



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“FACTORES DE RIESGO PRONÓSTICO RELACIONADOS CON LA RESPUESTA
AL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LINFOMA HODGKIN CLÁSICO”**

TESIS

**PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

DRA. YUBELKA SUSANA BALTODANO MARTÍNEZ

TUTOR DE TESIS:

DR. GILBERTO ISRAEL BARRANCO LAMPÓN

DRA. IRMA OLARTE CARRILLO

COTUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS MARTÍNEZ MURILLO

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2020



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.

Of. No. DECS/JPO-190-2020
Ciudad de México a 13 de febrero del 2020

Dra. Yubelka Susana Baltodano Martínez
Servicio de Hematología
PRESENTE

Hacemos de su conocimiento que con esta fecha el Comité de Tesis dictaminó la última versión de su Protocolo
Titulado: **Título anterior: Factores pronósticos de respuesta al tratamiento de primera línea en Linfoma de Hodgkin clásico.**

Título actual: Factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico", como:

APROBADO

En caso de que su protocolo tenga el dictamen de aprobado cuenta con el siguiente número de registro:

DECS/JPO-CT-190-2020

En el caso de que su protocolo tenga dictamen de **CONDICIONADO A CORRECCIONES**, éste **NO** cuenta con número de registro y debe realizar las correcciones que se enlistan en los puntos que integran la tabla adjunta a este documento para su consideración y en su caso, aprobación definitiva y asignación de número de registro. Si su protocolo tiene dictamen de **RECHAZADO**, este ya no podrá ser evaluado por este comité y no se le asignará ningún número de registro.


Deberá entregar la respuesta a las **CORRECCIONES** en un tiempo de 15 a 30 días vía correo electrónico y de forma impresa, a partir de la fecha de este oficio. Cabe mencionar que de no entregarlo como se indica, no será revisado por el Comité de Tesis y su protocolo será cancelado.

Si su protocolo tiene dictamen de **APROBADO**, haga caso omiso de las indicaciones anteriores, ya que el mismo cuenta con número de registro.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

"A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida"

ATENTAMENTE



Dra. Rocío Natalia Gómez López
Jefa de Posgrado
Presidenta del Comité

DEDICATORIA

A mis padres, hermanas y sobrina por su apoyo incondicional en todo momento

AGRADECIMIENTOS

A Dios, tu amor y tu bondad no tienen fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son resultado de tu ayuda, y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta de los pones en frente mío para que mejore como ser humano, y crezca de diversas maneras.

A mi familia por creer en mí y darme fortaleza para seguir adelante.

A Dr. Carlos Martínez Murillo, Dra. Irma Olarte Carrillo, Dr. Gilberto Barranco Lampón, Dr. Juan José Navarrete y Dr. Juan Francisco Zazueta Pozos por la orientación para la realización de este trabajo investigativo.

ÍNDICE

1.	Antecedentes	8-11
2.	Planteamiento del Problema	12
3.	Justificación	12
4.	Hipótesis	13
5.	Objetivos	13
6.	Metodología	
	6.1 Tipo y diseño de estudio	14
	6.2 Población y tamaño de la muestra	15
	6.3 Criterios de inclusión y exclusión	16
	6.4 Definición de las variables	16-18
	6.5 Procedimientos	19
	6.6 Análisis Estadístico	20
7.	Resultados	20-26
8.	Análisis de los resultados	27-28
9.	Conclusiones	29
10.	Referencias bibliográficas	30

Factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico

RESUMEN

La mayoría de los factores de riesgos clásicos que se utilizan en la actualidad para estratificar el riesgo de los pacientes con LH fueron descritos hace más de 15 años, el régimen ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) ha sido el pilar de la terapia durante los últimos 30 años, los enfoques adaptados al riesgo han ayudado a reducir la terapia en pacientes de bajo riesgo al tiempo que intensificaron el tratamiento para pacientes de mayor riesgo.

Entre los factores pronósticos en el linfoma de Hodgkin se encuentran carga tumoral, edad avanzada, género masculino, presencia de síntomas B, anemia, albúmina, velocidad de sedimentación globular, DHL, Beta2-microglobulina, leucocitosis y linfopenia.

Objetivo:

Identificar factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico diagnosticados en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Metodología: Es un estudio Retrospectivo, analítico, observacional, transversal, en el que se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin que cuenten con Características clínicas, factores de riesgo, inmunohistoquímica, parámetros de estudios de laboratorios y tratamiento de primera línea, entre enero de 2014 y diciembre de 2018. Con una N de 207 pacientes. se analizaron las características basales de los pacientes para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas, medias y rangos. Se realizó un análisis univariado para cada factor pronóstico y un análisis multivariado para aquellos que resultaron significativos mediante la regresión de Cox. La supervivencia Global se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados

El 64.7% de los pacientes eran hombres; 89.4% de los pacientes eran menores de 60 años con edad media 37.9 años y rango de 18-87 años; 69.6% presentaban una escala ECOG de 0 ó 1, 53.6% se diagnosticaron en estadios clínicos I ó II; el subtipo histológico más frecuente fue celularidad mixta con 62.8%. La respuesta al tratamiento de primera línea fue de 65.7%.

Conclusiones

En nuestro estudio influyó la edad menor a 60 años, estadios clínicos I-II, DHL normal, hemoglobina mayor a 10.5 g/dl, albúmina normal mayor a 4g/dl, linfocitos normales para

una respuesta completa y se evidenció que la supervivencia global disminuyó en estadios clínico IV, leucocitosis e infección por VIH.

Palabras claves: Linfoma de Hodgkin (LH), factor de riesgo, tratamiento.

ABSTRACT

Most of the classic risk factors that are currently used to stratify the risk of patients with HL were described more than 15 years ago, the ABVD regimen (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) has been the mainstay of therapy. Over the past 30 years, risk-tailored approaches have helped reduce therapy for low-risk patients while intensifying treatment for higher-risk patients.

Prognostic factors in Hodgkin lymphoma include tumor burden, advanced age, male gender, presence of B symptoms, anemia, albumin, erythrocyte sedimentation rate, DHL, Beta2-microglobulin, leukocytosis, and lymphopenia.

Objective:

Identify prognostic risk factors related to the response to first-line treatment of classic Hodgkin's Lymphoma diagnosed at the Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

Methodology: It is a Retrospective, analytical, observational, cross-sectional study, in which the records of patients with a diagnosis of Hodgkin Lymphoma with clinical characteristics, risk factors, immunohistochemistry, laboratory study parameters and first-line treatment were reviewed, between January 2014 and December 2018. With an N of 207 patients. Baseline characteristics of the patients were analyzed for categorical variables, frequencies and percentages were used for quantitative variables, means and ranges. A univariate analysis was performed for each prognostic factor and a multivariate analysis for those that were significant using Cox regression. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method.

Results

64.7% of the patients were men; 89.4% of the patients were under 60 years of age with a mean age of 37.9 years and a range of 18-87 years; 69.6% had an ECOG scale of 0 or 1, 53.6% were diagnosed in clinical stages I or II; the most frequent histological subtype was mixed cellularity with 62.8%. The response to first line treatment was 65.7%.

Conclusions

In our study was influenced by age less than 60 years, clinical stages I-II, normal DHL, hemoglobin greater than 10.5 g / dl, normal albumin greater than 4g / dl, normal lymphocytes for a complete response and it was evidenced that the Overall survival decreased due to clinical stage IV, leukocytosis, and HIV infection.

Factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico

ANTECEDENTES

Las primeras descripciones de lo que se conoció como enfermedad de Hodgkin se remontan a 1832 cuando el eminente patólogo británico Thomas Hodgkin describió una serie de casos de autopsias de pacientes con linfadenopatía y agrandamiento esplénico. (1, 2)

La presencia histológica de células de Reed-Sternberg bi- a multinucleares es patognomónica de LHC. Se derivan de células clonales del centro germinal B, que tienen genes variables de inmunoglobulina reorganizados y mutados. (3)

En la fisiopatología las células HRS escapan de la detección inmune al sobreexpresar los ligandos de muerte del programa PDL1 / PDL2 y silenciar la expresión del Complejo de Histocompatibilidad Mayor (MHC). Las células HRS sobreexpresan PDL1 y PDL2, ambos ligandos para PD1 en las células T, que una vez activadas, suprimen la función efectora de las células T. Los principales mecanismos de sobreexpresión son la amplificación de 9p24.1, la ubicación de PDL1, PDL2 y Janus quinasa 2 (JAK2). Más del 90% de los LHC albergan alteraciones genéticas que pueden activar la señalización JAK / STAT, siendo las más comunes JAK2 y STAT6, que finalmente pueden aumentar la expresión de PDL1. El virus de Epstein-Bar (EBV) puede aumentar aún más la expresión de PDL1 y PDL2. Las células HRS también pueden promover la tolerancia inmune al silenciar la expresión de moléculas MHC de clase I y II, que son clave para presentar antígenos tumorales y activar las células T CD8 y CD4, respectivamente. (3) Figura 1.

Existen dos tipos principales de linfoma de Hodgkin: el linfoma de Hodgkin clásico y el linfoma de Hodgkin con predominio linfocítico nodular.

La célula HRS maligna en todos los subtipos de LHC exhibe un patrón inmunohistoquímico característico de CD15 +, CD30 + y CD45 -. se subdivide en cuatro subtipos histológicos basados en la morfología, la abundancia de las células HRS y el infiltrado de fondo: Esclerosis nodular, Celularidad Mixta, Rico en linfocitos, Depleción de linfocitos(3-6)

En general, los pacientes que tienen Linfocitos agotados y Celularidad Mixta tienen un pronóstico significativamente peor en comparación con los pacientes que tienen

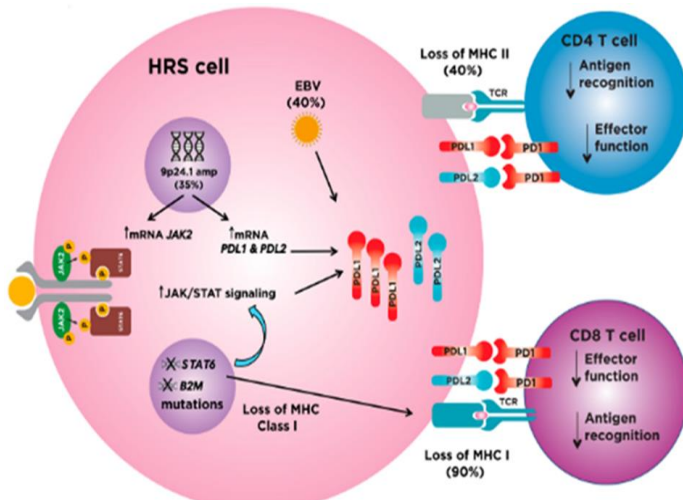


Figura 1. Fuente: Meti N. Cancers.

Esclerosis nodular, mientras que los pacientes que tienen rico en linfocitos tienen el mejor pronóstico.(7)

Aunque la mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin son curables con un protocolo de quimioterapia y / o radioterapia con múltiples agentes, entre el 10 y el 20% de los pacientes desarrollan una enfermedad refractaria a la terapia. (8-12)

De manera simplificada, los factores de riesgo se pueden dividir en áreas relacionadas con la enfermedad, factores

relacionados con el paciente como huésped de la enfermedad y con la terapia , entre los principales factores de riesgos: extensión de la enfermedad y la carga tumoral es indudablemente la característica más importante de la enfermedad, edad es el factor más importante cuando se analiza la supervivencia general, edad avanzada a menudo se asocia con la comorbilidad y la tolerancia reducida de los regímenes quimioterapéuticos utilizados en

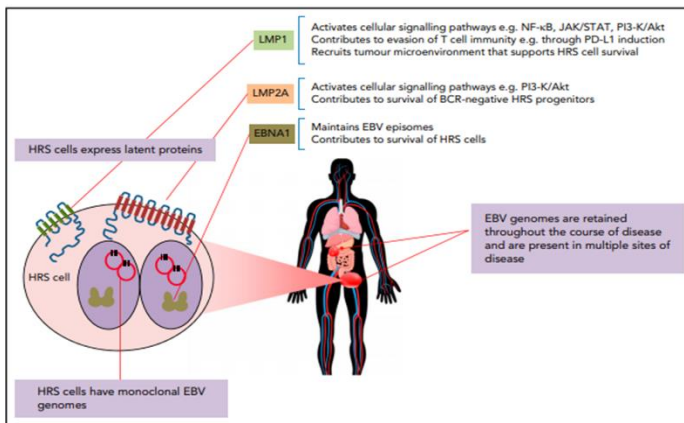


Figura 2. Fuente: Murray P. Blood. 2019;134(7):591-596

pacientes más jóvenes, hombres con LHC tienen un peor resultado que las mujeres, síntomas constitucionales B es un factor de riesgo, en particular en la enfermedad voluminosa en estadio II, anemia es un hallazgo frecuente en el diagnóstico de LHC y está presente en aproximadamente el 40% de los pacientes, bajos niveles de albúmina sérica se asocian con un peor pronóstico en muchas neoplasias hematológicas, velocidad de sedimentación globular, aunque su carácter inespecífico es uno de los factores de riesgo más antiguos, Beta 2-microglobulina niveles elevados de 5 a 30% de los pacientes en el momento del diagnóstico, dependen de la etapa y se ha encontrado que están asociados con la recaída , el ADN del EBV se puede detectar en el plasma y representa un marcador de la actividad de LHC, como consecuencia, altera la respuesta y los efectos secundarios del tratamiento. Otros factores de riesgo incluyen antecedentes familiares de la afección y tener VIH / SIDA (12-14)

En su estudio Murray et al, concluye que, aunque algunos pacientes con LHC albergan virus Epstein-Barr (EBV) en células tumorales, la contribución del virus a este tumor ha

sido objeto de debate. Una comprensión detallada de la relación entre EBV y LHC proporciona información sobre la patogénesis de LHC y resalta las oportunidades para nuevas intervenciones terapéuticas. (15) Figura 2

La herramienta de estratificación de riesgo más ampliamente aceptada para el LH es el International Prognostic incorpora siete parámetros clínicos que se demostró que están asociados independientemente con un peor resultado (sexo masculino, edad ≥ 45 años, estadio IV, $<10,5$ g / dL, recuento de leucocitos ≥ 15.000 / mm^3 , recuento de linfocitos $<0.6 \times 10^9$ / L o $<8\%$ de diferencial, albúmina <4 g / dL). Sobre la base de la cantidad de factores presentes en el diagnóstico, el IPS identificó subgrupos de pacientes con 5 años de ausencia de progresión que van del 42% al 84%. (16,17)

El linfoma de Hodgkin puede tratarse con quimioterapia, radioterapia y trasplante de células madre. (18,19)

La quimioterapia para linfoma de Hodgkin MOPP (Mustargen, Oncovin, Procarbazina, y prednisona) fue el tratamiento original en la década de 1960, Stanford V (Doxorrubicina Vinblastina, Bleomicina, Etopósido, vincristina, Prednisona, clorometina) suele durar solo la mitad que el ABVD, pero implica un programa de quimioterapia más intensivo e incorpora radioterapia. (20-22)

El tratamiento con BEACOPP en comparación con ABVD, BEACOPP resultó en un mejor control inicial del tumor, pero el resultado clínico a largo plazo no difirió significativamente entre los dos regímenes y ABVD reportó menos toxicidad. (22)

El abordaje terapéutico estándar, la primera línea, en la mayoría de los países europeos y América (Guías NCCN2018, ESMO-2018 y GELTAMO-2014), es el esquema quimioterápico ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina), siendo la intensidad de este esquema (número de ciclos administrados), dependiente de la extensión de la enfermedad y presencia o no de factores de riesgo al diagnóstico, se administra de forma ambulatoria. (1-2,20-21) Figura 3

ABVD	Dose (mg/m ²)	Administration	Days
Doxorubicin	25	i.v.	1 + 15
Bleomycin	10	i.v.	1 + 15
Vinblastine	6	i.v.	1 + 15
Dacarbazine	375	i.v.	1 + 15

Figura 3. Fuente: ESMO Clinical Practice Guidelines

Aunque el aumento de la edad es un factor de riesgo adverso para el linfoma de Hodgkin, en general las personas de edad avanzada sin comorbilidades importantes están lo suficientemente en forma como para tolerar la terapia estándar y tienen un resultado de tratamiento comparable al de las personas más jóvenes.

Sin embargo, la enfermedad es una entidad diferente en las personas mayores y diferentes consideraciones entran en las decisiones de tratamiento (21,22)

Brentuximab (anticuerpo monoclonal anti-CD30) puede usarse en combinación con ABVD de quimioterapia como tratamiento inicial, o de primera línea, en pacientes con la enfermedad avanzada, FDA se basó en los resultados de un estudio clínico en fase 3 denominado ECHELON-1.

Se recomienda el uso de los criterios de valoración de la respuesta publicados por Cheson et al. (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, enfermedad en recaída, enfermedad en Progresión), para lo cual se realizará una PET/TAC de fin de tratamiento, en intervalo mínimo de 1 mes tras finalizar quimioterapia y 3 meses tras Radioterapia. (20-22)

En el estudio realizado por Covarrubias-Espinoza G, et al realizaron un estudio en población pediátrica en el Estado de Sonora observaron que el LHC fue sensible a quimioterapia y radioterapia presentando un 38.1% de recaídas, la gran mayoría al sitio primario, el 52.4% se consideraba Bulky, y 61.9% tenían síntomas B, lo que indica que más del 50 % de los casos tenían factores de alto riesgo en se observa respuesta parcial, la radioterapia y/o una segunda línea generaron buena respuesta.(23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Hemos adoptado el esquema de ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) como tratamiento de primera línea sin embargo queremos determinar que porcentaje de pacientes no responden y cuáles son los factores pronósticos que pudieran predecir o asociarse a esa falta de respuesta.

No existe un consenso actual sobre cómo integrar estos marcadores biológicos con los factores de riesgo pronóstico clínicos aceptados en los puntajes pronósticos o cómo usar esta información para adaptar el tratamiento. Sigue siendo un desafío identificar los mejores parámetros para predecir el pronóstico en un solo paciente e identificar el grupo aún significativo de pacientes para quienes el tratamiento estándar no es suficiente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿ Cuales son los factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico ?

JUSTIFICACIÓN

El linfoma de Hodgkin es un linfoma de células B caracterizado por una peculiar composición celular que incluye menos del 1% de células neoplásicas.

Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la mayoría de los pacientes alcanzan la curación, el régimen de quimioterapia con ABVD (Adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), que es ampliamente usado debido a que se ha probado que es efectivo, bien tolerado y fácil de administrar.

En el servicio de Hematología del Hospital General de México Dr.Eduardo Liceaga nuestro manejo se basa en administrar esquema ABVD es el esquema de primera línea a todos los pacientes con LHC, basadas en guías internacionales, nos interesa conocer que factores de riesgos pronósticos al momento de realizar en diagnóstico están relacionados con las repuesta al tratamiento ya que en la literatura extranjera reflejan tasas de respuesta mayor al 80% , hasta la fecha no hay publicaciones en nuestro servicio y de esta manera valorar la respuesta al tratamiento de nuestros pacientes.

HIPÓTESIS

Los factores pronósticos de riesgo detectados previamente en el Linfoma de Hodgkin son edad mayor de 50 años, DHL, estadio clínico, y presencia de leucocitosis con OR de mayor a 1 ($p < 0,05$) influyen en la respuesta alcanzada con el tratamiento de ABVD.

OBJETIVOS

1-Objetivo General:

- Identificar factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico diagnosticados en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

2- Objetivos Específicos:

- Determinar la supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de linfoma de hodgkin clásico en la cohorte de estudio.
- Conocer tasas de respuesta al tratamiento de primera línea de los con diagnóstico de linfoma de hodgkin clásico en la cohorte de estudio.

METODOLOGÍA

1. Tipo y diseño de estudio:

Retrospectivo, analítico, observacional, transversal.

2. Población:

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin y se seleccionaron a las pacientes características clínicas, factores de riesgo pronóstico, inmunohistoquímicos, parámetros de estudios de laboratorios, diagnosticados entre enero de 2014 a diciembre de 2018 en el Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

3. Tamaño de la muestra:

El tamaño de la muestra se determinó utilizando el programa G*Power 3.1.9.2 para determinar la potencia estadística. Para el cálculo de χ^2 se utilizaron las Pruebas de bondad de ajuste. Cálculo del tamaño de muestra requerida:

Parámetros de entrada:

Tamaño del efecto $w = 0.3$

Error α probable = 0.05

Poder $1-\beta$ (error probable) = 0.95

Grados de libertad = 4

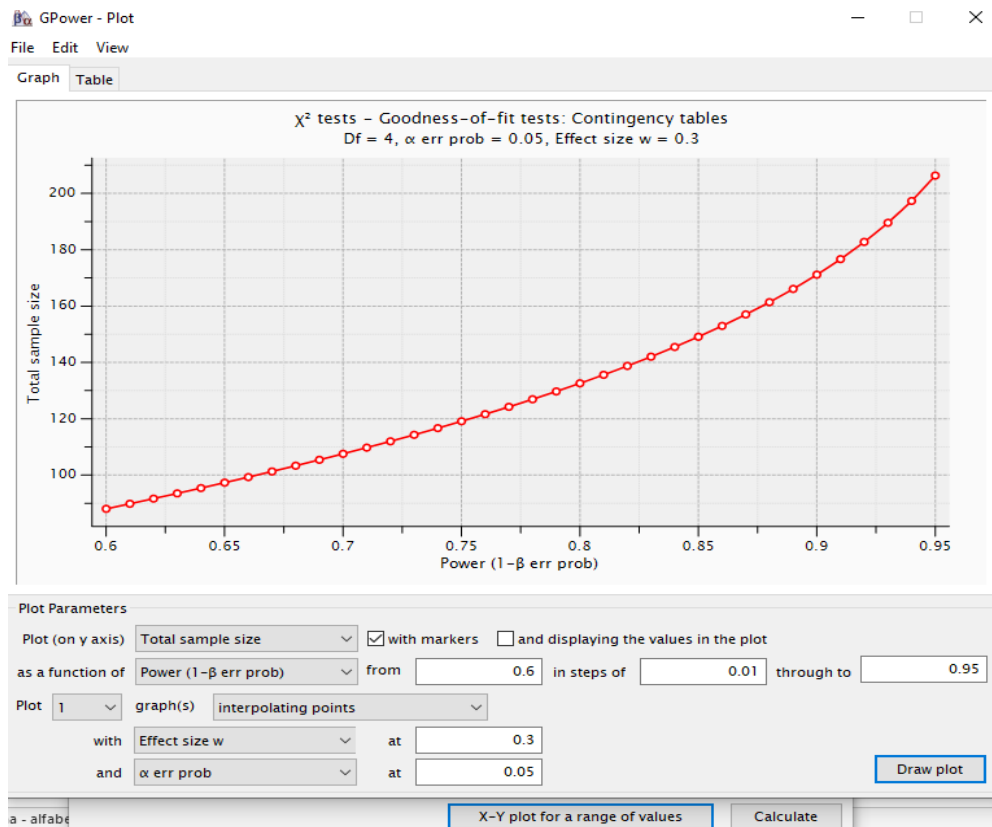
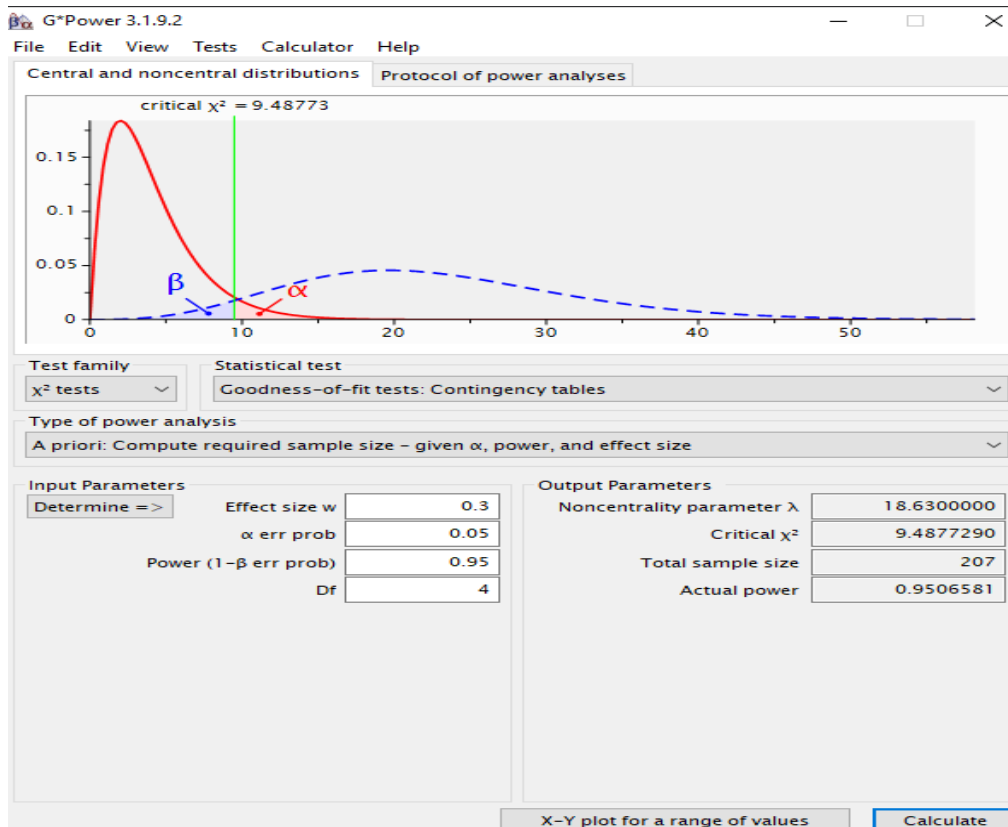
Parámetros de salida:

Parámetro de no centralidad $\lambda = 18.6300000$

X^2 crítica = 9.4877290

Tamaño total de la muestra = 207

Poder actual = 0.9502155



4. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Expedientes clínicos de pacientes de ambos sexos y mayores de 18 años edad.
- Expedientes clínicos con diagnóstico de linfoma Hodgkin
- Expedientes clínicos contaron con estudios de laboratorio y gabinete al diagnóstico necesarios para establecer su riesgo mediante la escala de IPS.
- Expedientes clínicos de pacientes que recibieron tratamiento de primera línea ABVD.
- Expedientes clínicos que contaron con estudios de imagen (Tomografía axial computarizada o Tomografía por emisión de positrones) para la evaluación de la enfermedad al término del tratamiento

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes que no hubieron completado o abandonaron tratamiento de primera línea de linfoma de hodgkin clásico
- Pacientes con diagnóstico de linfoma de hodgkin clásico que salieron embarazadas en el periodo de estudio.
- Pacientes con diagnóstico de linfoma de hodgkin clásico que recibieron segunda línea de tratamiento o trasplante de células madres hematopoyéticas

5. Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variables dependientes:

Variables dependientes	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Tipo de Respuesta al final del tratamiento	Respuesta obtenida al final de primera línea de tratamiento	Cualitativa	Ordinal	1: Respuesta Completa 2: Respuesta Parcial 3: Enfermedad estable 4: Enfermedad en recaída 5: Enfermedad en Progresión
Supervivencia Global	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la muerte.	Cuantitativa	Continua	Meses

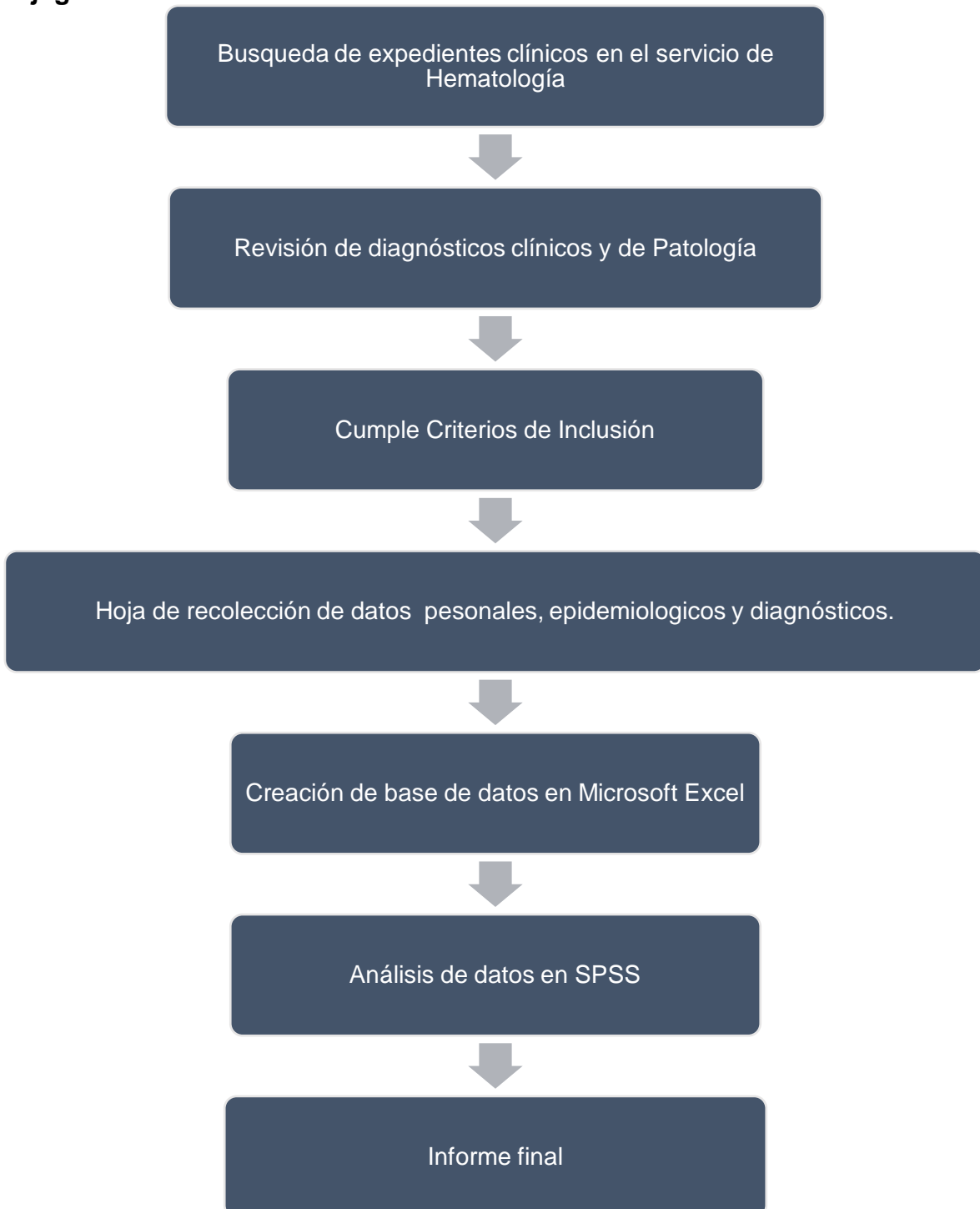
Variables independientes:

Variables independientes	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa	Nominal	1: hombre 2: mujer
Niveles séricos de Deshidrogenasa láctica (DHL)	Concentración de DHL al momento del diagnóstico de LNH	Cualitativa	Ordinal	1: DHL sérica valor normal 2: DHL sérica aumentada
Albúmina	Proteína producida por el hígado. parte de un perfil metabólico completo	Cualitativa	Ordinal	1: alb < 4.0 g / dl 2: alb >4.0 g / dl
Anemia	Condición en la que le faltan suficientes glóbulos rojos para transportar el oxígeno adecuado a los tejidos de su cuerpo.	Cualitativa	Ordinal	1: ausente 2: presente
Síntomas B	se refiere a síntomas sistémico de fiebre, sudores nocturnos, y pérdida de peso	Cualitativa	Nominal	1: ausente 2: presente
Beta2-microglobulina	Es una proteína liberada por las células hacia la sangre, particularmente por los linfocitos B y las células tumorales	Cualitativa	Nominal	1: 0-3 µg / mL 2: > 0-3 µg / mL
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana es un retrovirus que ataca al sistema inmunitario de la persona infectada	Cualitativa	Nominal	1: positivo 2: negativo
Leucocitos	Parte del sistema inmunitario del cuerpo y ayudan a combatir infecciones y otras enfermedades	Cualitativa	Ordinal	1: normales 2. anormal $\geq 15.000 / \text{mm}^3$
Linfocitos	Tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas.	Cualitativa	Ordinal	1: normal mas 8% o >de 600 2: anormal menos 8% o < de 600

Escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)	Escala que valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía	Cualitativa	Ordinal	1: ECOG 0,1 2: ECOG 2,3,4.
Estadio clínico	Grado de afección del linfoma basado en la clasificación de Ann Arbor	Cualitativa	Ordinal	1: EC I, II 2: EC III, IV
Invasión extranodal	Invasión del Linfoma en Médula ósea, sistema nervioso central, hígado, tracto gastrointestinal o pulmones.	Cualitativa	Nominal	1: ausente 2: presente
Linfoma de hodgkin clásico	Subclasificación del linfoma de hodgkin clásico	Cualitativa	Nominal	1: esclerosis nodular 2: celularidad mixta 3- rico en linfocitos 4-linfocitos agotados 5: no clasificable
Masa voluminosa	Tumoración >10cm	Cualitativa	Nominal	1:si 2:no
Índice pronóstico internacional (IPS)	<p>Escala pronóstica para pacientes con linfoma Hodgkin:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Albúmina sérica <4 g / dL (1 punto) -Hemoglobina <10,5 g / dL (1 punto) -Sexo masculino (1 punto) -Enfermedad en estadio IV según la clasificación de Ann Arbor (1 punto) -Edad ≥45 años (1 punto) -Recuento de glóbulos blancos ≥15.000 / mm³ (1 punto) -Recuento de linfocitos <600 / mm³ o <8% del recuento de glóbulos blancos (1 punto) 	Cualitativa	Ordinal	0 : 84 % supervivencia 1: 77 % supervivencia 2: 67 % supervivencia 3 : 60 % supervivencia 4 : 51 % supervivencia 5 - 7 : 42 % supervivencia

Procedimiento: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con Linfoma Hodgkin diagnosticados entre enero de 2014 a diciembre de 2018 en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, y evaluaron Características clínicas, factores de riesgos pronósticos e inmunohistoquímicos; además se obtuvieron los datos de los estudios de laboratorio y gabinete al diagnóstico necesarios para establecer su riesgo , supervivencia y progresión mediante la escala de IPS.

Flujograma



Análisis Estadístico:

Se utilizó el programa IBM SPSS statistics 22, las características iniciales de los pacientes del estudio se resumieron como frecuencias y porcentajes para datos categóricos y medianas y rango para datos continuos. Los datos se categorizaron y se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado. Se utilizó un modelo de riesgo proporcional de Cox univariado para calcular los cocientes de riesgo (HR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para la supervivencia asociada con las características de los pacientes en nuestra cohorte. Los factores con valores de $p < 0.001$ en el modelo univariado se seleccionaron para su inclusión en el análisis multivariado. Luego, definimos como factores de riesgo significativos cuando se correlacionaban significativamente con la SG en el análisis multivariado. Posteriormente construimos un puntaje de riesgo incorporando aquellos factores con $p < 0.05$ y asignamos un punto por cada factor, lo que arrojó una escala final. Estimamos la SG mediante el método de Kaplan-Meier y la comparamos según la puntuación de riesgo mediante la prueba de log rank.

Resultados

Caracterización de la población estudiada

Se obtuvo un total de 207 casos de pacientes con linfoma de hodgkin clásico diagnosticados y tratados en Hospital General de México entre diciembre del 2014 y enero del 2018. El 64.7% de los pacientes eran hombres ; 89.4% de los pacientes eran menores de 60 años con edad media 37.9 años y rango de 18-87 años ; 69.6% presentaban una escala ECOG de 0 ó 1, 53.6% se diagnosticaron en estadios clínicos I ó II; 56.5% tenían elevación de DHL del valor considerado como normal por el laboratorio; el 19.3% de los pacientes sufrían invasión extranodal; 8.7% presentaban infección por VIH, el subtipo histológico más frecuente fue celularidad mixta con 62.8%. (Tabla 1).

Respuesta al tratamiento de primera línea ABVD

La respuesta al tratamiento de primera línea ABVD en nuestros pacientes fue de 65.7%, en nuestro estudio observamos que en relación a respuesta completa con factores favorables en los cuales encontramos edad menor a 60 años , estadios clínicos I-II, DHL normal, hemoglobina mayor a 10.5 g/dl, albúmina normal mayor a 4g/dl, linfocitos normales mayor de 8%, en comparación con los pacientes que no obtuvieron respuesta completa al tratamiento presentaban a su diagnóstico factores de riesgos desfavorables estadísticamente significativos ($p = * < 0.05$)(Tabla 2)

Tabla 1. Caracterización clínica de los pacientes con linfoma hodgkin clásico.

Variable	N=207	Porcentaje (%)
Sexo		
Mujer	73	35.3
Hombre	134	64.7
Edad		
	37.9 (18-87 años)	
<60 años	185	89.4
> 60 años	22	10.6
ECOG		
0-1	144	69.6
Mayor 2	63	30.4
Estadio clínico		
I-II	111	53.6
II-IV	96	46.4
Tumoración >10cm		
No	171	82.6
Si	36	17.4
Enfermedad extranodal		
No	167	80.7
Si	40	19.3
DHL		
Normal	117	56.5
Aumentada	90	43.5
Albúmina		
Normal	111	53.6
Anormal < 4	96	46.4
Hemoglobina		
Normal	183	88.4
<10.5	24	11.6
Infección por VIH		
Negativo	129	62.3
Positivo	18	8.7
Linfocitos		
normal mas 8% o >de 600	149	72
anormal	58	28
Variedad histológica		
Esclerosis nodular	36	17.4
Celularidad mixta	130	62.8
Rico en linfocitos	27	13
Depleción linfocítica	7	3.4
No clasificable	7	3.4

Tabla 2. Respuesta al tratamiento de primera línea ABVD en pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin clásico.

Variable	Respuesta completa (%)	No respuesta (%)	RR (IC95%)	P
Sexo			1.17 (0.63-2.1)	
Mujer	49 (36)	22(32.4)		
Hombre	87(64)	46(67.6)		
Edad			2.35(1.19-4.63)	*0.001
Menor de 60años	130(95.6)	54(79.4)		
Mayor de 60 años	6 (4.4)	14(20.6)		
ECOG			1.33(1.03-1.71)	
0-1	103 (75.7)	40(58.8)		
Mayor 2	33(24.3)	28(41.2)		
Síntomas B			1.01(0.81-1.26)	
Si	101 (74.3)	50(73.5)		
No	35 (25.7)	18 (26.5)		
Estadio clínico			3.15(1.71-5.88)	*0.001
I-II	86(63.2)	24(35.3)		
II-IV	50(36.8)	44(64.7)		
Tumoración mayor 10cm			0.79(0.32-1.61)	
No	110 (80.9)	58(85.3)		
Si	26 (19.1)	10(14.7)		
Enfermedad extranodal			0.71(0.33-1.53)	
No	107(78.7)	57(83.8)		
Si	29(21.3)	11(16.2)		
DHL			2.97(1.62-5.42)	*0.001
Normal	90(66.2)	27(39.7)		
Aumentada	46(33.8)	41(60.3)		
Albúmina			4.37(2.32-8.18)	*0.001
Normal	90(66.2)	21(30.9)		
Anormal menor 4	46(33.8)	47(69.1)		
Hemoglobina			5.67(2.20-14.58)	*0.001
Normal	129(94.9)	52(76.5)		
Menor 10.5	7(5.1)	16(23.5)		
Infección por VIH			1.40(0.51-3.42)	
Negativo	81(89)	46(85.2)		
Positivo	10(11)	8(14.8)		
Linfocitos			7.80(3.94-15.41)	*0.001
normal más 8% o más de 600	117(86)	30(44.1)		
anormal	19(14)	38(55.9)		
Variedad histológica				*0.001
Esclerosis nodular	31(22.8)	5(7.4)		
Celularidad mixta	79(58.1)	48(70.6)		
Rico en linfocitos	21(15.4)	26(8.8)		
Depleción linfocítica	1(0.7)	6(8.8)		
No clasificable	4(2.9)	3(4.4)		

* Estadísticamente significativo con un valor de p <0.05, (prueba estadística chi-cuadrado)

En nuestro análisis multivariado, encontramos que enfermedad en estadio IV según la clasificación de Ann Arbor, leucocitos $\geq 15.000 / \text{mm}^3$ y presentar infección por VIH fueron factores de riesgo significativos para la supervivencia global en pacientes con linfoma de hodgkin clásico que recibieron tratamiento de primera línea con ABVD, con cocientes de riesgo ajustados de 7.41 (IC 95% : 1.233 a 44.575 ; $p = 0.05$), 20.88 (IC del 95%: 2.467 a 176.839 ; $p = 0.019$) y 16.43 (IC del 95%: 2.631 a 102.692; $p = 0.012$)(Tabla 3).

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado de los factores de riesgo asociados con la supervivencia global en pacientes con linfoma de hodgkin clásico

Análisis univariado				
Variables predictivas	Hazard ratio	95% IC		p
		Inferior	Superior	
Edad > 60 años	6.92	1.69	28.29	*0.024
Albúmina <4g/dl	11.09	1.86	65.90	*0.026
Estadio clínico IV	10.58	2.645	42.372	*0.005
Leucocitos $\geq 15000 / \text{mm}^3$	24.22	2.062	223.934	*0.010
Infección por VIH	11.25	3.003	42.177	*0.003
DHL aumentada	3.12	0.793	12.353	
Hb <10.5g/dl	4.28	1.078	17.068	
Linfocitos < 8%	3.80	1.181	12.27	
Análisis multivariado				
ECIV	7.41	1.233	44.575	*0.05
Edad > 60 años	3.91	.576	26.578	
Albúmina <4g/dl	3.21	.443	23.334	
Hemoglobina <10.5g/dl	1.84	.243	14.012	
Leucocitos $\geq 15000 / \text{mm}^3$	20.88	2.467	176.839	*0.019
Infección por VIH	16.43	2.631	102.692	*0.012

*Estadísticamente significativo con un valor de $p < 0.05$ (prueba estadística modelo de riesgo proporcional de Cox)

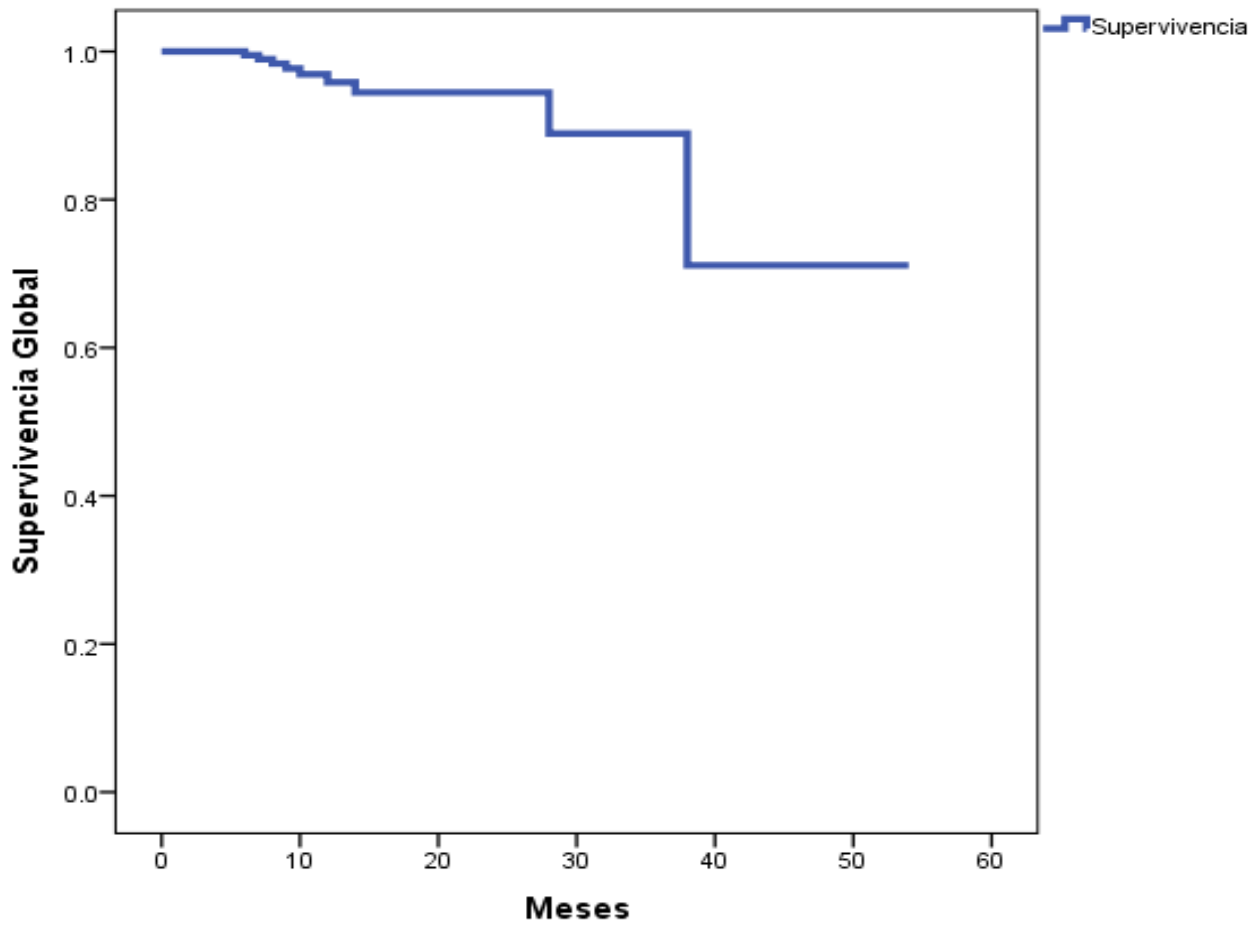


Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier Supervivencia global de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico.

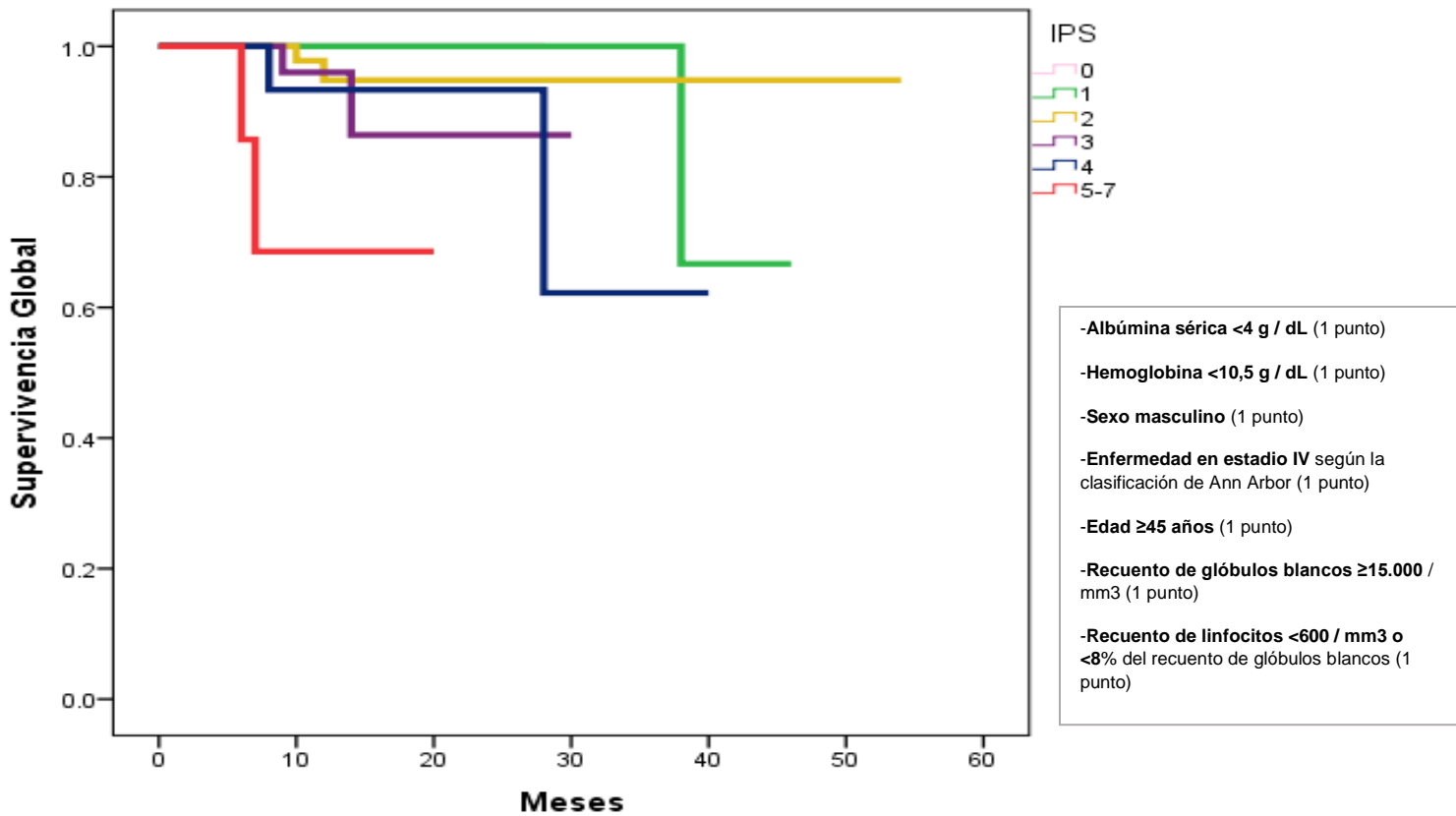


Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier Supervivencia global para la población de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico en relación a Índice pronóstico internacional (IPS)

La supervivencia global disminuyó de manera significativa en aquellos pacientes IPS 3,4,5-7, si observamos disminución de supervivencia en algunos pacientes con IPS 1 esos casos en particular aparentemente estuvieron asociadas a co-morbilidades.

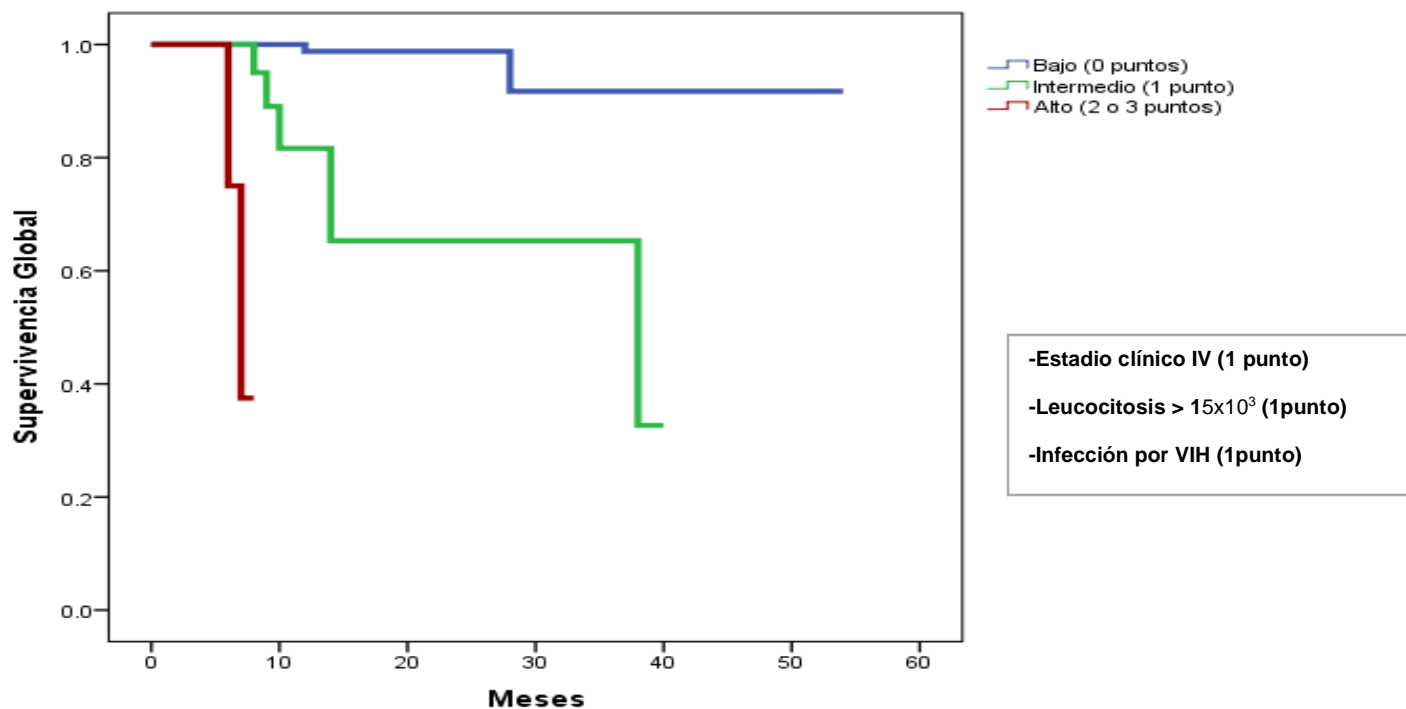


Figura 4. Estimación de Kaplan-Meier Supervivencia global para la población de pacientes con Linfoma de Hodgkin clásico en relación a Índice pronóstico HGM

Desarrollamos una nueva puntuación (IPS-HGM) para estimar la Supervivencia global entre los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, con un punto otorgado para cada uno de los tres factores significativos (enfermedad en estadio IV según la clasificación de Ann Arbor, leucocitos $\geq 15.000 /\text{mm}^3$ y presentar infección por VIH) encontrados en nuestra cohorte, puntuaciones más altas se asociaron con una peor SG.

Análisis de los resultados

Al analizar la distribución epidemiológica de linfoma de hodgkin clásico según el sexo predominó en hombres en relación a mujeres 1.84:1.

El grupo de edad más afectado fue el de menores de 60 años, con una media de edad 37.9 años rangos de edad de 18 años a 87 años, la enfermedad tiene una distribución de edad bimodal similar a la publicación de Allen P, Evens AM, Hodgkin lymphoma. ASH 2019. La mayoría de los pacientes presentaban un adecuado estado funcional medido por la escala de ECOG 69.6% con estadios clínicos I-II un 53.6% momento del diagnóstico.

En relación a padecían enfermedad extranodal representaba 19.3%. según la variedad histológica predominó subtipo celularidad mixta 62.8% que difiere de la literatura internacional Shanbhag S, et al con predominio de esclerosis nodular el 70% de los casos de LHC en relación celularidad mixta 20-25% de forma similar publicación de Allen P, Evens AM, Hodgkin lymphoma. ASH 2019 ya que predomina el subtipo celularidad mixta en países en desarrollo asociado a VIH y virus de Epstein - Barr (EBV) lo que confiere peor pronóstico.

Al realizar el análisis de respuesta al tratamiento de primera línea ABVD fue de 65.7% en comparación al 80-90 % de curación según guías internacionales ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2018, en nuestro estudio se observó que los factores favorables al momento del diagnóstico de LHC que influyeron en la respuesta completa al tratamiento de primera línea como edad menor a 60 años, estadios clínicos I-II, DHL normal, hemoglobina mayor a 10.5 g/dl, albúmina normal mayor a 4g/dl, linfocitos normales mayor de 8% en comparación con factores de riesgos desfavorables con no respuesta completa en nuestros pacientes de estudio los cuales se evidenciaron con valores estadísticamente significativos ($p^* < 0.05$), por lo cual nuestro trabajo ayuda a identificar los factores de riesgos desfavorables ya que según literatura internacional según las guías de la ESMO representan del 10-20 % no responden al tratamiento de primera línea, en nuestro estudio no respuesta completa representó el 34.5% consideramos que debemos reforzar esfuerzos en este grupo de pacientes adicionando anticuerpos monoclonales anti-CD30 como Brentuximab o identificando otros factores que contribuyan a la refractariedad como

realizar identificación de sobreexpresión de PDL1.

La supervivencia global media de la población general de pacientes con Linfoma de hodgkin clásico fue de 47.29 meses (IC 95% 41.52 -53.07), observamos que la supervivencia global disminuyó de manera significativa en aquellos pacientes con LHC en relación a edad estadios IV de la enfermedad, leucocitosis $\geq 15,000 / \text{mm}^3$ e infección de VIH.

Según la Supervivencia global para la población de pacientes con LHC en relación a Índice pronóstico internacional (IPS) que valora Albúmina sérica $< 4 \text{ g / dL}$ (1 punto), Hemoglobina $< 10.5 \text{ g / dL}$ (1 punto), Sexo masculino (1 punto), Enfermedad en estadio IV según la clasificación de Ann Arbor (1 punto), Edad ≥ 45 años (1 punto), Recuento de glóbulos blancos $\geq 15,000 / \text{mm}^3$ (1 punto) Recuento de linfocitos $< 600 / \text{mm}^3$ o $< 8\%$ del recuento de glóbulos blancos (1 punto) muestran peor supervivencia puntuaciones 3,4,5-7 sin embargo algunos pacientes con IPS 1 muestran disminución de supervivencia global posiblemente asociada a enfermedades crónico-degenerativas asociadas, falta de cumplimiento adecuado de esquema de quimioterapia.

Realizamos índice pronóstico IPS-HGM donde incluimos las principales variables que incidían en la supervivencia como estadio clínico IV, recuento de glóbulos blancos $\geq 15,000 / \text{mm}^3$ e infección de VIH donde se asignó 1 punto a cada factor de riesgo, observamos que al presentar riesgo intermedio (1 punto) y mayor impacto en los pacientes con riesgo alto (2-3 puntos) donde se evidenció disminución de supervivencia global la cual se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

Conclusiones

Con base a los resultados podemos concluir que existen una respuesta al tratamiento de primera línea de 65.7% en nuestros pacientes ,en nuestro estudio influyeron edad menor a 60 años , estadios clinicos I-II, DHL normal, hemoglobina mayor a 10.5 g/dl, albúmina normal mayor a 4g/dl, linfocitos normales para una respuesta completa.

La supervivencia global se vió afectada sobretodo en pacientes con estadio clinico IV según la clasificación de Ann Arbor, leucocitosis $\geq 15,000 / \text{mm}^3$ e infección por VIH sin embargo consideramos que pueden influir otros factores asociados que aún no hemos identificado como la sobreexpresión de PDL-1, desavasto de quimioterapias.

Con nuestro estudio identificamos los factores desfavorables que contribuyeron a no tener una respuesta completa a la primera línea basada en ABVD para pacientes con Linfoma de hodgkin clásico y que factores influyeron en la supervivencia goblal por lo cual realizamos nuestro indice pronóstico HGM donde se evidenció tener una menor supervivencia de los pacientes con LHC en el grupo de pacientes estudiados, es necesario realizar otros estudios que valoren la refractariedad al tratamiento estándar de primera línea ABVD en estos pacientes como estudios de PD1- PDL1 y valorar cambiar a tratamientos con esquemas o adicionar Brentuximab a esos grupos de riesgo de paciente donde se identifiquen los factores mencionados previamente todo esto con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes con LHC.

Referencias

1. Allen P ,Evens AM,.Hodgkin lymphoma. American Society of Hematology Self-Assessment Program Seventh Edition. 2019;(1):652-652.
2. Eichenauer D, Aleman B, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv19-iv29.
3. Meti N, Esfahani K, Johnson N. The Role of Immune Checkpoint Inhibitors in Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers*. 2018;10(6):204.
4. Hoppe R, Gordon L ,Maloney D.NCCN Consensus Guidelines hodgkin lymphoma. 2019 ;37(3):285-289
5. Diefenbach C, Connors J, Friedberg J, Leonard J, Kahl B, Little R et al. Hodgkin Lymphoma: Current Status and Clinical Trial Recommendations. *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;109(4):djw249
6. Aldinucci D, Borghese C, Casagrande N. Formation of the Immunosuppressive Microenvironment of Classic Hodgkin Lymphoma and Therapeutic Approaches to Counter It. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(10):2416.
7. Shanbhag S, Ambinder R. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;68(2):116-132.
8. Cuccaro A, Bartolomei F, Cupelli E, Hohaus S. Prognostic factors in hodgkin lymphoma. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2014;6(1):e2014053.
9. Bröckelmann Paul J. Eichenauer Dennis A. Hodgkin Lymphoma in Adults. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115: 535–40
10. Aldinucci D, Gloghini A, Pinto A, et al. The classical Hodgkin's lymphoma microenvironment and its role in promoting tumour growth and immune escape. *J Pathol*. 2010; 221(3): 248– 263
11. Jiang X, Wang J, Deng X, Xiong F, Ge J, Xiang B et al. Role of the tumor microenvironment in PD-L1/PD-1-mediated tumor immune escape. *Molecular Cancer*. 2019;18(1).
12. Bröckelmann P, Angelopoulou M, Vassilakopoulos T. Prognostic factors in Hodgkin lymphoma. *Seminars in Hematology*. 2016;53(3):155-164
13. Eichenauer D, Plütschow A, Fuchs M, von Tresckow B, Böll B, Behringer K et al. Long-Term Course of Patients with Stage IA Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma: A Report from the German Hodgkin Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(26):2857-2862
14. Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnosis and classification of hematologic malignancies on the basis of genetics. *Blood*. 2017; 130(4): 410– 423
15. Murray P, Young L. An etiological role for the Epstein-Barr virus in the pathogenesis of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2019;134(7):591-596
16. Diefenbach C, Li H, Hong F, Gordon L, Fisher R, Bartlett N et al. Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal of Haematology*. 2015;171(4):530-538

17. Moccia AA, Donaldson J. International Prognostic Score in advanced-stage Hodgkin's lymphoma: altered utility in the modern era. *J Clin Oncol*. 2012 Sep 20;30(27):3383-8.
18. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):3059–3068
19. Moding EJ, Advani R. Prognostic factors and patterns of failure in advanced stage Hodgkin lymphoma treated with combined modality therapy. *Radiother Oncol*. 2018;129(3):507-512
20. Carbone A, Gloghini A. Current and potential use of pathological targets in the treatment of Hodgkin lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2018;93(5): E117-E120.
21. Biggi A, Gallamini A, Chauvie S, Hutchings M, Kostakoglu L, Gregianin M. International validation study for interim PET in ABVD-treated, advanced-stage Hodgkin lymphoma: interpretation criteria and concordance rate among reviewers. *J Nucl Med*. 2013; 54:683–690
22. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A, Brusamolino E, Levis A, Bonfante V, Valagussa P. Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei L. & Intergruppo Italiano. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned. *N Engl J Med*. 2011; 365:2
23. Covarrubias-Espinoza G, Luna-Cordova J, Rendón-García H, Ríos-García C. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2016; 33(1): 9-13



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Factores de riesgo pronóstico relacionados con la respuesta al tratamiento de primera línea de Linfoma Hodgkin clásico (ABVD)

Ficha número..... Número de expediente.....

Edad _____ años Sexo: Masculino___ Femenino___

Linfoma Hodgkin clásico:

Esclerosis nodular () Celularidad mixta () Rico en linfocitos () Linfocitos agotados ()
 no clasificable ()

Síntomas B Ausente: () Presente: ()

ESCALA ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group): 0 – 1: () mayor a 2:()

ESTADIO CLÍNICO (Clasificación de Ann Arbor): EC: I – II () EC: III – IV ()

INVASIÓN EXTRANODAL: Ausente: () Presente: ()

Estudios de laboratorio:

- DHL SÉRICA valor normal: 1-() DHL sérica normal: 2- ()
- ALBÚMINA: () < 4.0 g / dl () >4.0 g / dl
- VSG: () 30 mm / h con síntomas B () 1: 50 mm / h sin síntomas B
- ANEMIA: normal mayor de 10.5g/dl: 1-() menor de 10.5g/dl 2- ()
- Beta2-microglobulina () 0-3 µg / mL () > 0-3 µg / mL
- Leucocitos normales menor de 15000 1-() mayores de 15000 2-()
- Linfocitos mayores a 600 1-() 2-menor de 600 2-()
- VIH positivo 1-() negativo 2-()

Escala de IPS:

0 puntos: ___ 4 Puntos: ___
 1 puntos: ___ 5 - 7 Puntos: ___
 2 puntos: ___
 3 puntos: ___

Tipo de Respuesta al tratamiento de primera línea:

Respuesta completa: _____ Respuesta parcial: _____
 Enfermedad estable: _____ Enfermedad en recaída: _____
 Enfermedad en Progresión _____