

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA.

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

SECRETARIA DE SALUD.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA.

*"TRATAMIENTO PALIATIVO EN PACIENTES
CON LINFOMA NO HODGKIN."*

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL
TITULO DE:

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA.

PRESENTADO POR: DR. LIBERIO SANTANA CRUZ.

ASESOR: DR. VALENTIN LOZANO ZAVALA.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. VALENTIN LOZANO ZAVALA.

MEDICO HEMATOLOGO ADSCRITO A LA CLINICA DE LINFOMAS.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.

DR. EDUARDO EMIR CERVERA CEBALLOS.

DIRECTOR DE DOCENCIA.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA.

DEDICATORIA.

A MIS PADRES

POR ENSEÑARME EL VALOR DE LA VIDA.

A MIS HERMANOS

QUE ME HAN MOTIVADO A SEGUIR ADELANTE.

AL MAESTRO LABARDINI.

POR SUS ENSEÑANZAS Y EXPERIENCIAS QUE VIerte EN NOSOTROS DIA TRAS DIA DE MANERA INCANSABLE, MOTIVO DE ORGULLO Y EJEMPLO A SEGUIR..

AL DR. VALENTIN LOZANO.

POR SU APOYO EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

A LA DRA. MARIA DEL CARMEN CUELLAR.

POR SU COMPRESION Y APOYO INCONDICIONAL EN ESTE LARGO PEREGRINAR.

A LOS PACIENTES.

QUE SON LA RAZON DE NUESTRA EXISTENCIA.

INDICE.

| | |
|--------------------|-----|
| RESUMEN | 5. |
| MARCO TEORICO | 6. |
| JUSTIFICACIÓN. | 22. |
| OBJETIVOS | 23 |
| MATERIAL Y METODOS | 24 |
| RESULTADOS | 25 |
| DISCUSIÓN | 27 |
| CONCLUSIÓN | 29 |
| GRÁFICAS | 30 |
| BIBLIOGRAFIA | 35 |

RESUMEN.

INTRODUCCION. El linfoma no Hodgkin constituye una entidad patológica altamente curable con los tratamientos actuales, sin embargo, existen casos donde la respuesta no se obtiene a pesar de tratamientos intensivos, en otros sus condiciones clínicas no permiten la utilización de regímenes agresivos, ellos son candidatos a tratamiento paliativo.

OBJETIVO: Determinar los esquemas de tratamiento utilizados con fines paliativos en pacientes con linfoma no Hodgkin en control en la clínica de linfomas del instituto Nacional de Cancerología.

RESULTADOS.: 29 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, 11 correspondieron a sexo masculino y 18 al sexo femenino, el esquema más utilizado fue el denominado CEP (ciclofosfamida, etopósido y prednisona), con adecuada tolerancia.

CONCLUSIONES. En el instituto se utilizan diferentes combinaciones de medicamentos para tratamiento paliativo, obteniéndose adecuada respuesta con efectos secundarios tolerables y respuestas prolongadas.

MARCO TEÓRICO.

El tratamiento actual del linfoma no Hodgkin, ofrece tasas altas de remisión en la gran mayoría de los pacientes sin embargo, existen casos que no entraran en remisión completa o tendrán recaídas con tratamientos de primera o segunda línea, en estos pacientes con el objeto de mejorar síntomas mediante la limitación de progresión de la enfermedad, es en quienes se utilizan los medicamentos orales o la radioterapia con fines paliativos. No existe consenso con respecto al tipo de medicamento o esquemas a utilizar con este fin.

ANTECEDENTES.

INTRODUCCIÓN.

Los linfomas no Hodgkin causan el 3-5% de muertes relacionadas con cáncer a nivel mundial. Constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias linfoides con diferente histología, inmunofenotipo, alteraciones genéticas y moleculares, que condiciona una distinta conducta clínica y evolutiva. Esta compleja diversidad determina que su tratamiento sea complejo y controvertido. (1)

Aproximadamente se reportan 54 000 casos nuevos por año en los Estados Unidos, con 19 500 fallecimientos secundarios a esta entidad nosológica. (2) Existe incremento en los reportes de casos nuevos a nivel mundial y en todas las variedades histológicas. Aunque se reporta una ligera disminución en cuanto a la incidencia a inicios de los 90's, la mortalidad no ha disminuido. (3)

Los nuevos sistemas de clasificación constituyen uno de los avances más importante en los últimos años, la nueva clasificación de la OMS tiene como base, la clasificación REAL realizada en 1994, describe las entidades clinicopatológicas reconocidas hasta la fecha y definidas por la histología, inmunohistoquímica, citogenética, biología molecular y características clínicas. (4)

Otro avance importante han sido los diseños de los índices pronósticos, los cuales ayudan a planear un tratamiento individualizado, utilizando regímenes más atenuados para pacientes de bajo riesgo y más intensivos o experimentales para los de peor pronóstico.(5)

La quimioterapia es un término acuñado por Paul Erlich al inicio del siglo XX, en su búsqueda por encontrar una cura contra la sífilis. Hasta hace poco tiempo, el uso de

medicamentos antineoplásicos estaba basado en el empirismo; el desarrollo de los actuales tratamientos han sido obra de la casualidad o el empirismo, suerte o error durante las investigaciones. (6)

Los medicamentos antineoplásicos se dividen en cuanto a su mecanismo de acción en: (7)

1. Agentes alquilantes.
2. Antimetabolitos.
3. Anti-topoisomerasa.
4. Antimicrotúbulos.
5. Inhibidores de tirosincinasa.
6. Anticuerpos contra señales de transducción.
7. Demetilantes e inhibidores de la desacetilación de histonas.
8. Inhibidores de proteosoma.

La monoquimioterapia, fue la primera modalidad de tratamiento utilizada con el objetivo de curar, sin embargo, en estudios subsecuentes se demostró que los mejores resultados se obtienen al utilizar regímenes que combinaban diferentes medicamentos, de cualquier manera, su uso aun continua siendo útil, como por el ejemplo el metotrexate para el coriocarcinoma o la ciclofosfamida en el linfoma de Burkitt. (8). Su uso de manera secuencial y progresiva basado en su mecanismo de acción y biología del tumor, permite en ciertos canceres ofrecer una adecuada paliación cuando no existe respuesta completa con el tratamiento inicial con adecuada toxicidad y calidad de vida. (9)

Los nuevos esquemas de tratamiento tienen como finalidad curar al paciente pero, existen condiciones como la edad del paciente, enfermedades asociadas entre otros, que no permiten la utilización de regímenes intensivos, por otro lado, existen pacientes que, a pesar de ser tratados con los esquemas de tratamiento agresivo, no logran entrar en remisión completa, estos pacientes son tratados con esquemas paliativos, dependiendo de las condiciones generales clínicas del paciente y de la estirpe histológica, se utilizan generalmente agentes diferentes a los utilizados al inicio de tratamiento, las terapias alternativas que pueden ser consideradas como paliativas en ciertas situaciones clínicas incluyen la radioterapia, agentes quimioterapéuticos considerados nuevos en su tiempo como la clorodeoxiadenosina, fludarabina, la idarrubicina, o los anticuerpos monoclonales.(8)

De manera general y desde la perspectiva clínica, la estrategia terapéutica ha sido establecida clásicamente, basándose en la combinación de la conducta clínica del linfoma (indolente, agresiva o muy agresiva) y de su estadificación (estadios localizados I y II, y estadios diseminados III y IV). Existen además otras variables implicadas en la decisión del tratamiento, como diagnóstico específico histológico, inmunofenotipo, expresión de antígenos, alteraciones citogénicas o moleculares, implicación patogénica de virus, factores pronósticos y voluntad del paciente. Aunque resulta complejo decidir el tipo de tratamiento, esto ha contribuido a mejorar la supervivencia en muchos de los pacientes. (1)

En general, la juventud del paciente, una expectativa de vida prolongada, el beneficio en la supervivencia y/o el alivio de síntomas son factores que favorecen la decisión de recibir quimioterapia, se ha determinado que la edad puede ser un factor limitante sin embargo en términos generales, aunque el paciente tolera adecuadamente bien la quimioterapia en ausencia de otros factores, el grado de complicaciones es más alta(9).

Como ya se comentó los linfomas constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias y su abordaje, tratamiento y pronóstico dependerá de la estirpe histológica, así por ejemplo, de manera resumida existen linfomas indolentes como el folicular que no son curables con los tratamientos actuales, y los linfomas agresivos como el difuso de células grandes, que son altamente curables, en este último caso con la utilización del esquema CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) se alcanzan remisiones del 60-80%, con una supervivencia libre de enfermedad del 50-55% en los pacientes que tienen respuesta completas. Aunque se han comparado muchos regímenes, con respuestas similares, el CHOP se ha mantenido como modalidad de tratamiento por su baja toxicidad. (10)

ASPECTOS GENERALES EN TRATAMIENTO DE LINFOMA NO HODGKIN.

Utilizando al estadio clínico como guía de tratamiento en combinación con el tipo de linfoma en forma resumida el manejo quedaría como a continuación se describe.

Linfomas de bajo grado en Estadios I y II.

Posterior a estudio de la extensión, el 5-15% de los pacientes presentan formas localizadas de la enfermedad. Incluso en tales casos suele ser posible demostrar diseminación de la enfermedad, cuyo significado clínico se desconoce, si se emplean técnicas inmunológicas o de estudio del DNA.

La radioterapia localizada (4.000-5.000 cGy) se considera el tratamiento de elección para estas formas. En la mayoría de las series, el 60-80% de los pacientes están libres de enfermedad, y alrededor del 80% permanecen vivos a los 10 años del diagnóstico. Estos resultados, sin embargo, difieren según el rigor con el que se haya efectuado el estudio de extensión. Así, en los casos en los que ésta se estudia sin recurrir a

biopsias (estadios clínicos), la tasa de recaídas es, como cabría esperar, más alta, por lo general del 50%. Por tanto, aunque no existan pruebas de que la quimioterapia mejore los resultados del tratamiento, la radioterapia sola no parece suficiente para los enfermos en estadios clínicos I y, particularmente, II. Por ello, suelen emplearse quimioterapia y radioterapia de forma conjunta. (11)

Estadios III y IV.

Comprenden el 85-95% de los pacientes con estos linfomas. Con la aplicación de 3.500-4.000 cGy de radioterapia total nodal en los pacientes en estadio III se consigue una tasa elevada de RC y un supervivencia del 65% a los 10 años. Con agentes alquilantes (clorambucilo, ciclofosfamida) se consigue un 13-65% de RC, con una duración de 12-36 meses y, habitualmente, una mediana de supervivencia superior a los 7 años. El empleo de quimioterapias más intensivas (CHOP, M-BACOD) produce una tasa de RC superior, pero la supervivencia no difiere de la que se consigue en pacientes tratados con pautas menos intensivas. (12)

Los estudios aleatorizados en los que se comparan tratamientos poliquimioterápicos (con radioterapia complementaria o sin ella) frente a tratamientos monoalquilantes, no han demostrado diferencias sustanciales en el número de RC, en su duración ni en la supervivencia. Sin embargo, el tiempo necesario para alcanzar la remisión es sensiblemente superior con los alquilantes que con los regímenes poliquimioterápicos. Este hecho ha de tenerse en cuenta cuando, debido a la presencia de síntomas importantes o grandes masas adenopáticas que producen compresiones, es preciso alcanzar rápidamente una remisión. En general se obtiene alrededor de un 90% de respuestas con un 50-80% de RC. Sin embargo, una vez alcanzada la remisión, los enfermos recaen a una tasa constante de 10-15% por año, por lo que la mayoría de ellos acaba por fallecer como consecuencia del linfoma.

La imposibilidad de obtener remisiones mantenidas y el curso quiescente que presentan muchos pacientes han llevado a diversos grupos a diferir el tratamiento hasta que se observan signos de progresión clínica o histológica, sin que esta actitud parezca comprometer los resultados del tratamiento a largo plazo. Aproximadamente la mitad de los pacientes permanecen estables, sin requerir tratamiento, durante más de 3 años y el 10% durante más de 5 años. Además, el 25-30% puede experimentar, aunque de forma transitoria y a menudo incompleta, remisiones de la enfermedad.

Tratamiento de las recaídas.

Las recaídas, a razón del 10-15% anual, son constantes en este tipo de linfomas. Debido a que la progresión a histologías de mal pronóstico es muy frecuente, resulta imprescindible efectuar una nueva biopsia a fin de comprobar si la recaída es en forma de linfoma de bajo grado de malignidad o no. Las recaídas en forma de linfoma de alta malignidad suelen responder mal al tratamiento y tienen un pronóstico desfavorable. Cuando las recaídas conservan la histología de baja malignidad, suele ser fácil conseguir nuevas remisiones con el mismo régimen terapéutico con el que se alcanzó la anterior, aunque las remisiones sucesivas que se van obteniendo son cada vez de más corta duración. En las recaídas bien toleradas, el tratamiento puede diferirse hasta que la enfermedad muestre signos de actividad. En cualquier caso, es en este grupo de pacientes, en especial si son jóvenes, en el que está justificado ensayar nuevos tratamientos.

Nuevas tendencias.

En el tratamiento de los linfomas de buen pronóstico se están investigando nuevas modalidades terapéuticas: nuevos fármacos, AcMo, IFN, linfocinas y TMO. Entre los nuevos fármacos destacan la fludarabina y 2-clorodesoxiadenosina. Ambos son muy útiles en enfermos resistentes a otros tratamientos, y se están investigando como tratamientos de primera línea.

Los Anticuerpos Monoclonales no han mostrado una gran eficacia debido a una serie de limitaciones bien conocidas (falta de especificidad, heterogeneidad y modificaciones espontáneas de los antígenos tumorales, presencia de antígenos tumorales libres en el suero, internalización de los antígenos en la membrana celular). El empleo de anticuerpos antiidiotipo, aunque prometedor en un inicio, tampoco ha proporcionado resultados concluyentes. Los AcMo unidos a toxinas, citostáticos o sustancias radiactivas ofrecen perspectivas prometedoras. Por otra parte, a fin de disminuir la capacidad inmunógena de los anticuerpos se están ensayando anticuerpos híbridos (con la fracción Fc humana). El IFN-a ha sido ampliamente ensayado en los linfomas de buen pronóstico. En las recaídas los resultados son malos (10-20% de respuestas). Sin embargo, como tratamiento de primera línea consigue un 50% de respuestas con un 10-15% de RC, aunque por lo general de corta duración. Administrado de forma aislada, el IFN-a no ofrece ventajas respecto a los citostáticos. Sin embargo, algunos estudios sugieren que puede mejorar los resultados de la quimioterapia y prolongar la RC.

El empleo combinado de diversos modificadores de la respuesta biológica (p. ej., células LAK con IFN-a y éste con IL-2) es otro de los aspectos que está en estudio. Asimismo, se están investigando los factores de crecimiento hematopoyético (G-CSF, GM-CSF, IL-3), que permiten administrar tratamientos intensivos disminuyendo la toxicidad hematológica. La experiencia con TMO en este tipo de linfomas es limitada. Por razones obvias se han trasplantado fundamentalmente enfermos en recaída. Los tratamientos pretrasplante son muy variados y en algunos casos se intentan eliminar las células linfomatosas que la médula ósea no pueda albergar mediante AcMo, aunque no está claro si ello es realmente necesario. El estado general del enfermo, el grado de respuesta alcanzado antes del trasplante (volumen residual del tumor), la

quimioterapia recibida previamente y la sensibilidad del linfoma al tratamiento son los factores pronósticos más importantes. (13)

Linfomas de grado intermedio y alto. *Estadios I y II.*

Alrededor del 20-30% de los enfermos con estos tipos histológicos presentan formas localizadas de la enfermedad. El tratamiento de elección es la quimioterapia (p. ej., CHOP). Las ventajas de complementar el tratamiento con radioterapia localizada no se han podido demostrar. Sin embargo, es recomendable utilizar radioterapia de forma complementaria cuando se trata de estadio II o cuando en el momento del diagnóstico existían grandes masas adenopáticas (p. ej., tamaño superior a 10 cm). La persistencia de adenopatías después de la quimioterapia es otra indicación de la radioterapia complementaria. En los linfomas localizados del tubo digestivo la cirugía erradicativa es fundamental para poder alcanzar la curación, hasta el punto de que es el factor pronóstico más importante. Después de la cirugía debe efectuarse un tratamiento complementario basado en quimioterapia. Cuando no se haya podido hacer una resección total, la quimioterapia puede desencadenar perforaciones intestinales por necrosis del tejido tumoral.

Estadios III y IV.

Mediante el empleo de CHOP se consiguen un 40-60% de RC y una tasa de enfermos libres de enfermedad del 30-40%. Alrededor del 30% de los pacientes recaen, sobre todo en los primeros 2 años después de alcanzada la remisión. Las recaídas son excepcionales cuando el enfermo ha permanecido en remisión más de 5 años. El tratamiento de mantenimiento no prolonga la duración de las remisiones ni la supervivencia. Mediante el empleo de regímenes con múltiples citostáticos (ProMACE-MOPP, Pro-MACE-CytaBOM) o quimioterapias intensivas (MACOP-B) en series muy seleccionadas se han comunicado tasas de RC de 70-80% y supervivencias libres de enfermedad del 60-70%. Tales resultados, sin embargo, no se han confirmado en

estudios controlados. La eficacia del tratamiento depende de la forma de administración de la quimioterapia y de los factores pronósticos. En cuanto a la forma de administración, es imprescindible que la quimioterapia se dé a dosis plenas y con la periodicidad requerida. Los factores pronósticos también revisten gran importancia. Así, en pacientes con buen estado general, enfermedad poco extensa y cifra de LDH normal, las quimioterapias tipo CHOP proporcionan un 80% de RC y supervivencias libres de enfermedad del 60-75%. Por el contrario, en pacientes con mal estado general, alta masa tumoral y cifra de LDH elevada, la tasa de RC es inferior al 40% y sólo el 15-20% de los pacientes se convierten en largos supervivientes libres de enfermedad. Las complicaciones ligadas a las quimioterapias intensivas (mucositis, infecciones) no son desdeñables (mortalidad del 2-10%), por lo que dichas quimioterapias deben aplicarse en centros especializados y, de forma óptima, como parte de estudios controlados. (12)

Tratamiento de las resistencias y de las recaídas.

Los casos resistentes tienen muy mal pronóstico, ya que no suelen responder a ningún tratamiento. La esperanza de vida de estos enfermos es muy corta, por lo general inferior a 6 meses. En los pacientes en recaída, las quimioterapias de "rescate" como el MIME (metil-GAG, ifosfamida, metotrexato, etopósido) o DHAP (dexametasona, Ara-C a altas dosis, platino) proporcionan alrededor de un 30% de nuevas RC, pero incluso en las mejores series sólo el 10-20% de los enfermos alcanzan una RC continuada. Es decir, las posibilidades de curar a estos enfermos son muy remotas. Los factores pronósticos más importantes son el grado de respuesta alcanzado previamente y su duración. En estudios no controlados, el TMO ofrece resultados superiores a los logrados sólo con quimioterapia. Las RC son del 40-60%, y el 20-30% de los enfermos continúan vivos y libres de enfermedad. La mortalidad directamente ligada al trasplante es del 10% y depende fundamentalmente del estado general del paciente en el momento del trasplante. Los resultados no parecen diferir

considerablemente según el tipo de trasplante utilizado (allogénico, singénico, autógeno). Por ello, el tipo de trasplante más utilizado es el que se realiza empleando médula ósea o sangre periférica del propio enfermo. El número de pacientes con linfoma en recaída que pueden beneficiarse del trasplante es escaso, ya que sólo en los menores de 55-60 años, con muy buen estado general, linfoma que todavía responda al tratamiento (“recaída sensible”), y con una buena respuesta al tratamiento de “rescate”, los resultados justifican el procedimiento. En efecto, mientras que alrededor del 40% de los pacientes con estas características quedan libres de enfermedad de forma continuada, en el resto (sobre todo los que muestran “recaídas resistentes”) las posibilidades de curación son nulas o inferiores al 10% (véase Resultados del trasplante de médula ósea). (14)

Nuevas tendencias.

El estudio de los factores pronósticos ha permitido identificar un grupo de pacientes (p. ej., con masa tumoral alta, afectación de múltiples territorios extraganglionares, cifra de LDH elevada) en los que los resultados con la quimioterapia convencional son insatisfactorios. En tales enfermos se está investigando el TMO autógeno como parte del tratamiento inicial. Por otra parte, se están investigando diferentes regímenes pre-TMO para erradicar el linfoma y el papel de la radioterapia en éstos. Por último, los factores de crecimiento hematopoyético (IL-3, GM-CSF, G-CSF), que permiten administrar con mayor seguridad altas dosis de quimioterapia, se están ensayando como tratamiento adyuvante de poliquimioterapias intensivas seguidas o no de TMO autógeno.

TERAPIAS UTILIZADAS CON FINES PALIATIVOS.

Se ha utilizado la radioterapia, como única modalidad terapéutica, en pacientes con linfoma folicular o difuso, proporcionando adecuada paliación y supervivencia

obteniéndose una respuesta del 77% e índices de supervivencia a los 5 y 10 años de 25% y 17% respectivamente.(15)

La radioterapia tiene además posibles efectos inmunomodulares, sobre todo en las células CD4+ y estas pueden utilizarse como predictores de respuesta a esta modalidad de tratamiento.(16)

En lo referente a tratamiento farmacológico se han experimentado diferentes esquemas, algunos con medicamentos no considerados rutinarios dentro de las neoplasias hematológicas esperando quizás por el diferente mecanismo de acción buscar una respuesta adecuada tal es el caso de la utilización de gencitabina como monoterapia en pacientes refractarios a tratamientos de primera línea, sin embargo los resultados han resultado desalentadores, dado que no ofrece respuesta completa, y la media de duración de las respuestas parciales apenas alcanzan los 6 meses en promedio, además de la toxicidad agregada. (17)

En pacientes que recaen después de ser tratados con quimioterapia y radioterapia, se han utilizado combinaciones de fármacos en búsqueda de mejorar la sintomatología y la supervivencia, existe un estudio donde se analiza la respuesta con la combinación de mitoxantrona, ciclofosfamida, etopósido, alternando semanalmente con bleomicina y vincristina y prednisolona oral de manera semanal hasta 12 ciclos con una media de 8 ciclos, esquema denominado (PMitCEBO) obteniéndose índices de respuesta del 75% y una media de respuesta de 12 meses. (18)

La utilización del esquema VEDex (vincristina, epirrubicina y dexametasona), arroja un índice de respuesta del 66.6% con una media de supervivencia de 6 meses. Se recomienda su uso en pacientes ancianos con pobre estado general, los efectos

secundarios son bien tolerados, y en este estudio no se encontró que la mortalidad estuviera asociada a tratamiento. (19)

El tratamiento con monoterapia también se ha valorado, existe un estudio donde se valora la utilidad de la trofosfamida peroral (Ixoten) en pacientes tratados previamente con regímenes intensivos, la dosis de la trofosfamida fue de 50mg tres veces al día, los resultados obtenidos fueron: índice de respuesta fue de 53% y la media de duración de la respuesta de 7 meses. (20)

Medicamentos inmunomoduladores y con propiedades antiangiogénicas como la talidomida también se han utilizado. En un estudio se analiza la respuesta en pacientes que progresaron a pesar de ser tratados con quimioterapia y consolidados con trasplante de médula ósea, se les da tratamiento con un esquema que combina talidomida con vinblastina, las dosis utilizadas fueron talidomida 200 mg diarios y vinblastina 6 mg IV semanalmente por 6 y 8 ciclos, obteniéndose un índice de respuesta de 36% con una media de duración de 9 meses. (21)

El nuevo análogo de la talidomida, la lenalidomida ofrece resultados alentadores, como monoterapia, se utilizó en un estudio fase II, para valorar eficacia y seguridad, en 49 pacientes, obteniéndose una respuesta objetiva de 35%, y dentro de estas, se incluyen la respuesta completa en 12% de los pacientes, la media de duración de la respuesta fue de 6.2 meses; los eventos adversos fueron neutropenia (24.5%) y leucopenia (14.3%). (22)

En los linfomas cutáneos la radioterapia con electrones como modalidad terapéutica paliativa juega un papel muy importante, dado que es bien tolerable, se obtienen respuestas completas hasta en el 50% de los casos, con una media de supervivencia de 12 meses. (23)

Es indudable el papel que tiene la radioterapia en el terreno paliativo en los linfomas indolentes, dado que se pueden utilizar a bajas dosis en zonas con tumoraciones grandes, y con mínimos efectos secundarios, ofreciendo hasta 55% de respuesta completa con una media de duración de 22 meses. (24)

El papel del trasplante de células madre precedido por la aplicación de dosis altas de quimioterapia en pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea, quedo demostrado en el estudio PARMA, donde los pacientes tratados con trasplante de células madre tienen índices de supervivencia mayores a los controles.(25)

La utilización de anticuerpos monoclonales como el rituximab ofrece muy baja tasa de respuesta cuando se utiliza como monoterapia, aproximadamente del 30-50% en los pacientes tratados y con corta duración. (26)

Los anticuerpos radiosensibilizadores como el ^{90}Y -ibritumomab tiuxetan y ^{131}I -tositumomab son medicamentos que ya han sido aprobados para pacientes con linfoma de bajo grado, difuso de células grandes y folicular, refractarios a tratamiento de primera y segunda línea o resistentes a rituximab, con dichos tratamiento se han logrado tasas de respuesta de 60-80%. (27) Estas nuevas terapias también abarcan a la enfermedad de Hodgkin, donde se ha utilizado un anticuerpo anti-CD30, unido a Iodino 131, los resultados obtenidos fueron efectivos pero la toxicidad asociada fue severa. (28)

Se considera tratamiento paliativo, al que se ofrece descartando todo fin curativo y solo se aspira al tratamiento sintomático. Dentro de los aspectos a considerar al valorar la utilización de medicamentos paliativos de primera línea son: (29)

- a. Factores propios del tumor.
- b. Factores propios del tratamiento o medicamento.
- c. Factores del enfermo.

Y en los de segunda línea y sucesivas son: los mismos que los mencionados anteriormente mas:

- a. Número de líneas de tratamiento previas.
- b. Respuesta al tratamiento previo.
- c. Intervalo libre de tratamiento.
- d. Duración de la respuesta
- e. Supervivencia libre de enfermedad.

Después que se han definido los criterios para seleccionar el tratamiento paliativo adecuado, se debe ahora, valorar la respuesta mediante los siguientes criterios: tipo de respuesta, duración de la respuesta, tiempo hasta la progresión, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia sin incidencia, supervivencia libre de síntomas, supervivencia global. Supervivencia específica por una causa, calidad de vida y relación coste-beneficio.

Los linfomas son tumores altamente curables aun con tratamiento de segunda línea y no solo ofrecen mejoría en cuanto a la sintomatología, sin embargo, considerando el primer punto al momento de elegir el tratamiento en el caso de los linfomas indolentes estos se consideran incurables, tanto con tratamiento de primera como de segunda línea, lo que ha motivado a considerar una conducta expectante de “mirar y observar”.

(30)

Como se puede concluir con lo descrito anteriormente la mayoría de los protocolos están encaminados a tratamientos curativos, existen pocos estudios diseñados para tratamiento paliativo lo que deja a consideración del médico tratante, la decisión del esquema a utilizar.

JUSTIFICACIÓN.

La utilización de medicamentos antineoplásicos orales con fines paliativos, es una necesidad cuando la enfermedad progresa o existe recaída y el paciente no es candidato a tratamiento con fines curativos, el conocimiento acerca de los fármacos utilizados puede en un futuro, diseñar esquemas con mejores resultados paliativos y menores efectos secundarios.

OBJETIVOS.

Objetivo general.

Determinar los medicamentos antineoplásicos utilizados con fines paliativos.

Objetivos secundarios.

Determinar los tipos de linfoma no Hodgkin que requieren de manejo paliativo.

Determinar el periodo de respuesta.

MATERIAL Y METODOS.

Es un estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional y de serie de caso. Los criterios de inclusión fueron pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin, en control en la Clínica de linfomas, con expedientes clínicos completos y que hayan iniciado tratamiento durante el año 2006. Los criterios de exclusión fueron que el paciente tuviera un diagnóstico diferente a linfoma no Hodgkin, con expediente incompleto, en control fuera del instituto, o que se hayan sido diagnosticado posterior a enero de 2007.

Se revisaron pacientes con diagnóstico histopatológico de Linfoma No Hodgkin, que se encuentren o hayan iniciado tratamiento paliativo durante el año 2006. Se distribuyeron por edad, sexo, variedad histopatológica, se revisó el tiempo de supervivencia a partir del inicio de tratamiento paliativo durante el año 2006 o previo a este, hasta la última consulta, sea por defunción o por consulta subsecuente hasta agosto de 2008.

Se utilizaron medidas de tendencia central para el análisis de los resultados.

RESULTADOS.

Se detectaron 29 pacientes que cumplen los criterios de inclusión, sin embargo se incluyeron 3 paciente con micosis fungoide. De acuerdo a sexo 11 correspondieron a sexo masculino y 18 al sexo femenino, el estadio clínico predominante fue el IV sin embargo en 7 pacientes no se realizó la estadificación por lo que no se comenta en las notas de los expedientes. Por otro lado ninguno de los expedientes fue clasificado con el índice pronóstico internacional (IPI)

El linfoma no Hodgkin fue la estirpe histológica más frecuente seguida de la folicular, el tratamiento otorgado de primera línea con fines curativos correspondió al CHOP el cual se aplico como única modalidad en 15 pacientes y en 8 combinada con radioterapia, solamente en un paciente se ofreció tratamiento paliativo oral desde el diagnóstico.

La radioterapia se ofreció como tratamiento inicial previo a quimioterapia en un solo paciente que padecía micosis fungoide.

No se describe en las notas de evolución efectos secundarios que ameritaran la suspensión de algunos de los esquemas administrados, a excepción de 2 pacientes, uno por intolerancia a la vía oral secundaria a ulcera gástrica (quien finalmente falleció por sangrado de tubo digestivo alto) y uno más por toxicidad hematológica quién aún continua viva.

Durante el periodo posterior a inicio de tratamiento paliativo, la mayoría de los pacientes han sido tratado con 2 o más esquemas de tratamiento, esto en 9 pacientes, sin embargo en 8 pacientes solo se administrao un esquema de tratamiento.

Los esquemas de tratamiento mas utilizados como tratamiento inicial paliativo fueron, la combinación de ciclofosfamida, etopósido y prednisona (CEP) solo o combinado con radioterapia, seguido de la combinación de ciclofosfamida, metotrexate y prednisona, estando en tercer lugar la combinación clorambucil con prednisona.

El promedio de supervivencia global incluyendo pacientes vivos con los que fallecieron es de 22.6 mes.

DISCUSIÓN.

No existen reportes en cuanto a tratamiento paliativo, la mayoría de los artículos van encaminados a utilizar poliquimioterapia tanto como tratamiento inicial como al presentarse la recaída con la finalidad de erradicar la enfermedad, en los textos, se menciona que se puede utilizar monoterapia por vía oral o poliquimioterapia, sin embargo no se ofrece mayor información. (31)

De cualquier manera se recomienda la utilización de poliquimioterapia con o sin el uso de medicamentos en fase experimental, en los pacientes con recaída. (32)

La utilización de radioterapia como modalidad terapéutica única con fin paliativo es ampliamente utilizado y recomendado a nivel mundial, (27) ahora con la combinación de radioinmunoterapia (esto aun no al alcance de nuestra población). A pesar de estos reportes, la radioterapia fue utilizada como consolidación tanto en los tratamientos de primera línea como coadyuvante con la quimioterapia paliativa oral.

En nuestra institución el esquema que más utiliza como tratamiento de primera línea es el de ciclofosfamida, etopósido y prednisona, esta combinación no se encuentra referida en la bibliografía internacional ni en los textos médicos de la especialidad aunque se recomienda la mayoría de los medicamentos utilizados en nuestra institución en forma de monoterapia,(30) quizás las diferentes vías de acción de los medicamentos utilizados en la poliquimioterapia, se asocie a mejor control de la enfermedad. Sin embargo los medicamentos mencionados, forman parte de otros esquemas de manera individual. (34)

Los esquemas utilizados en la institución fueron bien tolerados, con baja incidencia de efectos secundarios aunque, no existe mucha información, esto se deduce, por los tiempos prolongados en los cuales son administrados, y generalmente se suspenden cuando existe progresión o poca respuesta de la enfermedad hacia el tratamiento instaurado que es algo que generalmente se espera en pacientes con recaída. (35)

No se hizo el análisis con cada esquema de medicamentos, dado que muchos medicamentos se reutilizaban 2 o más veces durante el periodo de tratamiento, y se combinaban entre ellos, tal fue el caso de la ciclofosfamida, metotrexate y prednisona, quienes formaron parte de diferentes esquemas.

Solo un paciente tiene como tratamiento paliativo rituximab y hasta el momento se mantiene con buen control de la enfermedad, sin embargo el tiempo de seguimiento es corto y además es solo un paciente para poder emitir un comentario favorable acerca de este manejo, como lo es cuando se combina con otros medicamentos.

CONCLUSIONES.

El Tratamiento paliativo, con los medicamentos utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología, dan buen control de la enfermedad con mínimos efectos secundarios, aunque difícil de valorar la supervivencia, los periodos largos de administración de los medicamentos van asociados a tiempo prolongado de control de síntomas y aumento en el tiempo de progresión.

Debe sin embargo en un futuro, diseñarse de acuerdo a estadio clínico, condición clínica del paciente, estirpe histológica, cual puede ser la combinación más adecuada para el control en los pacientes con progresión a persistencia de la enfermedad.

Distribucion por sexo.

■ Hombres ■ Mujeres

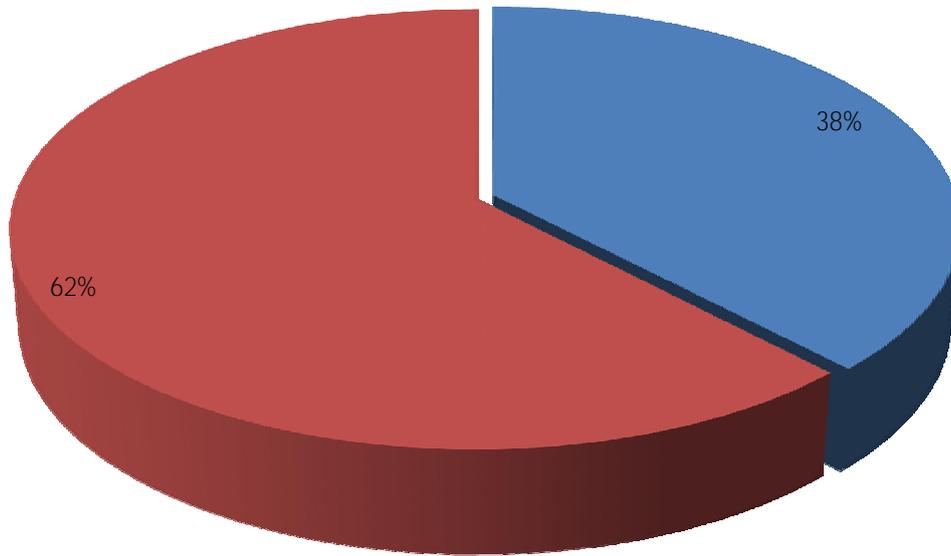


Fig. 1 En este grafica se observa la distribución por sexo de los pacientes analizados, predomina el sexo femenino en una proporción de 2:1.

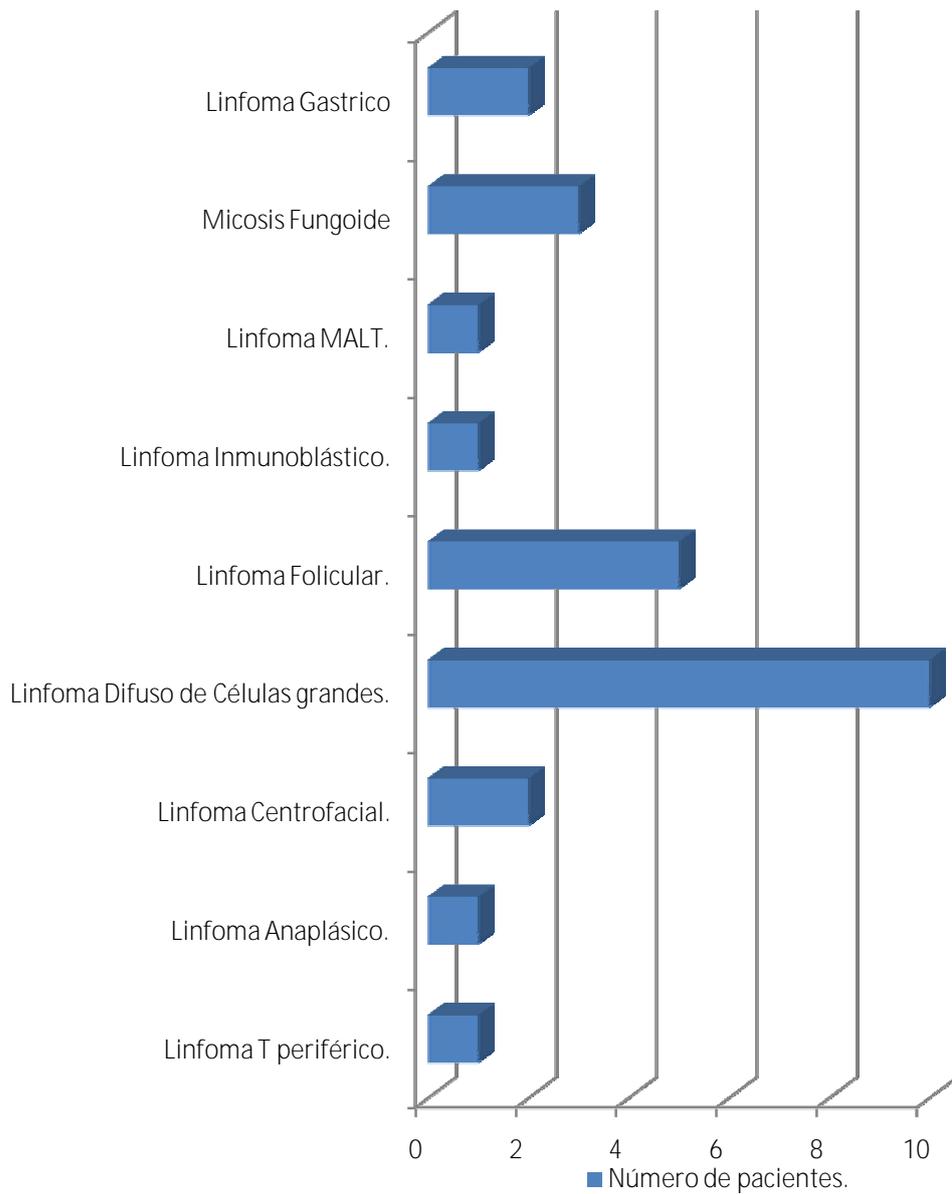


Fig. 2. Distribución de acuerdo a estirpe histológica, siendo el difuso de células grandes el grupo predominante seguido el folicular.

ESTADIOS CLINICOS.

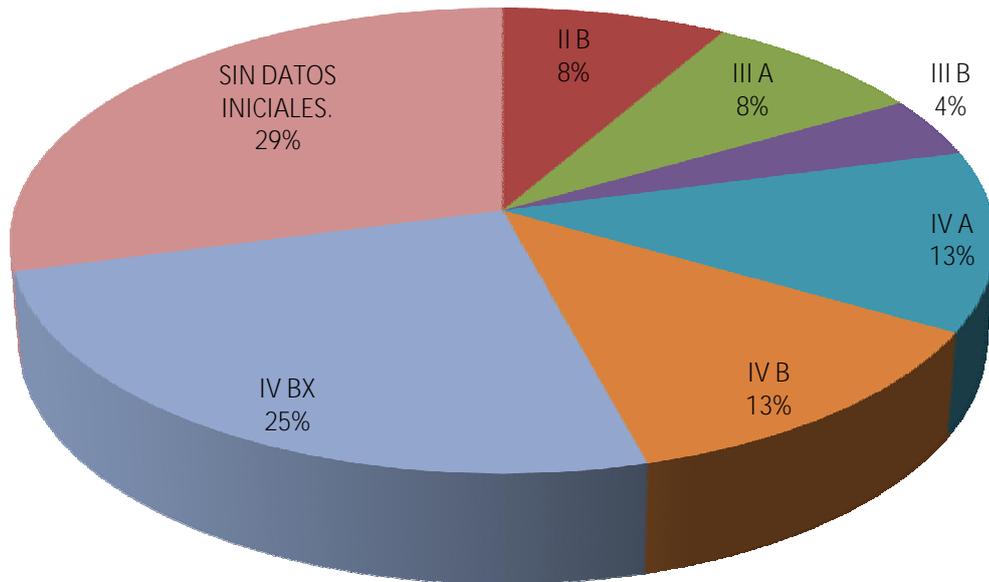


Fig. 3 Estadio Clínicos al momento del diagnóstico, en un gran porcentaje no se realizó la estadificación correspondiente.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO PALIATIVO INICIALES.

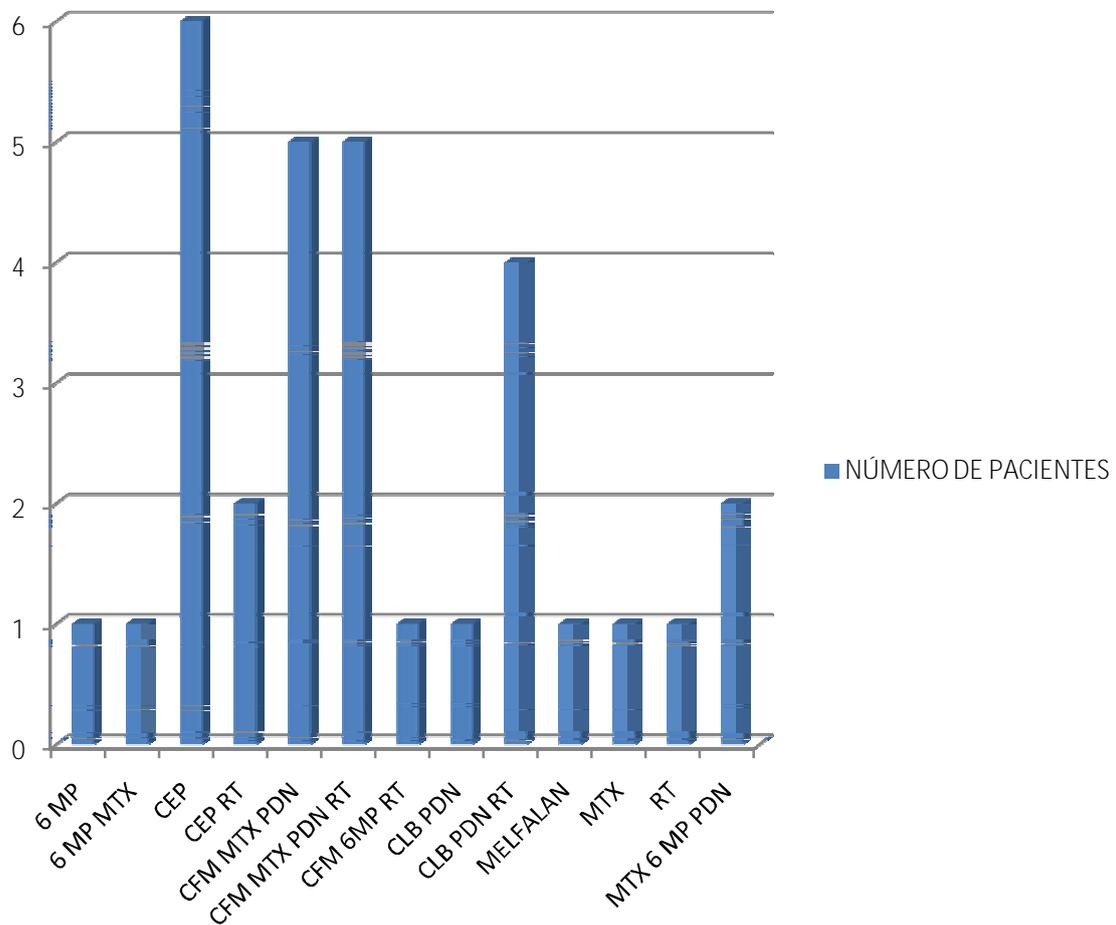


Fig. 4. El principal esquema utilizado como tratamiento inicial con fines paliativos fue el CEP.

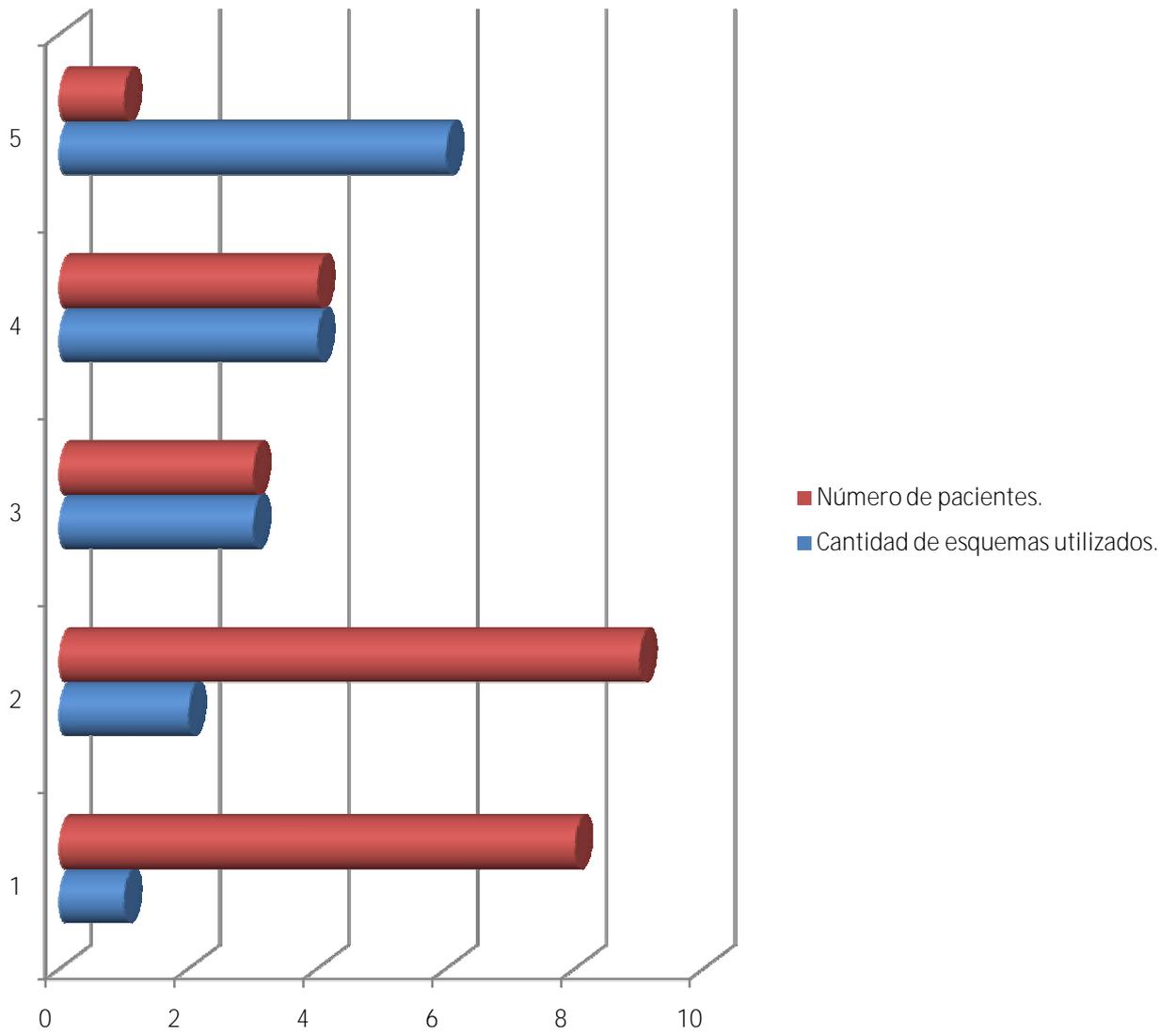


Fig. 5. La gran mayoría de los pacientes recibieron 2 esquemas diferentes de tratamiento para el control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA:

1. Sans-Sabrafen J. Hematología Clínica. 5ta. Ed. Elsevier. 2006.
2. Cancer Statistics 2004. CA Cancer J Clin 54:8, 2004.
3. Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al: The rise in incidence of lymphoma in Europe 1985–1992. Eur J Cancer 35:627, 1999.
4. Jaffe ES et al. Pathology and Genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO Classification of Tumours. Lyon: JARC Pres, 2001.
5. The International No Hodgkin´s Lymphoma Prognostic Factor Project. A predictive Model for aggressive non-Hodgkin´s lymphoma. N Engl J Med 1993, 329: 987-94.
6. Perry, M. Chemotherapy Source Book, The , 4th Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins.
7. DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Title: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition Lippincott Williams & Wilkins. 2008
8. Burkett D. Cancer 1967; 20; 756-759.
9. Bremnes RM, Andersen K, Wist EA. Cancer patients, doctors and nurses vary in their willingness to undertake cancer chemotherapy. Eur J Cancer 1995; 31A: 1955-1959.
10. Armitage JO. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;328: 1023-1030.
11. Monserrat E. et al. B-cell low grade lymphomas. Hematology trends. Schattauer. Stuttgart-Nueva York, 1993.

12. Fisher RI et al. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.002-1.006.
13. Ansell SM et al. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(8):1087-1097.
14. Coiffier B. *Curr Opin Hematol* 12:259—265.
15. Ocana A, Hortobagyi GN, Esteva FJ. Concomitant versus sequential chemotherapy in the treatment of early stage and metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2006;6:495-504.
16. [Vose JM](#). Chemotherapeutic palliative approaches in the treatment of lymphoma. [Semin Oncol](#). 1995; 22(2 Suppl 3):53-7.
17. Fossa A et al. Gemcitabine as a Single Agent in the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 17:3786-3792
18. [Akoum R](#) et al. Salvage abdominal irradiation for refractory non-Hodgkin's lymphoma. [J Cancer Res Ther.](#) 2007;3(3):143-9
19. [Safwat A](#) et al. The potential palliative role and possible immune modulatory effects of low-dose total body irradiation in relapsed or chemo-resistant non-Hodgkin's lymphoma. [Radiother Oncol.](#) 2003 (1):33-6
20. [Hoskin PJ](#). Weekly chemotherapy using PMitCEBO in the palliation of recurrent non-Hodgkin's lymphoma. [Acta Oncol.](#) 1997;36(6):573-6
21. [El Helw LM](#) et al. VEDex (vincristine, epirubicin dexamethasone): an effective and well tolerated palliative chemotherapy regimen for non-Hodgkin's lymphoma. [Int J Oncol.](#) 2000;16(4):777-82.
22. Wiernik et al. Lenalidomide Monotherapy in Relapsed or Refractory Aggressive NHL. *J Clin Oncol.* 2008. 26; (25):1-6.
23. [Salminen E](#) et al. Palliative chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. [Oncology.](#) 1997 Mar-Apr;54(2):108-11

24. [Kuruvilla J](#) et al. A phase II study of thalidomide and vinblastine for palliative patients with Hodgkin's lymphoma. [Hematology](#). 2006 Feb; 11(1):25-9.
25. [Funk A](#) et al. Palliative total skin electron beam therapy (TSEBT) for advanced cutaneous T-cell lymphoma. [Eur J Dermatol](#). 2008 May-Jun; 18(3):308-12.
26. Johannsson J *et al.* Phase II study of palliative low-dose local radiotherapy in disseminated indolent non-hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 54; (5):1466–1470, 2002.
27. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [See Comments]. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-1545.
28. Schnell et al. Treatment of Refractory Hodgkin's Lymphoma Patients With an Iodine-131–Labeled Murine Anti-CD30 Monoclonal Antibody. *J Clin Oncol* 23:4669-4678.
29. McLaughlin P et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16:2825-2833.
30. Perry. *Chemotherapy of Hematologic Malignancies*. Chemotherapy Source Book, The, 4th Edition. 2008.
31. Lichtman M et al. *Williams Hematology*. The McGraw-Hill Companies. 7th Edition 2007.
32. Emmanouilides C. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Semin Oncol* 2003; 30:531-544.
33. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in

patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104:3064-3071.

34. Buzdar AU, Asmar L, Hortobagyi GN. Impact of patient characteristics on treatment outcome: anthracycline resistance. *Eur J Cancer* 1997; 33 (Suppl 7): S3-S6.

35. Vose JM. Chemotherapeutic palliative approaches in the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 1995; 22 (Suppl 3): S53-S57.