

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
I.S.S.S.T.E.

**ESTUDIO PROSPECTIVO ABIERTO, NO ALEATORIZADO FASE II CON
RITUXIMAB A DOSIS ALTAS PARA VALORAR LA TOLERANCIA EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LINFOMA NO HODGKIN CD 20+**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:
ONCOLOGIA MÉDICA**

PRESENTA:

DRA PERLA PÉREZ PÉREZ



MÉXICO D. F.

AGOSTO 2009.

FOLIO: 120/2009



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR. MAURICIO DI SILLVIO LÓPEZ
SUB-DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA AURA ARGENTINA ERAZO VALLE
PROFESORA TITULAR DEL CURSO ONCOLOGIA MÉDICA

DR FERNANDO ALDACO SARVIDE
ASESOR DE TESIS

DRA PERLA PÉREZ PÉREZ
MÉDICO AUTOR DE TESIS

INDICE

Resumen.....	1
Planteamiento del problema.....	4
Antecedentes.....	5
Objetivo general.....	7
Objetivo específico.....	7
Hipótesis.....	7
Justificación.....	8
Material y métodos.....	9
Criterios de inclusión.....	9
Criterios de exclusión.....	9
Criterios de eliminación.....	10
Definición de variables.....	10
Resultados.....	14
Discusión.....	17
Conclusión.....	18
Anexo.....	19
Bibliografía.....	22

RESUMEN

Resultados de estudios clínicos promueven el uso de Rituximab combinado con quimioterapia para tratamiento de Linfoma no Hodgkin; en linfomas indolentes como terapia de mantenimiento administrándose a dosis de 375 mg/m² obteniéndose incremento de sobrevida global, tasas de respuesta y sobrevida libre de enfermedad; sin embargo, no hay antecedentes sobre el incremento de dosis a más de 500 mg/m² para determinar si a mayor dosis se obtiene mayor índice de respuestas mejoría de sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global; de igual forma estudios que valoren tolerancia y toxicidad para estas dosis; es por esto que se decide realizar este estudio con incremento de dosis de hasta 1000 mg/m² de Rituximab monodroga en pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20+, en primera y segunda línea de quimioterapia, con administración de forma semanal, un total de cinco dosis.

MATERIAL Y METODOS

De Diciembre 2008 a Julio 2009 se incluyeron pacientes derechohabientes del ISSSTE del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin, mayores de 18 años, ECOG 0-3, etapa clínica I-IV o recurrente. El tratamiento consistió en administrar Rituximab en semana 1 a 500 mg/m²; si hubo buena tolerancia a primer ciclo en la segunda semana se incremento a 750 mg/m²; en la semana 3 a dosis 1000 mg/m², si se tolera se administraran 2 ciclos más a completar 5 dosis. Posteriormente iniciaron quimioterapia más Rituximab, eligiendo esquema de acuerdo a las características de los pacientes.

RESULTADOS:

Se diagnosticaron un total de 9 casos de Linfoma no Hodgkin CD 20+, 5 pacientes sin haber recibido quimioterapia previa y 4 con al menos una línea de quimioterapia, 55% con grado intermedio de acuerdo a la Working Formulation; los primeros 7 pacientes recibieron tratamiento como se describió previamente; ante el antecedente de buena tolerancia a partir del 8 paciente se inicio desde el primer ciclo a dosis de 1000 mg/m².

El tratamiento fue bien tolerado, se presentaron reacciones alérgicas asociadas a la infusión de Rituximab en el 22%, transaminasemia transitoria grado 1 en 22%, neutropenia G3 en 11% y trombocitopenia grado 1 en 11%. Las respuestas globales fueron del 44%, 7 correspondieron a respuestas parciales, no hubo respuestas completas, un caso con progresión y otro no evaluable.

CONCLUSIONES:

El administrar Rituximab a 1000 mg/m² en pacientes con diagnostico de Linfoma no Hodgkin CD 20+ es seguro y bien tolerado con mínima toxicidad.

ABSTRACT

BACKGROUND

Clinical trial results promote to use Rituximab in combination with chemotherapy for non-Hodgkin Lymphoma's treatment and in indolent lymphomas maintenance therapy. Given it at dose 375 mg/m² to achieve longer overall survival, response rates and disease free survival, it is not reported a dose escalation trial from more than 500 mg/m² of Rituximab to determinate if a greater dose we gain better response rates, overall survival or disease free survival and to evaluate tolerance and toxicity for that dose. We made an dose escalation evaluation at 1000 mg/m² in patients with non-Hodgkin Lymphoma CD 20+ in patients relapsed or new diagnostic, given it weekly five doses.

METHODOS

From December 2008 to July 2009, we include patients relapsed or new diagnostic non-Hodgkin Lymphoma from ISSSTE Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Patients were at least 18 years old, ECOG 0-3, stage I-IV. The treatment was Rituximab 500 mg/m² in week 1, 750 mg/m² week 2 if they have good tolerance we escalated dose to 1000 mg/m² three doses weekly subsequently chemotherapy with Rituximab.

RESULTS

There were 9 non-Hodgkin lymphomas CD 20+ patients, four relapsed and five with new diagnostic, 55% with intermediate grade from Working Formulation. First 7 patients receive dose escalation gradual they have good tolerance, so that follow patients receive Rituximab 1000 mg/m² since first week five doses.

The patients had adequate tolerance, there was allergic reactions grade 1 related to infusion Rituximab in 22%, transaminasemia transient grade 1 in 22%, neutropenia grade 3 in 11% and thrombocytopenia grade 1 in 11%. Overall response 44%, seven partial response, none complete response, one case progression disease and another no evaluable.

CONCLUSIONS

Rituximab at 1000 mg/m² in non-Hodgkin lymphomas CD 20+ patients is safe well tolerated with minimum toxicity.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20+ el administrar Rituximab a dosis de 372 mg/m² ha demostrado incremento en tasas de respuesta, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad, la máxima dosis estudiada es de 500 mg/m²; por lo que se realiza este estudio para evaluar tolerancia y toxicidad al incremento de dosis habitual de Rituximab de forma progresiva hasta 1000 mg/m² en pacientes en primera y segunda línea de tratamiento.

ANTECEDENTES

El Linfoma no Hodgkin para el año 2003 conto con 5818 registros; las entidades federativas con mayor frecuencia fueron el Distrito Federal (55% casos) seguido de Nuevo León (5.3%) estos datos procedentes del Registro Histológico Nacional de Neoplasias Malignas del 2003. La incidencia ha incrementado al doble en países occidentales incluyendo México. (1)

El tratamiento de elección es con quimioterapia obteniéndose altas tasas de respuesta y curación(8,9,10, 11); existen otras opciones de tratamiento como son: radioterapia, anticuerpos monoclonales como el Rituximab, siendo este último un pilar en el tratamiento de estos pacientes brindando mayor tasa de respuesta e incremento en sobrevida global con muy buena tolerancia y mínima toxicidad.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con una región humana constante y regiones humanas murinas variables, que se dirige específicamente al antígeno CD20 en los linfocitos B; el CD 20 es un objetivo para la terapia de anticuerpos monoclonales ya que esta expresado en más del 90% de los Linfomas no Hodgkin de células B; pero no en las células madre o tejidos normales diferentes a las células B; esto permite una erradicación efectiva de células CD 20+ evitando una toxicidad excesiva.

Contienen una región murina variable que es específica del antígeno CD 20, mientras que la región humana constante permite el uso efectivo de mecanismos in vivo de lisis mediadas por complemento y por célula, debido a que la mayor parte de la molécula es de origen humano tiene un bajo potencial de inmunogenicidad.

El mecanismo de acción de rituximab es citotoxicidad mediada por complemento y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; induce apoptosis a través de bloqueo de la señal normal de CD20, bloqueando la transmisión de G/S, también bloquea la diferenciación e incrementa la fosforilación de proteínas celulares. (2,3)

Datos preclínicos sobre toxicidad:

La administración de dosis altas de Rituximab a monos cynomolgous no causo eventos adversos severos; dosis superiores a 20 mg/mg administradas semanalmente por 8 semanas no llevaron a toxicidad o resultados anormales histopatológicos; mostraron una depleción severa de células B en sangre periférica, ganglios linfáticos, médula ósea y bazo. Tres semanas posterior a la administración de Rituximab por cuatro dosis, se observo una disminución del 75% de las células B en la médula ósea. La recuperación de células B en la médula ósea se observo posterior a 60 días de la administración de la última dosis del anticuerpo. (10)

Toxicidad y farmacología:

En estudios fase I se investigo la escalacion de dosis de Rituximab como monoterapia en pacientes con LNH indolente con recaída; dicho medicamento se administro de forma intravenosa a dosis de 10, 50, 100, 250 o 500 mg/m² en grupos de al menos 3 pacientes por nivel de dosis. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento se relacionaron con el nivel dosis y células CD20+ en sangre periférica; siendo los más frecuentes: fiebre 5, eritema 4, náusea 2, escalofríos 2, hipotensión ortostática 1, broncoespasmo 1, después de tres meses del tratamiento no se observaron efectos adversos. No se encontró alteraciones de niveles séricos de factores del complemento, niveles de inmunoglobulinas, plaquetas, neutrofilos y células T. Posterior a la administración de rituximab, las células B disminuyeron rápidamente entre 24 y 72 hrs posteriores, esta permaneció por 2 a 3 meses posterior a conclusión de tratamiento.

En un estudios Fase I/II de 20 pacientes con linfoma B con recaída, la administración de Rituximab durante 4 semanas, con dosis de 125, 250 y 375 mg/m², no se observo una toxicidad dependiente de la dosis. El análisis farmacológico revelo una vida media de Rituximab de 1.9 días posterior a la primera infusión y de 7.8 días posterior a la cuarta. Las células B de la sangre periférica desaparecieron rápidamente, sin alteraciones en niveles de inmunoglobulinas. De los 18 pacientes evaluables 7 respondieron, 3 respuesta parcial; los eventos adversos se observaron principalmente a la primera infusión siendo estos fiebre, escalofríos, náusea, emesis y eritema. No se presentaron eventos adversos que comprometieran la vida del paciente.

De acuerdo a estos estudios la dosis biológicamente activa y bien tolerada del anticuerpo es de 375 mg/m² administrada semanalmente, siendo la elegida para estudios subsecuentes. (4,5)

En Leucemia linfocítica crónica se han realizado estudios utilizando Rituximab a dosis hasta de 2250 mg/m² observándose buena tolerancia; en pacientes con Linfoma no Hodgkin se han realizado estudios con dosis mayores, sin embargo, la dosis máxima utilizada es de 500 mg/m². (6)

OBJETIVO GENERAL

Evaluar tolerancia de Rituximab dosis altas de forma semanal en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Objetivo primario:

1.1 Determinar tolerancia al incrementar la dosis de Rituximab semanal con dosis de 500, 750 Y 1000 mg/m² en pacientes con Linfoma no Hodgkin en primera y segunda línea de tratamiento.

Objetivo secundario:

2.1 Evaluar de tasas de respuestas

HIPOTESIS

La administración de Rituximab semanal a dosis altas es factible y seguro en pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin.

JUSTIFICACION

Los resultados de estudios clínicos promueven el uso de Rituximab combinado con quimioterapia para el tratamiento de Linfoma no Hodgkin y de acuerdo al grado histológico como terapia de mantenimiento, administrándose a dosis de 375 mg/m^2 obteniéndose con la adición de este fármaco incremento de supervivencia global; existen estudios clínicos que demuestran la seguridad y factibilidad de Rituximab a dosis altas en leucemias con dosis de hasta 2250 mg/m^2 con buena tolerancia, sin embargo, no hay antecedente en estudios clínicos en pacientes con Linfoma no Hodgkin sobre el incremento de dosis de Rituximab a más de 500 mg/m^2 para determinar si a mayor dosis se obtiene mayor índice de respuestas, de igual forma valoración de tolerancia y toxicidad para estas dosis; es por esto que se decide realizar este estudio con dosis de hasta 1000 mg/m^2 de Rituximab monodroga en pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20+, en primera y segunda línea de quimioterapia, con administración de forma semanal por un total de cinco dosis.

MATERIAL Y METODOS

Del periodo de Diciembre 2008 a Julio 2009 se reclutaron a todos los pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin CD 20+ de primera vez o con recaída documentada enviados al servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes mayores de 18 años.
- ECOG 0-3 (Anexo 1)
- Laboratorios leucocitos menores a 10,000, neutrofilos no menor a 1500, hemoglobina 10 y plaquetas no menor a 100,000., bilirrubinas no mayor a 2 veces valor referencia, acido úrico y calcio en valores normales
- En caso de infiltración a medula plaquetas no menores a 75000, neutrofilos no menores de 1000.
- Etapa clínica I-IV o recurrente. (Anexo 1)
- Consentimiento informado (Anexo 2)
- Método de planificación familiar aceptado por el investigador.
- Acceso vascular
- Capacidad para entender indicaciones medicas.
- No quimioterapia 30 días previos a ingreso protocolo.
- Expectativa de vida de 2 meses.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Infiltración a sistema nerviosos central
- Hipertensión arterial sistémica o Diabetes Mellitus sin tratamiento o descontrol
- Proceso infeccioso activo
- Antecedente de reacción alérgica a Rituximab o terapias biológicas

- Progresión durante el tratamiento a esquema de quimioterapia de primera línea con Rituximab.
- Segundas neoplasias
- Contraindicación al uso esteroides
- Antecedente anafilaxia

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Deseo de abandonar el estudio
- Retraso en más de 10 días en un ciclo o 7 días en más de 2 ciclos
- Reacción alérgica grado 3-4 de acuerdo a los criterios NCI
- Evento adverso serio o toxicidad grado 3-4 en 2 ó más ocasiones (anexo 3)
- Progresión de la enfermedad

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo abierto, no aleatorizado.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDAD DE MEDIDA

Nombre: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, y comprenderá el nombre del paciente que se incorpore al estudio.

Edad: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en años, definida como número de años cumplidos. Número de paciente: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en números enteros a partir del 1 al 20 y se asignará un número de acuerdo al orden en que se incorporen al estudio.

Teléfono: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, y comprenderá el número telefónico de la paciente con código de larga distancia entre paréntesis en caso de residir fuera del Distrito Federal.

Fecha de nacimiento: Variable cualitativa nominal

Peso: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en kilogramos y hasta 2 decimales, y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Talla: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros y hasta 2 decimales, y corresponderá al peso de la paciente al momento de ser integrada al estudio.

Superficie Corporal: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros cuadrados y hasta 2 decimales, y corresponderá a la superficie corporal de la paciente calculada mediante la fórmula de Dubois [Superficie Corporal = $(0.007184 * \text{talla})^0.725 * (\text{peso})^0.425$] al momento de ser integrada al estudio.

Fecha de ingreso al proyecto: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de ingreso al proyecto de la paciente.

Fecha de diagnóstico: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de diagnóstico de la paciente.

Estadio clínico: Variable cualitativa, ordinal, con unidad de medición en estadios clínicos en estadios clínicos I a IV + A/B de acuerdo a la clasificación de Ann Arbor.

Antecedentes de importancia: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos antecedentes personales no patológicos y personales patológicos que sean considerados importantes en las pacientes por su padecimiento actual y el tratamiento a recibir.

Medicamentos actuales: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos medicamentos que por prescripción o sin ella ingiere la paciente de manera regular.

Fecha de laboratorios: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los laboratorios más recientes durante la valoración correspondiente.

Hemoglobina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Leucocitos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Neutrófilos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Plaquetas: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Calcio: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Ácido úrico: variable cuantitativa continua, definida en miligramos por decilitro se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

ALT: Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes. AST: Variable cuantitativa, continua, definida en unidades internacionales por litro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Total (BT): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Bilirrubina Indirecta (BI): Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Creatinina sérica: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Glucosa: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro, se establecerá la cifra reportada en los estudios de laboratorio más recientes.

Otros laboratorios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Estudios de gabinete: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de gabinete que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de estudio de gabinete: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de los estudios de gabinete más recientes durante la valoración correspondiente.

Hallazgos (medición): Variable cuantitativa, continua, definida en milímetros, se establecerá el diámetro de la lesión indicando al menos la cifra mayor.

ECOG: Variable cualitativa, discreta, definida en estadios del 0-4 de acuerdo a la clasificación del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), se establecerá de acuerdo a la clasificación correspondiente al momento de la recolección de datos:

Exploración física: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos hallazgos a la exploración física que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente, particularmente

aquellas asociadas a la actividad de la enfermedad Comentarios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos datos que sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Fecha de visita: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año, se documentará la fecha de visita correspondiente.

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellas manifestaciones clínicas producto de toxicidad por el uso de los medicamentos, consignándose durante las visitas.

Grado de Toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) del NCI (National Cancer Institute) de los Estados Unidos (Anexo 4), se determinarán cada visita mediante interrogatorio directo y exploración física de la paciente, según se trate de síntomas o signos, respectivamente.

Valoración de la respuesta: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición basada en los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), será evaluada durante las visitas y al final del tratamiento: Respuesta completa = Desaparición de todas las lesiones. Respuesta parcial = disminución en un 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones. Progresión = incremento del 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones. Enfermedad estable = cambios menores que no cumplen criterios de respuesta parcial ni progresión. No evaluable= Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de lesiones en hueso, leptomeninges, ascitis, derrame pleural o pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis en piel o pulmón, lesiones quísticas y masa abdominales que no se ha confirmado por técnicas imagenológicas.

Número de ciclos aplicados: Variable cualitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros del 1 hasta 5, en donde se anotará el número de ciclos completos (cada periodo de 5 días) de tratamiento administrados a las pacientes hasta el final del tratamiento.

Motivo de suspensión: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición que comprende si el motivo de suspensión del tratamiento es por: Toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad, o suspensión del tratamiento por el paciente, y esta se consignará al concluir su valoración al fin del tratamiento.

RESULTADOS

Del periodo de Diciembre 2008 a Julio 2009 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE se diagnosticaron un total de 9 casos de Linfoma no Hodgkin CD 20+ ya sea casos nuevos o recaída.

La edad media fue de 63 años, todos con un buen estado funcional, el 66% con una etapa clínica III, más de la mitad no habían recibido quimioterapia previamente, 4 pacientes habían recibido por lo menos una línea previa de quimioterapia.

El 44% con un Índice Pronóstico Internacional, intermedio bajo y el 55% con un linfoma de grado intermedio.

Dos pacientes presentaban hiperuricemia antes de iniciar la primera dosis de Rituximab por esto se administro hidratación parenteral y alopurinol, se dio el primer ciclo hasta normalizar valores de ácido úrico.

Tabla 1		
Características pacientes	No.	%
Edad media	63 años (48-77)	
Sexo		
Masculino	7	77%
Femenino	2	22%
ECOG		
1	9	100%
Etapa clínica		
I	1	11%
II	1	11%
III	6	66%
IV	1	11%
Líneas QT previa		
Ninguna	5	55%
1	1	11%
2	1	11%
3	2	22%
IPI		
Bajo	2	22%
Intermedio bajo	4	44%
Intermedio alto	1	11%
Alto	1	11%
Clasificación WF		
Bajo grado	3	33%
Grado Intermedio	5	55%

Alto grado	1	11%
------------	---	-----

Los primeros 7 pacientes iniciaron Rituximab a dosis escalas como se describió previamente, a partir del octavo paciente se inicio desde el primer ciclo a una dosis de 1000 mg/m² por adecuada tolerancia del grupo previo.

Tres pacientes no recibieron las cinco dosis planeadas, uno de ellos por progresión posterior a cuatro ciclos, dos más solo recibieron cuatro ciclos por haber cumplido más de 10 días entre uno y otro ciclo.

Al concluir tratamiento con cinco dosis de Rituximab semanal, ocho pacientes iniciaron quimioterapia, el esquema fue variable de acuerdo a las características de los pacientes solo un paciente permaneció en vigilancia.

TOLERANCIA

El tratamiento fue bien tolerado, dos pacientes presentaron reacciones alérgicas grado 1 durante la primera infusión de Rituximab que remitió a la suspensión temporal del medicamento y administración adicional de antihistamínico.

Dos pacientes presentaron transaminasemia grado 1 posterior a 3 ciclos de tratamiento que remitió antes de iniciar quimioterapia.

Un paciente presento neutropenia afebril grado 3 posterior a cuatro ciclos con recuperación una semana después, un paciente más presento trombocitopenia grado 1 posterior a 3 ciclos con recuperación posterior a una semana; ambos pacientes que presentaron alteraciones hematológicas habían recibido quimioterapia previamente.

Toxicidad	Grado 1 No. (5)	Grado 2 No (%)	Grado 3 No. (%)
Alérgias durante infusión	2(22%)	0	0
Transaminasemia	2(22%)	0	0
Neutropenia	0	0	1 (11%)
Trombocitopenia	1(11%)	0	0

RESPUESTAS

De los pacientes sin quimioterapia previa todos tuvieron respuesta parcial clínica y radiológica con una reducción del tamaño tumoral que vario del 27% al 75%.

De los pacientes previamente tratados uno tuvo progresión de la enfermedad posterior a 4 ciclos; los 3 restantes presentaron respuesta parcial con reducción del tamaño tumoral del 20% al 50%; no se observaron respuestas completas.

En cuanto a niveles séricos de deshidrogenasa láctica, siete pacientes tenían elevación de esta previo a inicio de tratamiento; al terminar tratamiento con Rituximab se presento una disminución en porcentaje del 6% al 45% con respecto a los valores basales.

Respuestas	No. (%)
Globales	7 (77.7%)
Completas	0
Parciales	7(77.7%)
Progresión	1(22.2%)
No evaluable	1(22.2%)

DISCUSION

Como ya era conocido en estudios previos el administrar rituximab es seguro y confiable; con un porcentaje de respuestas ya documentado del 20 al 80%. De los nueve pacientes incluidos en el estudio; todos presentaron buena tolerancia al incremento de dosis de Rituximab con una dosis máxima de 1000 mg/m², presentando solo reacciones alérgicas grado 1 y elevación de transaminasas transitoria; dos pacientes más con alteraciones hematológicas sin repercusión clínica y recuperación espontánea, ambos pacientes ya habían recibido por lo menos una línea de quimioterapia previa que puede ser un factor predisponente para mayor toxicidad hematologica; de los pacientes que iniciaron desde el primer ciclo a dosis de 1000 mg/m² la tolerancia fue muy similar, de ellos un paciente presento reacción alérgica grado 1 durante la primera infusión de rituximab no repitiéndose en ciclos posteriores; concluyéndose con estos que es factible el uso de rituximab a 100 mg/m² con una muy buena tolerancia, siendo este el objetivo principal del estudio.

En estudios previos de neoplasias hematológicas se ha utilizado Rituximab a dosis mayores de 375 mg/m² con buenos resultados; al demostrarse que en tumores sólidos la dosis de 1000 mg/m² es bien tolerada, el siguiente punto en estudios futuros será evaluar la eficacia, es decir, tasas de respuesta y sobrevida global a esta dosis en pacientes con Linfoma no Hodgkin CD 20+. Como objetivo secundario se evaluó el índice de respuestas obteniéndose un 44% de respuestas globales todas correspondiendo a respuestas parciales con un porcentaje de disminución del tamaño tumoral del 27 al 75%, solo un paciente progreso posterior a 4 ciclos de rituximab, este paciente ya había recibido quimioterapia previa; no fue posible la evaluación de respuesta de un paciente debido a que abandono el tratamiento; una paciente solo recibió 4 ciclos de rituximab por problemas administrativos de la institución con lo que probablemente se hubiera incrementado el porcentaje de respuesta; hay que tener en cuenta que no todos los pacientes eran vírgenes a quimioterapia; es decir un 44% ya había recibido por lo menos una línea de quimioterapia y esto modifica completamente el índice de respuestas observadas ya que como se conoce ampliamente las mejores respuestas observadas son en pacientes sin tratamiento previo; es por esto que es necesario un segundo estudio donde se evalué la dosis de 1000 mg/m² en pacientes recién diagnosticados previo a inicio de quimioterapia para tener un índice de respuestas más confiable, sin embargo; con los estos resultados se puede observar un porcentaje aceptable de respuestas.

CONCLUSION:

El dar Rituximab a dosis de 1000 mg/m² a pacientes con diagnóstico de Linfoma no Hodgkin CD 20+ es bien tolerado y seguro con mínima toxicidad, con respuestas globales aceptables.

ANEXO 1

Clasificación del estado funcional de acuerdo al ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).

- 0 - Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.
- 1 - Limitación para actividades que requieren grandes esfuerzos físicos. Puede hacer trabajos sedentarios
- 2 - Se vale por sí mismo pero es incapaz de realizar cualquier actividad. Puede deambular más del 50% del Tiempo.
- 3 - No se vale por sí mismo. Encamado o en sillón más del 50% del tiempo
- 4 - Inválido. Encamado o en sillón todo el tiempo

Clasificación de Ann Arbor para estadificación de Enfermedad de Hodgkin.

El sistema de clasificación Ann Arbor se emplea comúnmente para pacientes con LNH. En este sistema, los estadios pueden subclasificarse en categorías A y B; B para aquellos con síntomas generalizados bien definidos y A para aquellos que no presentan síntomas. La designación B se da a pacientes con cualquiera de los síntomas siguientes:

- Pérdida de peso de >10% del peso corporal en los seis meses anteriores al diagnóstico.
- Fiebre mayor 38 °C de predominio vespertino.
- Sudación nocturna.

Estadio I

Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos o de un solo órgano o sitio extralinfático (IE, por sus siglas en inglés).

Estadio II

Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas (IIE, por sus siglas en inglés). [Nota: el número de regiones de ganglios linfáticos complicadas se puede indicar con un subíndice (por ejemplo, II₃).]

Estadio III

Compromiso de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma que también puede ir acompañada de la complicación localizada de un órgano o sitio extralinfático (IIIE, por sus siglas en inglés), del compromiso del bazo (IIIS, por sus siglas en inglés), o de ambos, (IIIS+E, por sus siglas en inglés).

Estadio IV

Compromiso diseminado (multifocal) de uno o más sitios extralinfáticos con compromiso de ganglio linfático relacionado o sin ello, o con compromiso de un órgano extralinfático aislado con compromiso ganglionar distante (no regional).

La designación E se usa cuando las malignidades linfoides extraganglionares surgen en tejidos separados, pero cercanos, de los conglomerados linfáticos principales. El estadio IV se refiere a la enfermedad que está difusamente diseminada por todo un sitio extraganglionar, como el hígado. Si hay prueba patológica documentada de la complicación de uno o más sitios extralinfáticos, se indica el símbolo del sitio complicado, seguido por un signo de más (+).

INDICE PRONOSTICO INTERNACIONAL

Parametros:

- | | |
|-------------------------------------|---------|
| a. Etapa clínica III-IV | 1 punto |
| b. Edad >60 años | 1 punto |
| c. DHL elevada | 1 punto |
| d. 2 o más sitios extraganglionares | 1 punto |
| e. ECOG 2 o mayor | 1 punto |

		Probabilidad de SLE a 5 años
Riesgo bajo	0-1 puntos	77%
Riesgo intermedio bajo	2 puntos	67%
Riesgo intermedio alto	3 puntos	60%
Riesgo alto	4-5 puntos	51%

CLASIFICACION WORKING FORMULATION

Bajo grado de malignidad

- a. Linfocitico de células pequeñas
- b. Folicular de células pequeñas hendidas
- c. Folicular mixto de células pequeñas hendidas y células grandes.

Grado intermedio

- a. Folicular de células grandes

- b. Difuso de células pequeñas hendidas
- c. Difuso mixto de células pequeñas y grandes
- d. Difuso de células grandes

Alto grado

- a. Inmunoblástico
- b. Linfoblástico
- c. Células pequeñas no hendidas

Bibliografía:

1. Registro Histopatológico Nacional 2003.
2. Epidemiology of Hodgkin's and non Hodgkin's Lymphomas/Biological Therapy of Non.Hodgkin's Lymphomas. Canellos G, Lister A, Young B. The Lymphomas. 2 edition. Edition. Elsevier 2006 Pp127-138/249-278.
3. Mc Laughlin et al Clinical Status and optimal use of Rituximab for B-cell-Lymphomas. Oncology. 1999 Vol 20:1323-36.
4. Marcus R, Hagenbeek A. Uso terapéutico de rituximab en linfomas no Hodgkin. Eur J Hematology 2007;78 (Supl.67):5-14.
5. Kimby E. Tolerability and safety of Rituximab. Cancer Treatments Reviews 2005;31;456-473.
6. O'Brien S, Kantarjian H. Rituximab dose-escalation trial in chronic Lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 2001;19:2165-2170.
7. Byrd JC, Gribben JG, Peterson BL, et al. Rituximab using a thrice dosing schedule in B-cell chornic lymphocytuc leukemia and small lymphocytic lymphoma demonstrates clinical activity and aceceptable toxicity. J Clin Oncol 2001;19:2153-2164.
8. Cheung M, Haynes A, et al. Rituximab in lymphomas: A systemic review and consensus practice guideline from cancer care Ontario. Cancer Treatment reviews 2007;33:161-176.
9. Czuczman M, Weaver R, et al Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade of follicular Non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9 year follow-up. J Clin Oncol 2004;23:4711-4716.
10. Collins-Burow B, Santos E. Rituximab and its role as maintenance therapy in non-Hodgkin lymphoma. Expert Rev Anticancer Ther 2007;7(3), 257-273
11. Solal-Céligny P. Safety of Rituximab maintenance therapy in folicullar lymphoma. Leukemia Research 2006;30: S16-S21.