

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS
ESQUEMAS DE TRATAMIENTO R-CHOP Y CHOP EN PACIENTES
ADULTOS CON LINFOMA NO HODGKIN**

Autor: Médico Cirujano. Luisa González
Tutor: Médico Especialista. Julio César Mora
Mérida, 2018

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS ESQUEMAS
DE TRATAMIENTO R-CHOP Y CHOP EN PACIENTES ADULTOS CON
LINFOMA NO HODGKIN EN LA UNIDAD DE HEMATOLOGÍA INSTITUTO
AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES EN EL PERÍODO
1999-2009**

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR LA MEDICO CIRUJANO
LUISA MERCEDES GONZÁLEZ LINAREZ, C.I.: 12.238.588, ANTE EL CONSEJO DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES, COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DE GRADO DE ESPECIALISTA
EN HEMATOLOGÍA.

Autora:

Luisa Mercedes González Linarez

Médico Cirujano, con credencial asistencial en Hematología obtenido en la Unidad de Hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes optando por el título universitario de Especialista en Hematología

Tutor:

Julio César Mora

Médico Especialista en Hematología y Oncología

Asesor Estadístico:

Francisco Salcedo

T.S.U en Estadística de Salud

Coordinador de la Sección de Estadísticas del Departamento de Registro y Estadísticas de Salud del IAHULA

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, por darme esta nueva oportunidad.

A Mi Padre, aunque no esté hoy a mi lado ha sido siempre el pilar fundamental en mi formación como persona y profesional.

A Mi Madre, por sus enseñanzas, amor y dedicación.

A Mis Hijos: Luis José, quien desde que llegó a mi vida ha sido mi fuente de inspiración, de lucha y dedicación; y Heneymar, quien ha sido mi apoyo en todo momento.

A Mis Hermanos, quienes siempre han estado a mi lado y me han alentado a seguir adelante.

Al Dr. Mora, hombre ejemplar, con gran talento y excelente calidad humana, más que una dedicatoria mi eterno agradecimiento.

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

**COMPARACIÓN DE LA EFECTIVIDAD TERAPÉUTICA DE LOS ESQUEMAS
DE TRATAMIENTO R-CHOP Y CHOP EN PACIENTES ADULTOS CON
LINFOMA NO HODGKIN**

Autor: Médico Cirujano. Luisa González. Tutor: Médico Especialista. Julio César Mora

RESUMEN

El LNH constituye un grupo de neoplasias linfoides heterogéneas, debido a esta diversidad su tratamiento es uno de los aspectos más complejos y controvertidos de la oncohematología.

Objetivo: Comparar la efectividad terapéutica de los esquemas de tratamiento R-CHOP y CHOP en adultos con LNH en la unidad de hematología Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período 1999-2009. **Método:** se realizó un estudio prospectivo no concurrente. Muestra: 44 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de LNH. **Resultados:** La edad promedio fue de $44,98 \pm 19,03$ años predominando el sexo masculino con el 52,3%; el resultado por biopsia e inmunohistoquímica reportó que el 59,9% eran LNH difuso de células B grandes. Referente a los estadios el 23,3% correspondía al IIB; el 43,2% de los pacientes recibieron tratamiento R-CHOP y el 56,8% CHOP, se obtuvo que la remisión completa fue en el 84,2% con R-CHOP y 44,0% con CHOP. En cuanto a las recaídas el 10,5% se presentó en los que utilizaron R-CHOP y el 32,0% CHOP; el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad con R-CHOP es de 15,8% con un promedio de vida de 42,63 meses y en CHOP fue de 56% con un promedio de vida de 39,00 meses. El porcentaje de sobrevida global fue del 38,6% de los tratados con R-CHOP y con CHOP 56,0%. **Conclusión:** En la población en estudio se observó que el mayor porcentaje de recaídas se presentó en los pacientes tratados con CHOP, y el porcentaje más alto de remisión completa con R-CHOP. **Palabras Clave:** LNH, Tratamiento, Remisión, Sobrevida.

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTÓNOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
UNIDAD DE HEMATOLOGÍA

**COMPARISON OF THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF THE R-CHOP
AND CHOP TREATMENT SCHEMES IN ADULT PATIENTS WITH NON-
HODGKIN LYMPHOMA**

Autor: Médico Cirujano. Luisa González. Tutor: Médico Especialista. Julio César Mora

SUMMARY

The NHL constitutes a group of heterogeneous lymphoid neoplasms, due to this diversity its treatment is one of the most complex and controversial aspects of oncohematology.

Objective: To compare the therapeutic effectiveness of the treatment regimens R-CHOP and CHOP in adults with NHL in the hematology unit Autonomous University Hospital of the Andes in the period 1999-2009. **Method:** a non-concurrent prospective study was conducted.

Sample: 44 patients older than 18 years with a diagnosis of NHL. **Results:** The average age was of 44.98 ± 19.03 years, predominantly the male sex with 52.3%; the result by biopsy and immunohistochemistry reported that 59.9% were diffuse LNH of large B cells. Regarding the stadiums, 23.3% corresponded to the IIB; 43.2% of patients received R-CHOP treatment and 56.8% CHOP, it was obtained that the complete remission was in 84.2% with R-CHOP and 44.0% with CHOP. Regarding relapses, 10.5% occurred in those who used R-CHOP and 32.0% CHOP; the percentage of disease-free survival with R-CHOP is 15.8% with an average life of 42.63 months and in CHOP it was 56% with an average life of 39.00 months. The percentage of overall survival was 38.6% of those treated with R-CHOP and with CHOP 56.0%. **Conclusion:** In the study population it was observed that the highest percentage of relapses occurred in patients treated with CHOP, and the highest percentage of complete remission with R-CHOP. **Keywords:** NHL, Treatment, Remission, Survival

ÍNDICE GENERAL

Resumen	v
Summary	vi
Índice general	vii
Índice de gráficos	viii
Índice de tablas	ix
Introducción	10
Justificación	13
Antecedentes	14
Marco teórico	19
Definición	19
Etiología	19
Signos y síntomas	21
Clasificación	21
Estadificación	27
Diagnóstico	29
Factores pronósticos	30
Tratamiento	31
Objetivos	34
Materiales y métodos	35
Procedimiento	37
Análisis estadístico	37
Resultados	38
Discusión	46
Conclusiones	49
Glosario	50
Bibliografía	51
Anexos	53

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Kaplan-Meller curva de probabilidad de Sobrevida Libre de Enfermedad. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009	44
Gráfico 2. Kaplan-Meller curva de probabilidad de Sobrevida Global. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009.....	45

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación del estadio clínico del linfoma No Hodgkin.....	28
Tabla 2. Índice pronóstico internacional de los linfomas no hodgkinianos	31
Tabla 3. Pronóstico dependiendo del grupo de riesgo definido por el IPI	31
Tabla 4. Relación Edad y Género. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.....	38
Tabla 5. Sub Tipos por Biopsia e Inmunohistoquímica. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.....	39
Tabla 6. Estadios. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.....	40
Tabla 7. Tratamiento Utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.....	40
Tabla 8. Relación del Tratamiento utilizado y el Estadio. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.....	41
Tabla 9. Relación del Género y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009.....	41
Tabla 10. Relación de las reacciones Adversas y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009.....	42
Tabla 11. Relación de la Remisión Completa y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.....	42
Tabla 12. Relación de la Recaída y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.....	43

INTRODUCCIÓN

El Linfoma No Hodgkin (LNH) constituye un grupo heterogéneo de neoplasias de células B o T que generalmente se originan en los ganglios linfáticos, aunque pueden originarse en cualquier órgano del cuerpo. Por su clasificación histológica, clínica y evolución, su tratamiento constituye uno de los aspectos más complejos y controvertidos de la oncohematología. La etiopatogenia es aún desconocida. Los factores asociados incluyen: alteraciones genéticas, inmunodeficiencias, radiaciones, tóxicos, virus de Epstein-Barr (principalmente asociado a linfoma de Burkitt), enfermedades autoinmunes. El LNH es mucho menos previsible que el linfoma de Hodgkin y tiene una mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares. (1)

Los LNH son más frecuentes en adultos que en niños y tienen un incremento gradual con la edad, sobre todo a partir de los 50 años. La edad promedio al diagnóstico es de 45 a 55 años. En niños la incidencia es rara, tiene predominio extranodal, el 50-70% presentan inmunofenotipo B, es agresivo y se cura en el 70 al 90% de los casos. En adultos la incidencia es alta, tiene predominio nodal, el 70 al 90% corresponden a inmunofenotipo B, el curso clínico es variable y la tasa de curación es alrededor del 30%. Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para el 2007 la tasa de incidencia mundial de LNH en hombres fue de 5.6/100,000 y la tasa de mortalidad 3.2/100,000. En mujeres las tasas de incidencia y mortalidad mundiales fueron menores con respecto a las de los varones: 4.1/100,000 y 2.4/100,000 respectivamente. (2)

Por otra parte, desde mediados de la década de 1980, la incidencia de LNH en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha contribuido moderadamente al aumento general de la incidencia. No obstante, el aumento en la población general comenzó antes de la propagación del VIH. Además, si bien el LNH tiene una prevalencia entre 50 y 100 veces mayor en personas con VIH/SIDA que, en personas no infectadas, las terapias más recientes para la infección por VIH han disminuido la incidencia del linfoma relacionado con el SIDA. Hay una mayor incidencia de LNH en comunidades agrícolas. Los estudios sugieren que ciertos ingredientes específicos de los herbicidas y pesticidas, como los organoclorados, los

organofosforados y los fenoxiácidos, están vinculados con el linfoma. La cantidad de casos de linfoma causados por tales exposiciones no se ha determinado. Otros estudios sugieren que los pesticidas utilizados en aplicaciones agrícolas, comerciales y para el hogar y jardín están asociados con el riesgo de cáncer. La exposición a ciertos virus y bacterias está asociada con el LNH. Se cree que la infección con un virus o una bacteria puede tener como resultado una intensa proliferación de células linfoides, lo que aumenta la probabilidad de un evento cancerígeno en una célula. (1)

En cuanto a los signos y síntomas, adenomegalias en el cuello, la axila o la ingle (o, con menos frecuencia, un ganglio inflamado cerca de las orejas, el codo o en la garganta cerca de las amígdalas) a veces es un indicador de linfoma. Ocasionalmente, la enfermedad comienza en otro lugar y no en los ganglios linfáticos, como por ejemplo en los huesos, en un pulmón, en el tubo digestivo o en la piel. En estas circunstancias, los pacientes pueden tener síntomas asociados con ese lugar, tales como dolor en los huesos, tos, dolor en el pecho, dolor abdominal, sarpullidos. Puede que los pacientes también tengan fiebre, sudor excesivo (especialmente notorio por las noches), fatiga sin explicación, falta de apetito o pérdida de peso. Durante un examen clínico, es posible que el médico detecte esplenomegalia. A veces una persona carece de síntomas y la enfermedad sólo puede descubrirse durante un examen médico de rutina o en el curso de la atención que la persona recibe por otro problema no relacionado. (1)

El diagnóstico de LNH suele hacerse examinando una muestra de ganglio linfático para biopsia; el examen incluye pruebas de inmunofenotipo, inmunohistoquímica y análisis citogenético. Es importante que todos los pacientes reciban un diagnóstico preciso y que conozcan el subtipo de LNH que tienen. Para la estadificación se realiza un examen físico y se usan los resultados de pruebas de imagenología, tomografías computarizadas, biopsias de tejido, hematología completa y química sanguínea (1)

Referente al tratamiento, la terapia inicial y la intensidad del tratamiento indicadas para el paciente se basan en el subtipo y en la etapa de la enfermedad. En general, la meta del tratamiento es destruir tantas células de linfoma como sea posible e inducir una remisión completa, es decir, eliminar todo indicio de la enfermedad. El tratamiento para controlar el LNH puede durar años, aunque las pruebas de imagenología u otros exámenes muestren

algunos remanentes de la enfermedad. En general, la quimioterapia y la radioterapia son las dos formas principales de tratamiento para el LNH. (1)

El estudio de extensión es un requisito previo fundamental antes de iniciar el tratamiento de un LNH y su cumplimiento correcto permitirá: a) ubicar al paciente en un estadio determinado, b) evaluar sus factores pronósticos, y c) señalar una concreta estrategia terapéutica. Tan importante como la estadificación es el conocimiento de la histopatología e historia natural de las diferentes entidades anatómo-clínicas que forman los LNH, pues de ello se derivan actitudes prácticas. P.ej.: en los linfomas linfoblástico y Burkitt, su conocido tropismo al sistema nervioso central conduce, ya desde el inicio, a efectuar un estudio de extensión lo más preciso posible (punción lumbar/citología líquido cefalorraquídeo) y, a su vez, realizar una profilaxis de la potencial difusión al mismo. (3)

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

JUSTIFICACIÓN

La estrategia terapéutica óptima para el tratamiento de LNH se ha debatido intensamente, se hace imperativo demostrar cual es el tratamiento con el que se han obtenido mejores resultados en la población de pacientes ingresados a la unidad de hematología del IAHULA, y en los que previamente se les diagnosticó LNH se decidió como opción terapéutica el esquema de quimioterapia CHOP o R-CHOP.

La investigación tuvo como propósito determinar la efectividad de los esquemas CHOP y R-CHOP basado en los resultados obtenidos de la revisión de historias clínicas de pacientes adultos con diagnóstico de LNH en la unidad de hematología del IAHULA en el estado Mérida durante 10 años (1999-2009).

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

ANTECEDENTES

El linfoma difuso de células B grandes (DLBCL, por sus siglas en inglés) es un linfoma agresivo cuyos resultados han mejorado significativamente con rituximab además de la quimioterapia basada en antraciclina. En este sentido, Babu y colaboradores (2018), realizaron un estudio titulado “Linfoma difuso de células B grandes: estudio retrospectivo de un centro de atención regional en el sur de la India”, el cual tuvo como objetivo estudiar la epidemiología, el tratamiento y los resultados de los pacientes con DLBCL, se estudiaron retrospectivamente un total de 526 pacientes diagnosticados con DLBCL entre 2006 y 2015. La mediana de edad fue de 50 años con preponderancia del sexo masculino. Doscientos veintitrés pacientes (42.39%) presentaron síntomas B. Un total de 53 (10,07%) pacientes presentaron enfermedad voluminosa y 202 (31,40%) con enfermedad extranodal. Los sitios extranodales más comunes involucrados fueron el estómago (20,79%) y la médula ósea (10,89%). La afectación de la médula ósea se observó en solo 22 casos (4,18%). La mediana de supervivencia de toda la cohorte fue de 22 meses. La supervivencia de aquellos que recibieron R - CHOP fue significativamente mejor que aquellos que recibieron CHOP, 33 versus 21 meses. (4)

En el 2017, Tariq y colaboradores realizaron un estudio titulado “Respuesta clínica a CHOP y R-CHOP en pacientes adultos con linfomas difusos de células B grandes” El propósito fue abordar la superioridad de R-CHOP versus CHOP. Fue un diseño retrospectivo que evaluó 100 pacientes, 50 en cada grupo para comparar la probabilidad de supervivencia para los dos grupos (CHOP / R-CHOP). Los resultados para las diferencias en la respuesta clínica fueron estadísticamente significativos a favor del grupo R-CHOP. (5)

Así mismo, Oliver y colaboradores en el 2013 analizaron el beneficio de Rituximab en la supervivencia general de los pacientes con LNH, revisando la historia clínica de 230 pacientes adultos con un primer episodio de LNH admitidos entre 2002 y 2011. Se incluyeron 67 pacientes con Linfoma de Células B grandes difusas (DLBCL) y 36 pacientes con Linfoma Folicular. La respuesta general fue del 64% con 39% de remisiones completas en DLBCL tratados con CHOP y 100% con 89% de respuesta completa con R-CHOP. La mediana de sobrevida global con respecto a CHOP fue de 21 meses, en comparación con la

R-CHOP. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la mediana de supervivencia libre de eventos a favor de R-CHOP: En el linfoma folicular, la remisión completa en pacientes tratados con R-CHOP fue del 85% con 54% respuesta completa. (6)

Por su parte D' Orazio en el 2010 realizó un ensayo de fase II que combina rituximab y CHOP demostrando la eficacia de R-CHOP en pacientes con LNH agresivo. En el que se estudiaron 328 pacientes, 129 de ellos con R-CHOP en los cuales se observó una remisión completa en 61% de estos. (7)

En el 2009, Anca y colaboradores realizaron un estudio titulado “R-CHOP vs. CHOP: un análisis de efectividad en costos en linfoma no hodgkin agresivos”. El régimen CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) es el tratamiento estándar para pacientes jóvenes y ancianos con linfoma difuso de células B grandes, pero induce respuestas completas en solo el 40 a 50% de los pacientes ancianos. En estudios comparativos de CHOP y R-CHOP, la tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo que recibió R-CHOP que en el grupo que recibió CHOP solo. Los autores utilizaron un modelo de costo-efectividad en el que compararon los costos de ambos tipos de tratamientos y los beneficios expresados en los años ganados de vida, a fin de tener la perspectiva rumana para la evaluación económica del tratamiento del LNH agresivo con CHOP vs. R-CHOP. El rituximab administrado junto con CHOP brinda a los pacientes una mayor posibilidad de curación, una supervivencia significativamente superior y representa una terapia rentable en comparación con el tratamiento estándar con CHOP. Cuando los costos y beneficios de supervivencia se consideran mayores de 10 años, el costo adicional por paciente en R-CHOP es de 12.929 euros. Durante un período de 10 años, el beneficio de supervivencia estimado de R-CHOP comparado con el tratamiento con CHOP estándar solo en este grupo de pacientes es en promedio 0.60 años extra de vida ganados por paciente. El costo adicional estimado por año extra de vida ganado para la terapia de combinación es de 21,549 euros. (8)

El tratamiento del linfoma no Hodgkin ha cambiado en los últimos 20 años, según lo describen Márquez y Nieto en 2007. El Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20; la asociación de éste con quimioterapia convencional CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) ha demostrado buena respuesta e

incremento en la supervivencia de los pacientes. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en 60 pacientes durante un periodo de 5 años en el Hospital General Ignacio Zaragoza para determinar respuesta al tratamiento y supervivencia libre de enfermedad; se estratificaron los pacientes mediante clasificación de Ann Arbor y el Índice Pronóstico Internacional (IPI); se obtuvieron muestras histopatológicas y determinación antigénica del CD20; se administró esquema de rituximab y CHOP en 8 dosis. Se obtuvo una respuesta hematológica con remisión completa de 54 pacientes (90%) con recaída de 6 pacientes (10%), 59 pacientes (98.3%) se mantienen en remisión y supervivencia del 100% (60 pacientes) en un periodo de 5 años. El esquema rituximab + CHOP en tratamiento de los pacientes con linfoma no Hodgkin ofrece una alternativa eficaz, adecuada tolerancia, perfil de seguridad óptimo e incremento significativo en el periodo de supervivencia libre de enfermedad. (9)

Recientemente, el régimen de R-CHOP se ha utilizado ampliamente para tratar a pacientes con linfoma difuso de células B grandes de diagnóstico reciente (DLBCL) y también se ha informado que mejora el resultado en los pacientes que lo reciben. Es así, que, Mustafa y colaboradores en 2006 titularon su estudio: Rituximab-CHOP versus CHOP solo en pacientes con linfoma difuso de células B grandes. El cual fue un análisis retrospectivo, de pacientes recién diagnosticados entre los años 2003 y 2005 para evaluar el impacto de la terapia con R-CHOP. Se compararon dos grupos, el primero conformado por 28 pacientes con edades comprendidas entre 20 y 80 años que recibieron 6 ciclos de R-CHOP y el segundo grupo de 30 pacientes entre 15 y 76 años que recibieron 6 cursos de terapia CHOP. La mediana de seguimiento para los grupos R-CHOP y CHOP fue de 15.66 ± 5.90 (7–29) y 21.79 ± 9.20 (8–46) meses, respectivamente. La respuesta completa (CR) para R-CHOP fue del 92% que fue estadísticamente significativamente mayor que la de CHOP 80%. Las tasas de respuesta parcial (RP) para los grupos R-CHOP y CHOP fueron del 7% (2 de 28 pacientes) y del 10% (3 de 30 pacientes), respectivamente. Si bien no hubo pacientes que no respondieran en el grupo R-CHOP, la tasa de enfermedad refractaria fue del 10% (3 de 30 pacientes) en el grupo CHOP. Las tasas de recaída durante el período de seguimiento fueron del 13% (4 de 30 pacientes) para CHOP y del 4% (1 de 28 pacientes) para el grupo R-CHOP. Estos resultados confirmaron el beneficio de la adición de rituximab a la quimioterapia CHOP. (10)

Por otra parte, Habermann y colaboradores en el 2006 para abordar las fallas tempranas y tardías del tratamiento en pacientes de edad avanzada con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), diseñaron un ensayo aleatorio en dos etapas de ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP) versus rituximab más CHOP (R-CHOP), con una segunda asignación aleatoria a rituximab de mantenimiento (RM) u observación en pacientes que respondieron. Los pacientes con DLBCL no tratados que tenían 60 años o más fueron asignados aleatoriamente a R-CHOP ($n = 318$) o CHOP ($n = 314$). La tasa de supervivencia a tres años fue del 53% para los pacientes con R-CHOP y del 46% para los pacientes con CHOP. El R-CHOP solo redujo los riesgos de fracaso del tratamiento y muerte en comparación con el CHOP solo. (11)

En el 2005, Lin y colaboradores titularon su trabajo “Comparación entre el régimen de R-CHOP y el régimen de CHOP en el tratamiento del linfoma difuso de células B grandes”. Este fue para determinar la eficacia y seguridad de la combinación de Rituximab y el régimen CHOP en el tratamiento de pacientes chinos con LNH de células B grandes difusas positivas para CD20. Desde septiembre de 2003 hasta noviembre de 2004, se inscribieron un total de 63 pacientes en 9 centros. Todos los pacientes fueron asignados al azar en 2 grupos: 32 recibieron régimen de CHOP solo (grupo CHOP) y 31 recibieron régimen de Rituximab y CHOP (grupo R-CHOP). Se compararon las tasas de respuesta completas, las tasas de respuesta generales y los eventos paralelos de los 2 grupos. Las tasas de respuesta completa fueron similares en los grupos R-CHOP y CHOP (41.9% vs. 37.5%, $P = 0.719$); las tasas de respuesta generales fueron ligeramente más altas en el grupo R-CHOP que en el grupo CHOP (83.8% vs. 65.6%, $P = 0.096$). La progresión de la enfermedad durante el tratamiento se informó para 7 (21,9%) pacientes en el grupo CHOP y 1 (3,2%) pacientes en el grupo R-CHOP ($P = 0,026$). Las tasas de ocurrencia de eventos adversos fueron similares en los grupos R-CHOP y CHOP (65.6% vs. 67.7%, $P = 0.859$). El evento adverso más común fue la leucopenia, fiebre y los escalofríos fueron bastante comunes en el grupo R-CHOP. La toxicidad clínicamente relevante fue similar en ambos grupos. (12)

Desde hace años se ha demostrado que el tratamiento estándar para pacientes con linfoma difuso de células B grandes es CHOP. Sin embargo, también se ha estudiado que la adición del rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno de células B CD20,

tiene actividad terapéutica en el linfoma difuso de células B grandes. Es por ello que el estudio de Bertrand y colaboradores en 2002 resulta interesante, ellos realizaron un ensayo aleatorio para comparar las quimioterapias CHOP y R-CHOP, titulado: CHOP versus R-CHOP en pacientes mayores con linfoma difuso de células grandes B. Los pacientes no tratados previamente con linfoma difuso de células B grandes, de 60 a 80 años de edad, fueron asignados al azar para recibir ocho ciclos de CHOP cada tres semanas (197 pacientes) y ocho ciclos de R-CHOP administrados el día 1 de cada ciclo (202 pacientes). La tasa de respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo que recibió R-CHOP que en el grupo que recibió CHOP (76% frente a 63%). Con una mediana de seguimiento de dos años, los tiempos sin supervivencia y la supervivencia global fueron significativamente mayores en el grupo de R-CHOP. La adición de rituximab a la quimioterapia estándar CHOP redujo significativamente el riesgo de fracaso del tratamiento y muerte. Se concluyó que la adición de rituximab al régimen de CHOP aumenta la tasa de respuesta completa y prolonga la supervivencia general y sin complicaciones en pacientes ancianos con linfoma difuso de células B grandes, sin un aumento clínicamente significativo de la toxicidad. (13)

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEÓRICO

Linfoma no Hodgkin es un grupo heterogéneo de neoplasias malignas de células T o B, que generalmente se originan en los ganglios linfáticos, aunque pueden originarse en cualquier órgano del cuerpo. Estas surgen a partir de una lesión en el ADN de un linfocito progenitor. El daño al ADN es adquirido (ocurre después del nacimiento) más que heredado. El ADN alterado en un solo linfocito produce una transformación maligna. Esta transformación da como resultado una proliferación descontrolada y exagerada del linfocito. La acumulación de esas células tiene como resultado masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos y en otros lugares del cuerpo. El LNH suele aparecer en los ganglios linfáticos o en el tejido linfático que se encuentra en órganos tales como el estómago, los intestinos o la piel. En algunos casos afecta la médula y se leucemiza (15)

Etiología

Desde mediados de la década de 1980, la incidencia de LNH en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) ha contribuido moderadamente al aumento general de la incidencia. No obstante, el aumento en la población general comenzó antes de la propagación del VIH. Además, si bien el LNH tiene una prevalencia entre 50 y 100 veces mayor en personas con VIH/SIDA que, en personas no infectadas, las terapias más recientes para la infección por VIH han disminuido la del linfoma relacionado con el SIDA. Hay una mayor incidencia de LNH en comunidades agrícolas. Los estudios sugieren que ciertos ingredientes específicos de los herbicidas y pesticidas, como los organoclorados, los organofosforados, benceno y otros fenoxiácidos, están vinculados con el linfoma de caucho, procesamiento. Además, ciertas ocupaciones como granjeros, farmacéuticos e individuos relacionados con la producción de caucho y el procesamiento de asbesto y arsénico; y personas expuestas previamente a radiaciones. (15). La cantidad de casos de linfoma causados por tales exposiciones no se ha determinado. Otros estudios sugieren que los pesticidas utilizados en aplicaciones agrícolas, comerciales para el hogar y jardín están asociados con el riesgo de cáncer. La exposición a ciertos virus y bacterias está asociada con el LNH. Se cree que la infección con un virus o una bacteria pueden tener como resultado una intensa proliferación

de células linfoides, lo que aumenta la probabilidad de un evento cancerígeno en una célula ofrecen algunos ejemplos a continuación (1):

- La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés) en pacientes de algunas zonas geográficas específicas está estrechamente asociada con el linfoma de Burkitt africano. No se sabe bien qué papel desempeña el virus, ya que el linfoma de Burkitt africano también se presenta en personas no infectadas por el EBV. La infección por el virus de Epstein-Barr tal vez desempeñe un papel en el aumento del riesgo de LNH en personas cuyo sistema inmunitario está deprimido como resultado de un trasplante de órganos y la terapia relacionada con el trasplante. El EBV se une al antígeno CD21 de los linfocitos B33 y los transforma en linfoblastoides que pueden proliferar perpetuamente en el cultivo celular. (15)
- El virus linfotrópico T humano (HTLV, por sus siglas en inglés) se asocia con un tipo de linfoma de células T en pacientes de ciertas regiones geográficas en el sur de Japón, el Caribe, América del Sur y África. Se demostró que HTLV-1 immortalizaba las células linfoides que se hallaban en cultivos e inducía la malignidad en huéspedes humanos infectados. Parece ser que existen factores del huésped que inducen a la transformación de los linfocitos por el HTLV-1 y también factores genéticos relacionados con el huésped. (15)
- La bacteria *Helicobacter pylori* causa úlceras estomacales y se asocia con la presencia de linfoma de tejido linfoide asociado con las mucosas (MALT, por sus siglas en inglés) en la pared del estómago.
- Alrededor de una docena de síndromes hereditarios pueden predisponer a las personas a una posterior aparición de LNH. Estos trastornos heredados no son comunes, pero se está estudiando el concepto de genes predisponentes para determinar su papel en los casos esporádicos de LNH en personas que de no ser por ello se considerarían sanas. Las enfermedades autoinmunes como el síndrome de Sjögren, el lupus o la artritis reumatoide también pueden aumentar el riesgo de una persona de presentar linfoma. (1)

Las anormalidades cromosómicas son frecuentes en los linfomas. Por ejemplo, aproximadamente 85% de los linfomas foliculares presentan la translocación t(14;18)(q32;q21), en la que el oncogén BCL-2, situado en el cromosoma 18q21 se

sitúa en continuidad con los loci de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas situados en 14q32. Debido a ello, la expresión de la proteína BCL-2 se incrementa. La acumulación de la proteína BCL-2 permite que los centrocitos vivan más tiempo y, además inhibe la muerte celular programada, lo que produce una vida media más prolongada de las células. (15)

Signos y Síntomas

El avance conceptual más trascendental en la clínica y terapéutica del LNH es la aceptación de su propagación sistémica a las áreas adyacentes en la enfermedad localizada, ya que en la mayoría (90%) se presenta en los estadios III y IV, y el otro 10% esporádicamente en los estadios I y II. Las adenomegalias se presentan con asimetría regional y local. La afectación esplénica, hepática y medula ósea se acepta que ocurre por contigüidad en la enfermedad avanzada. Los pacientes con temperaturas mayor a 38°C (fiebre de Pel-Ebstein), sudoración nocturna profusa y pérdida de peso mayor al 10% del peso inicial en los 6 meses previos al diagnóstico presentan los llamados síntomas B de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad mediastínica voluminosa, con un índice cardio-torácico mayor al 30% (Bulky), pueden presentar tos, dolor torácico, disnea y menos frecuente hemoptisis. A veces una persona carece de síntomas y la enfermedad sólo se evidencia durante un examen médico de rutina. (1)

Clasificación

Existen muchos tipos diferentes de linfoma no Hodgkin, es imprescindible determinar la clase de linfoma. Se han estado utilizando varios sistemas diferentes de clasificación, pero el sistema más reciente es la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Este sistema agrupa los linfomas en función de:

- El tipo de linfocito del que se originó el linfoma
- Cómo luce el linfoma al microscopio
- Las características cromosómicas de las células del linfoma
- La presencia de ciertas proteínas en la superficie de las células

Los tipos de linfomas más comunes se presentan a continuación, según datos de la OMS (2008) basándose en si se originan de los linfocitos B (células B) o los linfocitos T (células T).

Linfomas de células B: Los linfomas de células B representan la mayoría (alrededor del 85%) de los linfomas no Hodgkin.

- **Linfoma difuso de células B grandes (DLBCL):** Este tipo de linfoma no Hodgkin es el más común, representando aproximadamente uno de cada tres linfomas. El DLBCL puede afectar a las personas de cualquier edad, pero generalmente ocurre en la población mayor de 60 años. (La edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico es a mediados de los sesenta años). Por lo general, comienza como una masa que crece rápidamente en un ganglio linfático, tal como en el tórax, abdomen o cualquier ganglio linfático que puede palparse. También puede aparecer en otras áreas como en los intestinos, los huesos, o incluso en el cerebro o la médula espinal. El DLBCL suele ser un linfoma de rápido crecimiento (agresivo), pero siempre responde bien al tratamiento. En general, aproximadamente tres de cuatro personas no presentarán ningún signo de la enfermedad después del tratamiento inicial, y muchas personas con este linfoma se curan. Un subtipo común de DLBCL es el linfoma primario mediastinal de células B. Este tipo de linfoma ocurre principalmente en mujeres jóvenes. Comienza en el mediastino, puede crecer bastante y causar dificultades respiratorias porque a menudo ejerce presión en la tráquea. También puede bloquear la vena cava superior, lo que puede causar un síndrome de compresión. Este linfoma es de rápido crecimiento, pero usualmente responde bien al tratamiento. Hay varios otros subtipos de DLBCL, pero éstos son poco comunes.
- **Linfoma folicular:** Alrededor de uno de cada cinco linfomas es un linfoma folicular. Por lo general, es un linfoma de crecimiento lento (indolente), aunque algunos linfomas foliculares pueden crecer rápidamente. La edad promedio de las personas con este linfoma es de aproximadamente 60 años. Resulta poco común que ocurra en personas muy jóvenes. Por lo general, este linfoma surge en muchas áreas linfáticas del cuerpo, así como en la médula ósea. Siempre los linfomas foliculares responden bien al tratamiento, pero con remisiones relativamente cortas, y dependiendo del

estadio son difíciles de curar. Puede que estos linfomas no requieran tratamiento cuando se diagnostican en estadios iniciales, sino que el tratamiento se puede retrasar hasta que el linfoma empieza a causar problemas. Con el tiempo, algunos linfomas foliculares se convierten en linfoma difuso de células B grandes que crece rápidamente.

- Leucemia linfocítica crónica /linfoma linfocítico de células pequeñas: La leucemia linfocítica crónica (CLL, por sus siglas en inglés) y el linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL) están estrechamente relacionados. Tanto en la CLL como en el SLL se observa el mismo tipo de célula cancerosa (conocida como linfocito pequeño). La única diferencia consiste en el lugar donde se encuentran las células cancerosas. En la CLL, la mayoría de las células cancerosas están en la sangre y la médula ósea. Por otro lado, en el SLL, las células cancerosas se encuentran principalmente en los ganglios linfáticos y el bazo. Tanto la CLL como el SLL son normalmente enfermedades de crecimiento lento (indolente), aunque la CLL, que es mucho más común, tiende a crecer más lentamente. El tratamiento es el mismo para la CLL y el SLL. Generalmente no son curables con los tratamientos convencionales, pero muchas personas pueden sobrevivir muchos años e incluso décadas con dichas entidades clínicas, a veces estos pueden convertirse en un tipo más agresivo de linfoma (transformación de Richter).
- Linfoma de células del manto (MCL): Aproximadamente el 5% de los linfomas son linfoma de células del manto (MCL). El MCL es mucho más común en hombres que en mujeres, y aparece más a menudo en personas mayores de 60 años. Cuando el MCL se diagnostica, generalmente se ha propagado ampliamente a los ganglios linfáticos, la médula ósea y a menudo al bazo. El MCL puede ser difícil de tratar. Este linfoma tiende a crecer más rápidamente que los linfomas indolentes (de crecimiento lento), pero generalmente no responde a tratamiento tan bien como los linfomas agresivos (de crecimiento rápido). No obstante, los nuevos tratamientos pueden ofrecer una mejor oportunidad de supervivencia a largo plazo para los pacientes que han sido diagnosticados recientemente. Linfomas de zona marginal: Los linfomas de zona marginal representan aproximadamente del 5% al 10% de los linfomas. Suelen

crecer lentamente (indolente). Las células en estos linfomas son pequeñas cuando se analizan al microscopio. Existen tres tipos principales de linfomas de zona marginal:

- Linfoma extraganglionar de zona marginal de células B, también conocido como linfoma de tejido linfático asociado con la mucosa (MALT): Es el tipo más común de linfoma de zona marginal. No se origina en los ganglios linfáticos sino en otros lugares (extraganglionar). La mayoría de los linfomas MALT se origina en el estómago y están relacionados con una infección por la bacteria *Helicobacter pylori*. El linfoma MALT también puede originarse en los pulmones, la piel, la tiroides, las glándulas salivales o los tejidos que rodean los ojos. Generalmente el linfoma se mantiene limitado al área donde comienza y no se propaga ampliamente. Muchos de estos otros linfomas MALT también están relacionados con infecciones por bacterias o virus. La edad promedio de las personas con linfoma MALT al momento de realizarse el diagnóstico es alrededor de 60 años. Este linfoma suele crecer lentamente y a menudo es curable si se encuentra temprano.
- Linfoma nodal de zona marginal de células B: Una enfermedad poco común, encontrada principalmente en mujeres de edad avanzada. Este linfoma comienza y normalmente permanece en los ganglios linfáticos, aunque a veces también se detectan células del linfoma en la médula ósea. Este linfoma tiende a crecer lentamente (aunque no es generalmente tan lento como el linfoma MALT), y es a menudo curable si se detecta a tiempo.
- Linfoma esplénico de zona marginal de células B: Este linfoma es poco frecuente. Comúnmente ocurre sólo en el bazo y la médula ósea. Este linfoma es más común en hombres de edad avanzada, y a menudo causa cansancio y malestar debido a la esplenomegalia. Este tipo de linfoma ha sido relacionado con la infección por el virus de hepatitis C.
- Linfoma de Burkitt: Este linfoma de rápido crecimiento recibe su nombre en honor al médico que lo describió inicialmente en niños y jóvenes africanos. Representa alrededor del 1% al 2% de todos los linfomas. Se presenta en pocas ocasiones en los adultos, pero es más común en los niños. El linfoma de Burkitt también es mucho más común en los hombres que en las mujeres. Las células en el linfoma de Burkitt

son medianas. Una clase similar de linfoma, el linfoma parecido al de Burkitt, tiene células ligeramente más grandes. Debido a que es difícil distinguir estos linfomas, la clasificación de la OMS los combina.

- Linfoma linfoplasmacítico (macroglobulinemia de Waldenstrom): Este linfoma de crecimiento lento es poco común, representando sólo 1% a 2% de los linfomas. Las células de este linfoma son pequeñas y generalmente se detectan en la médula ósea, los ganglios linfáticos y el bazo.
- Leucemia de células peludas: La leucemia de células peludas (HCL) algunas veces se considera un tipo de linfoma. Esta leucemia es poco común. Los hombres son mucho más propensos a padecer HCL que las mujeres, y la edad promedio al momento del diagnóstico es de alrededor de 50 años. Estas células son linfocitos de células B pequeñas con proyecciones que sobresalen y le dan una apariencia “peluda”. Generalmente se detecta en la médula ósea y el bazo, así como en la sangre. Las razones comunes para iniciar un tratamiento son esplenomegalia y pancitopenia periférica.
- Linfoma primario del sistema nervioso central: Este linfoma afecta el cerebro o la médula espinal (sistema nervioso central o SNC). A veces, el linfoma también se descubre en los tejidos alrededor de la médula espinal o los ojos. Con el tiempo, tiende a propagarse ampliamente en el sistema nervioso central. En general, un linfoma primario del sistema nervioso central es poco común, aunque afecta con más frecuencia a personas mayores de 60 años, HIV y aquellas que han recibido un trasplante de órgano. La mayoría de los pacientes presentan dolor de cabeza y confusión. También pueden presentar problemas con la visión; debilidad o alteración de la sensibilidad y convulsiones en algunos casos.

Linfomas de células T: Los linfomas de células T representan menos del 15% de los linfomas no Hodgkin. Existen muchos tipos de linfoma de células T, aunque todos son relativamente poco comunes.

- Linfoma linfoblástico de células T precursoras: Esta enfermedad representa el 1% de todos los linfomas. Se puede considerar como un linfoma o un tipo de leucemia linfoblástica aguda (LLA), dependiendo de cuán involucrada esté la médula ósea. Los

linfoblastos son células muy primitivas de células T. Este linfoma a menudo comienza en el timo y se puede convertir en un tumor grande en el mediastino. Esto puede causar dificultad para respirar y síndrome de compresión. Este linfoma es más común en adolescentes o adultos jóvenes, siendo los hombres más afectados que las mujeres. Este linfoma es de crecimiento rápido, pero si no se ha propagado a la médula ósea al momento del diagnóstico, las probabilidades de curación con quimioterapia son muy buenas.

- Linfoma periférico de células T: Estos tipos de linfomas son poco comunes y se originan de formas más maduras de células T.
- Linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide, síndrome de Sézary, y otros): Estos linfomas comienzan en la piel. Los linfomas de piel representan alrededor de 5% de todos los linfomas.
- Linfoma y leucemia de células T de adulto: Este linfoma es causado por una infección con un virus llamado HTLV-1. Es poco común en los Estados Unidos, y mucho más común en Japón, el Caribe, y partes de África (donde la infección por el virus HTLV-1 es más común). Este linfoma puede afectar la médula ósea, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, la piel y otros órganos.
- Linfoma angioinmunoblástico de células T: Representa alrededor del 4% de todos los linfomas. Se presenta con mayor frecuencia en adultos de más edad. Tiende a afectar los ganglios linfáticos, el bazo o el hígado, causando esplenomegalia y hepatomegalia respectivamente. Los pacientes con este linfoma generalmente cursan con fiebre, erupciones en la piel, pérdida de peso y mayor riesgo de infecciones. Este linfoma a menudo progresa rápidamente. Por lo general, el tratamiento es eficaz al principio, aunque el linfoma tiende a regresar (recurrir).
- Linfoma extraganglionar de células T/NK, de tipo nasal: Este tipo poco común de linfoma a menudo afecta a las vías respiratorias superiores, tales como la nariz y parte superior de la garganta, pero también puede invadir la piel, el tracto digestivo y otros órganos. Resulta mucho más común en partes de Asia y Sur América. Las células de este linfoma se asemejan en algunos aspectos a las células NK, (otro tipo de linfocito).
- Linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía: El linfoma intestinal de células T asociado a enteropatía (EATL, por sus siglas en inglés) se origina en el

revestimiento del intestino. Este linfoma es más común en el intestino delgado, pero también puede ocurrir en el colon. Los síntomas pueden incluir calambres abdominales intensos, náuseas y vómitos.

- Linfoma anaplásico de células grandes (LACG): Aproximadamente el 2% de los linfomas son de este tipo. Es más común en las personas jóvenes (incluyendo niños), aunque también puede afectar a los adultos de edad más avanzada. Este tipo de linfoma tiende a ser de crecimiento rápido. La mayoría de los pacientes con este linfoma se pueden curar.
- Linfoma periférico de células T no especificado: Este nombre se les ha asignado a los linfomas de células T que no se ajustan estrictamente a cualquiera de los grupos anteriores. La mayoría de las personas diagnosticadas con estos linfomas tienen entre 60 y 69 años de edad. A menudo, estos linfomas afectan a los ganglios linfáticos, aunque también puede afectar a la piel, la médula ósea, el bazo, el hígado, y el tracto digestivo. En general, estos linfomas tienden a propagarse ampliamente y a crecer rápidamente. Algunos pacientes responden bien a la quimioterapia, aunque estos linfomas a menudo se vuelven más difíciles de tratar con el pasar del tiempo.

Estadificación

Para determinar la extensión del LNH en el paciente, se realiza un examen físico, química sanguínea, hematología completa y se usan los resultados de pruebas de imagenología, tomografías computarizadas, biopsias de tejido. Este proceso se llama “estadificación” y la información se usa para determinar los tratamientos adecuados. El sistema de estadificación clínico-patológico de Ann Arbor, propuesto en 1971 para la enfermedad de Hodgkin, continúa siendo el modelo vigente para determinar la extensión de un LNH en el momento del diagnóstico (tabla 1). (16)

Tabla 1 Clasificación del estadio clínico de la enfermedad de Hodgkin (12)

Estadio	
I	Afectación de una única región ganglionar o estructura linfoide (ej: bazo, timo, anillo Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares en el mismo lado del diafragma (el mediastino es un sólo sitio; los hiliares son uno de cada lado); el número de sitios se indica con un subfijo (ej: II3) Afectación de regiones linfáticas o estructuras linfáticas a ambos lados del diafragma.
III	• III1: abdomen superior (esplénico, celíaco, portal) • III2: abdomen inferior (paraaórtico, mesentérico)
IV	Afección difusa o diseminada de uno o más órganos o tejidos extra linfáticos con afección asociada de ganglios linfáticos o sin ella. El motivo por el que se clasifica al paciente en estadio IV debe indicarse mediante el símbolo del órgano o tejido afectado. Afectación de sitios extranodales más allá de los indicados como E.

- La categoría A indica que los pacientes no presentan fiebre, sudoración ni pérdida de peso.
- La categoría B indica que los pacientes tienen fiebre, sudoración profusa y pérdida de peso.
- La categoría X indica una enfermedad con masa tumoral (grandes masas de linfocitos).
- La categoría E indica la afectación de áreas o de un órgano fuera de los ganglios linfáticos, o que se ha extendido hacia tejidos fuera de las principales áreas linfáticas, pero cerca de ellas.

Diagnóstico

El diagnóstico de LNH suele hacerse examinando una muestra de ganglio linfático para biopsia; el examen incluye pruebas de inmunofenotipo, inmunohistoquímica y análisis citogenético. Para la estadificación se le hace un examen físico y se usan los resultados de pruebas de imagenología, tomografías computarizadas, biopsias de tejido, química sanguínea y hematología completa. (17)

El examen físico y las pruebas de imagenología permiten evaluar:

- La ubicación y distribución de las adenomegalias
- Si hay otros órganos afectados además de los ganglios linfáticos
- Si existen masas tumorales en una u otra zona.

Las pruebas de imagenología incluyen:

- Radiografías
- Tomografías computarizadas del cuello, tórax, abdomen y pelvis
- Resonancia magnética en casos selectos (infiltración al SNC, derrame pleural)
- Tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET):
Con esta técnica de imagenología se utiliza un marcador radioactivo llamado “FDG ([18F]- fluorodesoxiglucosa)”. La FDG es una forma especial de glucosa. El marcador radioactivo se le administra al paciente por vía intravenosa y entra en las células. Las células cancerosas tienen una mayor atracción por esta glucosa que las células normales, por lo que captan una cantidad mayor del marcador radioactivo y esto permite que se mida la concentración local del marcador. Esta técnica permite separar las células cancerosas de las células normales. Medir el aumento de captación de FDG por parte de las células de linfoma mediante FDG-PET puede permitir una evaluación muy sensible y relativamente rápida de la respuesta de las células del linfoma al tratamiento.

Las pruebas de sangre se usan para:

- Determinar si hay células de linfoma en la sangre y si las inmunoglobulinas producidas por los linfocitos son deficientes o anormales.

- Examinar los indicadores de la severidad de la enfermedad, tales como los niveles de proteínas en la sangre y de ácido úrico, y la velocidad de sedimentación globular.
- Evaluar la función renal y hepática
- Medir deshidrogenasa láctica (LDH) y la beta2-microglobulina, que son indicadores de pronóstico útiles en varios tipos de LNH.

A la mayoría de los pacientes que se les diagnostica LNH se les realiza una biopsia de médula ósea para confirmar que la enfermedad no se ha extendido a la médula ósea y para evaluar el uso de terapias específicas, incluida la radioterapia. Algunas de las pruebas que se hacen están asociadas con un subtipo específico. Ejemplos de pruebas para subtipos específicos incluyen (17):

- Una evaluación completa del tubo digestivo, incluidas endoscopias del tubo digestivo superior e inferior en pacientes cuya enfermedad afecte el tubo digestivo si hay síntomas.
- Una colonoscopia a pacientes con linfoma de células del manto (una colonoscopia de rutina es importante para todas las personas a partir de los 50 años de edad, o antes si hay antecedentes familiares de cáncer de colon)
- Una punción lumbar y/o una prueba de imagenología del cerebro o de la columna vertebral (puede ser necesario para pacientes con ciertos subtipos o con síntomas que sugieran la afectación del sistema nervioso central), como en Linfoma Linfoblástico.

Factores Pronósticos

El Índice Pronóstico Internacional (IPI). El IPI es un sistema de puntuación que utiliza factores de riesgo conocidos para predecir la supervivencia general y guiar las decisiones de tratamiento. Esta información es útil para determinar el pronóstico y predecir el riesgo de recaída (Tabla 2).

Tabla 2. Índice pronóstico internacional de los linfomas no hodgkinianos

Factores de Riesgo
Edad (≤ 60 frente a > 60 años)
LDH sérica (≤ 1 vez normal frente a > 1 vez normal)
Estado general (0 ó 1 frente a 2-4)
Estadio (I ó II frente a III ó IV)
Afectación extraganglionar (≤ 1 localización frente a > 1 localización)

La cantidad de “factores de riesgo” del sistema IPI que presenta un paciente define el grupo de riesgo en el que se figura, lo que ayuda a predecir el riesgo de recaída. Cada punto representa un aumento en el riesgo de recidiva de la enfermedad.

La cantidad total de puntos identifica los siguientes grupos de riesgo: riesgo bajo (0-1 puntos); riesgo intermedio bajo (2 puntos); riesgo intermedio alto (3 puntos); riesgo alto (4-5 puntos), como se observa en la tabla 3.

Tabla 3. Pronóstico dependiendo del grupo de riesgo definido por el IPI

Índice internacional	Numero de factores de Riesgo
Bajo	0 ó 1
Intermedio-bajo	2
Intermedio-alto	3
Alto	4 ó 5

Tratamiento

El tratamiento del LNH ha cambiado durante los últimos 20 años. El gran número de agentes quimioterapéuticos que hoy en día se comercializan, han sido investigados y desarrollados para combatir estas neoplasias linfoides; sin embargo, hasta hace unos años en la mayoría de los pacientes este tipo de linfomas era incurable. Los pacientes recibían una o varias combinaciones de agentes que los toleraban bien, pero las remisiones completas eran

pocas y al añadir nuevas combinaciones los efectos tóxicos eran más frecuentes, sin embargo, con la aparición de los antieméticos, factores estimulantes de colonias granulocíticas y el uso de hemoderivados estos han disminuido. Por varios años el tratamiento estándar fue CHOP, sin la adición de ningún otro medicamento. (9)

El primer anticuerpo monoclonal aprobado por la Food and Drug Administration: Administración de Medicamentos y Alimentos o Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento de enfermedades malignas fue el rituximab, aprobado en noviembre de 1997 para el tratamiento de pacientes con linfoma no Hodgkin. Los resultados en estudios clínicos tempranos promueven el uso de rituximab como una terapia aditiva a la quimioterapia para el tratamiento del linfoma. Rituximab es un anticuerpo terapéutico que se une a una proteína específica, el antígeno CD20, en la superficie de los linfocitos B normales y malignos. Tras la unión, se activa la respuesta inmunológica del organismo para lisar las células B marcadas. Dado que las células madre –progenitoras de los linfocitos B– de la médula ósea no tienen antígeno CD20, los linfocitos B sanos pueden regenerarse después del tratamiento y alcanzar concentraciones normales en espacio de algunos meses. El uso de anticuerpos monoclonales rituximab ha sido rápidamente incorporado a la práctica clínica por su significativa actividad clínica. Como el mecanismo de acción de rituximab es diferente a los esquemas citotóxicos, puede entonces esperarse que, si rituximab ofrece un beneficio en combinación con quimioterapia convencional, este beneficio debe ser principalmente independiente de no ser afectado por modificaciones menores en él. Dada la farmacocinética de rituximab con vidas medias en sangre prolongadas, así como respuestas clínicas tan tardías como varios meses, la posición de aplicar el anticuerpo a intervalos regulares (3 a 6 meses) suena lógico para mantener la negativización de las células CD20+ tratando de destruir así la masa residual, lo que resultaría en incremento de las curaciones y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). (9)

Los estudios clínicos indican que el rituximab tiene actividad significativa contra los linfomas indolentes. Representa una alternativa evaluable en pacientes que no responden a otra terapia o que han tenido recaídas, y se ha demostrado actividad contra linfomas intermedios y agresivos. La asociación entre rituximab y régimen CHOP se ha asociado con

un favorable incremento en la sobrevida de los pacientes y ha demostrado disminución en los índices de recaída asociados sólo con uso de CHOP. (9)

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General: Comparar la efectividad terapéutica de los esquemas de tratamiento R-CHOP y CHOP en pacientes adultos con Linfoma No Hodgkin en la unidad de hematología Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período 1999-2009

Objetivos específicos

1. Determinar la distribución de las muestras por edad y sexo
2. Establecer los subtipos de LNH
3. Definir el estadio clínico del paciente con LNH
4. Determinar la distribución de frecuencia según el esquema de tratamiento utilizado
5. Relacionar el tratamiento utilizado (CHOP o R-CHOP) según el estadio clínico del paciente
6. Relacionar los esquemas de tratamiento CHOP y/o R-CHOP según sexo
7. Relacionar las reacciones adversas con el tratamiento CHOP y/o R-CHOP
8. Evaluar la efectividad del esquema terapéutico CHOP mediante la remisión completa
9. Evaluar la efectividad del esquema terapéutico R-CHOP mediante la remisión completa
10. Determinar la supervivencia global
11. Determinar la sobrevida libre de enfermedad

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de investigación: Prospectiva no concurrente

Unidad de investigación: Unidad de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período 1999-2009

Muestra poblacional: Historias clínicas de los pacientes con diagnóstico positivo de LNH y tratados con quimioterapia CHOP y R-CHOP en la Unidad de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período 1999-2009

Criterios de inclusión: Historias clínicas con diagnóstico de LNH tratados con quimioterapia CHOP y R-CHOP.

Criterios de exclusión: Historias clínicas con diagnóstico de LNH no tratados con quimioterapia CHOP y R-CHOP.

Materiales:

Los materiales con los que se contaron para el trabajo fueron:

- Historias clínicas de los archivos de la Unidad de hematología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes en el período 1999-2009
- Formatos de recolección de datos (hojas, bolígrafos, laptop, impresora)
- Software SPSS 17
- Microsoft Word y Excel 2007.

Instrumento de recolección de datos:

Se utilizó una ficha de recolección de datos donde se recopiló la información del paciente y su historia clínica necesaria para desarrollar los objetivos específicos. La ficha de recolección de datos se muestra en el anexo 1.

Sistema de Variables

Variable independiente: Evolución de los pacientes adultos con diagnóstico de linfoma de No Hodgkin

Variables dependientes:

- Tratamiento quimioterapéutico CHOP
- Tratamiento quimioterapéutico R-CHOP

Variables intervinientes:

- Reacción adversa a los tratamientos.
- Abandono del tratamiento.
- Fallecimiento

Variables demográficas:

- Género
- Edad
- Tipo de linfoma
- Tratamiento
- Tiempo del tratamiento
- Evolución
- Recaída
- Reacción adversa

PROCEDIMIENTO

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de LNH pertenecientes a la unidad de hematología del IAHULA tratados con los esquemas quimioterapéuticos CHOP y R-CHOP en el periodo 1999-2009. Solo fueron tomadas en cuenta aquellas que cumplían con los criterios de inclusión. Posteriormente se procedió al vaciado de esta información en la ficha de recolección de datos para su tabulación y análisis retrospectivo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos fueron y tabulados y representados en cuadros, tablas y gráficos mediante cálculos estadísticos, usando la estadística descriptiva de variables de forma independiente y medidas de tendencia central. Se utilizó el programa Excel y SPSS17.

RESULTADOS

Se revisaron 142 historias clínicas de los pacientes adultos con diagnóstico de LNH pertenecientes a la unidad de hematología y banco de sangre del IAHULA tratados con los esquemas quimioterapéuticos CHOP y R-CHOP en el periodo 1999-2009. Del total solo 44 cumplieron con los criterios de inclusión.

De acuerdo a los resultados se observó que la edad de los pacientes afectados por el LNH osciló entre los 19 y 78 años, donde la edad más frecuente fue menor a 30 años con el 34,1% con un promedio de edad de $44,98 \pm 19,03$ años, observándose que el 50% de la población era menor a 46 años, y en cuanto al sexo predominante fue el masculino con el 52,3% con una razón de 1,1:1; no hallándose significancia estadística con $p=0,554$.

Tabla 4. Relación Edad y Género. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.

Grupo de Edad	Genero				Total	
	Femenino		Masculino			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
< 30 años	6	28,6	9	39,1	15	34,1
30 - 39 años	2	9,5	1	4,3	3	6,8
40 - 49 años	3	14,3	3	13,0	6	13,6
50 - 59 años	3	14,3	4	17,4	7	15,9
60 - 69 años	4	19,0	4	17,4	8	18,2
≥ 70 años	3	14,3	2	8,7	5	11,4
Total	21	47,7	23	52,3	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018
 $p=0,554$ No es Estadísticamente Significativo.

En cuanto al subtipo de LNH se pudo observar que el 59,9% de la población en estudio reporto LNH difuso de células B grandes, el 6,8% linfoblástico de células T y linfocítico de células pequeñas respectivamente.

Tabla 5. Subtipos. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.

Subtipos	Frecuencia	%
Difuso de células B grandes	26	59,1
Linfoblástico de células T	3	6,8
Linfocítico de células pequeñas	3	6,8
Difuso de células Pequeñas Hendidadas	2	4,5
Folicular de células pequeñas	2	4,5
Folicular	2	4,5
Burkit	1	2,3
Linfoblástico de células T periféricas	1	2,3
Linfocítico Difuso	1	2,3
Linfocítico de células Pequeñas Hendidadas	1	2,3
Anaplásico de células Grandes	1	2,3
Difuso de células B grandes del mediastino	1	2,3
Total	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

En cuanto a los estadios según la clasificación de Ann Arbor se observó que el 23,3% de la población es estudio era estadio IIB, el 22,7% IIA, el 11,4% IIIB siendo los de menor porcentaje los IB y el IVB con un 2,3% respectivamente.

Tabla 6. Estadios. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.

Estadios	Frecuencia	%
IA	4	9,1
IB	1	2,3
IIA	10	22,7
IIB	12	27,3
IIIA	4	9,1
IIIB	5	11,4
IVA	4	9,1
IVB	1	2,3
IE	3	6,8
Total	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

Referente a la frecuencia del tratamiento utilizado se encontró que, de los 44 pacientes incluidos en el estudio 19 fueron tratados con R-CHOP y 25 con CHOP.

Tabla 7. Tratamiento Utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999-2009.

Tratamiento Utilizado	Frecuencia	%
R-CHOP	19	43,2
CHOP	25	56,8
Total	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

Al comparar el tratamiento utilizado con el estadio del LNH se pudo observar que de los pacientes que recibieron tratamiento con R-CHOP el 21,1% eran estadios IIA y IIB respectivamente, el 15,8% IIIB y el 10,5% IA, de los pacientes que recibieron tratamiento

CHOP el 32,0% eran estadio IIB, el 24,0% IIA, el 12,0% IIIA y el 8,0% eran estadios IA, IIB y IVA respectivamente, no hallándose significancia estadística con $p=0,714$.

Tabla 8. Relación del Tratamiento utilizado y el Estadío. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.

Estadio	Tratamiento				Total	
	R-CHOP		CHOP			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
IA	2	10,5	2	8,0	4	9,1
IB	1	5,3	0	0,0	1	2,3
IIA	4	21,1	6	24,0	10	22,7
IIB	4	21,1	8	32,0	12	27,3
IIIA	1	5,3	3	12,0	4	9,1
IIIB	3	15,8	2	8,0	5	11,4
IVA	2	10,5	2	8,0	4	9,1
IVB	0	0,0	1	4,0	1	2,3
IE	2	4,5	1	4,0	3	6,8
Total	19	43,2	25	56,8	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018
 $p=0,714$ No es Estadísticamente Significativo.

Al relacionar el género con el tratamiento utilizado en la población en estudio se pudo observar que de los que recibieron R-CHOP el 63,2% eran masculinos y el 36,8% femenino, y de los que recibieron CHOP el 56,0% eran femeninos y el 44,0% masculinos, no encontrándose significancia estadística, como se muestra en la tabla 9.

Tabla 9. Relación del Género y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.

Género	Tratamiento				Total	
	R-CHOP		CHOP			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Femenino	7	36,8	14	56,0	7	36,8
Masculino	12	63,2	11	44,0	12	63,2
Total	19	43,2	25	56,8	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

En cuanto a las reacciones adversas que presentaron los pacientes tratados con R-CHOP: 1 Toxicidad cardiaca, 2 neutropenia y 5 leucopenia; mientras que, los pacientes tratados con CHOP presentaron 1 paciente mucositis, 2 neutropenia y 1 leucopenia.

Tabla 10. Relación de las reacciones Adversas y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.

Reacciones Adversas	Tratamiento				Total		p*
	R-CHOP		CHOP				
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	
Mucositis	0	0,0	1	100,0	1	2,3	0,591
Toxicidad Cardiaca	1	100,0	0	0,0	1	2,3	0,409
Neutropenia	2	50,0	2	50,0	4	9,1	0,545
Leucopenia	5	83,3	1	16,7	6	13,6	0,045*

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018
p* Significancia Estadística.

Acerca de la remisión completa se pudo observar que el 84,2% de los pacientes que recibieron R-CHOP alcanzaron la remisión completa y con CHOP solo el 44,0%, hallándose significancia estadística con $p=0,007$.

Tabla 11. Relación de la Remisión Completa y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.

Remisión Completa	Tratamiento				Total	
	R-CHOP		CHOP			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Si	16	84,2	11	44,0	23	52,3
No	3	15,8	14	56,0	8	18,2
Total	19	43,2	25	56,8	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018
 $p=0,007$ Es Estadísticamente Significativo.

En relación a las recaídas con el tratamiento utilizado se pudo evidenciar que el 10,5% de los pacientes con R-CHOP presentaron recaídas y de los que utilizaron CHOP el 32,0%; cabe destacar que no se halló significancia estadística.

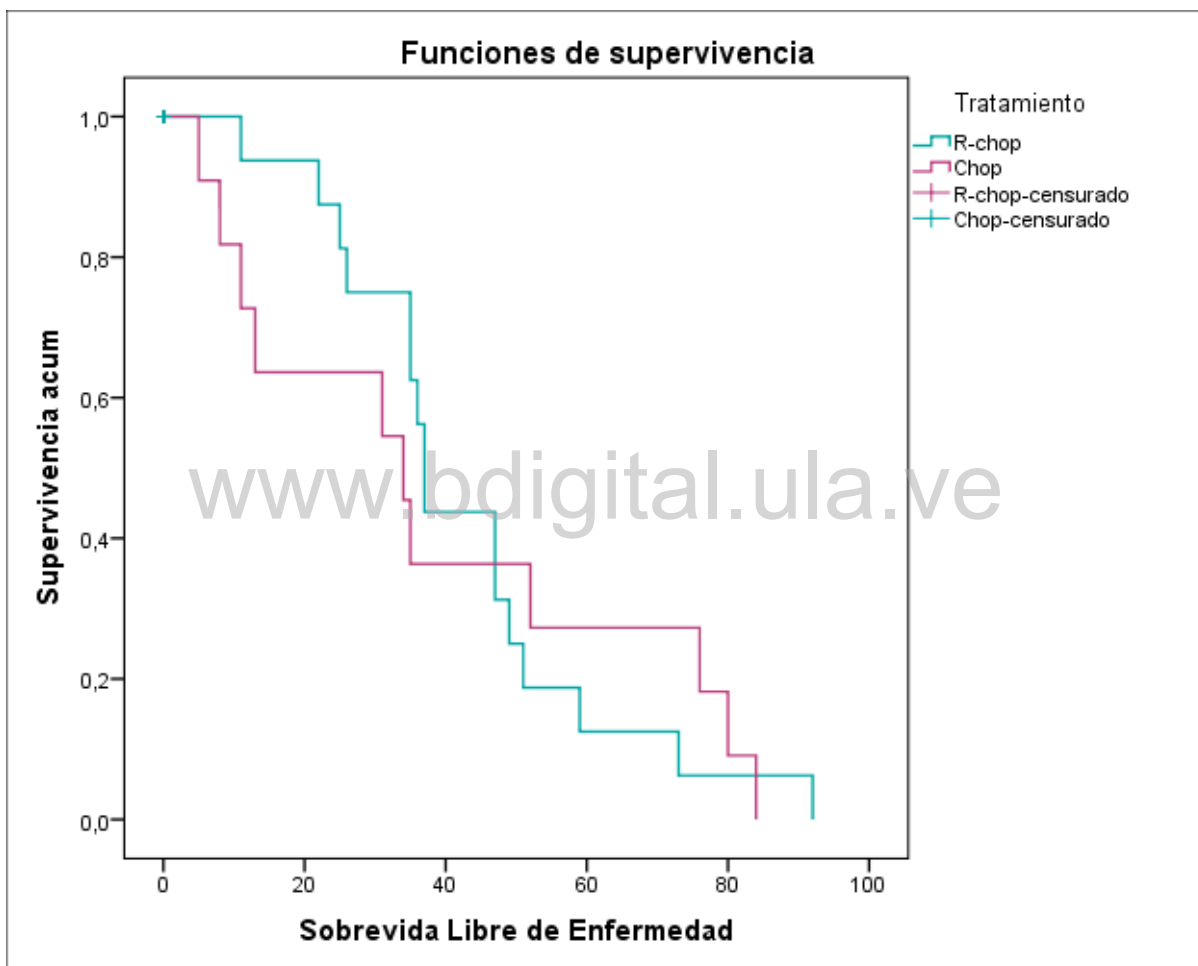
Tabla 12. Relación de la Recaída y el Tratamiento utilizado. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 - 2009.

Recaída	Tratamiento				Total	
	R-CHOP		CHOP			
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Si	2	10,5	8	32,0	10	22,7
No	17	89,5	17	68,0	34	77,3
Total	19	43,2	25	56,8	44	100,0

Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018
 $p=0,091$ No es Estadísticamente Significativo.

www.bdigital.ula.ve

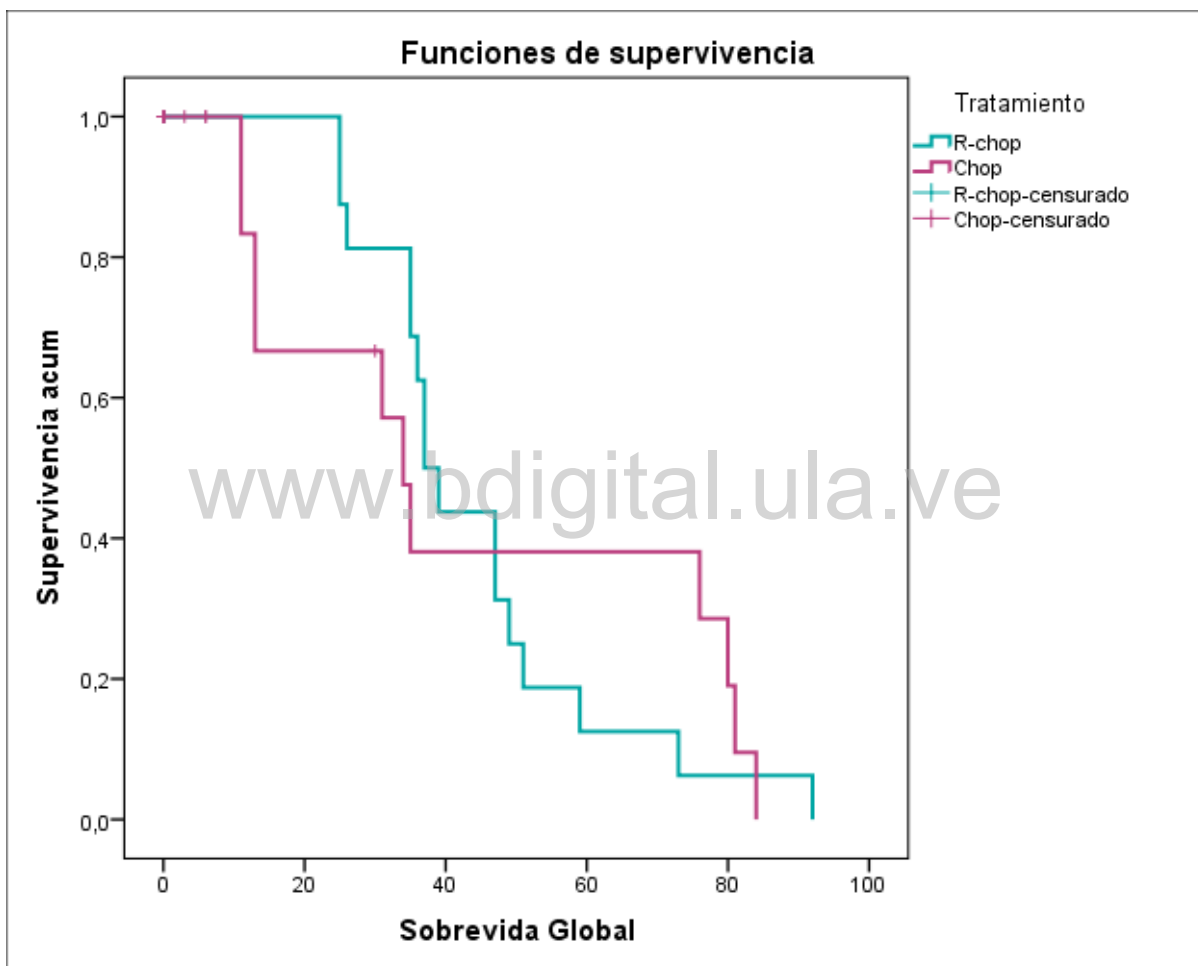
Acerca de los pacientes que presentaron LNH con remisión completa y tratamiento R-CHOP, se observó que el porcentaje de supervivencia es de 15,8% con un promedio de vida de 42,63 meses, a diferencia de los pacientes con remisión completa y tratamiento CHOP el porcentaje de supervivencia fue de 56,0 con un promedio de vida real de 39,00 meses siendo este menor con respecto a los que utilizaron R-CHOP, no existiendo significancia estadística.



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

Gráfico 1: Kaplan-Meier curva de probabilidad de supervivencia Libre de Enfermedad. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009.

En cuanto a la sobrevida de los pacientes con LNH se pudo observar que solo diecisiete (17) no lograron la remisión completa en el periodo en estudio con un porcentaje de sobrevida del 38,6%, con un promedio de 44,10 meses, no hallándose significancia estadística; en cuanto a los que recibieron tratamiento con R-CHOP el porcentaje de sobrevida fue de 15,8, con un promedio de 44,49 meses y para los que recibieron CHOP fue de 56,0% con un promedio de 44,01 meses de sobrevida.



Nota: Datos de Historia Clínica. Departamento de Registros y Estadísticas de Salud IAHULA. González 2018

Gráfico 2: Kaplan-Meier curva de probabilidad de sobrevida global. Pacientes con LNH. IAHULA. 1999 – 2009.

DISCUSIÓN

La introducción de los anticuerpos monoclonales ha sido de gran importancia en la mejoría de los resultados obtenidos en los LNH. En este trabajo se analizó el impacto en términos de respuestas y sobrevida que tuvo la introducción de estos tratamientos para contrarrestar la progresión del LNH en el IAHULA. En estudios previos se ha demostrado que el uso de esquemas tipo CHOP ofrece índices de remisión completa en los pacientes portadores de LNH que varían entre un 35 a 70% (6), lo que se relaciona con este estudio, donde la remisión completa en los pacientes con tratamiento CHOP se presentó en el 44,4% de los pacientes tratados.

El Linfoma difuso de células B grandes es el subtipo de Linfoma No Hodgkin más frecuente en el mundo. Este subtipo corresponde al 66% de todos los linfomas en el trabajo realizado por Beltrán en el 2007 y se relaciona con los resultados encontrados en este estudio ya que el subtipo de LNH más común fue el Linfoma difuso de células B grandes con un 59,1%.

www.bdigital.ula.ve

Con respecto al tratamiento, el trabajo del grupo francés GELA sentó las bases para que el R-CHOP fuera el tratamiento estándar desde hace 20 años. Este estudio reunió pacientes mayores de 60 años en estadios II, III y IV y observó que la adición de Rituximab al régimen CHOP mejoraba las tasas de remisión completa (76% vs 63 %), al comparar estos resultados con los obtenidos en esta investigación la remisión completa se alcanzó en un 84,2%, pero si hubo diferencia en cuanto a la edad ya que, la mayor cantidad de población que debutó en estos años de estudio fueron los menores a 30 años.

A pesar del alto porcentaje de remisión completa conseguido con los tratamientos quimioterapéuticos tradicionales, se reporta que aproximadamente un 40% del total de pacientes con LNH mueren por varios factores precipitantes como son fracaso inicial de la respuesta, recaída y progresión de la enfermedad (6). En la presente investigación se pudo observar que estos parámetros concuerdan ya que hubo muchos casos de recaídas y abandonos por parte de los pacientes que recibieron tratamiento CHOP.

C.C.Reconocimiento

El evento adverso más común fue la leucopenia y la neutropenia. La toxicidad cardíaca solo se presentó en el grupo R-CHOP datos que coinciden con la investigación de Lin en el 2005, donde las tasas de ocurrencia de eventos adversos fueron similares en los grupos R-CHOP y CHOP (65.6% vs. 67.7%). Así mismo, el evento adverso más común fue la leucopenia, fiebre y los escalofríos, mientras que la toxicidad relevante fue similar en ambos grupos. (12)

Por otra parte, Bertrand y colaboradores en 2002 realizaron un ensayo aleatorio para comparar las quimioterapias CHOP y R-CHOP en pacientes mayores con linfoma difuso de células grandes B, donde encontraron que la respuesta completa fue significativamente mayor en el grupo que recibió R-CHOP que en el grupo que recibió CHOP (76% frente a 63%) al comparar estos resultados con los de esta investigación se puede decir que se coordinan ya que, en este trabajo el porcentaje de sobrevida libre de enfermedad es de 15,8% con un promedio de vida de 42,63 meses, a diferencia de los pacientes con tratamiento CHOP; el porcentaje de sobrevida fue de 56,0% con un promedio de vida de 39,00 meses siendo este menor con respecto a los que utilizaron R-CHOP, mientras que el porcentaje de sobrevida global fue del 38,6%, con un promedio de 44,10 meses, de los que recibieron tratamiento con R-CHOP el promedio de sobre vida fue de 44,49 meses y para los que recibieron CHOP fue de 56,0% con un promedio de 44,01 meses obteniéndose que el grupo que fue tratado con R-CHOP el tiempo de seguimiento fue de 92 meses a diferencia con los que recibieron CHOP que fueron de 84 meses.

En este sentido, en el estudio de Habermann en el 2006 el R-CHOP redujo los riesgos de fracaso del tratamiento y muerte en comparación con el CHOP, como se evidencia en esta investigación., porque el R-CHOP permite al paciente obtener una remisión completa en un menor tiempo, así como mantener un periodo de sobrevida mayor; y menos efectos colaterales o tóxicos posteriores a la aplicación del esquema.

Es importante resaltar que, falta mayor investigación en la terapéutica de las enfermedades hematológicas y de manera más específica de los pacientes con diagnóstico de linfoma no

Hodgkin y así poder ofrecer a los pacientes una remisión completa, aumento del tiempo de sobrevida y menores índices de efectos colaterales.

Finalmente, se puede decir que, este estudio tiene limitaciones como el diseño retrospectivo del mismo, sumado al número pequeño de la muestra, es decir que muy pocos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Pero, en conclusión, este estudio demuestra que el esquema R-CHOP permite que mayor número de pacientes obtengan una remisión completa, así como un periodo de sobrevida mayor, esto coincide con lo encontrado en estudios previos ya citados.

www.bdigital.ula.ve

C.C.Reconocimiento

CONCLUSIONES

Con los resultados obtenidos de este estudio se concluye que en la población de pacientes adultos en edades comprendidas entre 19 y 78 años que ingresaron a la Unidad de Hematología y quienes cumplieron los criterios para realizar el correcto diagnóstico de LNH el esquema de quimioterapia R-CHOP fue el más efectivo, siendo aplicado entre 6 y 8 ciclos logrando obtener el mayor porcentaje de remisión completa y por ende una supervivencia superior al CHOP, ya que en la mayoría de estudios anteriores se ha demostrado que con la adición de Rituximab al esquema convencional de CHOP se ha obtenido buena respuesta e incremento en la supervivencia de los pacientes.

El régimen de R-CHOP se ha venido utilizando ampliamente para tratar a pacientes con linfoma difuso de células B grandes de diagnóstico reciente (DLBCL) y también se ha informado que mejora el resultado en los pacientes que lo reciben. Además, ofrece una alternativa eficaz, adecuada tolerancia, perfil de seguridad óptimo e incremento significativo en el periodo de supervivencia libre de enfermedad.

www.bdigital.ula.ve

GLOSARIO

Remisión Completa (RC): Desaparición de todos los signos del linfoma en respuesta al tratamiento.

Remisión Parcial (RP): Reducción de un 50% o más, del tamaño de los tumores accesibles a la palpación y/o radiología, con mejoría clínica y de parámetros de laboratorio.

Sobrevida Global (SG): tiempo que transcurre desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la muerte o pérdida de la respuesta.

Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE): tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento en aquellos pacientes que logran la RC, recaída, muerte o pérdida de la respuesta.

www.bdigital.ula.ve

BIBLIOGRAFÍA

1. *Manifestación primaria de linfoma no hodgkiniano. A propósito de un caso.* **Mirpuri-Mirpuri, P G, Álvarez-Cordovés, M M y Pérez-Monje, A.** 6, Tenerife : s.n., 2013, Vol. 39, págs. 289-344.
2. *Epidemiología de las Neoplasias Hematológicas.* **Tirado , Mohar.** 2007, Rev Inst Nal Cancerol, Vol. 2, págs. 109-120.
3. *Tratamiento intratumoral de un linfoma no- Hodgkin con manifestaciones cutáneas severas.* **Ramos, Oscar Fernández, y otros.** [ed.] Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay” Servicio de Hematología. 4, 2005, Rev Cubana Med Milit , Vol. 34.
4. *Diffuse large B-cell lymphoma: A retrospective study from a regional care center in South India.* **Babu SM, Garg S, Kanakasetty GB, Kuntegowdanahalli LC, Dasappa L, Rao SA.** 1, 2018, Indian J Cancer., Vol. 55, págs. 66-69.
5. *Clinical Response to CHOP vs. R-CHOP in Adult Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphomas.* **Ayesha Tariq, Muhammad Tahir Aziz, Yasir Mehmood, Shehroz Ali Asghar, Azhar Khurshid.** 5, 2017, Asian Pac J Cancer Prev, Vol. 19, págs. 1181-1184.
6. *Comparación entre CHOP y R-CHOP en pacientes con linfoma no Hodgkin difuso de grandes células B y folicular.* **Oliver, Carolina, y otros.** 7, Montevideo: s.n., 2013, Rev. méd. Chile, Vol. 141. 53
7. *Rituximab Plus CHOP is Superior to CHOP Alone for Aggressive Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Interim Results of a GELA Phase III Trial.* **D’Orazio, Amy.** 2010, Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia, págs. 258-259.
8. *R-CHOP VS. CHOP: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS ON AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA (NHL).* **Anca, Lupu, y otros.** 2, 2009, MANAGEMENT IN HEALTH, Vol. 13.
9. *Tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab.* **Marquez , Zaira y Nieto , Martha.** 1, México: s.n., 2007, ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES., Vol. 5.
10. *Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma.* **Mustafa Cetiner, Taflan Salepci, Elif Birtas Atesoglu, Mahmut**

Gumus, Aslihan Guven, Levent Undar, Tulin Firatli Tuglular, Mahmut Bayik.
2006, blood.

11. *Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma.* **Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, Gascoyne RD, Cassileth PA, Cohn JB, Dakhil SR, Woda B, Fisher RI, Peterson BA, Horning SJ.** 1, 2006, J Clin Oncol, Vol. 19, págs. 3121-3127.
12. *Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B-cell lymphoma in China--a multi-center randomized trail.* **Lin TY, Zhang HY, Huang Y, Guan ZZ, Shen T, Shi YK, Zhu J, Ke XY, Wang HQ, Shen ZX, Yu SY, Liu T, Shi XL.** 2005, Chinese Journal of Cancer. 54
13. *CHOP CHEMOTHERAPY PLUS RITUXIMAB COMPARED WITH CHOP ALONE IN ELDERLY PATIENTS WITH DIFFUSE LARGE-B-CELL LYMPHOMA.* **Lepage, Eric, y otros.** 4, N Engl J Med, Vol. 346, págs. 235-242.
14. *Linfomas no-Hodgkin y Enfermedad de Hodgkin.* **Velas Casas, F.** 8, Sevilla, España : s.n., 2004, Pediatría Integral, Vol. 6, págs. 475-486.
15. **Foon, Kenneth y Fisher, Richard.** Linfomas. [aut. libro] Ernest Beutler, y otros. *Hematología Williams.* 6ta. Madrid : marbán, 2005, 103.
16. **Castillos, R y Woessner, S.** Linfoma no hodgkiniano estudio de extension, factores pronosticos y tratamiento. [aut. libro] C Sans-Sabrafen y C Besses. *Hematologia Clinica.* 4ta. s.l. : Harcourt S.A, 2001, págs. 492-508.
17. *Is rituximab maintenance still standard of care in indolent non-Hodgkin lymphoma.* **JP., Leonard.** 10, 2012, Clinical Advances in Hematology & Oncology., Vol. 8, págs. 540-542.

ANEXOS

Anexo 1. Ficha de recolección de datos de los pacientes adultos con diagnóstico de Linfoma No Hodgkin. IAHULA 1999-2009

FECHA DE INGRESO: _____

N° _____

Historia Clínica: _____

Nombres y Apellidos: _____

Edad: _____ **Procedencia:** _____ **Sexo:** F ___ M ___

Diagnóstico: _____ **Estadio Clínico:** _____

Subtipo: _____

TAC: _____

Biopsia: _____

M.O: _____

Inmunohistoquímica: _____

Citometría: _____

Inicio de tratamiento: _____ **Culminación de tratamiento:** _____

Numero de ciclos: _____

Reacciones adversas: _____

Remisión completa: ___ **No remisión:** ___ **Fallecimiento:** ___ **Abandono:** _____