

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

"Sobrevida global y supervivencia libre de enfermedad en pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados con BEACOPP modificado vs MINE como quimioterapia de salvamento"

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA CECILIA ESCOBAR VILLARROEL

ASESOR DE TESIS:

DRA. PÉREZ RETIGUÍN FLOR DEL CARMEN

México, Distrito Federal 2014.



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
División de Educación en Salud

Dr. Jorge Vela Ojeda
Titular del Curso Universitario

Dra. Claudia Cecilia Escobar Villarroel
Residente de Hematología

No. De registro final R-2014-3501-78

INDICE

| | |
|---------------------------|-----------|
| RESUMEN | 4 |
| ABSTRACT | 5 |
| ANTECEDENTES | 6 |
| MATERIAL Y METODOS | 12 |
| RESULTADOS | 15 |
| DISCUSIÓN | 37 |
| CONCLUSIONES | 40 |
| BIBLIOGRAFÍA | 41 |
| ANEXOS | 44 |

RESUMEN

Título: Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad en pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados con BEACOPP modificado vs MINE como quimioterapia de salvamento.

Material y método: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo, en el cual se recabó información de pacientes del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza con diagnóstico de Linfoma Hodgkin refractarios o en recaída, a esquema EVBD, que recibieron quimioterapia de salvamento, con esquemas MINE vs BEACOPP modificado.

Se realizó análisis estadístico, con la prueba de Ji cuadrada de Pearson para evaluar independencia entre esquema de tratamiento con género, variedad de linfoma de Hodgkin, estadio clínico, respuesta al tratamiento BEACOPP/MINE, la prueba no paramétrica de igualdad de las medianas de Wilcoxon, para comparar el efecto del esquema de tratamiento aplicado en las variables edad, sobre vida global y libre de enfermedad.

Resultados: Se estudió a 30 pacientes, con una mediana de edad de 36.5 años (19-64), la variedad histológica más frecuente con 90% fue esclerosis nodular. El 46.7% correspondió a estadio clínico IV y el 40% presentó tumor voluminoso al diagnóstico. En nuestro grupo de pacientes 15 fueron tratados con el esquema de MINE y 15 con BEACOPP modificado; Encontrando 13 (86.7%) pacientes con respuesta completa y 2 (13.3%) con falla al tratamiento con esquema BEACOPP modificado; para MINE 8 (53.3%) con remisión completa y 7 (46.7%) con falla, con una $p=0.054$.

Conclusión: Con los resultados obtenidos en este estudio se demostró una mayor SLE con el esquema BEACOPP modificado.

ABSTRACT

Title: Survival overall and disease-free survival in patients with Hodgkin lymphoma treated with BEACOPP vs MINE modified as salvage chemotherapy.

Methods: Retrospective, observational, longitudinal and comparative study in which patient information service Hematology Specialty Hospital of La Raza National Medical Center was collected with a diagnosis of lymphoma refractory lymphoma or relapsed to EVBD scheme that received salvage chemotherapy with BEACOPP vs MINE modified schemes.

Statistical analysis was performed with the chi square of Pearson to assess independence between treatment scheme with gender, type of Hodgkin lymphoma, clinical stage, response to treatment BEACOPP / MINE, nonparametric test of equality of medians Wilcoxon to compare the effect of treatment schedule applied in the age variables on overall and disease-free life.

Results: 30 patients were studied, with a median age of 36.5 years (19-64), the most common histologic type was 90% with nodular sclerosis. 46.7% were clinical stage IV and 40% had bulky tumor at diagnosis. In our group of 15 patients were treated with the MINE scheme and 15 with BEACOPP modified; Finding 13 (86.7%) patients with complete response and 2 (13.3%) with treatment failure with modified BEACOPP scheme; MINE for 8 (53.3%) with complete remission and 7 (46.7%) with failure, with $p = 0.054$.

Conclusion: The results obtained in this study showed a higher SLE with modified BEACOPP scheme.

ANTECEDENTES.

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia que se caracteriza por un componente heterogéneo constituido en su mayor parte por células reactivas y en una menor cantidad de células neoplásicas, células de Hodgkin y Células de Reed-Stenberg.

Fue descrito por primera vez por Tomas Hodgkin en 1832, los cuales son linfocitos B clonales del centro germinal o pos germinal. Esta neoplasia se conoce también como enfermedad de Hodgkin. Representa el 1% de todos los linfomas. ¹

La amplia distribución geográfica en la incidencia del linfoma, se debe a la relación de agentes ambientales y probablemente agentes infecciosos. La incidencia reportada es de 3.5 a 5 casos por cada 100.000 habitantes por año, su distribución sigue una curva bimodal, siendo afectados con mayor frecuencia adultos jóvenes entre los 15 y 35 años de edad y la población mayor de 54 años. ²

La clasificación de Linfoma de Hodgkin considera 2 variedades: clásica y atípica.

La clasifica, a su vez contempla las siguientes variedades: esclerosis nodular, celularidad mixta, depleción linfocitaria y de predominio linfocítico nodular. Dentro la variedad atípica está considerada la rica en linfocitos. ³

Clínicamente se caracteriza por infiltración a nivel de los ganglios con distribución centrípeta y con cierta frecuencia infiltra a nivel de sitios extra ganglionares como bazo, medula ósea, hígado y pulmones.

Las características clínicas frecuentemente se presentan con una adenopatía mayor a 1cm. supra-diafragmática, de consistencia gomosa, no dolorosa; la extensión se produce a través de cadenas ganglionares continuas o por vía hematogena, a medula ósea, pulmón o hígado. La presencia de enfermedad

extranodal diseminada, habitualmente está acompañada por linfadenopatía generalizada, afectación esplénica; con frecuencia se trata de un evento tardío. ⁴

El 33% de los pacientes tienen al momento de la presentación de la enfermedad, síntomas B, los cuales son: pérdida de peso más del 10% en los últimos 6 meses, fiebre no explicada, sudoración nocturna profusa. ⁵

El diagnóstico es por biopsia ganglionar completa y la estadificación mediante métodos de imagen, además de examen de medula ósea por posible infiltración medular.

El estadio en el que se encuentra, es fundamental para la selección del tratamiento más apropiado.

La clasificación Ann Arbor tiene un valor pronóstico muy importante y está determinado por el número de regiones ganglionares afectadas y la presencia o ausencia de síntomas B. ⁶ (Ver anexo 3).

El Índice Hasenclever (Índice Pronóstico Internacional) fue desarrollado a partir de un análisis multivariado de la supervivencia de 4.695 pacientes con diagnóstico reciente de Linfoma de Hodgkin avanzado, tratados con quimioterapia de combinación entre 1983 y 1992.

Son siete factores pronósticos adversos identificados, los cuales son:

1. Albúmina sérica <40 g / L.
2. Hemoglobina <10,5 g / dl.
3. Sexo masculino.
4. Estadio clínico Ann Arbor Etapa IV.
5. Edad \geq 45 años.
6. Recuento de leucocitos $\geq 15 \times 10^9$ / L.
7. Recuento de linfocitos <0,6 $\times 10^9$ / L.

La sumatoria de estos da una puntuación pronóstica, cada uno llevaba un impacto similar, al mismo tiempo cada factor reduce la Supervivencia Libre de Progresión en 5 años de un 8%. Las tasas de Sobrevida Libre de Progresión (SLP) de 84%, 77%, 67%, 60%, 51% y 42% para pacientes con 0,1, 2, 3, 4 ó 5 factores de riesgo.

De acuerdo con esta clasificación, el índice pronóstico y factores de mal pronóstico asociados, es la conducta terapéutica a seguir, considerándose como esquemas de primera línea EVBD (Epirrubicina, Doxorubicina, Bleomicina, vinblastina), Stanford V (Doxorubicina, Vinblastina, Mecloretamina, Prednisona, Vincristina, Bleomicina, Etoposido) y BEACOPP (Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etoposido, Procarbazona, Prednisolona, Bleomicina, Vincristina) asociados o no a consolidación con radioterapia, de acuerdo a la etapa en la cual se encuentre el paciente.⁷

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin en estadio limitado ha tenido una mejoría significativa con el uso de la quimioterapia en modalidad combinada. Uno de los esquemas utilizados actualmente como primera línea es el AVBD, una combinación de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina. Este régimen de quimioterapia fue utilizado desde el año 1970 como tratamiento para enfermedad avanzada que logran remisión completa (RC), del 70 a 80%, y presentan recaída de la enfermedad del 20 al 30%.⁸

Posteriormente el grupo alemán: "German Hodgkin Lymphoma Study Group" (GHSG), desarrollo otro régimen intensificado como primera línea de tratamiento que consiste en una combinación de bleomicina, etopósido, doxorubicina ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona en dosis estándar y dosis escaladas (BEACOPP). Este régimen se comparó con el esquema BEACOPP-AVBD y se observó una mejor respuesta con un incremento en la Sobrevida Global (SG) del 11% a 10 años, permitiendo considerar el esquema de BEACOPP como el nuevo régimen de quimioterapia estándar para el tratamiento de Linfoma de Hodgkin, con enfermedad avanzada o de riesgo alto.⁹

Otros esquemas utilizados son el STANFORD V y el mismo AVBD en este tipo de pacientes con respuestas similares.

La radioterapia es utilizada con fines de consolidación al término del esquema del tratamiento, mejorando las tasas de Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) y Sobrevida Global (SG). Sin embargo como terapia de salvamento en pacientes con recaída, el control a largo plazo de la enfermedad se logra solo de un 23 a 44%. La presencia de síntomas B, una recaída temprana en un tiempo menor a 12 meses, enfermedad extra nodal o un pobre estado físico funcional, el cual se clasifica con la escala del ECOG (Ver anexo 4), son factores predictivos de una pobre respuesta a radioterapia.¹⁰

Un problema frecuente que se presenta en los pacientes con Linfoma de Hodgkin es la elección en la quimioterapia para tratamiento de la recaída ya que no existe un esquema estandarizado como segunda línea de tratamiento y existen pocos estudios comparativos al respecto. La mayoría de los pacientes en recaída o refractario deben recibir terapia de salvamento agresiva seguida de consolidación con trasplante autólogo de células progenitoras ya que generalmente se trata de pacientes jóvenes, con pocas comorbilidades y con altas posibilidades de recaída con solo tratamiento de quimioterapia. Se considera que en general los esquemas de quimioterapia de salvamento en pacientes con Linfoma de Hodgkin van del 30 al 40% de respuesta.¹¹

Los esquemas que se han utilizado como segunda línea de tratamiento incluyen al esquema MINE que consiste en la combinación de mitoxantrone, ifosfamida, vincristina y etópósido. Ferme C et al., en 1995 llevaron a cabo un estudio de 100 pacientes con Linfoma de Hodgkin que tuvieron Falla a la Inducción (FI), Respuesta Parcial (RP) o recaída. Estos pacientes recibieron 2 a 3 ciclos del esquema MINE y posteriormente consolidación con dosis altas de quimioterapia como acondicionamiento, a base de cramustine, etopósido, citarabina y melfalán, seguido de rescate con trasplante autólogo de células tallo periféricas.¹²

La mediana de seguimiento fue de 50 meses, obteniéndose una SLE del 30%, 72% y 76% para los pacientes con FI, RP y recaída respectivamente, 71% para los pacientes que recibieron consolidación con trasplante y 32% para aquellos que no se trasplantaron, con una tasa de RC <30%, para los pacientes que no recibieron consolidación con dosis altas de quimioterapia seguidas con trasplante autólogo.¹³

Fernández de Larrea y Cols. Realizaron un estudio retrospectivo en el cual analizaron la eficacia y toxicidad del esquema MINE (mesna, ifosfamida, mitoxatrone y etopósido) alternando con el esquema ESHAP (etopósido, metilprednisolona, altas dosis de citarabina y cisplatino) en 61 pacientes con LH refractario o en recaída después del tratamiento basado con AVBD y encontraron tasas de Respuesta Completa (RC) del 41% y el 38% con Respuesta Parcial (RP), el 1% con enfermedad estable y 13% con progresión de la enfermedad, para una respuesta global del 79%. El 95% de los pacientes, con una tasa de Respuesta Global (RG) 84% (48 pacientes en RC y 3 en RP), con una SG y SLE a 5 años de 68% y 55% respectivamente.^{14,15}

Existen diversos esquemas de salvamento pero no hay un tratamiento estandarizado como segunda línea de tratamiento. BEACOPP es un esquema que ha mostrado lograr tasas de RC del 85 a 91% y en dosis escaladas del 88 al 94%.

Actualmente es uno de los esquemas recomendado como primera línea en pacientes con enfermedad avanzada y/o riesgo desfavorable, y como segunda línea de tratamiento en pacientes con falla a la inducción, en recaída o refractarios.^{16, 17, 18}

En este estudio se pretende comparar el esquema MINE con el esquema BEACOPP MODIFICADO, como segunda línea de tratamiento en los pacientes con Linfoma Hodgkin refractarios ó en recaída para comparar las tasas de respuesta obtenidas con ambos tratamientos.

Se realizo algunas modificaciones al esquema BEACOPP remplazando procarbazona por dacarbazina, que es un agente quimioterapia que pertenece al mismo grupo, ya que en nuestro centro y en el país no se dispone de procarbazona motivo por el cual este esquema no se utilizo, además de el cambio de antracíclico con doxorubicina liposomal pegilada, cuya ventaja sobre los otros antracíclicos, tiene menor efecto cardiotóxico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo en la clínica de linfomas del servicio de Hematología, del Hospital de Especialidades de la U.M.A.E. "Antonio Fraga Mouret", del Centro Médico Nacional La Raza.

Se incluyeron base de datos de pacientes con Linfoma de Hodgkin mayores de 16 años de edad, reporte confirmado histopatológico, con falla a primera línea de tratamiento de quimioterapia esquema EVBD o en recaída, basada en un protocolo inicial, "BEACOPP vs MINE como segunda línea de tratamiento el cual fue realizado durante el periodo de junio 2010 a marzo el 2012.

Se excluyeron pacientes con Linfoma de Hodgkin asociado a virus de inmunodeficiencia humana (VIH), pacientes que hayan abandonado tratamiento o pérdida del seguro social.

Se obtuvo dentro de la información fecha del diagnóstico, fecha de recaída o progresión de la enfermedad, así como tratamientos empleados como segundo esquema, fecha de segunda remisión completa. Todo con la finalidad de poder realizar el cálculo de la sobrevida libre de enfermedad en meses y sobrevida libre de enfermedad a 3 años.

Se realizó un análisis descriptivo consistente en obtener la media, desviación estándar o típica y los valores máximo, mínimo, primer, segundo (mediana) y tercer cuartil a las variables edad, sobrevida global y libre de enfermedad.

A las variables género, variedad de linfoma de Hodgkin, estadio clínico, síntomas B, invasión a órganos extraganglionares, tumor voluminoso, esquema de tratamiento, respuesta al tratamiento BEACOPP/MINE, trasplante de médula ósea y estado actual se les obtuvo su distribución por frecuencia absoluta y relativa medida ésta como proporción.

Las gráficas obtenidas para las variables cuantitativas en estudio fueron las denominadas de caja, mientras que las de variables cualitativas fueron circulares o de sector.

Se evaluó si existe independencia entre esquema de tratamiento con género, variedad de linfoma de Hodgkin, estadio clínico, tumor voluminoso, síntomas B, invasión a órganos extraganglionares, respuesta al tratamiento BEACOPP/MINE, trasplante de médula ósea y estado actual se les aplicó la clásica prueba de Ji cuadrada de Pearson. (Fisher y Van Belle, 1993).

Se comparó el efecto del esquema de tratamiento aplicado en las variables edad, sobre vida global y libre de enfermedad mediante la prueba no paramétrica de igualdad de las medianas de Wilcoxon. (Hollander y Wolfe, 1999).

Se comparó el efecto del esquema de tratamiento aplicado en las variables edad, sobre vida global y libre de enfermedad mediante la prueba no paramétrica de igualdad de las medianas de Wilcoxon. (Hollander y Wolfe, 1999).

Para cada uno de los esquemas de tratamiento: BEACOPP modificado o MINE se obtuvo la curva o función de supervivencia global y libre de enfermedad. Para ello se calcularon los meses de supervivencia al momento del diagnóstico hasta el mes de agosto de 2014, en el caso de supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad al obtener la remisión completa con dichos esquemas, hasta la recaída o agosto del 2014.

Se ajustaron las fechas de sobre vida para los pacientes que habían fallecido. (Fisher y Van Belle, 1993).

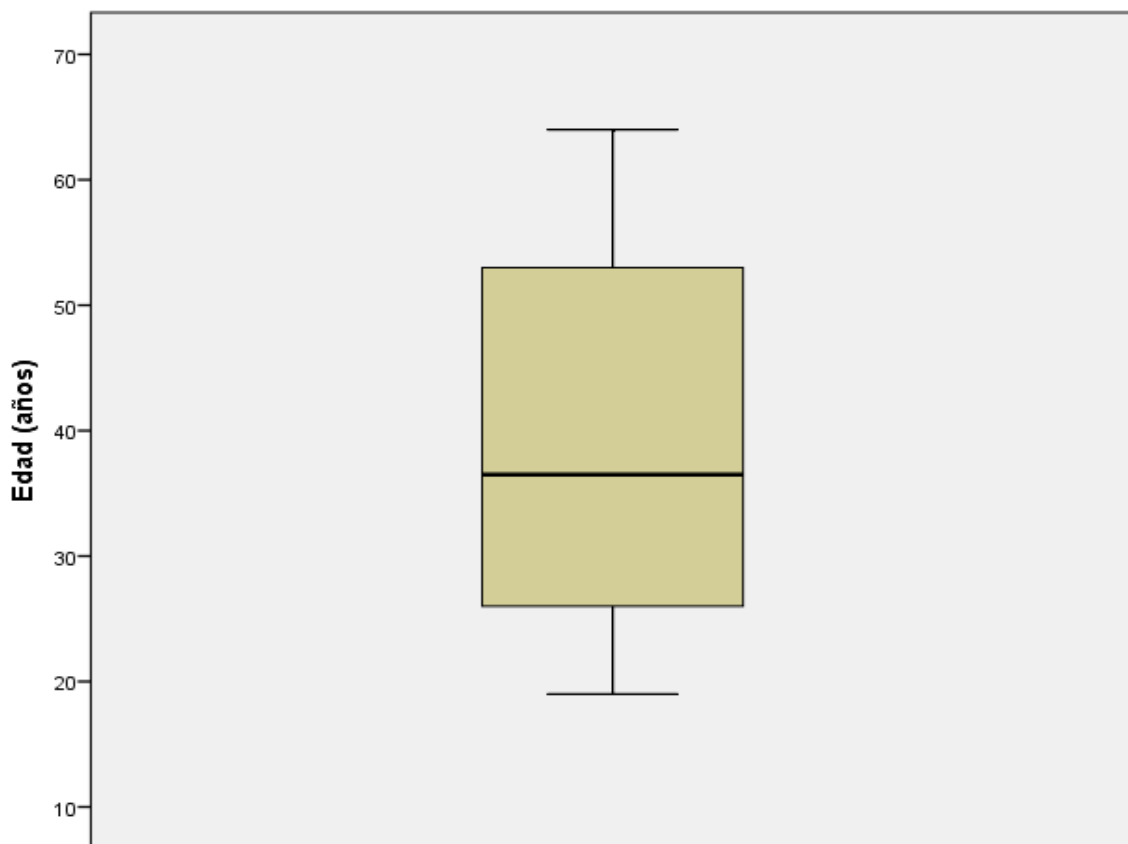
Para el procesamiento de la información se elaboró una base de datos en Excel, de Microsoft, y el análisis estadístico se realizó con el paquete computacional

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 21, mientras la función o curva de sobrevivencia se procesó con el paquete computacional JMP versión 5.

RESULTADOS.

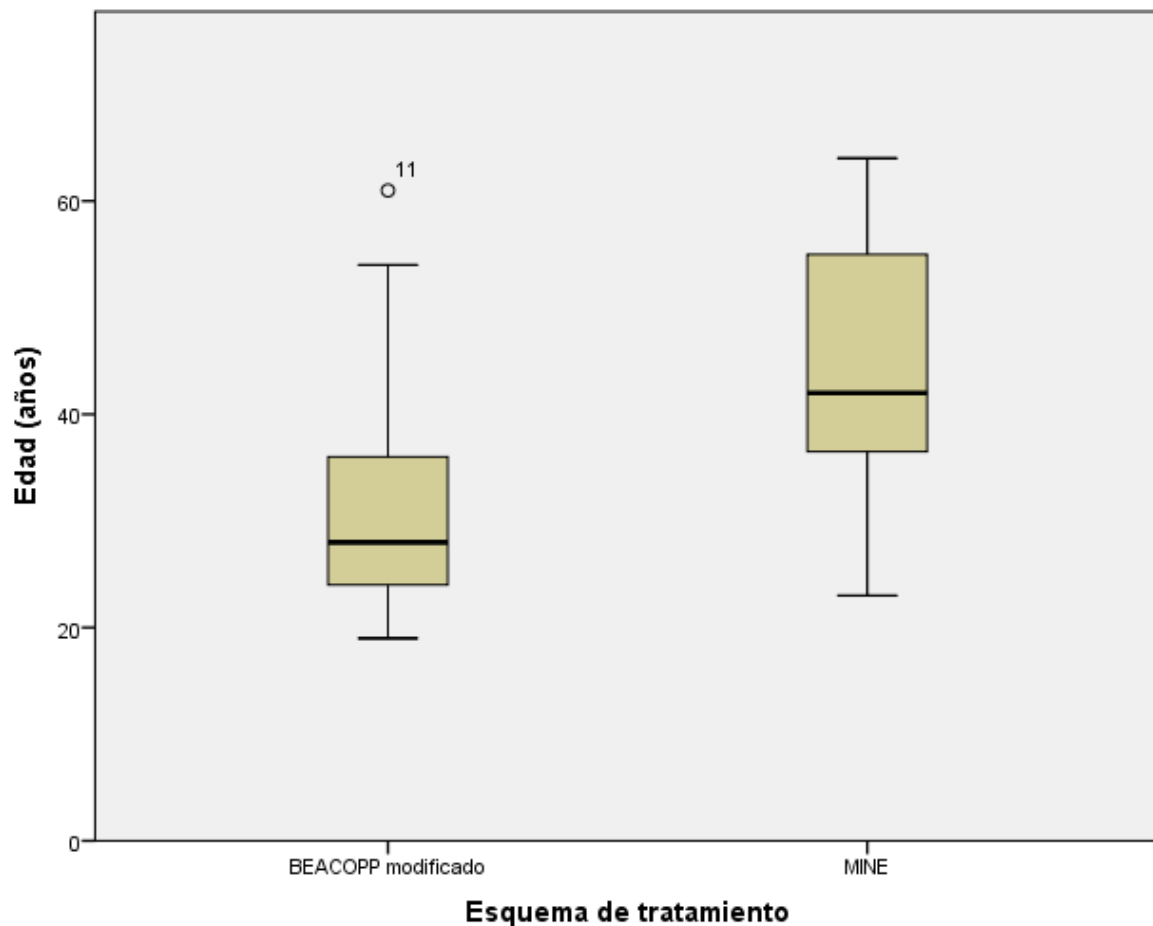
Estudiamos a 30 pacientes con el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin en el periodo comprendido 1 de junio 2010 a 30 de agosto del 2014.

De los cuales de acuerdo a género fueron 15 (50%) femenino y 15 (50%) masculino, donde la edad mínima fue de 19 años y la máxima 64 años, con una media de 38.23 años y una mediana de 36.5 años. (Grafico 1).

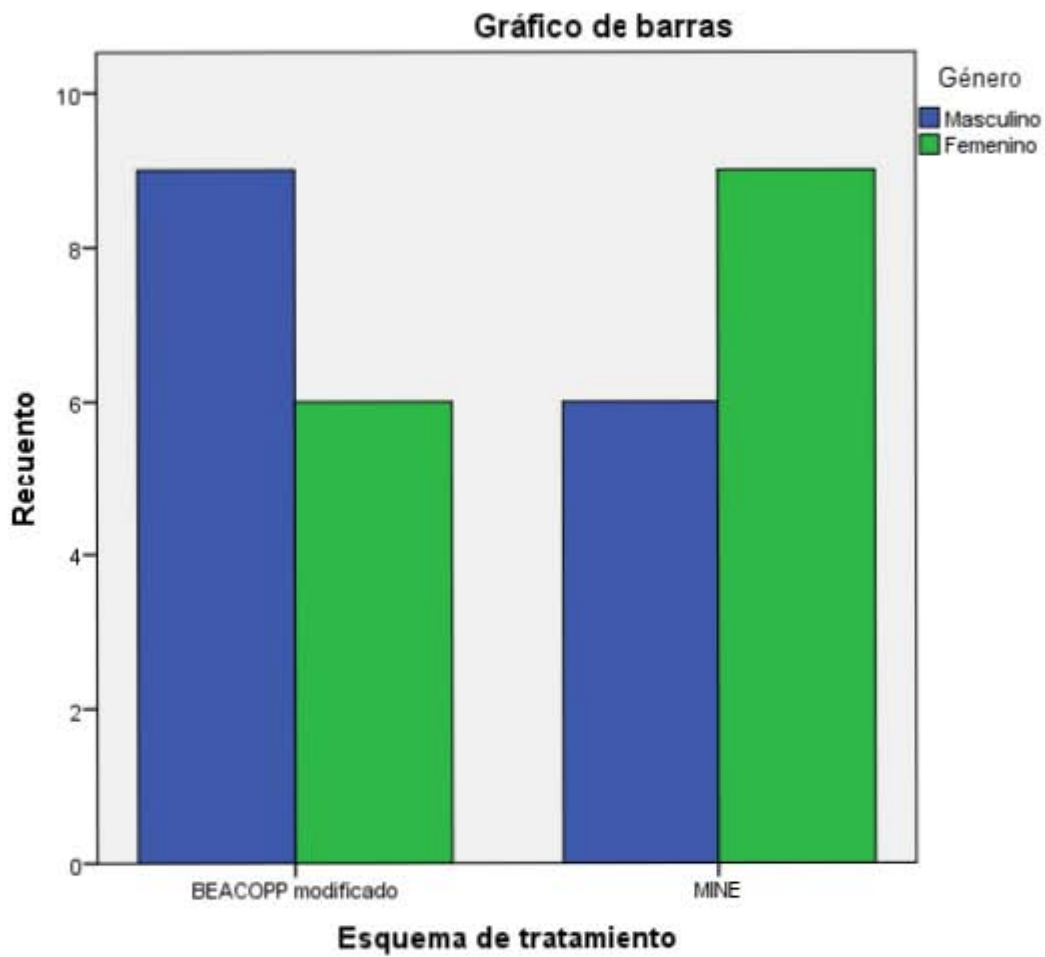


Respecto a la edad en cada grupo de esquema de quimioterapia podemos encontrar en el esquema BEACOPP una media 32 años, una mediana de 28 años, presentando una edad mínima de 19 años y una máxima de 61 años, en este esquema también podemos encontrar una desviación de estándar.

En el esquema MINE, una media 44.47 años y una mediana de 42 años, edad mínima en dicho esquema de 23 y máximo 64 años. (Grafico 2).



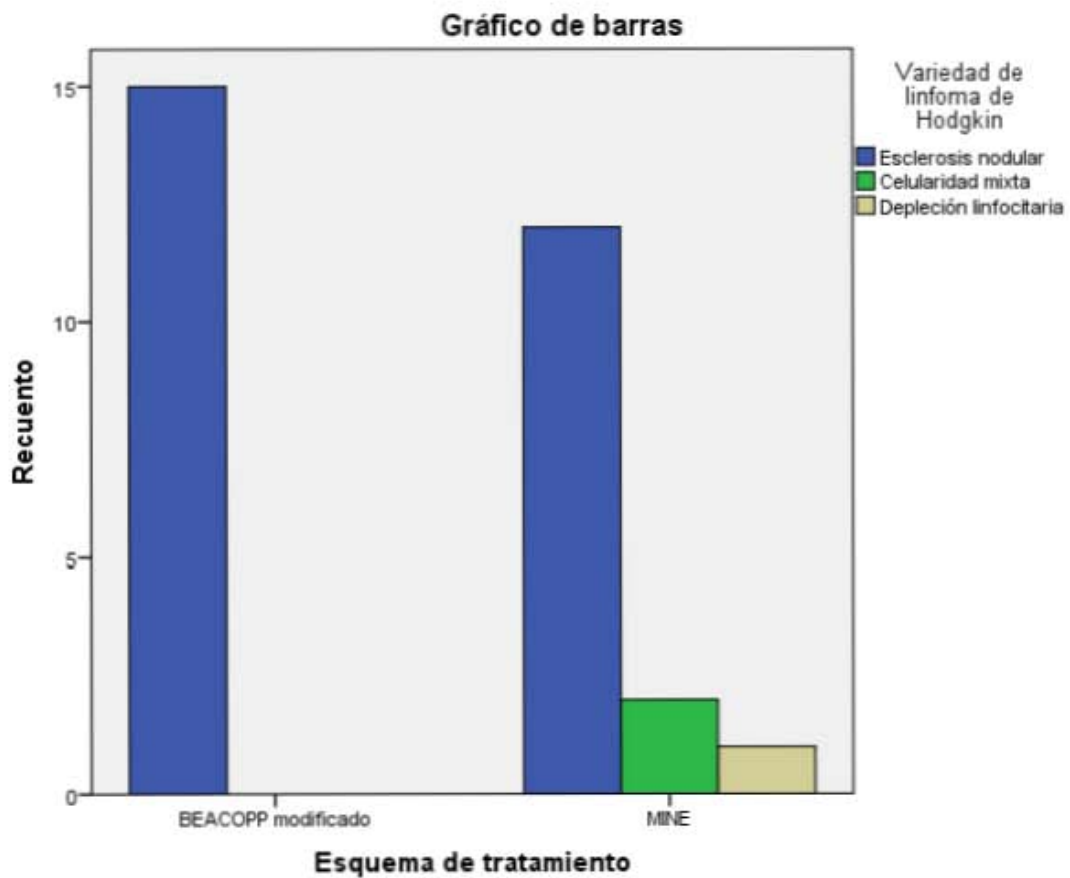
Realizamos cálculo con la prueba Chi-cuadrado de Pearson, respecto a los esquemas de tratamiento empleados y el género de los pacientes encontrando, 9 pacientes masculinos y 6 femeninos con esquema BEACOPP modificado. Con esquema MINE 6 masculinos y 9 femeninos. (Gráfico 3).



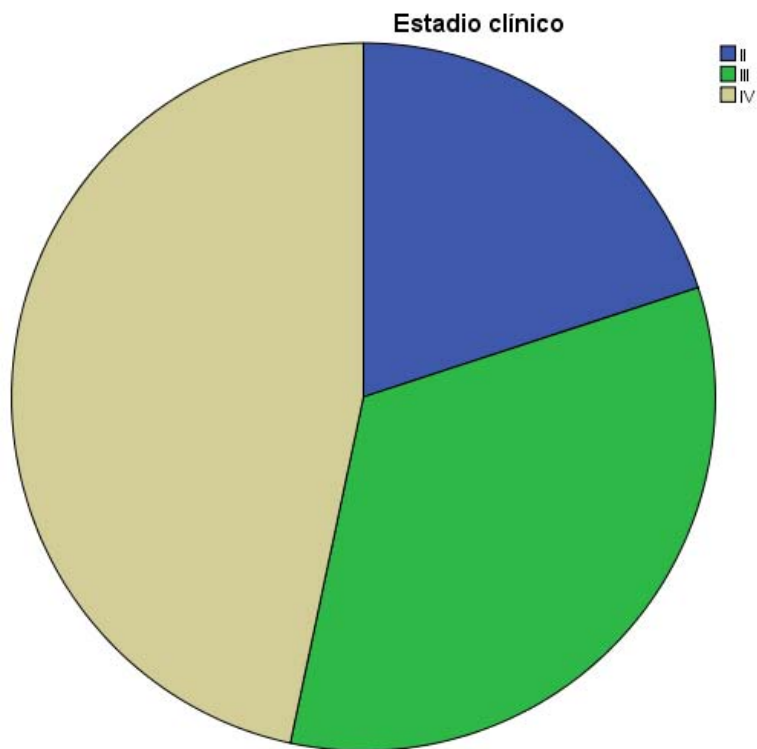
Respecto a la variedad histológica que se encontró fue de 27 (90%) de la variedad esclerosis nodular, 2 (6.7%) de celularidad mixta y 1 (3.3%) de depleción linfocitaria. (Grafico 4).



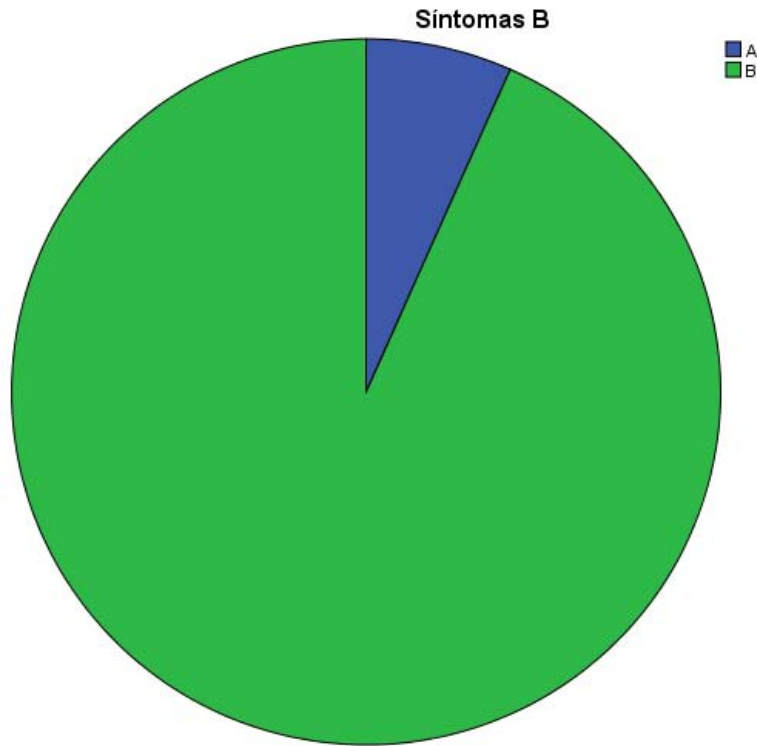
Encontramos que los 15 pacientes tratados con esquema BEACOPP modificado, presentaban la variedad esclerosis nodular, en cambio los pacientes tratados con esquema MINE 12 con variedad esclerosis nodular, 2 con celularidad mixta y 1 con depleción linfocitaria. (Gráfico 5).



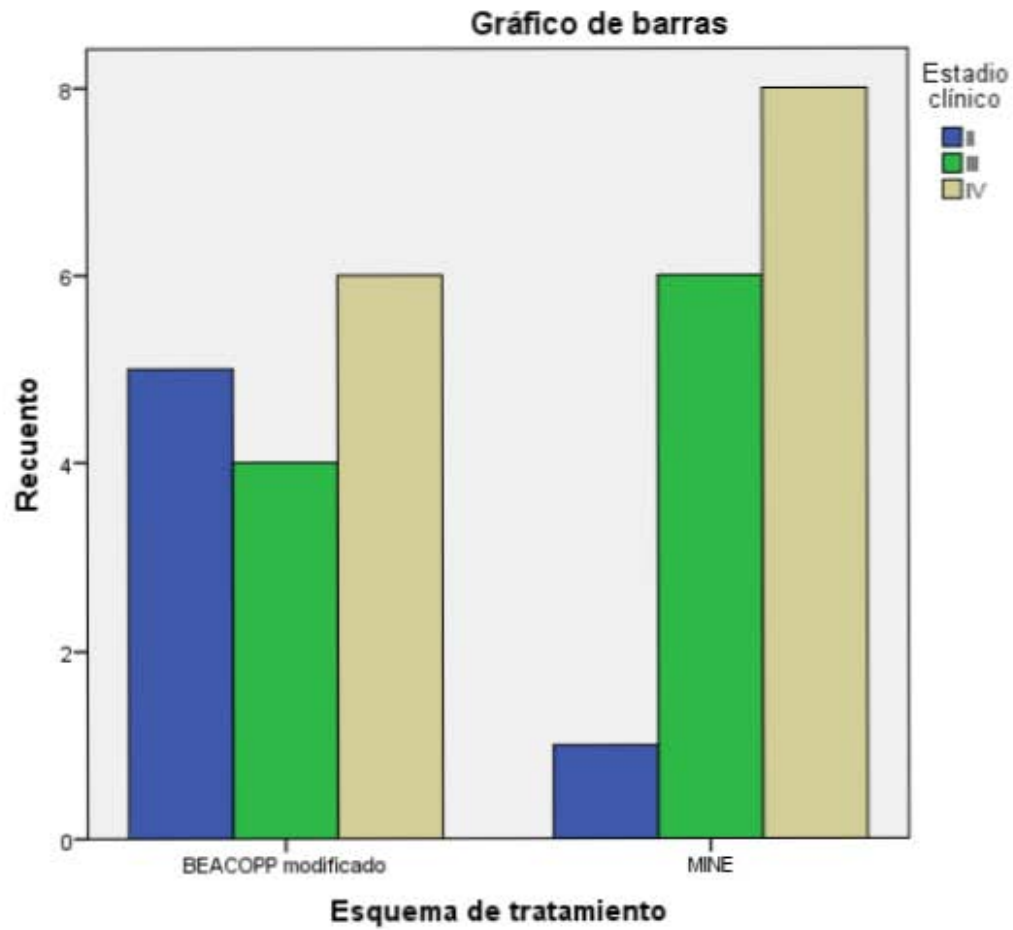
En cuanto al estadio clínico de la enfermedad al diagnóstico de acuerdo a la clasificación Ann Arbor, presentan: 6 (20%) estadio clínico II, 10 (33.3%) estadio clínico III y 14 (46.7%) estadio clínico IV. Respecto a la presencia de síntomas B, se encuentran: 2 (6.7%) sin presencia de sintomatología, este tomándose como A y 28 (93.3%) con presencia de sintomatología catalogada como B. (Grafico 6).



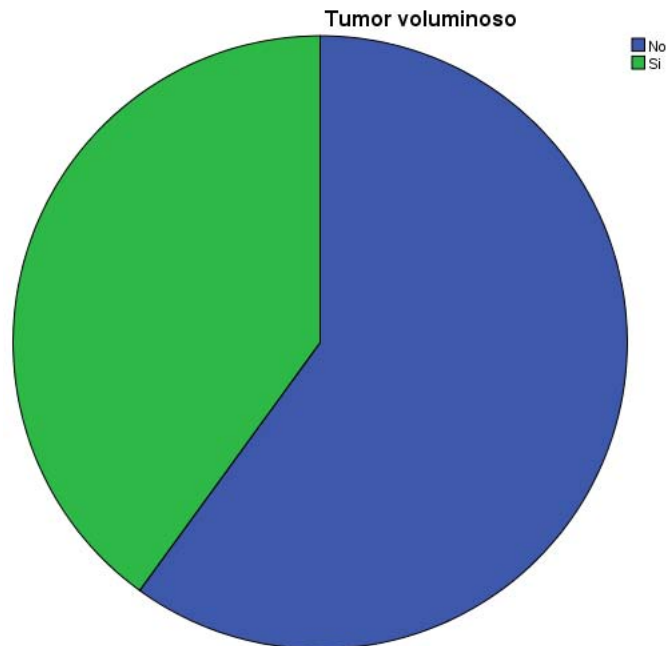
Respecto a la presencia de síntomas B, se encuentran: 2 (6.7%) sin presencia de sintomatología, este tomándose como A y 28 (93.3%) con presencia de sintomatología catalogada como B. (Grafico 7).



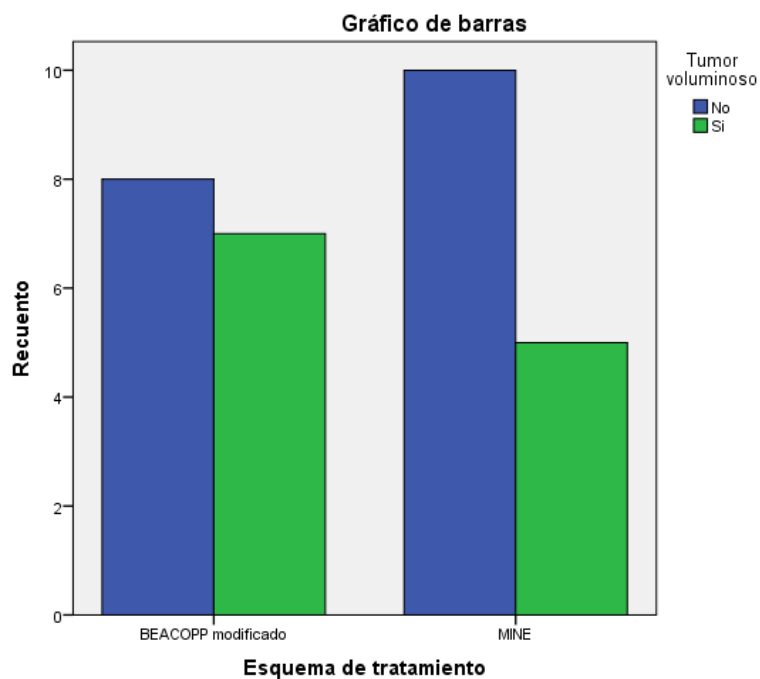
Los estadios clínicos encontrados en ambos esquemas de quimioterapia, BEACOPP modificado 5-II, 4-III, 6-IV y MINE 1-II, 6-III, 8-IV. (Grafico 8).



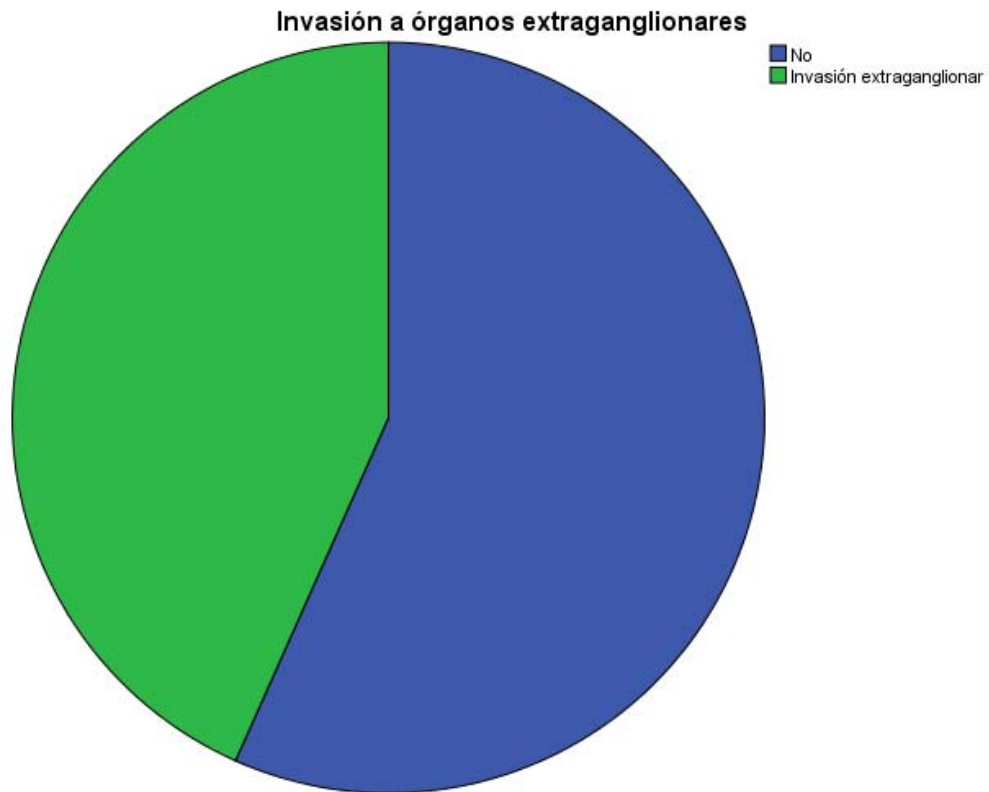
La presencia de tumor voluminoso al diagnostico fue otra variable valorada encontrando que en 18 (60%) de los pacientes no presentaban al momento del diagnostico y 12 (40%) con presencia de tumor voluminoso. (Grafico 9).



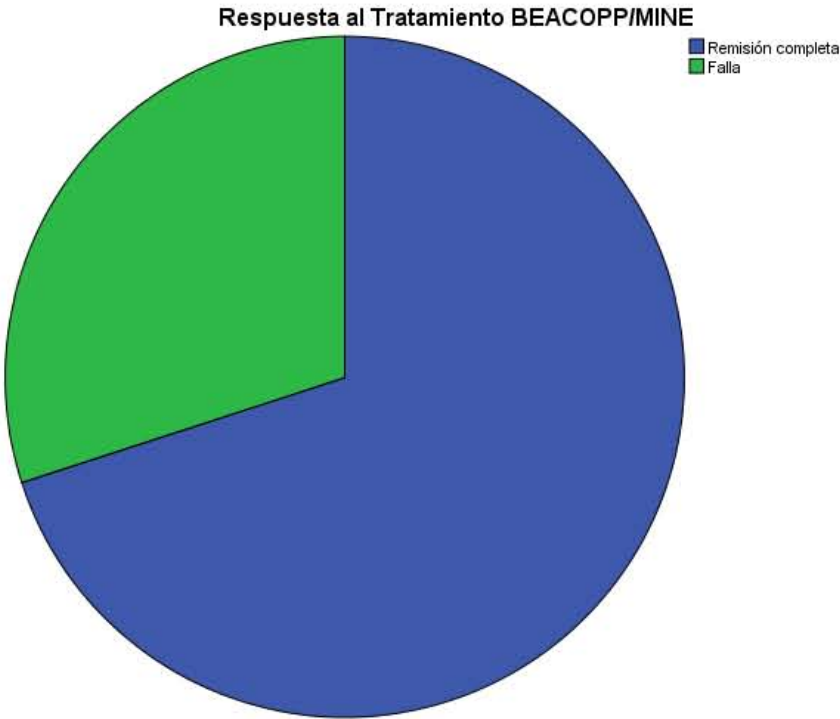
También la presencia de tumor voluminoso en ambos esquemas de tratamiento encontrando que 7 pacientes con BEACOPP modificado y 5 con MINE. (Grafico 10).



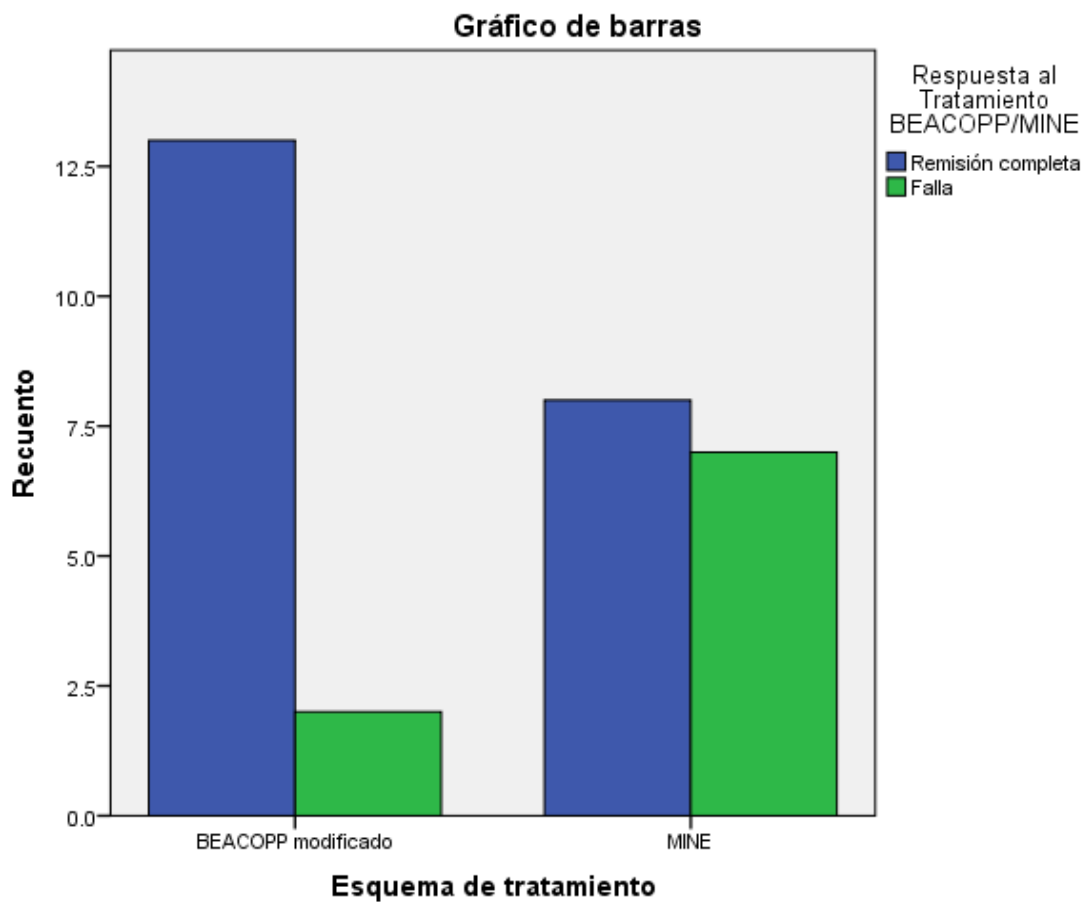
La infiltración extraganglionar se documento en 13 (43.3%), mientras que en 17 (56.7%) no lo presentaba, en orden de frecuencia fueron los siguientes: hígado 5 medula ósea 5, pleura 4, pericardio 2, pulmón 1 y canal medular 1, resaltando que algunos pacientes presentaban 2 o hasta 3 infiltraciones a diferentes órganos al momento del diagnostico. (Grafico 11).



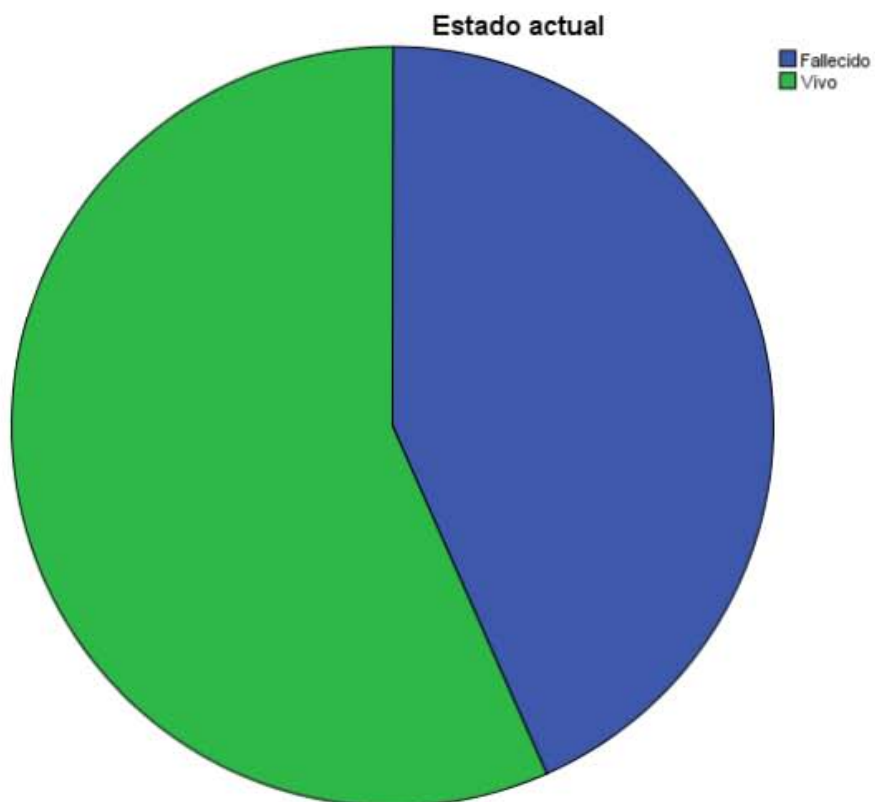
De los 30 pacientes del estudio la respuesta global al tratamiento fue del 70% (21 pacientes), mientras que el 30% (9 pacientes) tuvieron falla al tratamiento. (Grafico 12).



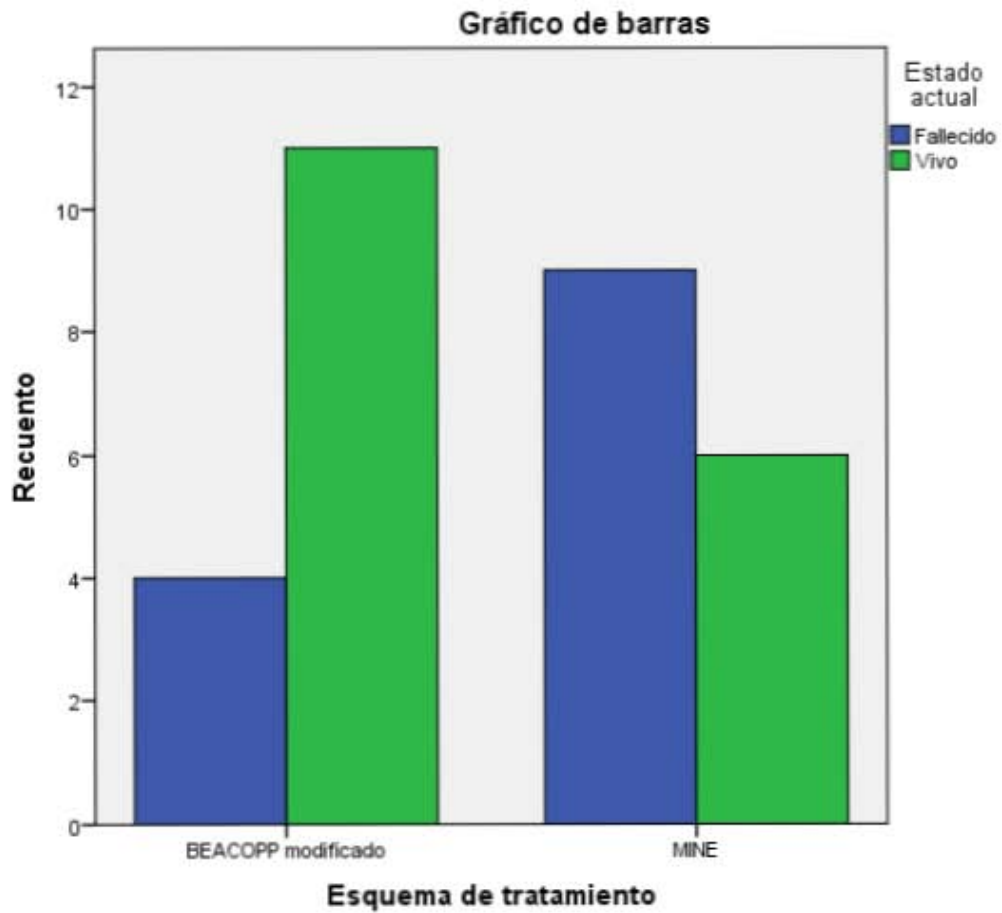
De este grupo de pacientes que recibieron quimioterapia de salvamento, 15 pacientes fueron tratados con MINE y 15 pacientes con BEACOPP modificado. Encontrando 13 (86.7%) pacientes con respuesta completa y 2 (13.3%) con falla al tratamiento con esquema BEACOPP modificado; para MINE 8 (53.3%) con remisión completa y 7 (46.7%) con falla, con una $p=0.054$. (Grafico 13).



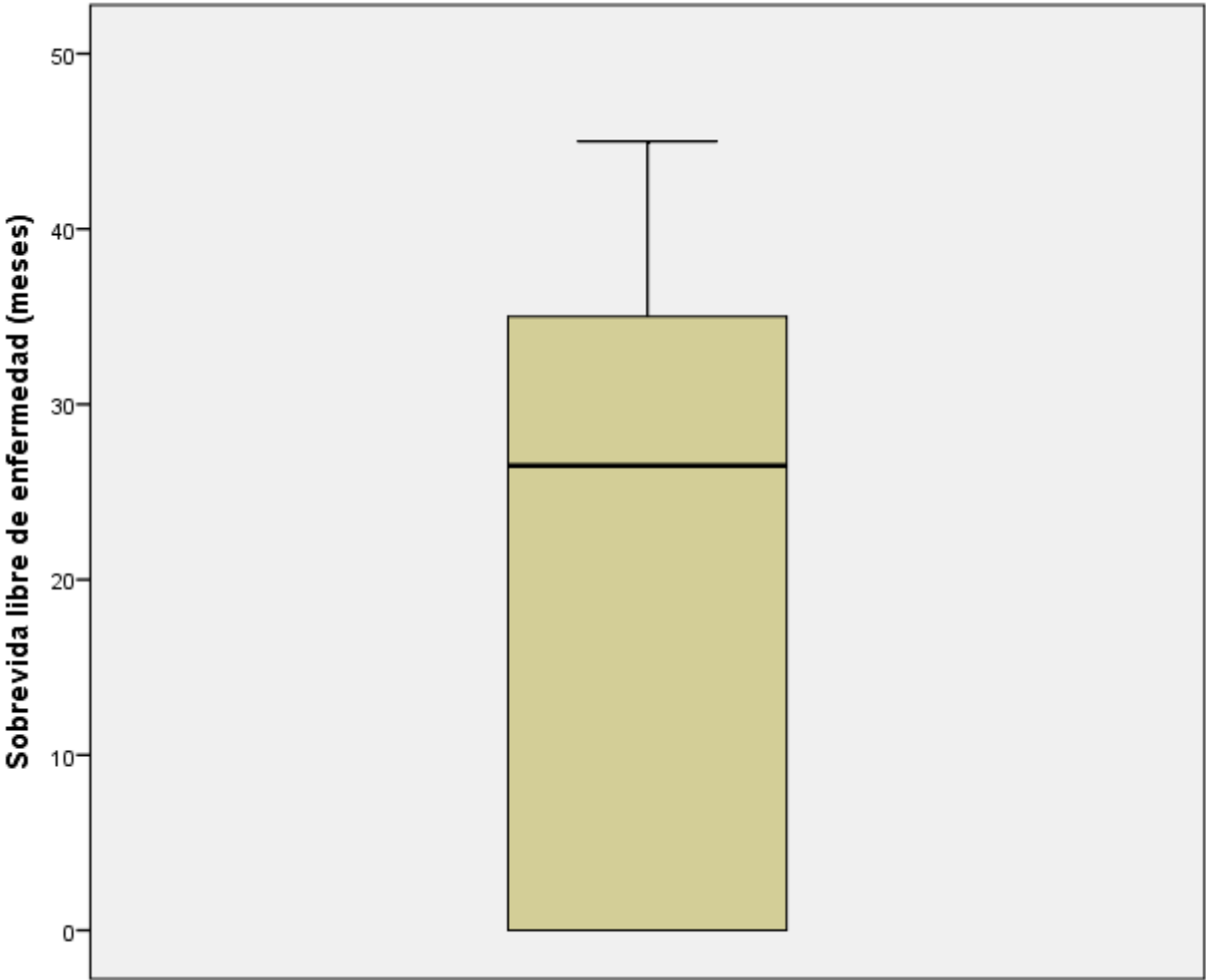
Además tomamos en cuenta el estado actual de los pacientes al cierre del estudio (30 de Agosto del 2014) encontramos que del grupo de 30 pacientes, 13 (43.3%) fallecidos y 17 (55.7%) pacientes vivos, tomando en cuenta ambos tratamientos. (Grafico 14).



Encontrando también 11 (73.3%) pacientes vivos y 4 (26.7%) fallecidos para el esquema de BEACOPP modificado y 6 (40%) vivos y 9 (60%) fallecidos con MINE, con una $p=0.070$. (Gráfico 15).

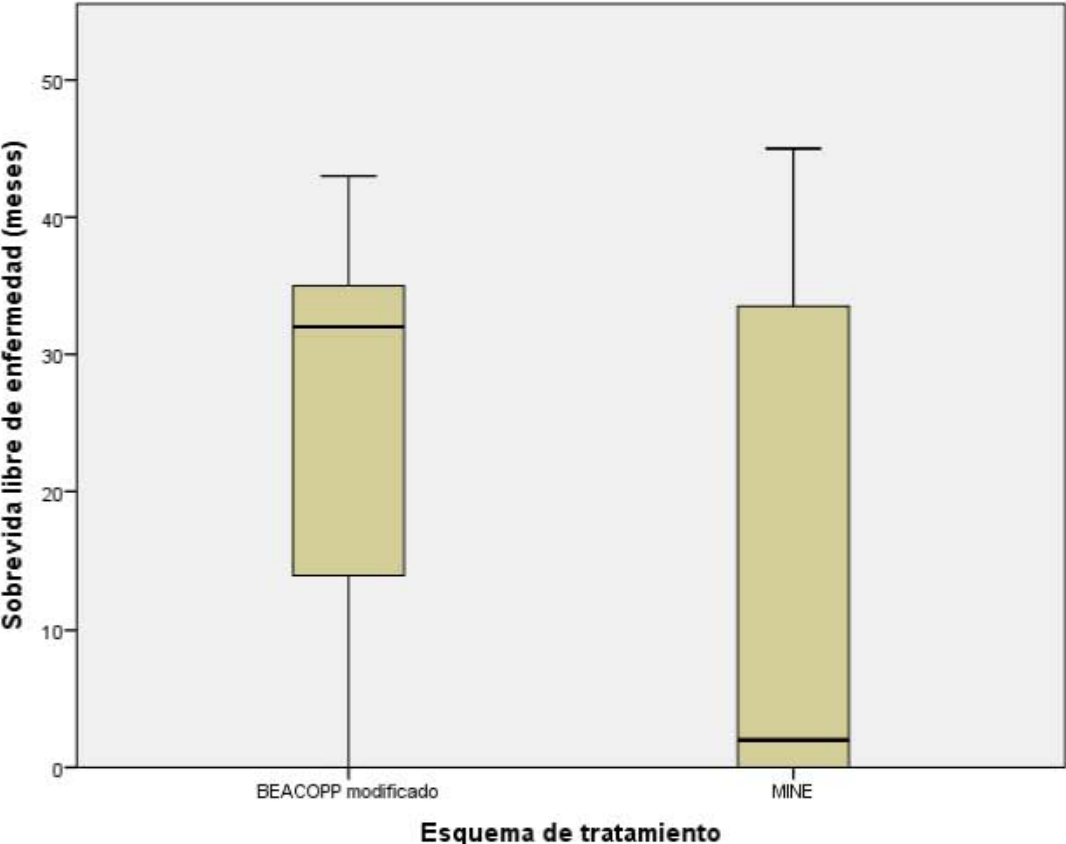


Se realizó cálculo de la supervivencia libre de enfermedad o progresión determinada en meses, con ambos esquemas de quimioterapia empleados en este estudio como son BEACOPP modificado y MINE, encontrando una media de 21 meses y una mediana de 26.5 meses, (0-45). (Grafico 16).

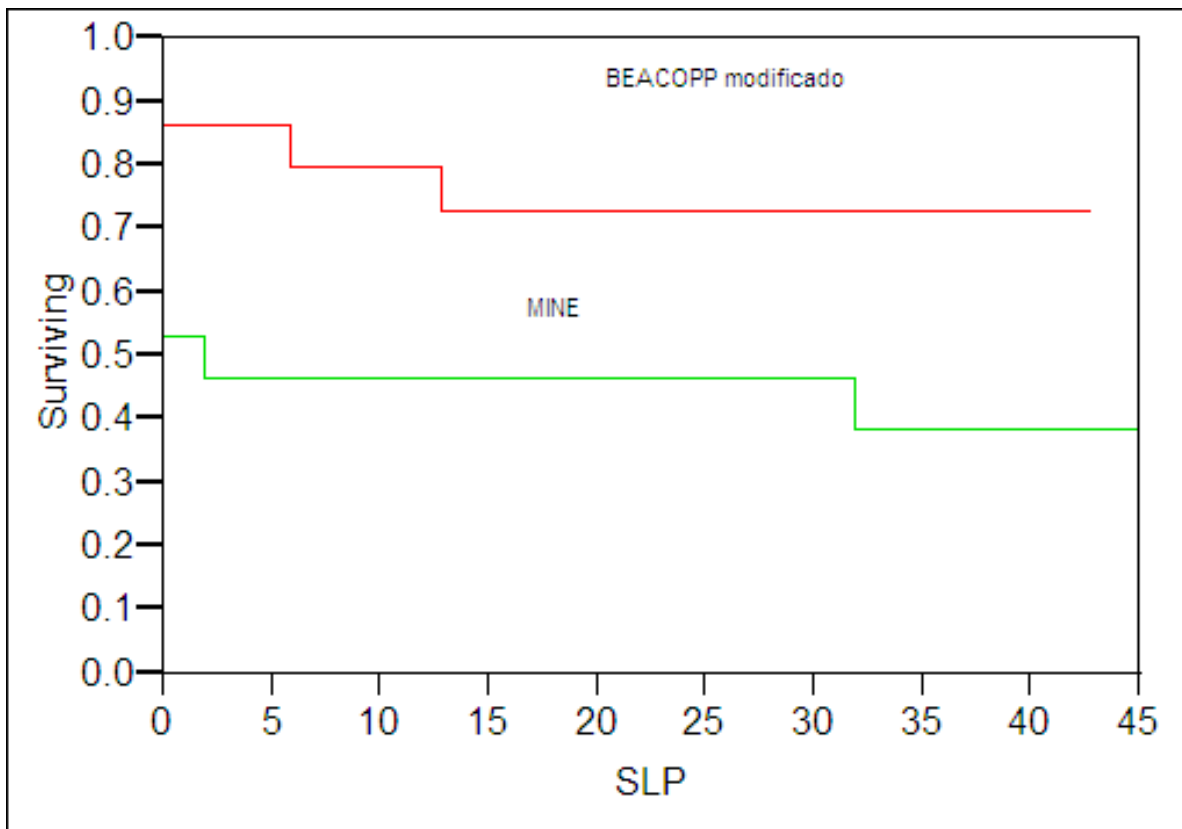


Una SLE con esquema BEACOPP modificado una media de 24.73 meses y una mediana 32 meses, (0-43).

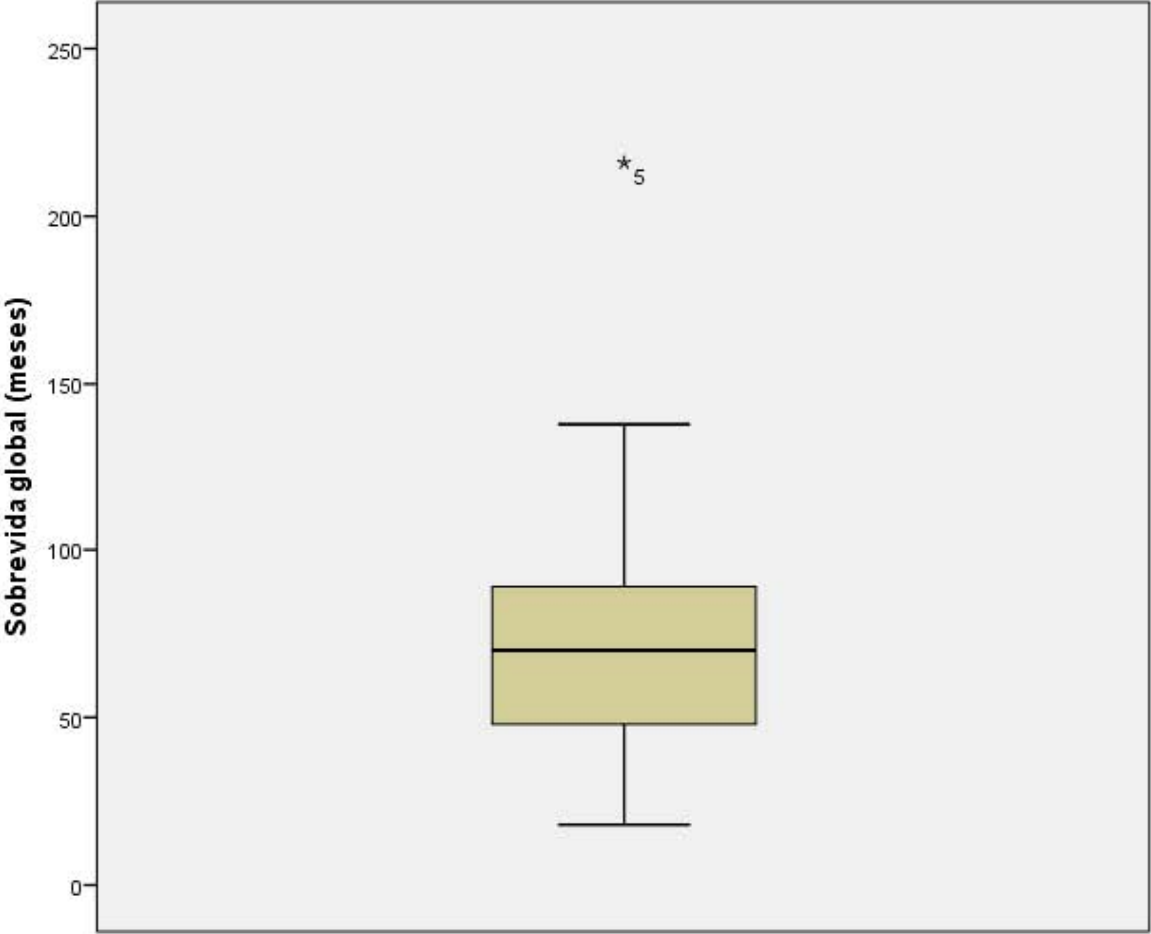
MINE con una media 17.47 meses y una mediana 2 meses, (0-45). (Grafico 17).



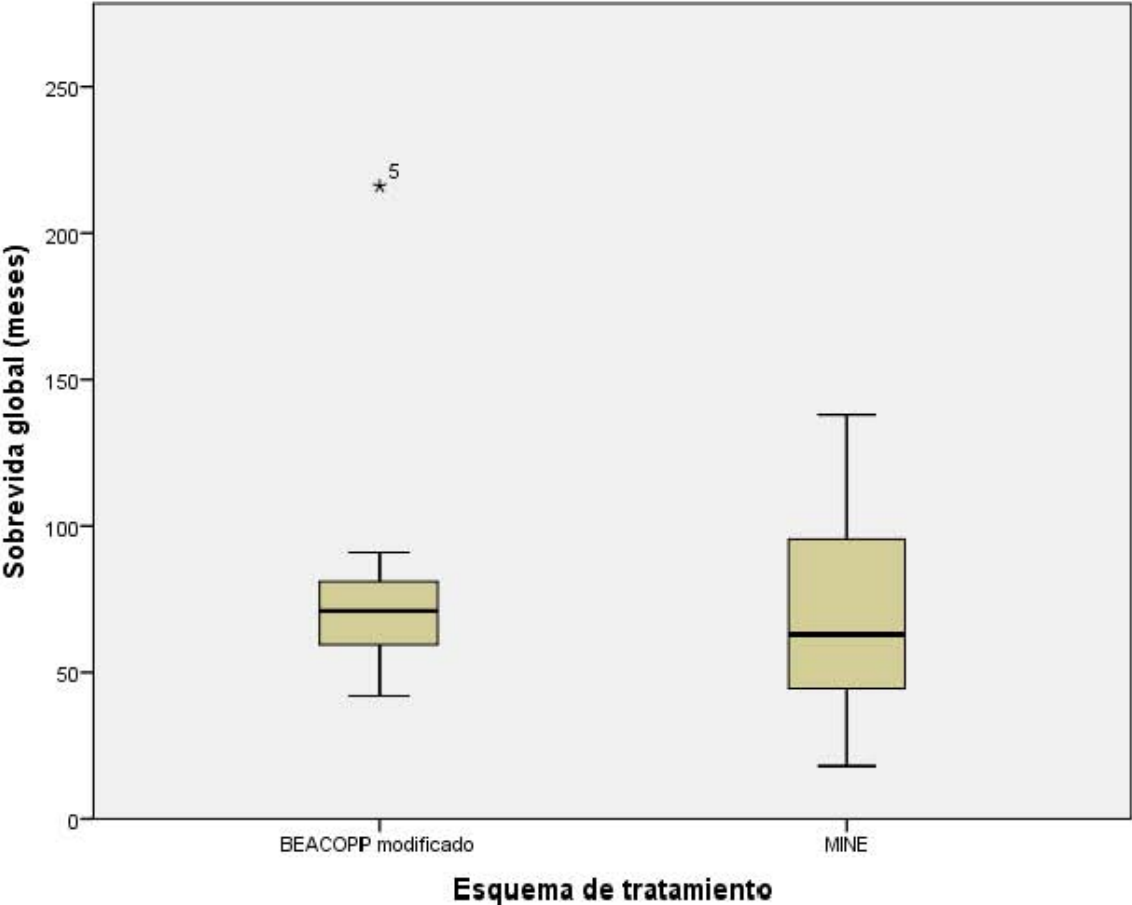
Al comparara las curvas de sobre vida libre de enfermedad por el método de Log-rank, se obtuvo un valor de ji cuadrada de 3.4367, obteniéndose un valor de $p=0.0638$, al compararlo con el método de Wilcoxon se obtuvo un valor de $p=0.05$, demostrando con ello una diferencia estadísticamente significativa en cuanto una sobrevida libre de progresión para ambos grupos, siendo mayor en esquema de BEACOPP modificado. (Grafico 18).



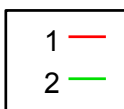
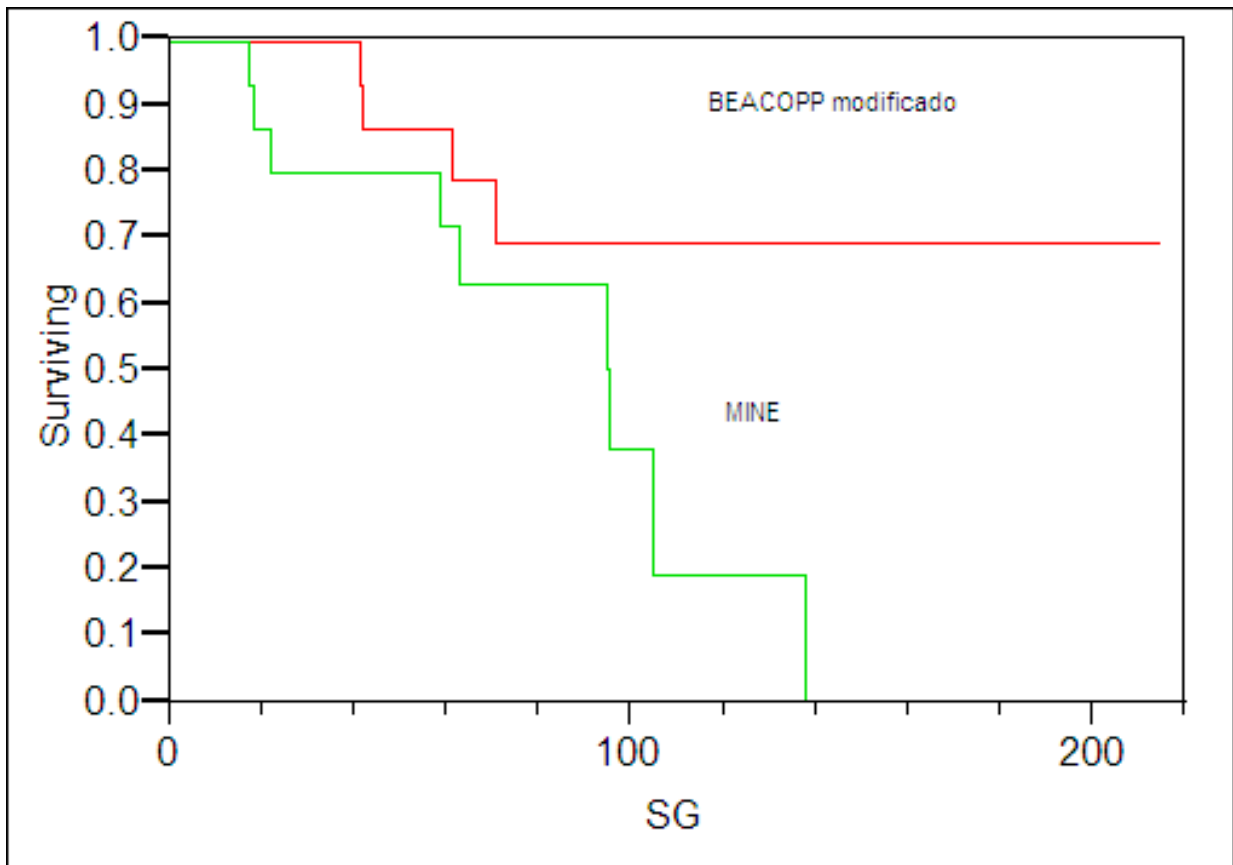
En cuanto a la supervivencia global del total de pacientes se encontró una media de 73.13 meses y una mediana de 70 meses, (18-216). (Grafico 19).



En el análisis por grupo se obtuvo una media de sobrevida global para BEACOPP modificado de 77.87 meses y una mediana 71 meses, (42-216), mientras que para MINE se obtuvo una media 68.4 meses y una mediana 63 meses, (18-138). (Grafico 20).

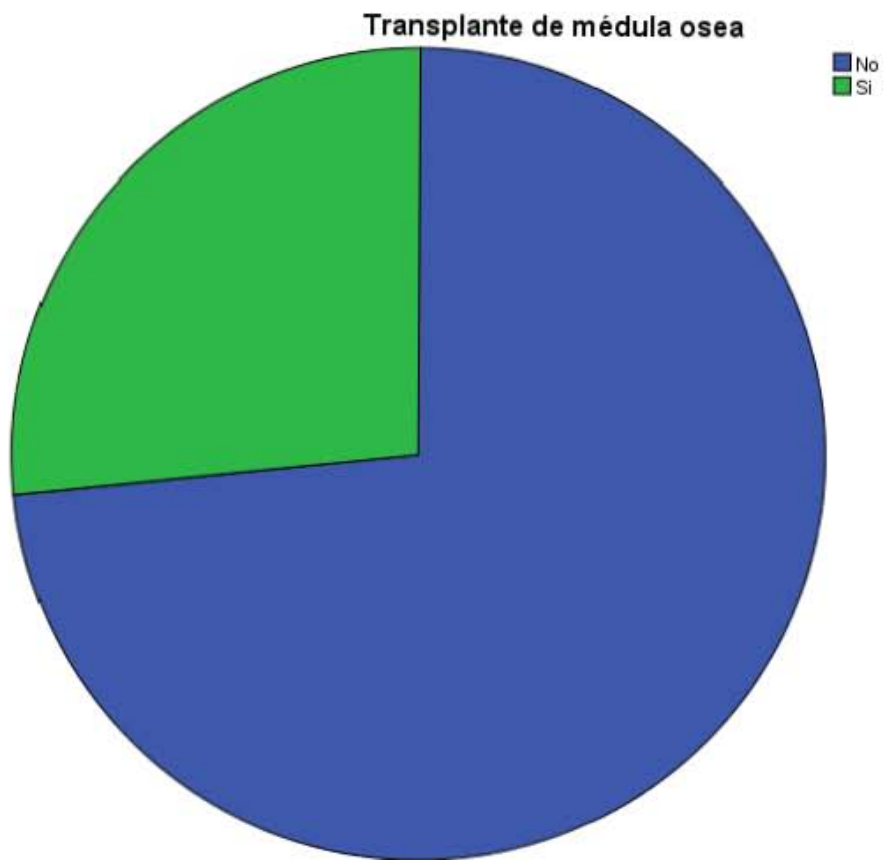


Al comparar las curvas de sobrevida global, por el método de Log-rang, se obtuvo un valor para χ^2 de 1.4376, con una $p=0.23$ y por el método de Wilcoxon se obtuvo un valor para $P=0.37$, lo que traduce que no existe una diferencia significativa entre ambos grupos. (Grafico 21).

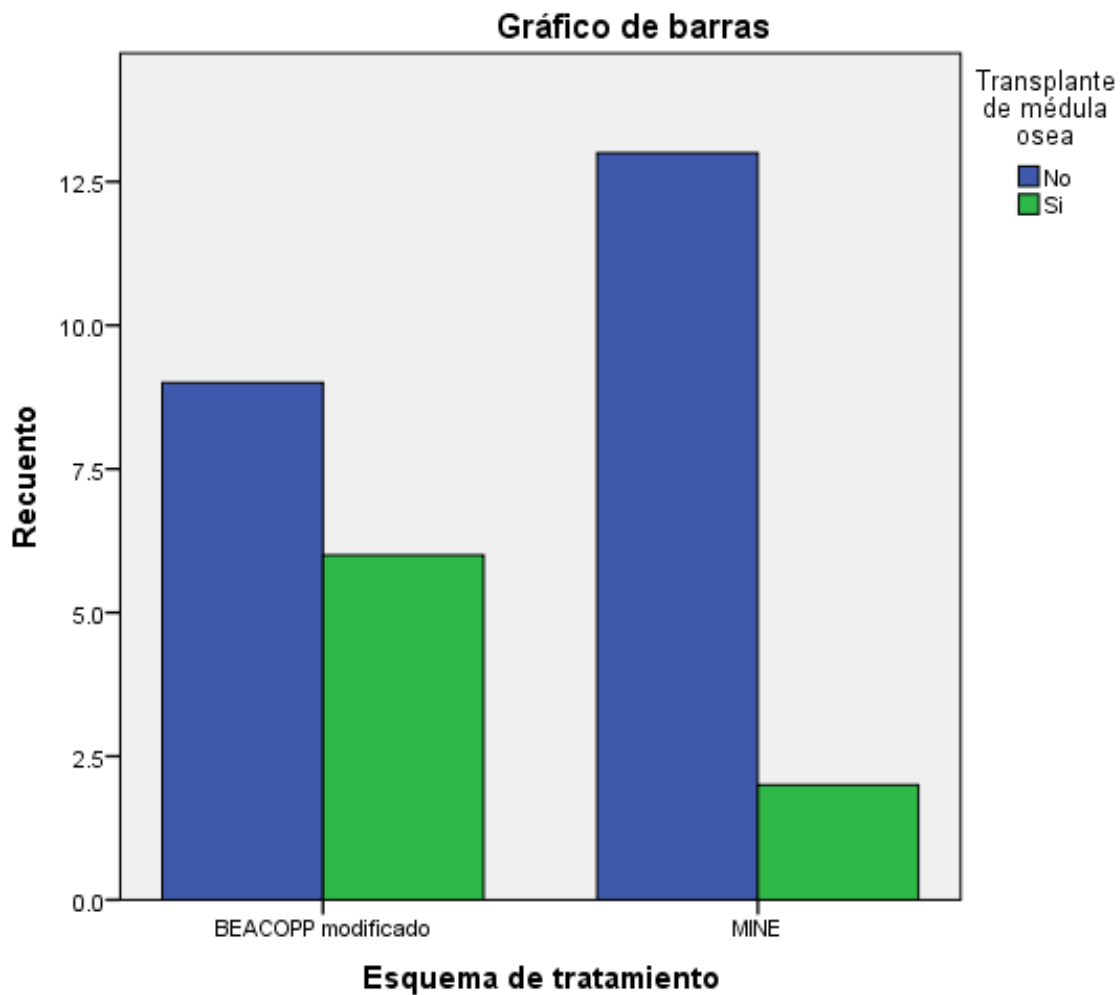


De los 30 pacientes de nuestro estudio, 8 (26.7%) se pudieron trasplantar y 22 (73.3%) no.

Además encontramos de acuerdo a género que presentaron TMO 3 masculinos y 5 femeninos. (Grafico 22).



Respecto a los pacientes que recibieron consolidación con trasplante de células tallo progenitoras, 6 (40%) recibieron BEACOPP modificado y 2 (13.3%) con MINE. De los 6 pacientes del grupo de BEACOPP, 1 (16%), con falla a Trasplante, 1 (16%), presento recaída temprana posterior al trasplante y 4 (66%) continúan en remisión completa. Del grupo de MINE los 2 (100%) pacientes que recibieron trasplante continúan en remisión completa, lo los 8 pacientes que recibieron trasplante solo 2, fallaron al mismo y los otros 6 continúan en remisión completa. (Grafico 23).



DISCUSIÓN

El tratamiento del Linfoma de Hodgkin con esquema de quimioterapia combinada como lo es el esquema AVBD, ha presentado una remisión completa 80% como primera línea de tratamiento, algunas veces adicionando radioterapia, además de este esquema se analizó a su vez BEACOPP a pacientes con enfermedad avanzada o de riesgo alto, obteniendo mejor respuesta completa.

Respecto a quimioterapia de salvamento estudios internacionales propusieron el esquema MINE.

Por este motivo es la necesidad de establecer, cual es el tratamiento más indicado para pacientes con Linfoma de Hodgkin, refractarios o en recaída, en la población mexicana, que presenten mejores tasas de remisión completas y a su vez estas reflejadas con el incremento de la sobrevida libre de enfermedad, incrementando la sobrevida global de estos pacientes.

En el presente estudio retrospectivo analizamos a pacientes con Linfoma Hodgkin, en el cual en un estudio previo se establecieron dos esquemas de quimioterapia como salvamento, de acuerdo a ese estudio encontramos a 30 pacientes, con una mediana de edad de 36.5 años, no teniendo relevancia el género ya que se encontraban el mismo número en los 30 pacientes analizados.

La variedad histológica más frecuente con 90% fue esclerosis nodular, además de 46.7% encontrándose en estadio clínico IV y 40% con tumor voluminoso al diagnóstico.

En cuanto al tratamiento encontramos a 15 pacientes con MINE y 15 pacientes con BEACOPP modificado, analizando de forma global los dos esquemas presentando un 70% remisión completa, y de estos un 86.7% con esquema

BEACOPP modificado y 53.3% con esquema MINE, por lo tanto obteniéndose mejor respuesta con esquema BEACOPP modificado.

Tomando en cuenta el estado actual de los pacientes al cierre del estudio, con 43.3% fallecidos y 55.7% pacientes vivos, a nivel general, con 73.3% pacientes vivos con esquema BEACOPP modificado y 40% para el esquema MINE.

Se realizó cálculo de la supervivencia libre de enfermedad o progresión determinada en meses, de ambos esquemas, encontrando una mediana de 26.5 meses, además de una mediana 32 meses para el esquema BEACOPP modificado y una mediana 2 meses para el esquema MINE.

En cuanto a la supervivencia global encontramos una mediana de 70 meses, a nivel general con los dos esquemas, pero con una mediana 71 meses para BEACOPP modificado y una mediana 63 meses para MINE.

Con los resultados obtenidos en este estudio se demostró una mayor supervivencia libre de enfermedad con el esquema BEACOPP modificado.

Como información adjunta a este estudio tomamos en cuenta el trasplante de células tallo progenitoras, como parte del esquema de salvamento de estos pacientes donde de los 30 pacientes estudiados 26.7% se pudieron trasplantar y 73.3% no.

Además encontramos que el género de los pacientes era independiente para la realización de trasplante.

Respecto a los paciente que se consolidaron con trasplante de células tallo progenitoras, 40% fueron tratados con BEACOPP modificado y 13.3% con MINE, no teniendo un indicio de la asociación de esquema de tratamiento, esto puede ser por tener un tamaño de muestra pequeña.

Es importante considerar que en este estudio se lograron meter a trasplante más pacientes en el grupo de BEACOPP respecto a MINE, esto debido a que se obtuvieron una mayor tasa de remisión completa.

De los resultados que se obtuvieron en este grupo de pacientes, observamos que la supervivencia libre de enfermedad, es mayor respecto a aquellos pacientes que no fueron trasplantados, independientemente del esquema recibido.

CONCLUSIONES.

Se obtuvo una mayor tasa de remisión completa y supervivencia libre de enfermedad, en pacientes tratados con BEACOPP modificado, respecto a MINE pero no hubo una diferencia estadísticamente significativa para supervivencia global entre ambos grupos.

En aquellos pacientes que se consolidaron con trasplante de células tallo progenitoras, se observa una mayor supervivencia libre de enfermedad, respecto a los que no fueron trasplantados.

XII.- BIBLIOGRAFÍA

1. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Linfoma clasificación de la controversia a un consenso: la clasificación REAL y la OMS de las neoplasias linfoides. *Ann Oncol*. 2000; 11 (Supl 1): 3 -10.
2. Vaughan Hudson B. El BNLI: pasado y presente. *Clin Oncol*. 1998 ; 10 :212 .
3. Diehl V, Sextro M, Franklin J, et al. La presentación clínica, evolución y factores pronósticos en predominio linfocítico Hodgkin 'enfermedad de s rico y clásico linfocitos Hodgkin 'enfermedad de s: informe del grupo de trabajo europeo sobre el linfoma proyecto sobre los linfocitos predominante Hodgkin enfermedad 's. *J Clin Oncol* . 1999 ; 17 : 776 .
4. Sutcliffe SB, Gospodarowicz MK, Bergasel DE, et al. Grupos pronósticos para la gestión de los localizada Hodgkin enfermedad 's. *J Clin Oncol* .1985 ; 3 : 393 .
5. Tubiana M, Henry-Amar M, Carde P, et al Hacia una gestión integral a la medida de los factores pronósticos de los pacientes en estadio I y II clínica en linfoma de la enfermedad 's. La EORTC linfoma . Ensayos Controlados del Grupo *Blood* 1989 ; 73 : 47 .
6. Hasenclever D, Diehl V. Un índice pronóstico para Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med* . 1998 ; 21 : 1506 .
7. Willett CG, Linggood RM, Meyer J, et al. Los resultados del tratamiento de la etapa IA y IIA Hodgkin enfermedad 's. *Cáncer* 1987 ; 59 : 1107 .
8. SJ Horning, Hoppe RT, Hancold SL, Rosenberg SA. Vinblastina, bleomicina y metotrexato: un adyuvante eficaz en la favorable Hodgkin enfermedad 's. *J Clin Oncol* . 1988 ; 6 ; 1822 -1831.
9. Connors JM, es la quimioterapia cíclica mejor que la quimioterapia estándar de cuatro fármacos para Hodgkin enfermedad 's? Sí. *Imp Adv Oncol* . 1993 ; 189 -195.

10. Ferme C, Sebban C, Hennequin C, et al. La comparación de la quimioterapia a la radioterapia como la consolidación de la respuesta parcial o completa buena después de seis ciclos de quimioterapia para los pacientes con avanzado Hodgkin enfermedad 's'. Los resultados del ensayo Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte H89 *Sangre* . 2000 ; 95: 2246 - 2252.
11. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. El metanálisis de quimioterapia versus ensayos de tratamiento de modalidad combinada de Hodgkin enfermedad 's. Base de Datos Internacional de Hodgkin Descripción de la enfermedad Grupo de Estudio 's. *J Clin Oncol* . 1998 ; 16: 818 .
12. Diehl V, Tesch H, Franklin J, et al. BEACOPP Quimioterapia para avanzados Hodgkin enfermedad 's: análisis reciente de HD 9 ensayo (GHSG) resultados confirman la mejora de la eficacia debido a la dosis moderada escalada. *BLOOD*. 1994 ; 10 (Supl 1.): Abstr 2358 .
13. Hancock BW, Gregory WM, Vaughan Hudson G, et al. Alterna ChIVPP con PABLOE es superior a PABLOE sola como tratamiento inicial para avanzados Hodgkin enfermedad 's: resultados de un nacional británico linfoma Investigaciones (BNLI) / Centro linfoma . Group (CLG) ensayo controlado aleatorio *Ann Oncol* . 1999 ; 10 (Suppl 3) : 245 . (Abstr)
14. Lee SM, Radford JA, Ryder WD, Collins CD, Deakin DP, factores Crowther D. pronósticos de progresión de la enfermedad en avanzado Hodgkin enfermedad 's: un análisis de los pacientes menores de 60 años sin mostrar progresión en los primeros 6 meses después de comenzar la quimioterapia primaria . *Br J Cáncer* . 1997 ; 75 : 110 .
15. Specht L, Gray RG, Clarke MJ, Peto R. Influencia de la más extensa quimioterapia radioterapia adyuvante y en el resultado a largo plazo de la enfermedad en estadio temprano Hodgkin:. Un meta-análisis de 23 ensayos aleatorios que incluyeron 3888 pacientes *J Clin Oncol* . 1998 ; 16 :830 .

16. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. La quimioterapia de la enfermedad de Hodgkin avanzado con MOPP, ABVD o MOPP alternada con ABVD. *N Engl J Med* . 1992 ; 327 : 1478 .
17. Connors JM, Klimo P, Grenfell A, et al. El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin avanzado con quimioterapia - comparación de régimen híbrido MOPP / ABV con cursos de MOPP y ABVD alterna; Un informe del Instituto Nacional del Cáncer de Canadá Grupo de Ensayos Clínicos. *J Clin Oncol* .1977 ; 15 : 1638 .
18. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, et al. El metanálisis de quimioterapia versus ensayos de tratamiento de modalidad combinada en la enfermedad de Hodgkin. Base de Datos Internacional sobre la Enfermedad general Grupo de Estudio de Hodgkin. *J Clin Oncol* . 1998 ; 16: 818 .
19. SJ Horning, Williams J, Bartlett NL, et al. Evaluación del régimen de Stratford V y la radioterapia de consolidación para la enfermedad de Hodgkin voluminosos y avanzada: Eastern Cooperativa Grupo de Oncología E1492 estudio piloto. *J Clin Oncol* . 2000 ; 18 : 972 -980.

XI. ANEXOS.

ANEXO 1.

*UMAE Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret".
Centro Médico Nacional "La Raza"
HEMATOLOGIA
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS*

*Nombre del
Paciente* _____

Hospital _____

Edad _____

Diagnostico _____

Variedad _____ *Estadio Clínico* _____

Fecha del Diagnostico _____

Fecha de Recaída _____

Fecha de inicio de quimioterapia de salvamento _____

Esquema de quimioterapia empleado

MINE _____ *BEACOPP* _____

Remisión completa posterior al esquema de salvamento:

Si _____ *No* _____

Remisión parcial posterior al esquema de salvamento

Si _____ *No* _____

Sin respuesta al tratamiento de salvamento

Si _____ *No* _____

Supervivencia global (meses) _____

Supervivencia libre de enfermedad (meses) _____

México, D.F., ____ de _____ del 2014.

ANEXO 2.

GRADOS DE TOXICIDAD HEMATOLÓGICA NCI

| | Grado 1 | Grado 2 | Grado 3 | Grado 4 |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|
| Hemoglobina (Anemia) | Normal- 10 g/dl | 10-8 g/dl | 8-6.5 g/dl | <6.5 g/dl |
| Leucocitos (Leucopenia) | Normal- 3000/mm ³ | 3000-2000/mm ³ | 2000-1000/mm ³ | < 1000/mm ³ |
| Neutrófilos (Neutropenia) | Normal- 1500/mm ³ | 1500-1000/mm ³ | 1000-500/mm ³ | < 500/mm ³ |

| | | | | |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| Plaquetas (<i>Trombopenia</i>) | Normal- 75000/mm ³ | 75000- 50000/mm ³ | 50000- 25000/mm ³ | < 25000/mm ³ |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------|

ANEXO 3.

Clasificación de Ann Arbor

| | |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Estadío I: | Afectación de una única región ganglionar (I) o de una región extraganglionar (IE) |
| Estadío II: | Afectación de 2 o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (II), una localización extralinfática y de una o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (IIE). |
| Estadío III: | Afectación de regiones ganglionares en ambos lados del diafragma (III) que pueden estar acompañadas por afectación extralinfática localizada (IIIE), esplénica (IIIS), o ambas. |
| Estadío IV: | Afectación diseminada de uno o más órganos extralinfáticos asociada o no a ganglios linfáticos. |
| Síntomas: | |
| A: | asintomáticos. |
| B: | fiebre, sudoración, pérdida de peso >10% del peso corporal previo. |

ANEXO 4.

CLASIFICACION DEL ECOG

| | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| E.C.O.G. | |
| 0 | Asintomático. Totalmente activo. |
| 1 | Restricción actividad intensa. Capaz de trabajo ordinario |
| 2 | Ambulatorio y capaz de autocuidados. Incapaz para trabajar. Levantado más del 50% del tiempo despierto. |
| 3 | Capaz de algún autocuidado. Vida cama-sillón más del 50% del tiempo despierto. |
| 4 | Incapacidad total. Silla-cama el 100% del tiempo despierto. |
| 5 | Muerto |
