



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
“CENTRO MEDICA NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

“SEGURIDAD Y EFICACIA DE TEMOZOLOMIDA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO  
PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO A MÁS DE DOS  
LÍNEAS DE TRATAMIENTO”

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

**DRA. ARIADNA CRISTINA SÁNCHEZ GÁMEZ**

ASESOR: DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

**MEXICO**

**D.F JULIO 2015**



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.



## **“CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”**

SEGURIDAD Y EFICACIA DE TEMOZOLOMIDA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO A MÁS DE DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

DRA. ARIADNA CRISTINA SANCHEZ GAMEZ  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES.  
ONCOLOGIA MEDICA  
ASESOR DE TESIS

DRA. AURA ERAZO ARGENTINA VALLE SOLIS  
TITULAR CURSO ONCOLOGIA MEDICA

DRA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ  
JEFE SERVICIO ONCOLOGIA MEDICA

DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA  
JEFE DE ENSEÑANZA



FOLIO: 057.2014

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo al GLOBOCAN 2008, en el mundo se reportaron 199,736 casos nuevos de linfomas y 109,484 defunciones, en México la incidencia fue de 2385 casos y 1355 defunciones.<sup>1</sup> La supervivencia global (SG) de los pacientes con linfoma no Hodgkin puede estimarse de acuerdo a factores pronósticos como son la edad, estadio clínico al diagnóstico, índice de desempeño de la escala funcional de ECOG, número de sitios extraganglionares, hemoglobina y la elevación sérica de la deshidrogenasa láctica, en base a estos factores se han establecido el Índice Pronóstico Internacional para linfomas foliculares (FLIPI)<sup>2</sup> y para los linfomas de alto grado el Índice Pronóstico Internacional (IPI)<sup>3</sup>. La supervivencia global a 5 años calculada por el FLIPI es del 52-90% para linfomas foliculares<sup>2</sup> y el IPI calcula 26-51% para linfomas de alto grado.<sup>3</sup>

El tratamiento del linfoma no Hodgkin depende de la etapa clínica, constituyendo el principal factor pronóstico de sobrevida. Los pacientes con enfermedad localizada, estadio clínico I de la enfermedad son candidatos a tratamiento locoregional con radioterapia, en cambio en la enfermedad avanzada (estadio III/IV) el tratamiento se centra en el control de los síntomas.

La primera línea de tratamiento es con el esquema de quimioterapia CHOP o CHOP-R, obteniendo tasas de respuesta de 63 y 73 % respectivamente.<sup>4</sup> Aún en pacientes que alcanzan respuesta completa con la primera línea de tratamiento; el 20-50% presentan recaída de la enfermedad.<sup>5-11</sup>

En el caso de enfermedad refractaria o en recaída se utilizan segundas líneas de tratamiento con quimioterapia intensiva, buscando la remisión de la enfermedad para llevar a los pacientes a trasplante de médula ósea. La respuesta a los 2 años de los pacientes sometidos a trasplante es de 55%, la sobrevida global a 4 años es de 71%.<sup>5</sup> Los linfomas no Hodgkin recurrentes o refractarios en pacientes no aptos para el trasplante es difícil de tratar y se asocia con una supervivencia notablemente reducida (sólo 46% a 4 años).<sup>6</sup>

No existe un estándar de tratamiento después de la primera línea de quimioterapia. Entre los esquemas de segunda línea utilizados, se encuentran el esquema ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etopósido) que reporta con respuesta completa (RC) 28.4 % y respuesta parcial (RP) 43.2 %, la toxicidad más importante en este esquema es la neutropenia febril (25%).<sup>7</sup>

Otro de los esquemas utilizados es el DHAP (dexametasona, citarabina y cisplatino) reporta obtener respuesta completa del 31%, respuesta parcial de 26%, y SG a 2 años 25%; con toxicidad hematológica importante: neutropenia grado 4 del 53%, trombocitopenia grado 4 37%, insuficiencia renal aguda 16%, toxicidad gastrointestinal severa 20%, sepsis 31%.<sup>8</sup>

El ESHAP (etopósido, metilprednisolona, citarabina, cisplatino) es un esquema de quimioterapia utilizado en 2da o 3ra línea que obtiene tasas de respuesta y supervivencia global similar con neutropenia grado 3 en el 100% de los pacientes, neutropenia febril en el 60% de los pacientes y 15% de muertes relacionadas al tratamiento.<sup>9</sup>

Otras opciones de tratamiento son el EPOCH (etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, y prednisona)<sup>10</sup> y el GemOx (gemcitabina con oxaliplatino) con o sin Rituximab. Presentando tasas de respuesta similares, coincidiendo también en importante toxicidad hematológica (30-50% de neutropenia grado 3-4).<sup>10,11</sup>

Los pacientes que no pueden tolerar los regímenes de quimioterapia intensiva, que han recibido más de 2 líneas de tratamiento con quimioterapia, no son candidatos a trasplante o tienen recaída después de un trasplante de médula ósea; reciben tratamiento con objetivo paliativo.<sup>12</sup>

La terapia de agente único con antraciclinas, citarabina, o agentes alquilantes se puede utilizar para la paliación de los síntomas relacionados al linfoma.<sup>12</sup>

La temozolomida es un agente alquilante oral cuyo mecanismo de acción es por medio de la metilación de ADN (principalmente la guanina), interfiriendo en la replicación celular. Alcanza la máxima concentración plasmática en un intervalo de 0.7 horas al administrarse por vía oral con eliminación rápida en un tiempo medio de 1.8 horas. Tiene biodisponibilidad mayor a 90% de la dosis oral.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la tasa de eliminación de temozolomida es independiente de la dosis. Después de 5 días de dosis, no se observa acumulación del medicamento; además atraviesa de 35 a 39% la barrera hematoencefálica.<sup>13</sup> La actividad antitumoral y el excelente perfil de seguridad de temozolomida han sido demostrados en estudios fase 1 y 2, en pacientes con glioblastoma multiforme, melanoma, así como algunos tipos específicos de linfomas no Hodgkin (cutáneos y sistema nervioso central).<sup>14-16</sup>



En el caso específico de los linfomas de sistema nervioso central se ha reportado control de la enfermedad en 60%, con mejor perfil de toxicidad comparado con el esquema considerado como estándar de tratamiento, incluso cuando se combinó con radioterapia.

La principal toxicidad de la temozolomida es neutropenia grado 1, trombocitopenia grado 3, náusea grado 1, vómito grado 1 y elevación de las transaminasas.<sup>16</sup>

Hay 2 estudios fase 2 que han demostrado seguridad de temozolomida en linfomas cutáneos (sólo con actividad tumoral en piel), con TR 33%, RC (11%), RP 22%, enfermedad estable (EE) 3 pacientes (33%)<sup>14</sup> y el estudio de Querfeld que reporta TR 27% RC 8% RP 19% , EE en 16%, Mediana de SLP 4 meses, SG 24 meses.<sup>15</sup>

La toxicidad reportada en estos estudios fue neutropenia grado 2 y trombocitopenia grado 3, sin llegar a requerir apoyo transfusional o factor estimulante de colonias, también presentaron náusea y vómito que fueron controlados con antieméticos.<sup>14-15</sup> Ambos estudios incluyeron pacientes con una mediana de 5 líneas previas de tratamiento, por lo que los resultados son alentadores. Sin embargo; no ha sido probada en otros tipos de linfomas.



## **JUSTIFICACIÓN**

Los esquemas de tratamiento utilizados para enfermedad refractaria o recurrente en segunda o tercera línea de tratamiento tienen toxicidad hematológica importante con alta mortalidad asociada al tratamiento.

Las condiciones generales de los pacientes que han recibido más de 2 líneas de tratamiento con quimioterapia no permiten la administración de más quimioterapia intensiva y la finalidad del tratamiento en este punto de la enfermedad es paliación de los síntomas, intentando preservar la calidad de vida.

En este contexto, es necesario valorar nuevas opciones terapéuticas que sean menos tóxicas y que logren prolongar la sobrevida en estos pacientes.

Considerando el adecuado perfil de seguridad demostrado por temozolomida en los diferentes estudios y en nuestra experiencia, proponemos el presente estudio para valorar la eficacia de temozolomida como tratamiento paliativo esperando incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con linfoma no Hodgkin.

## **HIPOTESIS**

El tratamiento con temozolomida es eficaz en la prolongación de periodo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con linfomas no Hodgkin refractario.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia del tratamiento con Temozolomida para el incremento del periodo libre de progresión de la enfermedad en pacientes con linfoma no Hodgkin.



## OBJETIVOS ESPECIFICOS

En pacientes con linfoma No Hodgkin refractario a tratamiento, tratados con temozolomida; conocer:

1. La toxicidad de la temozolomida.
2. Las tasas de respuesta asociadas al tratamiento.
3. La supervivencia libre de progresión.





## **DISEÑO**

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Considerando que no se conoce la seguridad de la temozolomida en los pacientes con linfoma no Hodgkin, por cuestiones de ética decidimos iniciar con un escrutinio exploratorio de 10 pacientes.

### **DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN**

Pacientes con linfoma no Hodgkin refractario tratados en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional "20 de noviembre".

### **DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL**

Autocontroles

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
2. Con linfoma no Hodgkin confirmado por histopatología, que hayan recibido 2 o más líneas de quimioterapia y no sean candidatos a nueva línea de quimioterapia intensiva.
3. Exámenes de laboratorio con anterioridad no mayor a 10 días previo a su ingreso a protocolo con: Neutrófilos  $> 1000 \text{ mm}^3$ , Plaquetas  $> 100,000 \text{ mm}^3$ , hemoglobina  $> 10 \text{ g/dl}$ , creatinina sérica  $< 1.6 \text{ mg/dl}$ ; ALT y/o AST no mayor a 2.5 veces el valor máximo de referencia, bilirrubinas totales  $< 2 \text{ mg/dl}$ .
4. Estado funcional ECOG 0-3.
5. Mujeres en edad fértil deberán tener método de planificación familiar y/o prueba de embarazo negativa.
6. Capacidad para ingerir alimentos y tabletas.
7. Consentimiento informado.



## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes con:

1. Segundas neoplasias.
2. Antecedente de hipersensibilidad o alergia conocida.
3. Proceso infeccioso agudo.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

1. Retiro del consentimiento informado por parte del paciente.
2. Retraso de más de 21 días en la administración del ciclo por cualquier causa, de acuerdo a la fecha programada.



## DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

### DEFINICIONES:

**Enfermedad refractaria.** Variable nominal. Definida como enfermedad que no alcanza Respuesta Completa (RC) con el tratamiento de quimioterapia de primera línea o presentan una RC pero progresan durante o dentro de los 3 meses posteriores al término de la primera línea de quimioterapia.

**Enfermedad recurrente o recaída.** Variable nominal. Definida como nueva actividad tumoral después de RC, o posterior a 3 meses de haber terminado el tratamiento<sup>18</sup>.

**Estado funcional.** Variable cualitativa nominal. Se define de acuerdo a la clasificación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group:

ECOG	DEFINICIÓN
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto

### DEPENDIENTES

**TOXICIDAD:** Variable cualitativa nominal: toxicidad grado 1, 2, 3, 4 o 5. Se evaluará empleando la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE), al término e inicio de cada ciclo, hasta progresión y buscando determinar la incidencia de efectos adversos. Sólo se considerarán los efectos adversos atribuibles a temozolomida.



## **RESPUESTA CLÍNICA**

Variable cualitativa nominal definida de acuerdo a los siguientes criterios clínicos y por tomografía (de acuerdo a los criterios de respuesta a tratamiento en linfomas no Hodgkin)

### **CRITERIOS DE RESPUESTA COMPLETA (RC)**

1. Desaparición completa de toda la evidencia clínica detectable además de los síntomas si se presentan antes del tratamiento de la enfermedad.
2. Si el bazo o el hígado se considera aumentado de tamaño antes del tratamiento sobre la base de una tomografía o el examen físico, no deberá ser palpable a la exploración física y deberá ser considerado de tamaño normal en los estudios de imagen y los ganglios relacionados al linfoma deberán desaparecer.
3. Si la medula ósea esta infiltrada por linfoma antes del tratamiento, la infiltración debe desaparecer en la biopsia de medula ósea de repetición, la muestra debe de ser adecuada, si la muestra es inadecuada por morfología, esta deberá ser negativa por inmunohistoquímica.

### **CRITERIOS DE RESPUESTA PARCIAL (RP)**

1. Al menos disminución del 50% en la suma del producto de los diámetros de hasta seis de los ganglios más grandes dominantes o masas ganglionares.

Estos ganglios o masas deben ser seleccionados de acuerdo a lo siguiente: Deben ser claramente medible en al menos 2 dimensiones perpendiculares, si es posible, deben ser de diferentes regiones del cuerpo y deben incluir áreas mediastínicas y retroperitoneales de la enfermedad cada vez que estén involucrados estos sitios.

2. No se debe observar incremento en el tamaño de otros ganglios, el hígado o el bazo.
3. Ganglios esplénicos y hepáticos deben de disminuir al menos el 50% del tamaño inicial en su diámetro transversal mayor.



Los pacientes que logran una respuesta completa por los criterios anteriores pero que tienen persistencia morfológica en medula ósea se consideran como respuesta parcial.

Cuando la medula ósea está infiltrada antes del tratamiento y se logró una respuesta completa clínica pero sin evaluación de la medula ósea después del tratamiento, los pacientes se deben considerar con respuesta parcial. No se deben observar nuevos sitios de enfermedad.

### **CRITERIOS DE ENFERMEDAD ESTABLE**

Se considera cuando el paciente no puede alcanzar los criterios necesarios para una respuesta completa o para respuesta parcial pero no cumple con los criterios de progresión de la enfermedad.

### **DURACIÓN DE LA RESPUESTA.**

Variable cuantitativa discreta, medida en meses. La duración de la respuesta será medida desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de medición para RC/RP (la que se registre primero) hasta la primera fecha en que se documenta objetivamente enfermedad recurrente o progresiva.

### **DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD ESTABLE.**

Variable cuantitativa discreta, medida en meses. La duración de la enfermedad estable será medida desde el momento de inicio del tratamiento hasta que se cumplan los criterios de progresión, tomando como referencia las mediciones menores registradas desde el inicio del tratamiento.

### **SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN**

Variable cuantitativa discreta, medida en meses. Tiempo entre el inicio del tratamiento experimental y la progresión de la enfermedad definida por los criterios de respuesta a tratamiento para linfomas.



## TIPO DE ESTUDIO

### ENSAYO CLÍNICO CUASI-EXPERIMENTAL

Los pacientes fueron reclutados de la consulta externa u hospitalización en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre. A los que cumplan los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio, firmando carta de consentimiento informado.

A todos los pacientes se les realizaran los siguientes estudios al inicio, 3 y 6 ciclos de tratamiento con temozolomida: Tomografía de tórax, abdomen y pelvis simple y contrastada. Endoscopia digestiva alta o colonoscopia, se realizaran en pacientes con linfoma asociado a mucosas o en aquellos en los que se sospeche infiltración a dichos órganos.

Además, antes de cada ciclo de tratamiento se realizaron los siguientes estudios de laboratorio: química sanguínea (glucosa, creatinina, BUN, relación BUN/creatinina), pruebas de función hepática (AST, ALT, Fosfatasa alcalina, Deshidrogenasa láctica, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, albúmina), ácido úrico.

Los pacientes fueron valorados en la Consulta Externa de oncología médica antes del inicio de cada ciclo. Dicha visita consistió en una entrevista clínica y una exploración física completa para detectar toxicidades o datos de progresión tumoral, así como revisión de estudios de laboratorio y gabinete correspondientes.



## **TRATAMIENTO**

Se administró temozolomida 200mg/m<sup>2</sup>/día del día 1 al 5, en ciclos de cada 28 días, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

## **PREMEDICACIÓN**

Se administrará esquema antiemético basado en setrones orales a dosis convencionales.

Otros medicamentos:

Se permitió administrar factor estimulante de colonias de granulocitos una dosis diaria de 300mcg vía subcutánea cada 24 horas, en caso de presentar neutropenia mayor a grado 2. Se tomaron controles de laboratorio posterior a 2 dosis y en caso de presentar neutrófilos mayores a 1000 células, se suspendía el factor estimulante de colonias y se continuó el tratamiento con t Temozolomida. En caso contrario; se permitió administrar hasta 5 dosis más de acuerdo a criterio del médico tratante.

En caso de diarrea se permitió el manejo con antidiarreicos a criterio del médico.

A los pacientes que tuvieron toxicidad G3 y G4 se suspendió el tratamiento y se inició inmediatamente medidas correctivas intrahospitalarias, permaneciendo dentro del hospital hasta la solución del evento tóxico, informando a las autoridades y a la coordinación de investigación en un plazo no mayor de 24 horas.



## RESULTADOS

El estudio se realizó de noviembre del 2013 al 30 de junio del 2015, se incluyeron 8 pacientes. La mediana de edad fue 69.5 años, (Rango 51-89), con EC IB 12.5%, EC IIA 25%, EC IIB 25%, IIIB 25%, IV B 12.5%.

50% de los pacientes tenían índice pronóstico bajo, 25% índice pronóstico intermedio, 25% alto intermedio y 25% alto, 62.5% tenían ECOG 1 y 37.5% ECOG 2.

37.5% habían recibido 2 líneas previas de tratamiento, otro 37.5% recibieron 3 líneas y 25% 4 líneas. La mediana de ciclos administrados fue de 4 (Rango 1-16). (Tabla 1).

Todos los pacientes recibieron tratamiento con Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> por tener marcador por inmunohistoquímica CD 20 positivo.

Durante el estudio 1 paciente presentó un carcinoma epidermoide EC I el cual fue resecado totalmente.



**TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION**

<b>EDAD</b>	<b>TOTAL n (%)</b>
≤ 60 Años	3 (37.5 %)
> 60 Años	5 (62.5%)
<b>MEDIANA</b>	69.5 años
<b>RANGO</b>	51-89
<b>SEXO</b>	
HOMBRE 1	3 (37.5 %)
MUJER 2	5 (62.5%)
<b>ETAPA CLÍNICA</b>	
I A	0 (0%)
I B	1 (12.5%)
II A	2 (25%)
IIB	2 (25%)
III A	0 (0%)
III B	2 (25%)
IV A	0 (0%)
IV B	1 (12.5%)
<b>INDICE PRONOSTICO</b>	0 (0%)
BAJO	4 (50%)
BAJO INTERMEDIO	2 (25%)
ALTO	1 (12.5%)
ALTO INTERMEDIO	1 (12.5%)
<b>ECOG</b>	
0	0 (0%)
1	5 (62.5%)
2	3 (37.5%)
3	0 (0%)
4	0 (0%)
<b>DHL</b>	
NORMAL	7 (87.5%)
1 > NORMAL	1 (12.5%)
2 > NORMAL	0 (0%)
<b>LINEAS DE TX. PREVIAS</b>	
1	0 (0%)
2	3 (37.5%)
3	3 (37.5%)
4	2 (25%)



**CONTINUACIÓN TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION**

<b>GRADO</b>	<b>TOTAL n (%)</b>
BAJO	2 (25%)
INTERMEDIO	0 (0%)
ALTO	6 (75%)
<b>NUMERO DE CICLOS RECIBIDOS</b>	
Mediana de ciclos de TX.	4
Rango	1-19 ciclos



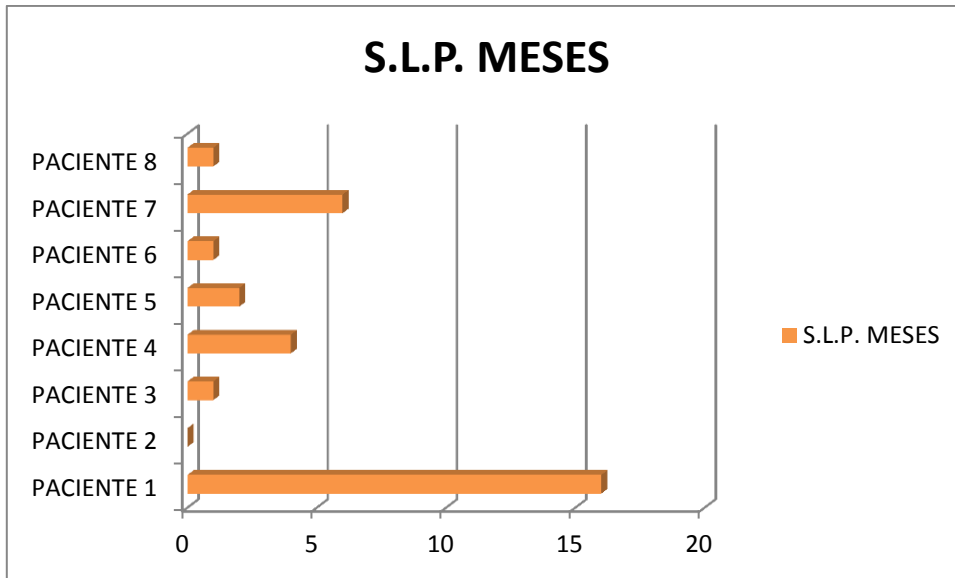
## EVALUACIÓN DE RESPUESTAS AL TRATAMIENTO

Se evaluaron tasas de respuesta al tratamiento encontrando Respuesta completa (R.C.) 0%, Respuesta parcial (R.P.) 0%, Enfermedad estable (E.E.) 37.5%, Progresión de la enfermedad (P.E.) 37.5%, Enfermedad no evaluable en 25%, esto se debió ya que 1 paciente falleció 2 días después de la administración del tratamiento, esto secundario a obstrucción de la vía aérea secundaria a la enfermedad de base a pesar de haberse realizado traqueostomía previamente, la otra paciente no se pudo evaluar ya que solo recibió un ciclo de tratamiento, ingreso al estudio el 19 de junio del 2015 por lo que aún continúa en tratamiento. (Tabla 2).

**TABLA 2. RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

<b>RESPUESTA AL TRATAMIENTO</b>	<b>TOTAL n(%)</b>
Respuesta completa	0 (0%)
Respuesta Parcial	0 (0%)
Enfermedad estable	3 (37.5%)
Progresión de la enfermedad	3 (37.5%)
No evaluable	2 (25%)

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 3.9 meses.





## TOXICIDADES

Se presentaron toxicidades grado 1 en 12.5% caracterizada por náusea, vómito, astenia, artralgias, mucositis, anemia, xerostomía y transaminasemia,

25% de los pacientes presentaron neutropenia G1, ningún paciente requirió apoyo de factor estimulante de colonias.

1 paciente presentó astenia G3 que remitió con el diferimiento de 1 ciclo de tratamiento, 1 paciente presentó efecto adverso G4 con trombosis, la paciente tenía antecedentes de colocación de catéter puerto en 3 ocasiones, se suspendió el tratamiento de quimioterapia, se realizó trombectomía y colocación de filtro.

Hubo 1 defunción durante el estudio por asfixia secundaria a actividad tumoral a pesar de tratamiento con radioterapia y haberse realizado traqueostomía, sin embargo no se considera efecto adverso al tratamiento ya que se presentó 2 días después de haber recibido la última dosis de Temozolomida,

TOXICIDAD	CUALQUIER GRADO	G1	G2	G3	G4	G5
Nausea	2 (25%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Vomito	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Astenia	3 (37.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)
Artralgias	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Mucositis	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Anemia	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
xerostomia	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Hiporexia	2 (25%)	0 (0%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trombosis	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (12.5%)	0 (0%)
Neutropenia	2 (25%)	2 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trombocitopenia	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Transaminasemia	1 (12.5%)	1 (12.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)





## CONCLUSIONES

El uso de Temozolomida es seguro con un perfil de toxicidad aceptable, en los estudios publicados previamente se reportaron efectos adversos G2 y G3 con neutropenia y trombocitopenia, en este estudio ningún paciente presentó trombocitopenia y la neutropenia fue G1. Se debe considerar que los pacientes del estudio actual habían sido tratados con 2 a 4 líneas de tratamiento de esquema intensivo con dobletes o tripletes por lo que la reserva de la médula ósea ya se encontraba disminuida.

Ningún paciente alcanzó respuesta completa o respuesta parcial, sin embargo si se logró mantener enfermedad estable durante casi 4 meses, lo mismo que se reporta en los estudios realizados en linfomas cutáneos, los pacientes que mejor respuesta tuvieron fueron los de estirpe de alto grado.

Este estudio con Temozolomida monodroga demostró mantener enfermedad estable en pacientes con L.N.H. que han sido fuertemente tratados con 2 o más líneas de tratamiento con dobletes o tripletes, manteniendo un perfil de toxicidad seguro aun en pacientes mayores de 80 años, sin embargo se requiere realizar estudios más grandes para corroborar esta información, ya que por ser un estudio piloto solo se evaluaron 8 pacientes.

**Palabras clave:** Linfoma no Hodgkin, Temozolomida, enfermedad refractaria, supervivencia libre de progresión, eficacia



ANEXO 1. Clasificación de Ann Arbor.

ANEXO 2. Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0  
[www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf](http://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf)

ANEXO 3. FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

REGISTRO BASAL

Nombre \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
 No. Paciente \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_ Clave \_\_\_\_\_  
 Fecha nacimiento \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
 Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ SC \_\_\_\_\_  
 Fecha Ingreso al proyecto \_\_\_\_\_ Diagnóstico: \_\_\_\_\_  
 Fecha de diagnóstico \_\_\_\_\_ Etapa \_\_\_\_\_ Recurrencia: \_\_\_\_\_

Antecedentes de importancia
Antecedentes oncológicos

Laboratorio basal (Fecha:        /        /        )

Hb	Glucosa	AST	BT
Leucocitos	Urea	ALT	BI
Plaquetas	Creatinina	DHL	BD
FA			

Estudios básaes

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

ECOG \_\_\_\_\_





Exploración física (datos de importancia):

FARMACO:

DOSIS:

PREMEDICACIÓN:

Comentarios

Nombre, firma y fecha

SEGUIMIENTO TRATAMIENTO  
VISITA CICLO

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

Número de paciente	
Clave paciente	
Fecha (día-mes-año)	
Fecha de inicio de ciclo	

Laboratorios (Fecha:     /     /     )

Hb	Leucocitos	Plaquetas
Glucosa	Urea	Creatinina
BT	BD	BI
FA	DHL	ALT
AST		

Peso\_\_\_\_\_

Talla\_\_\_\_\_

SC\_\_\_\_\_



TA \_\_\_\_\_ FC \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_  
 Temp \_\_\_\_\_

FIN DE TRATAMIENTO

Número de pacientes	
Clave paciente	
Fecha (día-mes-año)	

Toxicidad presentada

Fármaco	Dosis Total

Estudios de control

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

Valoración final de la respuesta

Respuesta completa	
Respuesta parcial	
Enfermedad estable	
Progresión	
No evaluable	

Número de ciclos aplicados 1 \_\_\_ 2 \_\_\_ 3 \_\_\_ 4 \_\_\_ 5 \_\_\_ 6 \_\_\_



### SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO

Nombre	
Registro	
Fecha	

Estado actual		Fecha
Progresión		
Recaída		
Sin cambios		
Muerte		

En caso de recaída, sitio: \_\_\_\_\_

Intervalo libre de progresión: \_\_\_\_\_

Sobrevida global: \_\_\_\_\_

Tratamiento oncológico actual: \_\_\_\_\_

Requirió ajuste de dosis (especifique fármaco): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del investigador

#### 8.- Valoración de resumen del estudio.

Tipo de evaluación	Previo al inicio de tratamiento	Periodo del tratamiento	
		Previo al inicio de cada ciclo	Posterior al tercer y sexto ciclo
Consentimiento informado	X		
Historia Clínica, ECOG	X		
Peso, ECOG, entrevista y exploración física		X	
Signos vitales, Presión arterial	X	X	
Biometría hemática, Pruebas de función hepática, Química sanguínea	X	X	
Apego al tratamiento		x	x
Valoración del tumor (imagen)	X		x
Valoración de toxicidad		x	x



ANEXO 4.

Página 1/3

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo:

Título: SEGURIDAD Y EFICACIA DE TEMOZOLOMIDA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO A MÁS DE DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

Estoy informado (a) del estado de mi enfermedad que se trata de Linfoma no Hodgkin refractario a tratamiento (quiere decir que no ha desaparecido el tumor a pesar de los tratamientos que he recibido). En mi caso no es posible quitar todo el tumor mediante cirugía o radioterapia y el tratamiento más adecuado en esta etapa es la quimioterapia; la cual en este momento de la enfermedad no tiene el objetivo de eliminar por completo la enfermedad, si no el control del crecimiento de las células que componen el tumor y con ello disminuir los síntomas relacionados a la enfermedad.

El objetivo del estudio es conocer la utilidad de un fármaco llamado temozolomida en el tratamiento de pacientes como yo, que tienen linfoma no Hodgkin y que persisten con enfermedad a pesar de haber recibido 2 o más esquemas de quimioterapia y que por sus condiciones generales no son candidatos a recibir una nueva opción de quimioterapia del tipo que los médicos llaman intensiva y que quiere decir que tiene efectos secundarios importantes y con alto riesgo de baja de defensas e infecciones. Este medicamento consiste en tabletas, es quimioterapia y ya ha sido probado para el tratamiento de otros tipos de linfomas y también otros tumores del cerebro y la piel. Se me ha informado también que en los estudios internacionales realizados para probar la seguridad y la utilidad de este medicamento en otras enfermedades ha demostrado ser seguro y bien tolerado por los pacientes, pero la tolerancia puede variar en cada paciente y los principales efectos secundarios que podrían presentarse son:

- Baja de defensas leve (neutropenia), que puede acompañarse o no de fiebre, e infecciones.
- Náusea, vómito,
- Sensación de entumecimiento o calambres en las manos y piernas (llamada por los médicos como neuropatía periférica).
- Disminución del apetito,
- sentimiento de tristeza y ansiedad, cansancio.



Título: SEGURIDAD Y EFICACIA DE TEMOZOLOMIDA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO A MÁS DE DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

En este protocolo de estudio además se agregará un medicamento para el control de la náusea y el vómito, que a consideración del médico puede ser ondansetron, granisetron o tropisetron, cualquiera de estos medicamentos consiste en tabletas y me indicaran tomar una de estas 30 minutos antes de tomar las tabletas de temozolomida, durante los 5 días que componen el esquema de tratamiento. Los principales efectos secundarios relacionados a estos medicamentos para náusea y vómito son estreñimiento, y en raros casos (menor al 1%) alteración del ritmo cardiaco.

En caso de que bajen mis defensas pueden indicarme la aplicación de un medicamento llamado filgrastim; que tiene el objetivo de estimular la producción de las células llamadas neutrófilos que son las encargadas de la defensa contra infecciones. Se me aplicaran de 2 a 10 dosis de filgrastim y consiste en una inyección subcutánea (una forma de aplicación como similar a algunas vacunas) administrada en uno de mis brazos, en número exacto de dosis puede variar dependiendo de lo que necesite en ese momento según considere mi médico. Este medicamento (filgrastim) puede ocasionar como efectos secundarios dolor muscular o a nivel de los huesos, así como dolor en el sitio de aplicación del medicamento que puede durar dos o 3 días. También a criterio de los médicos encargados de este estudio me pueden ser indicados otros medicamentos con el objetivo de controlar las molestias derivadas de la enfermedad o de efectos tóxicos del tratamiento, que corresponderán al manejo convencional de acuerdo al tipo de toxicidad.

Se me explicó también que con los resultados de este estudio se intenta encontrar una nueva opción de tratamiento para pacientes con linfoma no Hodgkin de las mismas características que yo, que retarde el tiempo de crecimiento del tumor (que en términos médicos se llama supervivencia libre de progresión), probablemente disminución del tamaño del tumor (llamada por los médicos respuesta a tratamiento), logrando con ello disminuir los síntomas derivados de mi enfermedad y como resultado de todo esto prolongar mi vida (llamado por los médicos supervivencia global). También estoy consciente de que por las características de mi enfermedad no es posible ofrecer la posibilidad de curación, pero los médicos están intentando que el avance de mi enfermedad se retarde el mayor tiempo posible y me cause la menor cantidad de molestias.

Se me ha explicado que el tratamiento y los estudios para su evaluación no tendrán ningún costo para mí, que no recibiré recompensa económica por ingresar y que mi responsabilidad al ingresar al estudio es responder a las preguntas acerca de los síntomas de mi enfermedad y sobre los efectos tóxicos que los medicamentos puedan tener sobre mi cuerpo, así como la toma del medicamento de quimioterapia (temozolomida) y el o los medicamentos para el control de los efectos secundarios que me sean indicados por los médicos encargados del estudio.

Como parte del seguimiento de mi enfermedad, y para la vigilancia del tratamiento bajo protocolo de investigación se requiere que sea valorado(a) antes de cada tratamiento para verificar que me encuentre en condiciones adecuadas para recibirlo y de ser así, se me indiquen la dosis y los días que debo tomar el medicamento. También me indicarán los estudios de laboratorio y rayos X que correspondan para la



Título: SEGURIDAD Y EFICACIA DE TEMOZOLOMIDA COMO TRATAMIENTO PALIATIVO PARA PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN REFRACTARIO A MÁS DE DOS LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

evaluación adecuada. Me han informado que los estudios que se solicitarán están basados en las recomendaciones internacionales para conocer la extensión y valorar la respuesta a tratamiento en los linfomas no Hodgkin (que son los mismos que se realizan de rutina en pacientes con diagnóstico similar al mío). Básicamente se trata de: Endoscopia digestiva alta, Tomografía de tórax, abdomen y pelvis simple y contrastada, los cuales se realizaran antes del inicio del tratamiento y se repetirán después del tercer ciclo y al término de 6 ciclos de tratamiento o antes en caso de que se sospeche incremento de la enfermedad.

Autorizo también que me sean realizados exámenes de laboratorio en sangre como son: química sanguínea, pruebas de función hepática y biometría hemática al inicio del tratamiento y antes de cada ciclo, como parte de la evaluación para saber si me encuentro en condiciones de recibir el tratamiento.

Tengo claro que al firmar esta carta de consentimiento informado autorizo mi participación en el estudio, pero al mismo tiempo estoy en libertad de retractarme y retirarme del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte mi atención médica en el hospital.

La información proporcionada por mí será manejada con absoluta confidencialidad por parte de los involucrados en el proyecto y en ningún momento se harán públicos mis datos personales.

Ciudad de México, Distrito Federal, a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ de año dos mil \_\_\_\_\_

Firma y nombre del paciente

Dirección:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma y nombre

Nombre y firma

Testigo 1

Testigo 2

Dirección:

Dirección:

Parentesco:

Parentesco:

Nombre y firma del Investigador o persona designada que obtuvo el consentimiento.

\*Investigadores Principales: Dra Ariadna Sánchez Gamez, Dra Laura Torrecillas Torres. Teléfono de contacto: 52005003 Ext. 50142, 14435, 14436. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, D.F.

Dr. Abel Archundia García.- Presidente del Comité de Ética. Teléfono 52-00-50-03 Ext. 14629.

