado  $\geq 3$ , de acuerdo con los criterios del INC (anexo 4)
- b) Que el paciente abandone el estudio y no se pueda evaluar la efectividad y/o la tolerancia.
- c) Que el paciente desarrolle toxicidad grado 2 y 3, pero que no se recupere dentro de las siguientes 6 semanas, (incluyendo las tres de intervalo entre ciclos)

#### **ESTUDIOS INICIALES:**

En todos los casos, el paciente deberá contar con los siguientes estudios de estadiaje:

1. Exploración física completa, haciendo énfasis en los sitios de afección por el tumor, indicando sitio, medidas y apariencia de las lesiones.
2. Biometría hemática completa con diferencial y cuenta de plaquetas.  
Química sanguínea, pruebas de función renal, hepática, examen general de orina
4. Prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana
5. Determinación sérica de beta 2 microglobulina, dehidrogenasa láctica.
6. Radiografía de tórax en postero anterior y lateral. Tomografía computada de abdomen y pelvis, si el paciente tiene actividad tumoral por rx de tórax se deberá solicitar tomografía computada de tórax.
7. En pacientes mayores de 50 años, o con antecedentes de tabaquismo (más de 20 cigarrillos al día) o con exposición laboral o ambiental a contaminantes ambientales, se harán pruebas de función respiratoria.
8. Aspirado y biopsia de médula ósea
9. Pruebas de eyección del ventrículo izquierdo
10. Otros estudios, incluyendo biopsias, se harán de acuerdo con las condiciones o presentaciones clínicas de cada paciente, a criterio del médico tratante.

#### **ESTUDIO DE SEGUIMIENTO:**

Antes de cada ciclo de tratamiento, se harán los siguientes estudios:

1. Exploración física completa, anotando tanto en medidas en cm. como porcentuales del descenso o no de la enfermedad medible.
2. Biometría hemática completa con diferencial y plaquetas.

3. Pruebas de función renal, hepática, exámen general de orina, determinaciones séricas de dehidrogenasa láctica.
4. FEVI se hará antes del 3' y 6' ciclo de quimioterapia.

**ESTUDIOS FINALES:**

Al terminar el programa de quimioterapia, se evaluarán la respuesta y la toxicidad.

1. Exámen físico completo, anotando en forma cuidadosa el número, medidas y tipo de lesiones medibles, comparándolas con las características iniciales.
2. Biometría hemática completa, diferencial, cuenta de plaquetas, pruebas de función renal y hepática, determinaciones séricas de beta 2 microglobulina, DHL, se repetirán todos los estudios de gabinete y patología que hayan sido anormales al principio, incluyendo biopsia en caso necesarios.
3. FEVI dado que se efectuó una antes de 6' ciclo, se repetirá a los 6 meses, 12 meses y 24 meses de terminado el estudio.

**SEGUIMIENTO:**

Los pacientes serán vistos cada 3 meses en la consulta externa, en cada visita, se anotarán exámen físico completo, se solicitarán pruebas de función renal, hepática, exámen general de orina, biometria hemática con diferencial y plaquetas, DHL sérica.

Otros estudios, se harán de acuerdo con la posibilidad clínica de recurrencia o de acuerdo con las condiciones clínicas del paciente.

La FEVI, se hará como está anotado.

**REGIMEN DE TRATAMIENTO:**

Una vez que el paciente haya terminado su estudio de estadiaje y firmado la carta de consentimiento, ingresará al estudio.

Recibirá dos dosis pequeñas de metotrexate como preinducción:

Metotrexate 50 mg, IV, dosis estándar, seguida a las 24 horas de rescate con ácido folínico 15 mg vía oral cada 6 horas por 7 dosis.

A la semana, si clínicamente se encuentra estable y con estudios de laboratorio normal se repetirá:

Metotrexate 120 mg/m<sup>2</sup> IV, seguida a las 24 horas de una dosis de ácido folínico 15 mg, y, seguida de la misma dosis, pero ahora vía oral, por 6 dosis más.

A la semana, si el paciente tiene estudio de laboratorio normales, iniciará con:

Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup>, IV, día 1.

doxorubicina pegilada (ver abajo)

Vincristina 2 mg, IV, dosis estándar, día 1

Prednisona, 50 mg/m<sup>2</sup>, vía oral, diario, días 1 a 5.

Bleomicina 10 mg/m<sup>(2)</sup> IV, día 14.

**SECUENCIA DE ADMINISTRACION DE LA DOXORUBICINA PEGILADA**

Los primeros tres pacientes recibirán 25 mg/m<sup>(2)</sup>, en los seis ciclos de quimioterapia.

Los siguientes 3 pacientes, recibirán 30 mg/m<sup>2</sup>, Iv, los seis ciclos de quimioterapia.

Si estos dos grupos muestran una adecuada tolerancia (efectos secundarios de grado 2 o menores)

Los siguientes pacientes recibirán doxorubicina pegilada a dosis de 35mg/m<sup>(2)</sup>/sc

Si en alguno de los escalamiento se observa la presencia toxicidad grado 3 o 4, se reducirán las dosis de acuerdo con los anexos de toxicidad (anexo 6).

En cada caso se valorará la cantidad total de doxorubicina pegilada administrada con relación a respuesta y toxicidad, así como la intensidad de dosis, calculada de acuerdo con los criterios de Hriunik.

Cada ciclo de quimioterapia se administra cada 21 días, si las cuentas de granulocitos son superiores a  $1.5 \times 10^9/L$  y de plaquetas superiores a  $100 \times 10^9/L$ . En caso de granulocitopenia y/o trombocitopenia se efectuarán estudios cada 7 días hasta recuperación; pero si a los 21 días no existe recuperación, el paciente será excluido del estudio y considerado como falla tóxica.

En forma inicial no se contempla el uso de FECs como tratamiento de apoyo, sin embargo si se observa que solo la granulocitopenia es limitante de aplicar el tratamiento en dosis y tiempo se evaluará en bases puramente individuales el uso de FECs, de acuerdo con criterios previos del servicio.

Al termino de la quimioterapia, todos los pacientes con enfermedad residual o voluminosa inicial( definida como masa tumoral de diámetro igual o mayor a 10 cm) recibirán radioterapia adyuvante de acuerdo con estudios previos. (35,36)

#### CRITERIOS DE RESPUESTA:

Remisión Completa: Desaparición de toda la evidencia clínica, radiológica y en su caso histológica de enfermedad tumoral, con normalización de cualquier estudio de laboratorio y gabinete que haya sido anormal al inicio del tratamiento, por un lapso mínimo de 6 meses.

Remisión Parcial: Disminución de más del 50% de la masa inicial, medida en relación a la suma de los diámetros perpendiculares de cada masa; sin aparición de nuevas lesiones.

Fracaso o Progresión: Disminución de menos de 50% de la masa tumoral inicial o incremento en la misma o aparición de nuevas lesiones.

Recurrencia: Aparición de nuevas actividades tumorales, la cual de ser posible se deberá tomar biopsia.

Tiempo para falla de tratamiento: Se medirá desde el momento en que el paciente reúna los criterios de remisión completa, hasta la primera evidencia, con comprobación histológica de ser posible, de recurrencia tumoral.

Periodo Libre de Enfermedad: Se medirá desde el momento en que el paciente hace remisión completa, hasta la recurrencia o la muerte del paciente por enfermedad relacionada con la neoplasia.

Supervivencia: Se considerará como el periodo desde el diagnóstico inicial de linfomas hasta la muerte del paciente ya sea a consecuencia de actividad tumoral o bien como complicación relacionada al tratamiento.

Toxicidad: Se medirá de acuerdo con los criterios de la NCI, (anexo 4) y las modificaciones se harán de acuerdo con los criterios de las siguientes definiciones:

"Con respecto a la experiencia clínica, un EFECTO SECUNDARIO SERIO incluye cualquier experiencia que sea fatal o que ponga en peligro la vida, que cause discapacidad permanente, que requiera hospitalización, que produzca una anomalía congénita, cáncer o sobredosis"

"Un EFECTO SECUNDARIO INESPERADO es cualquier efecto secundario que no sea identificado en su naturaleza, severidad o frecuencia en el folleto de investigación farmacológica actual".

"ASOCIADO AL FARMACO significa que hay una posibilidad razonable de que el efecto haya sido causado por el fármaco".

PARTICIPACION ACTIVA indicada en el periodo de tiempo durante el cual el fármaco en estudio está siendo administrado.

#### REQUERIMIENTOS PARA REPORTAR EFECTOS SECUNDARIOS

Todos los efectos secundarios que ocurran durante la participación activa en el estudio deberán ser reportados y evaluados por medio de las formas para el reporte de casos, independientemente de su severidad y su posible relación con el fármaco. Los reportes incluirán los siguientes puntos dentro del formato requerido por la forma de reporte de caso: la descripción de la severidad, duración y resultado del efecto secundarios, además de la opinión del investigador en cuanto a la relación del efecto secundario con el fármaco en estudio.

Cualquier efecto secundario que suceda durante la participación activa en el estudio que sea inesperado y fatal o que ponga en riesgo la vida ( es decir, el paciente haya tenido riesgo de muerte inmediata) y que esté relacionado con el uso del fármaco, deberán analizarse en forma conjunta para definir la conducta posterior.

Muerte del Paciente. El investigador debe describir brevemente todas las muertes de pacientes que ocurran durante el estudio en la página incluida en la forma de reporte de caso. La descripción incluirá la opinión del investigador sobre la relación de la muerte del paciente con el fármaco en estudio.

#### CONSIDERACIONES ESTADISTICAS:

Es un estudio piloto no controlado, con dos objetivos bien definidos, por lo que no se considera necesario definir un porcentaje de respuesta contra un grupo control.

Por tal motivo los parámetros a evaluar serán:

"ASOCIADO AL FARMACO significa que hay una posibilidad razonable de que el efecto haya sido causado por el fármaco".

PARTICIPACION ACTIVA indicada en el periodo de tiempo durante el cual el fármaco en estudio está siendo administrado.

#### REQUERIMIENTOS PARA REPORTAR EFECTOS SECUNDARIOS

Todos los efectos secundarios que ocurran durante la participación activa en el estudio deberán ser reportados y evaluados por medio de las formas para el reporte de casos, independientemente de su severidad y su posible relación con el fármaco. Los reportes incluirán los siguientes puntos dentro del formato requerido por la forma de reporte de caso: la descripción de la severidad, duración y resultado del efecto secundarios, además de la opinión del investigador en cuanto a la relación del efecto secundario con el fármaco en estudio.

Cualquier efecto secundario que suceda durante la participación activa en el estudio que sea inesperado y fatal o que ponga en riesgo la vida ( es decir, el paciente haya tenido riesgo de muerte inmediata) y que esté relacionado con el uso del fármaco, deberán analizarse en forma conjunta para definir la conducta posterior.

Muerte del Paciente. El investigador debe describir brevemente todas las muertes de pacientes que ocurran durante el estudio en la página incluida en la forma de reporte de caso. La descripción incluirá la opinión del investigador sobre la relación de la muerte del paciente con el fármaco en estudio.

#### CONSIDERACIONES ESTADISTICAS:

Es un estudio piloto no controlado, con dos objetivos bien definidos, por lo que no se considera necesario definir un porcentaje de respuesta contra un grupo control.

Por tal motivo los parámetros a evaluar serán:

-EFICACIA: Número de respuestas completas, duración de la remisión y duración de la supervivencia.

-SEGURIDAD: Se evaluarán número y grado de los efectos secundarios, tanto los ya conocidos y establecidos para este tipo de tratamiento, como aquello que no se van informando previamente.

En relación a las variables dependientes en relación al linfoma, tampoco se considera necesario hacer un análisis, ya que todos los pacientes tendrán la misma histología, las mismas características clínicas y de la laboratorio, el mismo riesgo, el mismo tratamiento, así que no espera que alguno de los parámetros evaluabas en este tipo de padecimientos incida en los resultados finales.

#### CONSIDERACIONES ADMINISTRATIVAS:

Todos los medicamentos y métodos de estudio y gabinete se encuentran dentro del cuadro básico de insumo y Medicamentos.

La doxorubicina pegilada será proporcionada por Schering, Ploug de acuerdo con los lineamientos que se encuentran en el convenio IMSS - Industria (se anexa carta)

Dicho laboratorio reconoce los derechos de autoría de los médicos participantes en este proyecto, motivo por el cual los resultados serán presentados en Congresos Nacionales y/o Internacionales y se tiene el compromiso de publicarlo en una revista con arbitraje médico, de preferencia en lengua inglesa.

La autoría se efectuará de acuerdo con las siguientes reglas: Autor de la idea original, participación en el desarrollo del programa, participación en la aplicación del programa, participación en el análisis de resultados, participación en la elaboración del informe escrito.

CONSIDERACIONES ETICAS:

El presente estudio se hará de acuerdo con las recomendaciones que sobre estudios en seres humanos se encuentra en la declaración de Derechos Humanos de Helsinky modificada, así como basado en la guía de buena práctica médica y respetando las regulaciones de la Secretaría de Salud al respecto.

Todos los pacientes deberán firmar obligatoria la carta de consentimiento escrita que se anexa.

CRONOGRAMA:

Elaboración del Proyecto

Presentación al Comité de Investigación de la Unidad

Presentación al Comité de Investigación Nacional (Por ser medicamento Fuera de cuadro básico)

Inicio de Estudio

Termino de ingreso de paciente al estudio

ANEXO 1

CLASIFICACION DE RIESGO

Variables	Puntos
Edad, > 60 años	1
< 60 años	0
Estadio I y II	0
III y IV	1
Estado Funcional < 2	0
≥ 2	1
Afección Extranodal < 2	0
≥ 2	1
DHL Normal	0
DHL Elevada	1
RIESGO	PLJNTOS
Bajo	0 - 1
Bajo - Intermedio	2
Alto - Intermedio	3
Alto	4 - 5

N Engl J Med 1993; 329: 987- 994

ANEXO2

ESTADO FUNCIONAL

De acuerdo con los criterios del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

- Funcional al 100%, lleva una vida normal
- 1 Puede realizar sus actividades normales, pero requiere de períodos de descanso. No requiere tratamientos específicos (analgésicos etc.)
- 2 Debe permanecer en cama el 25% de su tiempo, puede realizar sus actividades, pero requiere de ayuda ocasional, requiere de apoyo específico, como analgésico, soluciones.
- 3 Permanece el 50% en cama, requiere ayuda para realizar sus actividades físicas. Necesita apoyo permanente.
- 4 Encamado, no puede realizar ninguna de sus actividades sin ayuda. Requiere apoyo específico permanente, como soluciones, nutrición, analgésico, etc.
- 5 Muerto

ANEXO3

CARTA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO PILOTO FASE 11 PARA DETERMINAR EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOXORUBICINA PEGILADA EN QUIMIOTERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE RIESGO ALTO.

Nombre del Paciente: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Hospital: \_\_\_\_\_

Nombre del Investigador \_\_\_\_\_

Usted ha sido invitado a participar en un medio clínico diseñado para evaluar el efecto y la toxicidad de un medicamento nuevo: la doxorubicina pegilada (caelix) para el tratamiento de su enfermedad que es un linfoma difuso de riesgo clínico alto o alto- intermedio. Se le ha explicado que el linfoma maligno es una neoplásia difícil de tratar, ya que tiene una gran variedad tanto clínica como de comportamiento biológico: que los mejores resultados se han obtenido cuando se usa quimioterapia (que son medicamentos citotóxicos, que matan a células enfermas) en combinación de diferentes citotoxícos.

Que los mejores resultado se han logrado cuando en dichas combinaciones se ha incluido un medicamento antraciclínico denominado doxorubicina. Sin embargo dicho medicamento tiene efectos secundarios, graves y en ocasiones letales, sobre todo a nivel de su médula ósea con presencia de infecciones y o sangrado; así como de su corazón, con una mayor prevalencia de cuadros de infarto del miocardio y de insuficiencia congestivo.

El medicamento que se probará, está modificada su molécula, para que en bases experimentales, dichas toxicidades se eliminen o bien disminuyen en la gravedad.

Sin embargo no se tiene experiencia, en linfomas, de su efectividad, ya que hasta el momento solo se ha probado en otras neoplasias malignas con excelentes resultados.

Para evaluar este medicamento será necesario hacer estudio tanto de laboratorios como de gabinete y algunos procedimientos de biopsia, con el fin de determinar, por un lado su efectividad (respuesta) y por el otro su tolerancia(toxicidad).

Hasta el momento los efectos secundarios encontrados con este medicamento son: sensación de bochornos durante la aplicación del medicamento; aparición de eritrodismesias (calambre en las extremidades, con aparición de puntos rojizos), Náuseas/vómito de intensidad variable; disminución de su cuenta de neutrófilos en cuyo caso podría aparecer un proceso infeccioso, el cual dependiendo de esa cuenta podría ser grave, así mismo úlceras en la boca. Otras alteraciones serán evaluadas en los estudios de laboratorio y gabinete que se le efectuaran. En todos estos casos, se cuenta y se le aplicarán, las medidas correspondientes para evitar o disminuir la presencia de dicho eventos adversos.

Su participación es absolutamente voluntaria y puede abandonar este tratamiento en el momento que lo desee sin consultarlo con su médico, el cual continuará presentando la misma atención médica, ofreciéndole si existe, unas alternativas de tratamiento

La participación en este estudio es confidencial. Los resultados pueden ser utilizados por los responsables del estudio. Todo registro de éste estudio será manejado de acuerdo a las políticas que tiene el hospital para los expedientes, las normas federales y leyes de confidencialidad de la información en salud.

El médico responsable del estudio es el Dr. Agustín Avilés Miranda, con el que usted tiene la libertad de consultar todas sus dudas y problemas relacionadas con el tratamiento y su enfermedad.

Fecha

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma de la paciente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Investigador

ANEXO 4

CRITERIOS COMUNES DE TOXICIDAD

TOXICIDAD	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
<b>SANGRE MEDULA ÒSEA</b>					
Cèlulas blancas	4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	
Plaquetas	Normal	75.0-normal	50.0-74.9	25.0-49.9	
Hemoglobina	Normal	10.0-normal	8.0-10.0	6.5-7.9	
Granulocitos/Banda	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4		
Linfocitos	2.0	1.5-1.9	1.0-1.4		
<b>GASTROINTESTINAL</b>					
Náuseas	Ninguno	Capaz de comer porciones razonables	Puede comer pero cantidades significat. menores	No ingiere suficiente alimento	
Vòmito	Ninguno	1 episodio en 24 hrs.	2-5 episodios en 24 hrs.	6-10 episodios en 24 hrs.	>10 episodios en 24 hrs. o necesita nutrición parenteral
Diarrea	Ninguno	Incremento de 2-3 evaluaciones /día con relacion al estado anterior al tratam.	Incremento de 4-6 evaluaciones /día, o evaluaciones nocturnas, cólicos moderados.	Incremento de 7 -9 evaluaciones/ día o incontinencia, cólicos severos.	Incremento 10 evaluaciones /día o diarrea hemorragica, o requiere nutrición parenteral
Estomatitis	Ninguno	Úlceras no dolorosas, eritema, o dolor moderado	Eritema doloroso edema o úlceras, que no le impiden comer	Eritema doloroso edema o úlceras, que no le impiden comer	Requiere nutrición parenteral o enterica

## ANEXOS 5

### PREPARACION DE LA QUIMIOTERAPIA

- La ciclofosfamida, se diluirá en 250 cc de solución salina para pasar en 30'
- La vincristina, se diluirá en 50 cc de solución salina para pasar en 15'
- La bleomicina se diluirá en 100 cc de solución glucosada al 5%, para pasar en 30'
- La doxorubicina pegilada será proporcionada por el laboratorio Schering Ploug México, es un frasco ampula en forma líquida, cada frasco contiene 20 mg del medicamento; el cual deberá ser almacenado a temperatura entre 2' y 8' C, no se deberá congelar y debe quedar protegido de la luz

El medicamento se diluirá en 250 ml de solución glucosada al 5% administrándose en un lapso de 2 horas, con el fin de evitar o disminuir la sensación de calor facial. Los cuidados del personal serán igual que para cualquier antraciclina.

En caso de sobrante se debe desechar de acuerdo con el manejo que para este tipo de medicamento se tiene establecido. La premedicación que se usará será:

- Hidrocortisona 200 mg IV, antes de la infusión
- Difenhidramina 20 mg, IV, antes de la infusión.

El paciente puede sentir rubor intenso, se recomienda suspender temporalmente la aplicación del medicamento(30'), aplicar 200 mg más de hidrocortisona y volver a iniciar la infusión, si se vuelve a presentar el bochorno, consultar con el médico tratante.

ANEXO 6

AJUSTE DE LA DOSIS DE LA DOXO-P EN CASO DE ESTOMATITIS

GRADO	SINTOMAS	MODIFICACION DE DOSIS
1	ULCERAS DOLOROSAS	NINGUNA
2	ERITEMA DOLOROSO, EDEMA O ULCERAS, PUEDE COMER	ESPERA 1 SEMANA, SI LOS SINTOMAS MEJORAN, REINICIAR A LA MISMA DOSIS
3	ERITEMA DOLOROSO, EDEMA O ULCERAS, PUEDE COMER SOLO LIQUIDO	ESPERA 1 SEMANA, SI LOS SINTOMAS MEJORAN, REINICIAR CON DISMINUCION DEL 25% DE LA DOSIS PREVIA
4	NECESITA SOPORTE NUTRICIONAL PARENTERAL	ESPERA 1 SEMANA, SI LOS SINTOMAS MEJORAN, REINICIAR CON DISMINUCION DEL 50 % DE LA DOSIS PREVIA

AJUSTE DE LA DOSIS DE LA DOXO-P EN CASO DE ERITRODISISTESIA

GRADO	SINTOMAS	SEMANAS DESDE LA ULTIMA APLICACIÓN	
0	NINGUNO	3 SEMANAS	4 SEMANAS
1	MODERADO ERITEMA, O DESCAMACION QUE NO INTERFIERE CON ACTIVIDAD FISICA.	MISMA DOSIS	REDUCIR EL 25% DE LA DOSIS PREVIA
2	ERITEMA, DESCAMACION, PEQUEÑAS ULCERAS O VESÍCULAS MENORES DE 2 CM. DISMINUYE PERO NO LIMITA ACTIVIDAD FISICA	ESPERA UNA SEMANA	REDUCIR EL 25% DE LA DOSIS PREVIA
3	AMPULACION CON PUS; ULCERACION, LIMITA ACTIVIDADES FISICAS NO PUEDE VESTIRSE	ESPERA UNA SEMANA	DESCONTINUAR LA DOX-P
4	PROCESO LOCAL O GENERALIZADO CON PRESENCIA DE INFECCION, ENCAMADO EL 100% O NECESIDAD DE SER HOSPITALIZADO	ESPERA UNA SEMANA	DESCONTINUAR LA DOX-P

## RESULTADOS

De abril de 1999 a Diciembre del 1999 se incluyeron 20 pacientes que reunieron los criterios de inclusión mencionados.

Las características principales se encuentran en la tabla 6, como se puede observar no existen diferencias significativas con otros estudios, en este tipo de pacientes predominaron los riesgos clínicos altos y lo que es común la presencia de enfermedad voluminosa.

15 pacientes obtuvieron remisión completa, 2 pacientes remisión parcial para un total de un 85% de respuesta global.

3 pacientes se consideraron fracaso con progresión de la enfermedad. Dos de ellos fallecieron y otro se manejó con QT de rescate + RT y se encuentra actualmente en remisión completa.

De los pacientes con remisión completa 2 tuvieron recurrencia 3 a 6 meses después de terminada la QT. Ambos fallecieron por progresión de la enfermedad.

De los pacientes con respuesta parcial ambos fallecieron por actividad tumoral.

El periodo libre de enfermedad promedio es de 12 meses con un rango de 17 meses y la supervivencia total es de un 70% a un año.

Dado que son resultados preliminares se tiene que esperar más tiempo para valorar el impacto real en la remisión y la supervivencia.

Como se puede observar desde el punto de vista hematológico el medicamento fue bien tolerado ya que incluso con dosis de 35mg. / m<sup>2</sup> /SC, la granulocitopenia grado III y IV fue solo de un evento lo que equivale al 0.89%.

La trombocitopenia se presentó solo en una ocasión sin requerir transfusión de concentrados plaquetarios, los procesos infecciosos fueron

mínimos y los días de hospitalización por infección durante el tratamiento es de 25 días.

La toxicidad no hematológica ( ver tabla 3) fue escasa solo llamando la atención la eritrodisestesias siendo en grado I 8 ciclos , grado II 3 ciclos y grado III solo en un paciente, sin embargo dicha toxicidad es menor a dosis equivalente de doxorubicina pegilada en estudios previos.

Solo en 19 ciclos de 112 aplicados hubo retraso en la aplicación de la QT siendo esto por la siguientes causas: Neutropenia en 9 ciclos, con un retraso de 72 días, eritrodisestesias 4 ciclos con un retraso de 30 días, fiebre en III ciclos con un retraso en el tratamiento de 49 días , alteraciones neurológicas de 2 ciclos con retraso de 14 días , diarrea en un paciente con un retraso en el tratamiento de 4 días. En total 169 días de retraso, 42.6% de estos días correspondió a neutropénia, 28.9% a fiebre, 17.7% a eritrodisestesias, 8.2% alteraciones neurológicas y 2.3% a diarrea.

La intensidad de dosis fue mayor de 0.90 para ciclofosfamida y doxorubicina pegilada.

Los estudios de función ventricular a los 3 , 6 y 12 meses continúan siendo normales y no hay evidencia clínica de disfunción cardiaca. Como es lógico debemos esperar hasta 4 años para evaluar la presencia de cardiotoxicidad tardía.

## **TOXICIDAD**

### **A) TOXICIDAD HEMATOLOGICA (tabla 7)**

1.-La neutropenia grado I y II se presentó en 17 ciclos siendo esto el 15 % del total.

La granulocitopenia grado III se presentó en un evento siendo este equivalente al 0.89%.

Granulocitopenia grado IV no se presentó.

La trombocitopenia grado I y II se presentó solo en un ciclo siendo este el 0.89%.

No hubo necesidad de transfundir concentrados plaquetarios.

#### **B) TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA (8)**

- A) Náusea y vómito: Grado I se presentó en 13 ciclos esto es igual al 11.6% del total, la grado II se presentó en 4 ciclos, (3.5 % del total) grado III y IV no se presentaron.
- B) Alopecia: Grado I se presento en 41 ciclos siendo esto al igual de 36.6%, grado II 24 ciclos equivalente al 21.4%, grado III y IV no se presentó.
- C) Pigmentación grado I se presentó en 25 ciclos con un porcentaje de 22.3, grado II en 14 ciclos que equivale al 12.5 %, grado III y IV no se presentó.
- D) Neurológica: Grado I En 16 ciclos siendo esto el 14.2 %, grado II 6 ciclos igual al 5.3%, grado III y IV no hubo.
- E) Eritrodisestesias: Grado I 8 ciclos que equivale al 7.1 %, grado II 3 ciclos igual al 2.6%, grado III 1 ciclo igual al 0.89% .
- F) Pleuropulmonar: No se presentaron.
- G) Cardíaca no se presentaron.
- H) Mucositis: Grado I en 4 ciclos siendo este al 3.5% grado II 5 ciclos 4.4%, grado III y IV no hubo.

#### **DISCUSIÓN**

Como ya se mencionó el linfoma es una neoplasia con un incremento significativo en su prevalencia y en la mortalidad relacionada con la misma. En 1999 en Estados Unidos fallecieron 52500 pacientes por esta neoplasia. En un estudio reciente que fue un análisis retrospectivo de la

Granulocitopenia grado IV no se presentó.

La trombocitopenia grado I y II se presentó solo en un ciclo siendo este el 0.89%.

No hubo necesidad de transfundir concentrados plaquetarios.

#### **B) TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA (8)**

- A) Náusea y vómito: Grado I se presentó en 13 ciclos esto es igual al 11.6% del total, la grado II se presentó en 4 ciclos, (3.5 % del total) grado III y IV no se presentaron.
- B) Alopecia: Grado I se presento en 41 ciclos siendo esto al igual de 36.6%, grado II 24 ciclos equivalente al 21.4%, grado III y IV no se presentó.
- C) Pigmentación grado I se presentó en 25 ciclos con un porcentaje de 22.3, grado II en 14 ciclos que equivale al 12.5 %, grado III y IV no se presentó.
- D) Neurológica: Grado I En 16 ciclos siendo esto el 14.2 %, grado II 6 ciclos igual al 5.3%, grado III y IV no hubo.
- E) Eritrodisestesias: Grado I 8 ciclos que equivale al 7.1 %, grado II 3 ciclos igual al 2.6%, grado III 1 ciclo igual al 0.89% .
- F) Pleuropulmonar: No se presentaron.
- G) Cardíaca no se presentaron.
- H) Mucositis: Grado I en 4 ciclos siendo este al 3.5% grado II 5 ciclos 4.4%, grado III y IV no hubo.

#### **DISCUSIÓN**

Como ya se mencionó el linfoma es una neoplasia con un incremento significativo en su prevalencia y en la mortalidad relacionada con la misma. En 1999 en Estados Unidos fallecieron 52500 pacientes por esta neoplasia. En un estudio reciente que fue un análisis retrospectivo de la

utilidad del CHOP comparado con los llamados regímenes de 2da. Y 3ra. Generación, se ve que la posibilidad de remisión prolongada mayor a 6 años para cualquier régimen de QT combinada usada en este tipo de neoplasias es del 31%.

El uso de tratamientos más agresivos incluyendo el trasplante de médula ósea en la fase de inducción como en la de consolidación temprana no han mostrado un incremento significativo en el periodo libre de enfermedad, ni en la supervivencia. Es lógico pensar que deben buscarse nuevas opciones de tratamiento.

Desde la década de los 70s, cuando se introduce la doxorubicina no se ha tenido ningún medicamento nuevo con un impacto real para el tratamiento de pacientes con linfoma.

Esta droga como ya se ha mencionado ocasiona grandes problemas secundarios como son la cardiotoxicidad por lo que la dosis limitante debe de ser menos de 450 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal.

La cardiotoxicidad tardía es un problema que puede presentarse cuando la dosis anterior ha sido superada. El uso de dosis mayores a 50mg/m<sup>2</sup>SC por ciclo se acompaña de una toxicidad hematológica y no hematológica grave, letal hasta en el 27 %.

Los análogos como la epirubicina y la mitoxantrona, si bien parecen tener menor toxicidad no han logrado alcanzar los niveles de excelencia terapéutica de la doxorubicina.

A este medicamento se le han intentado por lo tanto hacer múltiples modificaciones que retengan su potencial terapéutico pero con menor toxicidad aguda y tardía. La última de estas modificaciones es la doxorubicina pegilada. Su utilidad en neoplasias con un alto índice de vascularidad como sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, confirman la teoría de que este tipo de compuestos son liberados en forma

preferencial en los sitios tumorales, motivo por el cual la liberación de radicales libres es menor en cantidad y en tiempo.

En linfoma los estudios preliminares de fase I y II mostraron una excelente tolerancia y un índice terapéutico efectivo.

Este, en nuestro conocimiento es el primer estudio en que este medicamento se usa a dosis completas de los otros citotóxicos y en pacientes sin tratamiento previo. La tasa de respuesta (85%) debe considerarse como excelente con la salvedad, de que como todos los estudios pilotos son pacientes altamente seleccionados y cuidados. Aun así a 1 año, más del 60% de los pacientes permanecen en primera remisión lo cual es mayor que la generalidad de otros regímenes en este tipo de pacientes.

Es evidente que son necesarios estudios controlados con QT estándar como sería CHOP y el número adecuado de pacientes para evaluar la utilidad real de este medicamento.

Por otro lado a una dosis de 35 mg/m<sup>2</sup>SC la tolerancia hematológica fue excelente lo que abre la posibilidad de incrementar la dosis, teniendo cuidado de la aparición de la toxicidad mencionada anteriormente, principalmente eritrodisestesias que por el momento parecen ser el único factor limitante. Con dosis mayores de 50mg/m<sup>2</sup> SC se ha informado de eritrodisestesias grado IV por lo que posiblemente la dosis tope llegue a ser de 50mg/m<sup>2</sup>SC.

Es de esperar un estudio posterior nuevamente con escalamiento de dosis. La factibilidad de contar con factores estimulantes de colonias hace que la presencia de toxicidad hematológica si aparece, pueda ser controlable.

#### CONCLUSIONES

La doxorubicina pegilada en combinación con QT a dosis completas parece ser una opción muy interesante en el tratamiento de pacientes con linfoma

preferencial en los sitios tumorales, motivo por el cual la liberación de radicales libres es menor en cantidad y en tiempo.

En linfoma los estudios preliminares de fase I y II mostraron una excelente tolerancia y un índice terapéutico efectivo.

Este, en nuestro conocimiento es el primer estudio en que este medicamento se usa a dosis completas de los otros citotóxicos y en pacientes sin tratamiento previo. La tasa de respuesta (85%) debe considerarse como excelente con la salvedad, de que como todos los estudios pilotos son pacientes altamente seleccionados y cuidados. Aun así a 1 año, más del 60% de los pacientes permanecen en primera remisión lo cual es mayor que la generalidad de otros regímenes en este tipo de pacientes.

Es evidente que son necesarios estudios controlados con QT estándar como sería CHOP y el número adecuado de pacientes para evaluar la utilidad real de este medicamento.

Por otro lado a una dosis de 35 mg/m<sup>2</sup> SC la tolerancia hematológica fue excelente lo que abre la posibilidad de incrementar la dosis, teniendo cuidado de la aparición de la toxicidad mencionada anteriormente, principalmente eritrodisestesias que por el momento parecen ser el único factor limitante. Con dosis mayores de 50mg/m<sup>2</sup> SC se ha informado de eritrodisestesias grado IV por lo que posiblemente la dosis tope llegue a ser de 50mg/m<sup>2</sup> SC.

Es de esperar un estudio posterior nuevamente con escalamiento de dosis. La factibilidad de contar con factores estimulantes de colonias hace que la presencia de toxicidad hematológica si aparece, pueda ser controlable.

#### CONCLUSIONES

La doxorubicina pegilada en combinación con QT a dosis completas parece ser una opción muy interesante en el tratamiento de pacientes con linfoma

maligno agresivo tanto por la tasa de respuesta tan elevada como la toxicidad tanto aguda como crónica, limitada reversible y controlable.

**TABLA 6 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

NUMERO DE PACIENTES	20
SEXO	12 MUJERES Y 8 HOMBRES
HISTOLOGIA	LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES
EDAD	25-74 AÑOS MEDIA 56.9 AÑOS
RIESGO CLINICO	70% ALTO-ALTO, 30%ALTO-MEDIO
ENFERMADAD EXTRANODAL	75%
SÍNTOMAS B	80%
BETA 2 MICROGLOBULINA	55 %
	72%

**TABLA 7 TOXICIDAD HEMATOLOGICA**

GRANULOCITOPENIA	ANEMIA	TROMBOCITOPENIA
GRADO I 8 ciclos=7%	GRADO I 1 ciclo = 0.89%	GRADO I = 0
GRADO II 9 ciclos=8%	GRADO II 1 ciclo =0.89%	GRADO II = 0
GRADO III 1 ciclo=0.89%	GRADO III = 0	GRADO III 1 =0.89%
GRADO IV 0 ciclos	GRADO IV = 0	GRADO IV = 0

- **NOTA:** Los pacientes que presentaron granulocitopenia se recuperaron sin necesidad de factores estimulantes de colonias.

A los 2 pacientes que presentaron anemia se transfundieron.  
 El único paciente que presentó trombocitopenia no requirió de concentrados plaquetarios

TABLA 8 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA

TOXICIDAD	GRADO I	GRADO II	GRADO III	GRADO IV
NAUSEA Y VOMITO	13 CICLOS=11.6%	4 CICLOS =3.5%	0	0
ALOPECIA	41 CICLOS =36.6%	24 CICLOS 21.4%	0	0
PIGMENTACION	25 CICLOS = 22.3%	14 CICLOS =12.5%	0	0
NEUROLOGICA	16 CICLOS =14.2 %	6 CICLOS = 5.3 %	0	0
ERITRODISISTESIAS	8 CICLOS = 7.1%	3 CICLOS =2.6%	1 CICLO = 0.89%	0
MUCOSITIS	4 CIICLOS = 3.5%	5 CICLOS = 4.4%	0	0
PLEUROPULMONAR	0	0	0	0
CARDIACA	0	0	0	0

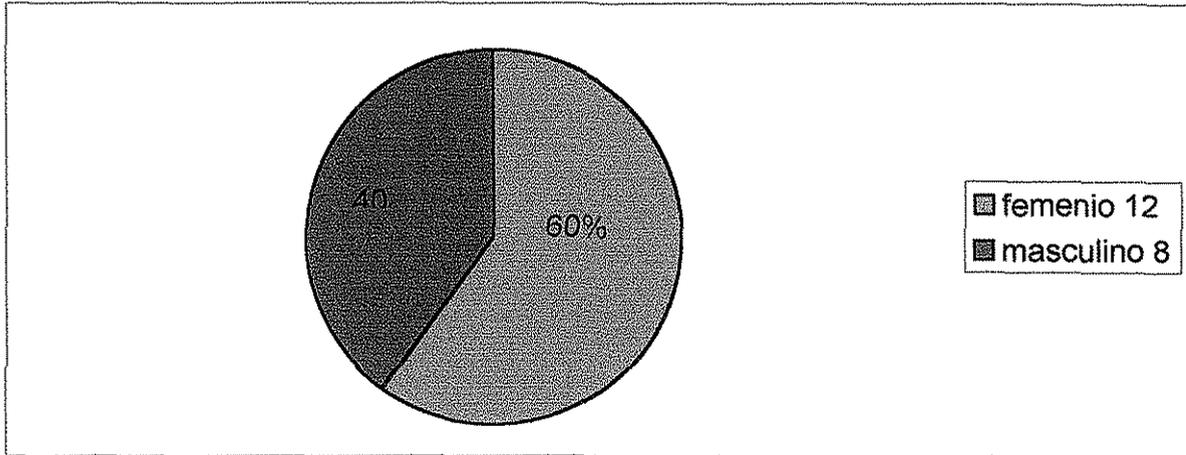
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# GRAFICA I

## SEXO DE LA POBLACION

femenio 12  
masculino 8

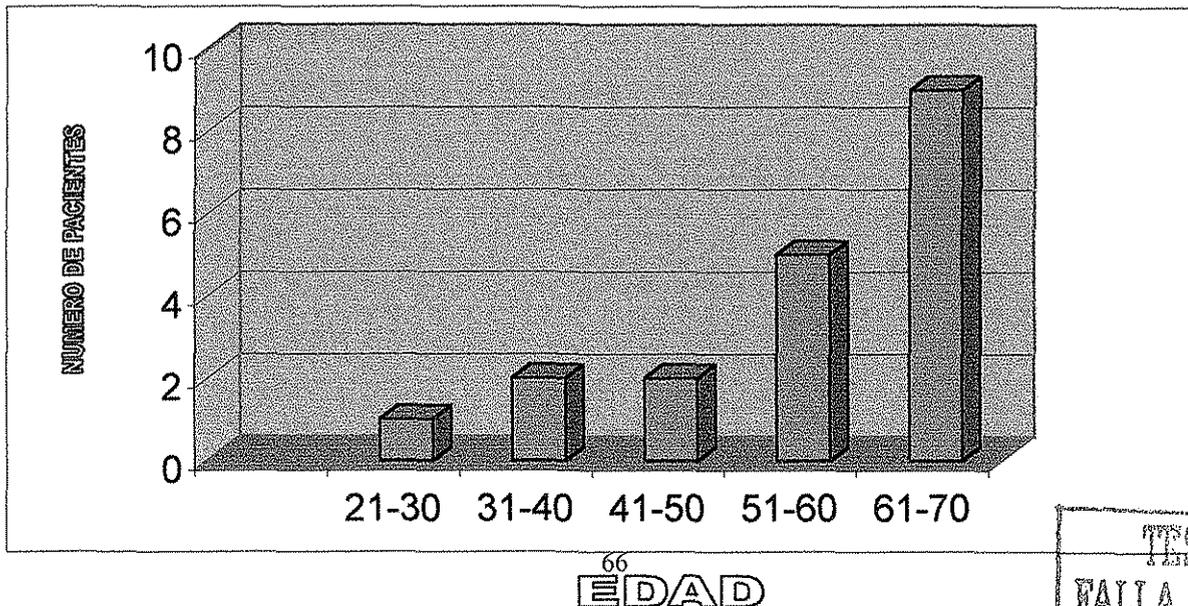
60  
40



# GRAFICA 2

## EDAD DE LA POBLACION

EDAD	NUM. DE PACIENTES
21-30	1
31-40	2
41-50	2
51-60	5
61-70	9
71-80	1

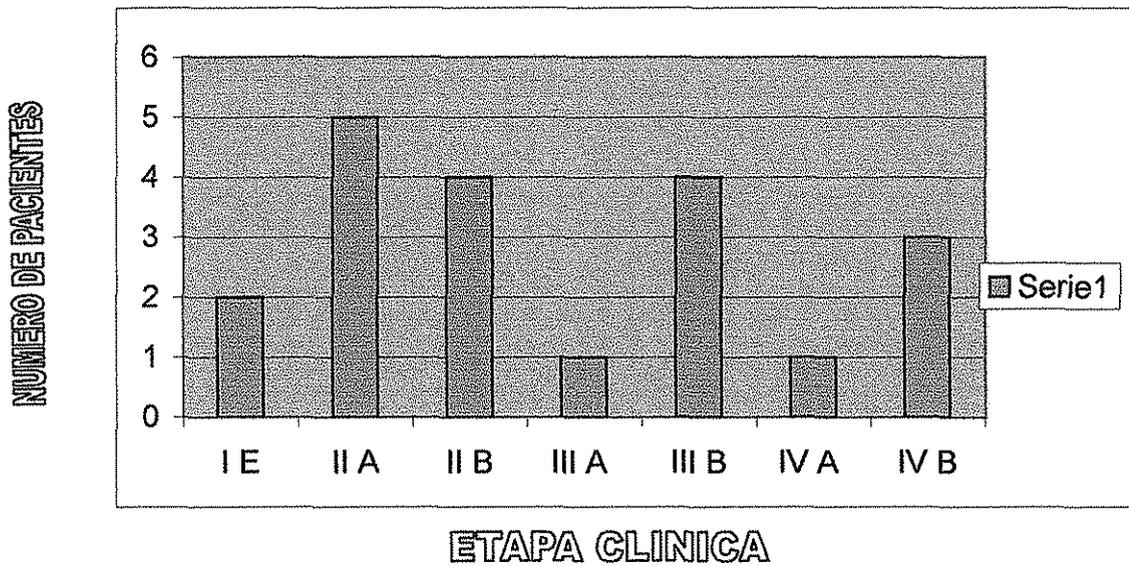


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### GRAFICA 3

ETAPA CLINICA

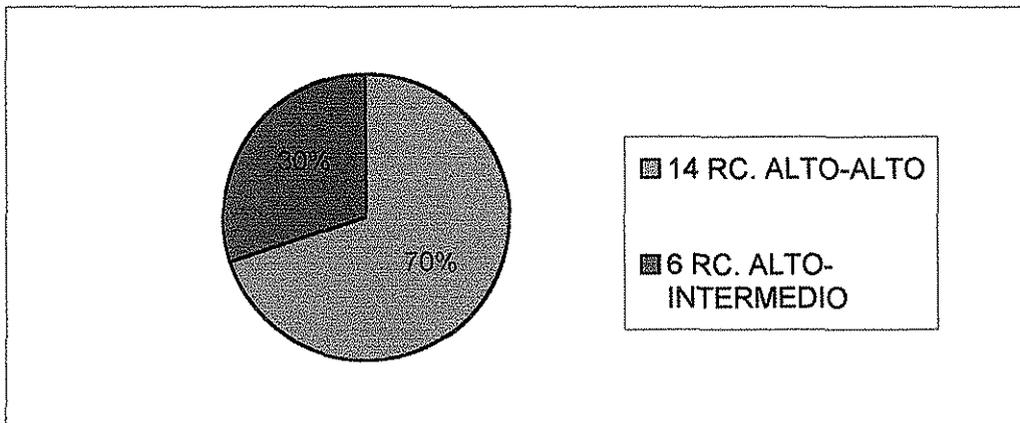
I E	2
II A	5
II B	4
III A	1
III B	4
IV A	1
IV B	3



### GRAFICA 4

RIESGO CLIIICO

14 RC. ALTO-ALTO	70%
6 RC. ALTO-INTERMEDIO	30%



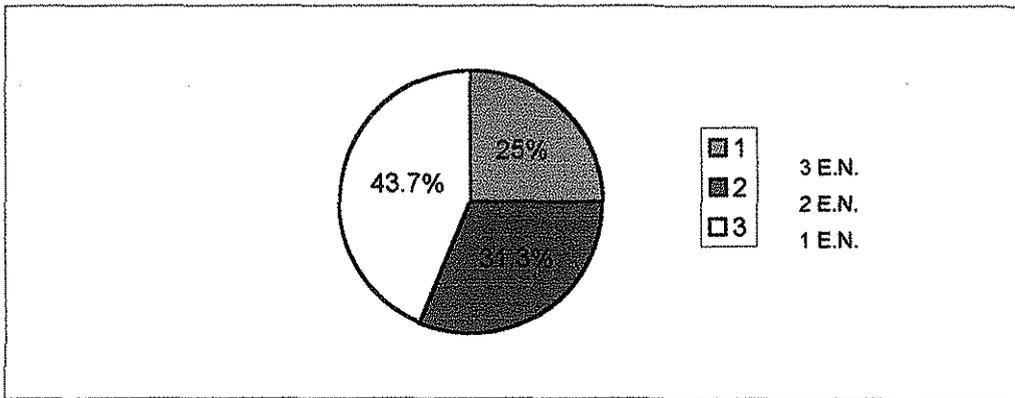
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### GRAFICA 5

#### ENFERMADAD EXTRANODAL

Pacientes n=16

4	25%
5	31.30%
7	43.70%

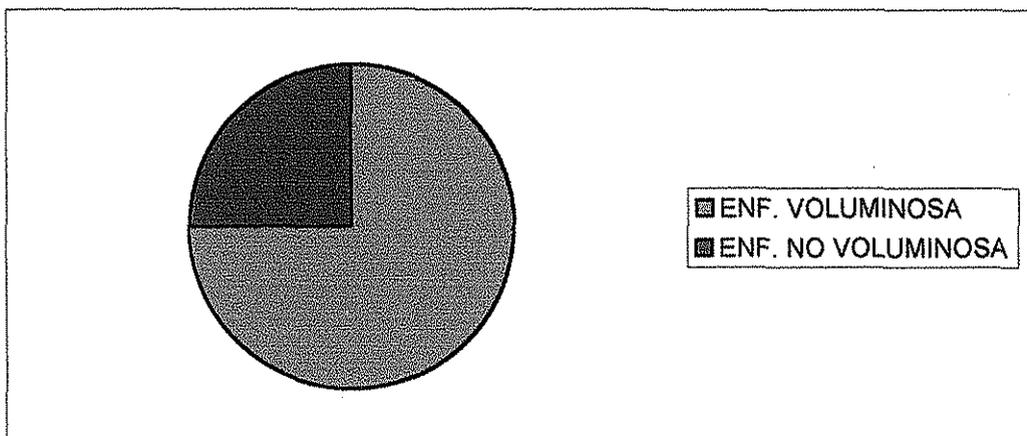


### GRAFICA 6

#### ENFERMEDAD VOLUMINOSA

ENF. VOLUMINOSA	75%
ENF. NO VOLUMINOSA	25%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

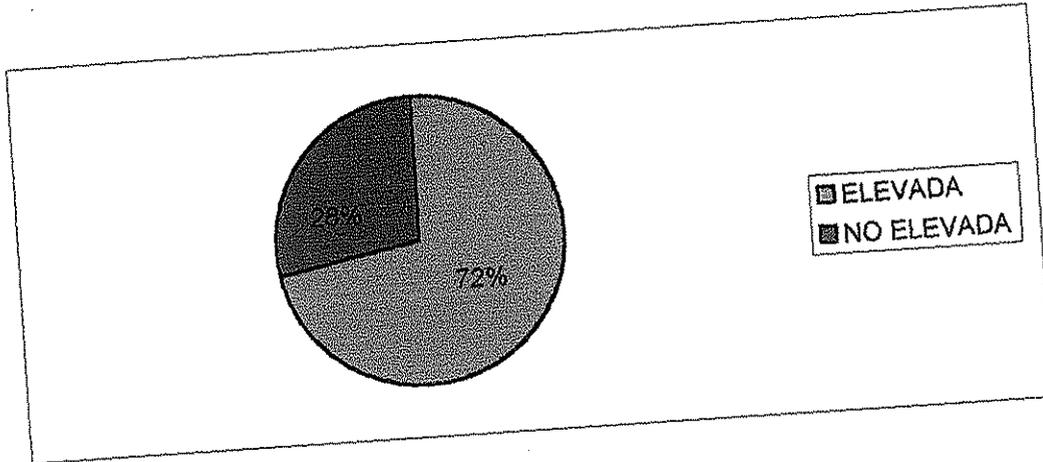


### GRAFICA 7

#### CUANTIFICACION DE BETA-2 MICROGLOBULINA

ELEVADA  
NO ELEVADA

72%  
28%



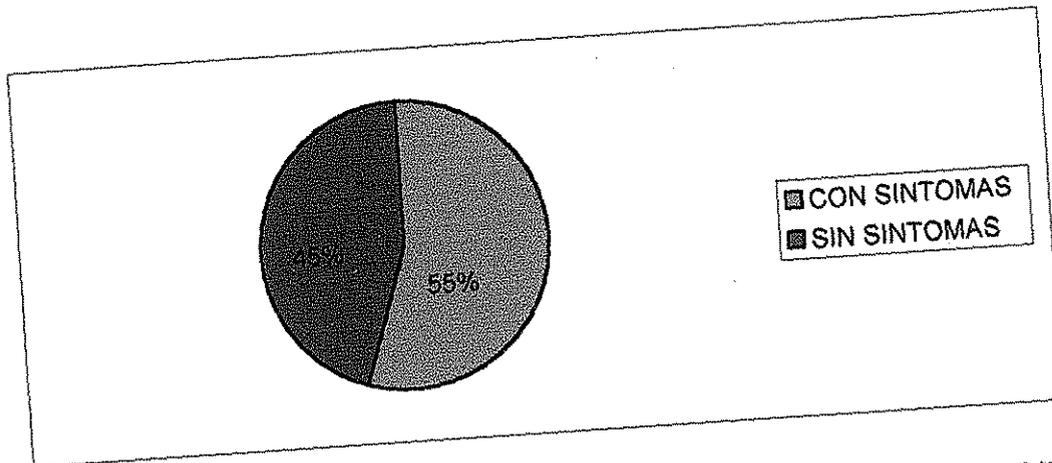
### GRAFICA 8

SINTOMAS B

CON SINTOMAS  
SIN SINTOMAS

55%  
45%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

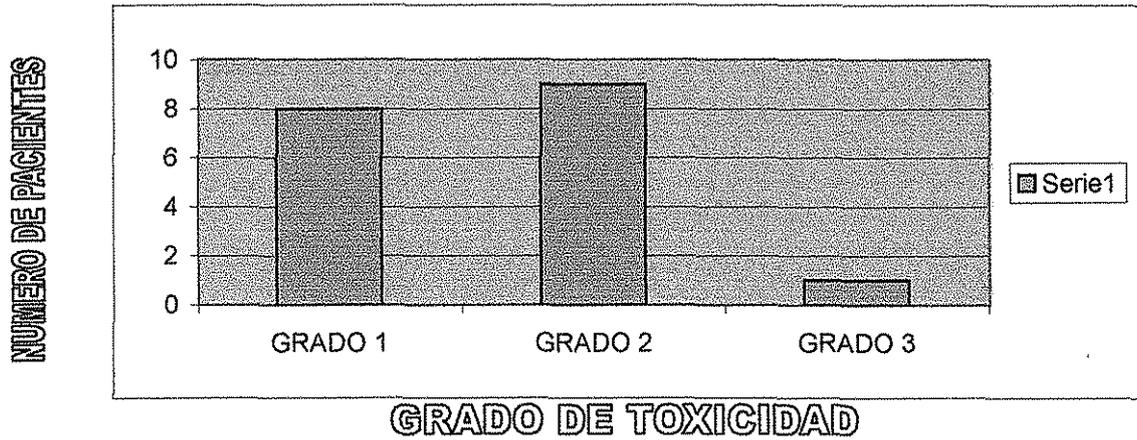


ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**GRAFICA 9**

TOXICIDAD HEMATOLOGICA (NEUTROPENIA)

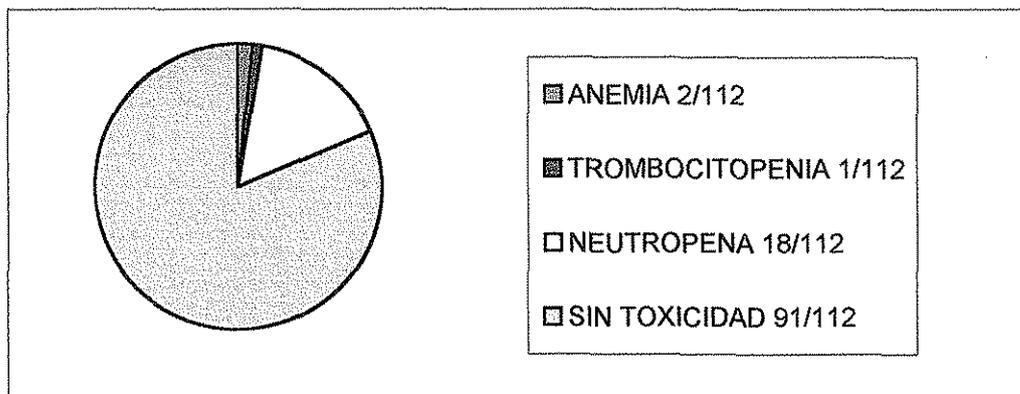
GRADO	EVENTOS
GRADO 1	8
GRADO 2	9
GRADO 3	1



**GRAFICA 10**

PACIENTES/EVENTOS	PORCENTAJE
ANEMIA 2/112	1.78
TROMBOCITOPENIA 1/112	0.89
NEUTROPENA 18/112	16.02
SIN TOXICIDAD 91/112	81.25

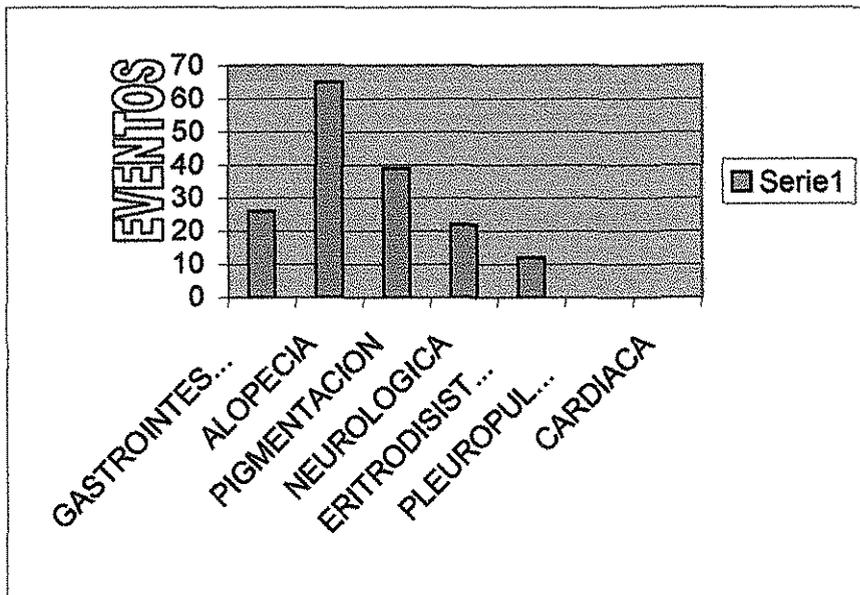
TESIS CON FALLA DE ORIGEN



## GRAFICA 11

### TOXICIDAD NO HEMATOLÓGICA

TIPO DE TOXICIDAD	EVENTOS
GASTROINTESTINAL	26
ALOPECIA	65
PIGMENTACION	39
NEUROLOGICA	22
ERITRODISISTESAS	12
PLEUROPULMONAR	0
CARDIACA	0

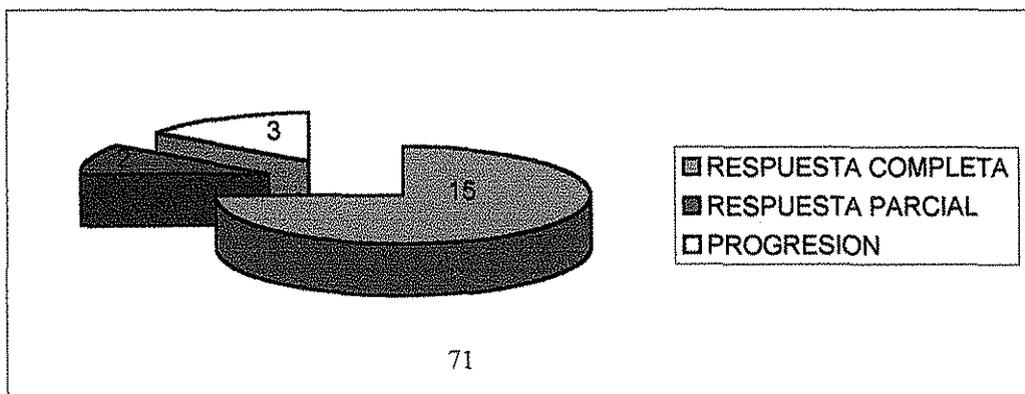


## GRAFICA 12

### RESPUESTA AL TRATAMIENTO

RESPUESTA COMPLETA	75%
RESPUESTA PARCIAL	10%
PROGRESION	15%

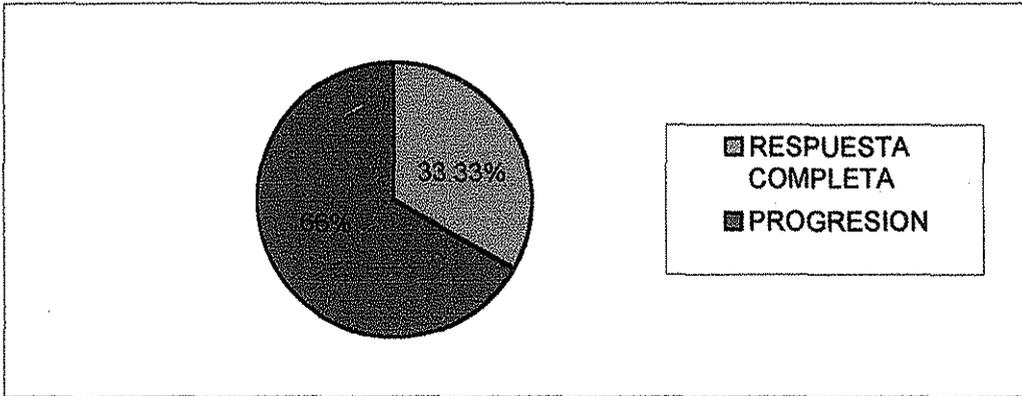
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**GRAFICA 13**

DEFUNCIONES n = 6

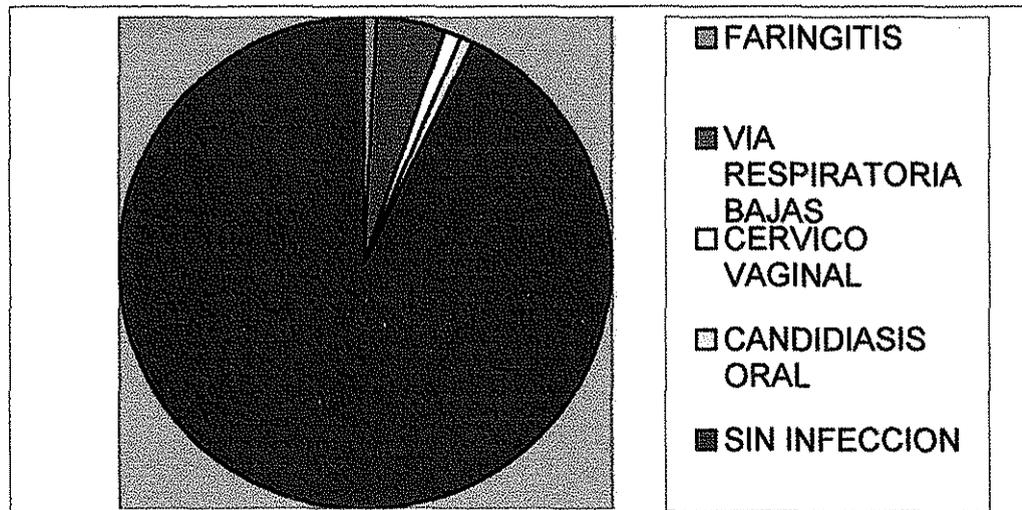
RESPUESTA COMPLETA	33.33%
PROGRESION	66.66%



**GRAFICA 14**

INFECCIONES RELACIONADAS AL TRATAMIENTO

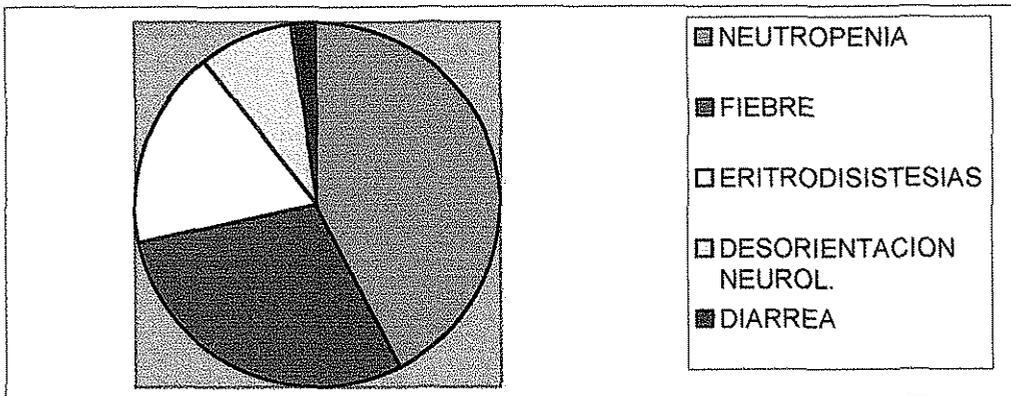
INFECCIONES	%	EVENTOS
FARINGITIS	0.89%	1
VIA RESPIRATORIA BAJAS	4.46%	5
CERVICO VAGINAL	0.89%	1
CANDIDIASIS ORAL	0.89%	1
SIN INFECCION	92.70%	104



## GRAFICA 15

### CAUSAS DE RETRASO AL TRATAMIENTO

n = 169 DIAS	%	
NEUTROPENIA	42.60%	72
FIEBRE	28.99%	49
ERITRODISISTESIAS	17.75%	30
DESORIENTACION NEUROL.	8.28%	14
DIARREA	2.36%	4



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

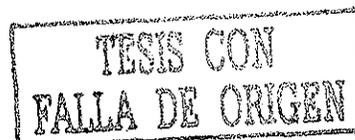
## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- VTJR, Cancer: Principies and Practice of Oncology, DEVITA VT (ed) Fifth edition, 1997. 2131-2144.
- 2.- Osborne B.M. Contextual Diagnosis of Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. RADIOL CLIN NA, 28:669-681. 1990
- 3.- Cancer Treatment Haskeil C.M (ed), Fourth edition , 1995: pp 979-1005 y 1014-1019.
- 4.- Hardell L, et al. A Case-Control Study of Non-Hodgkin Lymphoma and Exposure to Pesticides, Cancer, 85:1353-1360. 1999
- 5.- Cartwright R, et al. The Increasing Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma The Possible Role of Sunlight. LEUK LYMPH, 14: 387-394. 1994
- 6.- McMichael A.J, et al. Have increases in solar ultraviolet exposure contributed to the rise incidence of non-Hodgkin's lymphoma? BRJ CANCER, . 73: 945-950. 1996
- 7.- Hjaigrim H, et al. Recent increase in the incidence on non-Hodgkin's lymphoma among young men and women in Denmark, BRJ CANCER, 73:951-954. 1990
- 8.- Nelson R.A, et al. Blood Transfusions and The Risk of Intermediate-or-HighGrade Non-Hodgkin's Lymphoma. J.NAT.CANCER INST 90: 1742-1743. 1998
- 9.-Hartage P, et al. Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer Surveys,19,20: 423-453 1994
- 10.-De la Fuente J.R, el al. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Bienio 1993-1994, Tendencias 1985-1994. 1996: pp 22-25 y 55-56.
- 11.-Rabkin C.S, et al. Increasing Incidence of Non-Hodgkin's LymphomaSEM.HEMATOL. 30:286-296.1993.
- 12.- Greiner TC, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma. Cancer, vol. 75, 1995: 370-379.
- 13.-Parkin D.M. Cancer in Developing Countries. Cancer Surveys, 19: 519-561;1994.
- 14.-Harris. NL. Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. MOD Pathol 13:161-169. 1999.

- 15.-Armitage J. et al. New Approach to Classifying Non-Hodgkin's lymphomas: Clinical Features of the Major Histologic Subtypes. J.Clin Oncol 16:2780-2795.1998
- 16.- Rodriguez J, et al. A proposal for a simple staging system for intermediate grade lymphoma and immunoblastic lymphoma based on the "tumor score". ANN ONCOL 3:711-717. 1992
- 17.- Shipp, et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N.England J. Med :329:987-994.1993
- 18.- Blay J, et al. The Internacional Prognostic Index correlates to Survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. Parma Group. Blood, 92:3562-3568.1998
- 19.- Rehn S.M, et al. Tumor inhomogeneities of magnetic resonance imaging, a new factor with prognostic information un non-Hodgkin's lymphomas. Leuk Lymph.24:501-511.1997
- 20.- Rodriguez M, et al. C,T. in malignancy grading and prognostic prediction of non-Hodgkin's lymphoma. Acta Radiol.49:91-97 1999.  
197.
- 21.- Diaz Maqueo J.C, et al, Establecimiento de pronóstico en pacientes con linfoma maligno. Rev. Invest. Clin (Méx ),41:235-239.1989
- 22.- Bremnes R.M, et al. High-grade non-Hodgkin's lymphoma treated in northern Norway, treatment, outcome, and prognostic factors Acta Oncol. 38:117-124.1999
- 23.- Reddy S, et al. Stage I and II Non-Hodgkin's Lymphomas: long-Term Results of Radiation Therapy. J. Radiat Oncol/Biol Phys. 16:687-692.1989
- 24.- Osterman B, et al. High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Stage I. Acta Oncol. 35:171-177.1996
- 25.- Cosset J.M, et al. Radiobiological and Clinical Bases for Total Body Irradiation in the Leukemias and Lymphomas. Sem. Radiat Oncol.5: 301-315.1995
- 26.- VanderMaazen, et al. Combined modality treatment in the treatment of choice for stage I/II intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphomas. Radioth. Oncol.49:1-7.1998

- 27.- Mansoor Raza M, et al, The integration of radiotherapy into the primary treatment of non-Hodgkin's lymphoma Cr. Rev.Oncol.Hematol. 8:217-229.1992
- 28.- Shafman T.O, et al. The Large-Cell Lymphomas. Semin. Radiat. Oncol.5:301-315-1995
- 29.- Tannock J.F, et al, Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy. Radiot. Oncol.16:83-101.1989
- 30.- Cosset J.M, et al. An alternaing chemotherapy and radiotherapy combination for non-Hodgkin's lymphomas of unfavourable histologies: Feasibility and preliminary results.Radioth. Oncol.3:133-138.1985
- 31.- Horning S.J, et al. Large-Cell Lymphoma. let's CHOP Down Barriers to Progress. American Society of Clinical Oncology, 1999: pp 319-331.
- 32.- Tirell U, el al. CHOP is The Standard Regimen in Patients > or = 70 years of Age with Intermediate- Grade and High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma: Results of a Randomized Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study Group J.Clin. Oncol. 16:27-34.1998
- 33.- Meyer R.M, et al. The Role of Dose Intensity in Determining Outcome in intermediate-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma. J.Clin.Oncol.9:339-347,1991.
- 34.- Armitage J.O, et al. The place of third-generation regimens in the treatment of adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma,N.Engl.J.Med 2:37-41.1999
- 35.- Avilés A, et al. Intensive Brief Chemotherapy With Hematopoietic Growth Factors as Hematological Support and Adjuvant Radiotherapy Improve the Prognosis in Aggressive Malignant Lymphoma Am.J Hematol.52:275-280.1996
- 36.- Avilés A, et al. Adjuvant Radiotherapy to Sites of Previous Bulky Disease in Patients Stage IV Diffuse Large Cell Lymphoma. Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys., 30:799-803.1994
- 37.- Avilés A, et al. The Role of Maintenance Therapy in The Treatment of LargeCell Non-Hodgkin's Lymphoma. Acta Oncol. 30:959-962.1991
- 38.- Avilés A, et al. Maintenance Therapy With Interferon Alfa 2b Improves Outcome in Aggressive Malignant Lymphoma. Hematology. 3:381-386.1998

- 39.- Saverese D.M.F, et al. Clinical Impact of Chemotherapy Dose Escalation in Patients With Hematologic Malignancies and Solid Tumors. J.Clin.Oncol.15:2981-2995.1997
- 40.- Shipp M.A, et al. High Dose CHOP is Initial Therapy for Patients With Poor Prognosis Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A dose-Finding Pilot Study. J.Clin.Oncol.13:2916-2923.1995
- 41.- Avilés A, et al. Epirubicin (CEOP/Bleo) Versus idarubicin (CIOP/Bleo) in the treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: dose escalation studies. Anti-Cancer Drugs. 8:937-942.1997
- 42.- Gianni A.M, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation Compared With MACOP-B in Aggressive B-Cell Lymphoma. N.Engl.J.Med.3291:1290-1297.1997
- 43.- Pettengell R, et al. Survival Benefit from High-Dose Therapy with Autologous Blood Progenitor-Cell Transplantation in Poor-Prognosis Non-Hodgkin's Lymphoma. J.Clin.Oncol.14:586-592.1996
- 44.- Haioun C, et al. Benefit of Autologous Bone Marrow Transplantation Over Sequential Chemotherapy in Poor-Risk Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Updated Results of the Prospective Study LNH 87-2. J.Clin.Oncol. 15:1131-1137.1997
- 45.- Avilés A, et al. Nuevas Perspectivas en el Tratamiento de Pacientes con Linfoma Agresivo. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, 1998: pp 2-4.
- 46.- Tulpule A, Justice G, Espina BM, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (doxil) is active in the treatment of relapsed /refractory lymphomas. Am.Society of Hematol. 40<sup>th</sup> Annual Meeting, 1998.Miami Beach, Fl. Abstract.4035
- 47.- Wollina V, Graefe T Karte K. Treatment of relapsing or recalcitrant cutaneous T-cell lymphoma with pegylated liposomal doxorubicin. J Am Acad. Dermatol. 2000;42:40-6



48.- Savaris N, Katsikas M, Kosmas C, Vaziaka M, Pangalis G Substitution of Doxorubicin by pagylated liposomal doxorubicin (Caelyx) in the CHOP chemotherapy regimen in elderly (>75 years) patients (pts) with aggressive non-Hodgkins lymphoma (NHL): preliminary experience. Ninth International Congress on Anti-Cancer treatmente 1999. Paris, France. Abstract. P262.