



ARTÍCULO ORIGINAL

Quimioterapia en linfoma no Hodgkin: 17 años de experiencia en el Hospital General de México

Chemotherapy for Non-Hodgkin's lymphoma: A 17 years' experience at the Hospital General de Mexico

Humberto Baldemar Castellanos-Sinco,¹ Christian Omar Ramos-Peñaflor,² Carlos Martínez-Murillo,² Efren Horacio Montaño-Figueroa,² Juan Collazo-Jaloma.¹⁻²

Resumen

Introducción: El linfoma no Hodgkin (LNH) es la neoplasia hematológica más frecuente en el Hospital General de México (HGM); no existe suficiente revisión demográfica y terapéutica sobre esta población.

Objetivos: Determinar la respuesta, la supervivencia general y la supervivencia libre de evento asociadas a la aplicación de los esquemas CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisona) y DEP (dexametasona, etopósido, cisplatino) en pacientes con LNH del HGM en los últimos 17 años.

Métodos: Se revisaron los expedientes de pacientes mayores de 16 años con LNH diagnosticados y tratados en el periodo de 1992 al 2009.

Resultados: Se evaluaron 632 casos. La tasa de respuesta completa con CHOP fue de 60%, con supervivencia general a tres y cinco años de 66% y 56%, respectivamente. La supervivencia libre de evento con CHOP fue de 59% a tres años y de 46% a cinco años. Con DEP la tasa de remisión completa fue de 47%, con supervivencia general a tres años de 56% y a cinco años de 24% y una supervivencia libre de evento de 27% y 7%, para tres y cinco años, respectivamente.

Conclusiones: La quimioterapia con CHOP continúa siendo la mejor terapia inicial. Con esquema DEP las respuestas son equiparables a las obtenidas con otros esquemas de tratamiento más tóxicos y caros.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin; respuesta al tratamiento; supervivencia general; supervivencia libre de evento; México.

1 Servicio de Hematología, Hospital General de Zona, UMAA N° 48. San Pedro Xalpa, Azcapotzalco, D. F. IMSS. México

2 Servicio de Hematología, Hospital General de México.

Correspondencia: Dr. Humberto Baldemar Castellanos Sínco. Dr. Balmis N° 148 Unidad 103. Col. Doctores, 06426. México, D.F. *Correo electrónico:* humbertosinco@hotmail.com

Abstract

Introduction: Non-Hodgkin lymphoma (NHL) is the most common hematologic malignancy diagnosed at the Hospital General de Mexico (HGM). There is little information regarding diagnosis and treatment in this population.

Objectives: To determine the response, overall survival (OS) and event free survival (EFS) associated with CHOP and DEP.

Methods: We reviewed the medical files of patients older than 16 years diagnosed with NHL between 1992 and 2009.

Results: A total of 632 cases were suitable for the study. Complete response rate with CHOP was 60%, achieving an overall survival at 3 and 5 years of 66% and 56%, respectively. The event-free survival with CHOP was 59% at 3 years and 46% at 5 years. Patients treated with DEP had a complete remission rate of 47%, with an overall survival at 3 years of 56% and of 24% at 5 years. Event free survival was 27% and 7% at 3 and 5 years, respectively.

Conclusions: Our outcomes are similar to those documented in the international literature. Regarding treatment with DEP, the therapeutic parameters are comparable to those obtained with other more toxic and expensive regimens.

Keywords: Non-Hodgkin lymphoma; treatment response; overall survival; event-free survival; Mexico.

» Introducción

La incidencia del LNH se estima puede variar entre diez y doce veces, de acuerdo al país de que se trate. Así, se pueden documentar tasas de 1.6 a 17.1 por cada 100 000 personas por año entre la población masculina, y de 0.7 a 11.7 casos por 100 000 habitantes por año entre las mujeres.¹ La incidencia estimada de LNH se ha incrementado a lo largo del tiempo en diferentes países en función de, género, edades y grupos étnicos. Las tasas de incremento en las décadas de los ochenta y noventa, se atribuyeron en parte a las mejoras de las técnicas diagnósticas, cambios en la clasificación de la enfermedad (nuevas entidades reconocidas como LNH y patología previamente catalogada como enfermedad de Hodgkin clasificada actualmente, como LNH), el incremento en el número de trasplantes de órganos sólidos y células progenitoras hematopoyéticas y la epidemia de SIDA.² Con base en el registro de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Globocan 2002, la tasa de incidencia de LNH en hombres a nivel mundial fue de 5.6 y la de mortalidad de 3.2.³ En una revisión del año 2000 al 2005 en el Hospital General de México, los LNH ocuparon el primer sitio de las neoplasias diagnosticadas en el servicio de Hematología, con un total de 616; que corresponde a 32.5% del total y a 82.6% de todos los linfomas. Se dio un promedio de 102.6 casos nuevos por año, con edades en el rango de 15 a 87 años, con una mediana de 48. En relación a la variedad histológica, el linfoma difuso de células

grandes (LDCG) fue el más frecuente de los LNH (62.9%), seguido por el de linfocitos pequeños (4%) y los anaplásicos, T periféricos y foliculares (2% cada uno). El grupo de edad más afectado fue el de 70 años y mayores, el de menor incidencia el de 25 a 29 años.⁴

El tratamiento de primera línea actual para los linfomas más frecuentes (difusos de células grandes B), es el esquema CHOP-R (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, prednisona y rituximab).⁵⁻⁷ La tasa de respuesta completa con CHOP oscila entre 64% y 71% y la de respuesta parcial entre 21% y 36%.^{8,9} La supervivencia general con CHOP a tres años es de 50% a 65%^{6,8-10} y la supervivencia libre de evento, de 59% a tres años.^{6,7} En cuanto a los esquemas de segunda línea de tratamiento, hay diferencias en cuanto a los fármacos empleados, intensidad del tratamiento y costos.^{7,8} Con ellos la tasa de respuesta completa va de 22% a 53% y la parcial de 21% a 32%¹¹⁻¹⁴ la supervivencia general a tres años presenta rangos de 25% a 31%, a cinco años alrededor de 30%^{12,15} y la supervivencia libre de evento a tres años con un esquema es de 26%.¹³

Ante el panorama expuesto, los objetivos de este estudio fue determinar la respuesta, la supervivencia general y la supervivencia libre de evento (progresión, recaída, muerte o última visita) asociadas a la aplicación de los esquemas de primera línea CHOP y de segunda línea DEP en pacientes con LNH en el HGM de 1992 a 2009, en enfermos quienes hubiesen completado el tratamiento.

» **Tabla 1.** Esquema de tratamiento CHOP.

Ciclofosfamida 750 mg/m ²	Administrados por vía intravenosa (IV) el día uno del ciclo
Doxorrubicina 50 mg/m ²	
Vincristina mg/m ²	
Prednisona 100 mg/día	Vía oral días uno al cinco
El ciclo se repite cada 12 días	

» **Tabla 2.** Esquema de tratamiento DEP.

Dexametasona 40 mg/día	Vía IV, días uno a cuatro del ciclo
Etopósido 300 mg/m ² IV	Vía IV, días uno u dos del ciclo
Platino 100 mg/m ²	Vía IV, día uno del ciclo
El ciclo se repite cada 21 días	

Métodos

Corresponde a un estudio de cohorte basado en el seguimiento de pacientes con diagnóstico de LNH que se encuentran en el archivo clínico del servicio de Hematología (unidad 103) del Hospital General de México. El periodo estudiado comprendió entre enero de 1992 a mayo de 2009.

Pacientes:

Criterios de inclusión: Enfermos con diagnóstico de LNH corroborado por medio de estudio histopatológico de una muestra obtenida por biopsia incisional revisada en el servicio de Patología del HGM; Mayores de 16 años; quienes hubieran completado el tratamiento con quimioterapia, incluidos de primera y segunda línea; y aquellos en los que se hubiera determinado la respuesta de acuerdo a *International Workshop Criteria* (IWC) 1999*. (*Para valorar el objetivo primario se toman en cuenta tratamientos completos para CHOP, los que incluyeran seis ciclos para estadios clínicos I a II y ocho ciclos para aquellos que tuvieran estadios III o IV; y para DEP cuatro ciclos).

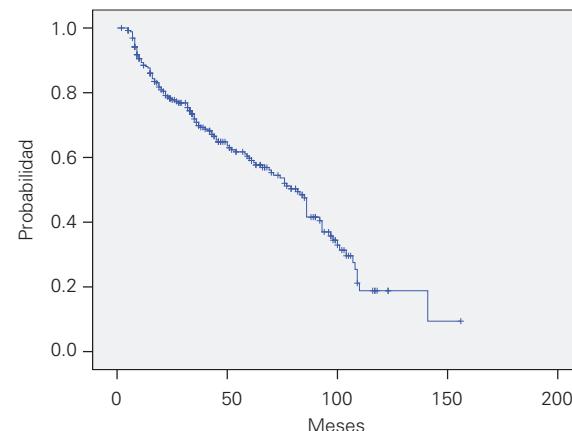
Criterios de exclusión: Enfermos no diagnosticados por el servicio de Patología del HGM; y quienes hubiesen recibido tratamiento en otras unidades médicas.

Esquemas de tratamiento: CHOP (**Tabla 1**), y DEP (**Tabla 2**).

Método estadístico: Se utilizó el software SPSS versión 17 para efectuar el análisis estadístico. Se utilizaron las medidas de tendencia central media y mediana; además de las pruebas *Ji cuadrada* y curvas de supervivencia de Kaplan Meier.

» **Tabla 3.** Respuesta a CHOP de primera línea. n=260.

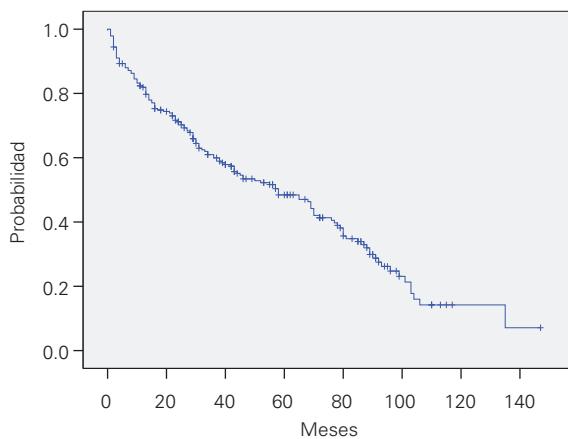
Remisión completa	60%
Remisión completa no confirmada	5%
Remisión parcial	25%
Enfermedad progresiva	10%
Total	100%

» **Figura 1.** Supervivencia general con CHOP. n = 260.

Resultados

Se incluyó a 632 pacientes con el diagnóstico de LNH, los cuales tuvieron una media de edad de 52 años, con rango de 16 a 95. En cuanto al género, la relación hombre: mujer (H:M) fue de 1:1/1. La mayor parte de los linfomas correspondieron linfomas de células B, predominando el linfoma difuso de células grandes, seguido de linfomas indolentes. En el caso de linfomas de células T, los más frecuentes fueron: de células T periféricas y de células NK/T extranodal, de tipo nasal.

- *Tratamiento con CHOP de primera línea:* Tras la quimioterapia de primera línea con CHOP, la mayor parte de las respuestas fueron completas (**Tabla 3**).
- *CHOP, supervivencia general (SG):* Sólo 260 enfermos terminaron los ciclos planeados de quimioterapia. La SG fue de 66% a 36 meses y de 56% a 60 meses, con una mediana de 73 meses (**Figura 1**).
- *CHOP, supervivencia libre de evento (SLE):* Se valoraron 260 enfermos, los cuales presentaron

» **Figura 2.** Supervivencia libre de evento con CHOP. n = 234.» **Tabla 4.** Respuesta a DEP de segunda línea. n=43.

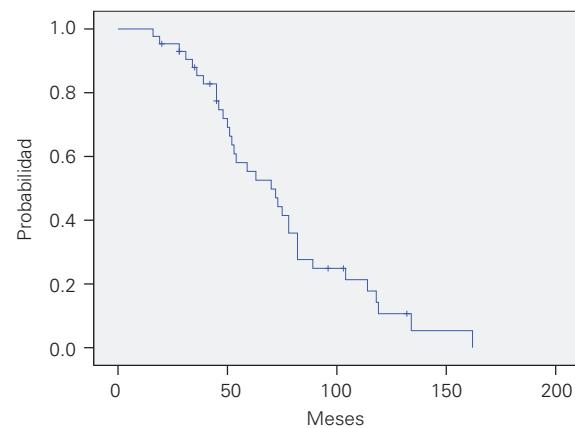
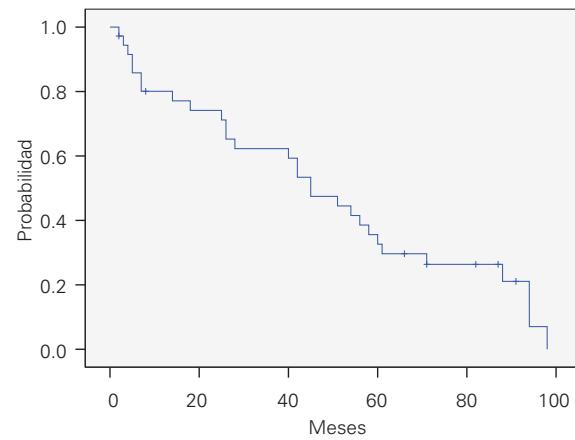
Remisión completa	47%
Remisión completa no confirmada	10%
Remisión parcial	20%
Enfermedad estable	2%
Enfermedad progresiva	21%
Total	100%

SLE de 59% y 46% a 36 y 60 meses, respectivamente, con mediana de 57 meses (**Figura 2**).

- **DEP de segunda línea:** Casi la mitad de los pacientes, a pesar de que DEP es un tratamiento de segunda línea presentaron remisiones completas. Sin embargo, una quinta parte de los enfermos tuvieron enfermedad progresiva (**Tabla 4**).
- **DEP, supervivencia general (SG):** Se valoró en 43 pacientes. La SG a 36 meses fue de 56% y de 24% a cinco años, con una mediana de 45 meses. (**Figura 3**).
- **DEP, supervivencia libre de evento (SLE):** Se analizaron los datos de 43 enfermos. La SLE fue de 27% y 7%, a 36 y 60 meses, respectivamente. La mediana fue de 21 meses (**Figura 4**).

» Discusión

Evaluación de CHOP en primera línea: Tipo de respuesta con CHOP. Habitualmente las respuestas en la literatura se miden en enfermos menores o mayores de 60 años. Dentro de las publicaciones que no hacen

» **Figura 3.** Supervivencia general con DEP. n = 43.» **Figura 4.** Supervivencia libre de eventos con DEP. n = 36.

esta separación,^{8,9} las tasas de remisiones completas y parciales (RC: 64% a 71% y RP: 21% a 36%) son semejantes a lo evidenciado en este estudio (RC: 60% y RP: 25%).

CHOP; supervivencia general (SG): Esta variable se midió desde la fecha del diagnóstico por biopsia hasta la muerte del enfermo por cualquier causa. La literatura médica internacional documenta porcentajes de SG a tres años que van desde 50% hasta 65%.⁷⁻¹⁰ Estos porcentajes son reproducibles en nuestra población (66% y 56% a tres y cinco años, respectivamente).

Lo previo establece de forma objetiva, que a pesar de los elementos adversos que presentan nuestros pacientes, la efectividad del tratamiento CHOP medida a través de la sobrevida es equiparable a lo que se ha establecido en otros centros.

CHOP, supervivencia libre de evento (SLE): Este parámetro estableció el tiempo que pasó desde el diagnóstico por biopsia de la enfermedad hasta que se presentara algún evento (recaída, progresión, muerte o última visita). Lo documentado se compara con las tasas de protocolos de otros países (59% a tres años).^{10,11}

DEP de segunda línea: Tipo de respuesta con DEP. El esquema de tratamiento DEP de forma general al compararse contra otros tratamientos de segunda línea para LNH logra equipararse en remisiones completas y parciales (RC: 44% y RP: 20%).

Los esquemas ESHAP,¹¹ MINE,¹² DHAP,¹⁴ ICE,¹⁶⁻¹⁹ y DICE,^{20,21} muestran resultados similares, en ese orden son: (RC: 37%, RP: 27%), (RC: 48%, RP: 21%), (RC: 34%, RP: 27%), (RC: 53%, RP: 27%) y (RC: 32%, RP: 32%). Además es superior a GDC²² (RC: 22%, RP: 21%).

DEP, Supervivencia general (SG) y supervivencia libre de evento (SLE): La supervivencia general a tres y cinco años fue de 56% y 24%, respectivamente. La supervivencia libre de evento a tres y cinco años fue de 27% y 7%. Esquemas como ESHAP¹¹ y DHAP,¹⁴ documentan SG a 36 meses de 31% y 25%, por lo que en este punto DEP es superior. En relación a ICE¹⁹ la SLE a 2 años es equiparable (43% DEP vs. 42%), pero la SG a dos años es superior con DEP (78% vs. 65%), probablemente debido a que ICE es un régimen de mayor intensidad y por ende, toxicidad.

Si se compara contra mini-BEAM²³ y DICE,²⁰ los resultados de DEP son alentadores. La SG a cuatro años de miniBEAM es de 22% vs. 38% de DEP, la SG a tres años de DICE es de 43% vs. 56%.

En cuanto al EPOCH-R,²⁴ la SLE a tres años es igual (26% vs. 26%), pero a menor costo. Y si lo compramos contra CEPPB²⁵ la SG a cinco años de DEP es menor (24% vs. 30%).

Conclusiones

Las tasas de respuesta objetiva (RC, RCNC y RP) con CHOP en este grupo, no mostraron diferencias con las informadas. Las tasas de supervivencia general y supervivencia libre de evento con CHOP a tres y cinco años fueron reproducibles y similares a las documentadas en protocolos de otros países. Sin embargo, aunque nuestros resultados son comparables con aquellos reportados para CHOP, no hay que dejar pasar por alto que

este esquema terapéutico surgió desde los años 70 y que actualmente es el estándar de oro para el tratamiento de linfomas B, con marcador CD20+ que incluye al anticuerpo monoclonal anti CD20, denominado rituximab.

En aquellos pacientes refractarios o en recaída que recibieron DEP como segunda línea de tratamiento las tasas de respuesta objetiva, supervivencia global y supervivencia libre de evento fueron similares a las reportadas con otros esquemas de tratamiento más agresivos, costosos y tóxicos.

Referencias

- Willett EV, Roman E. Epidemiology. En Marcus R, Sweetenham JW, Williams ME (eds). *Lymphoma. Pathology, Diagnosis and Treatment.* 1st ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2007;3-11.
- Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. CA Cancer J Clin 2005; 55:368-376.
- Globocan 2002. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. www-dep.iarc.fr
- Berrios Rueda R. Frecuencia de enfermedades onco-hematológicas en el servicio de Hematología del Hospital General de México revisión de 6 años. Tesis de postgrado. México, D.F, 2007:32-57.
- Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLCL). New England Journal of Medicine. 2003; 346:235-242.
- Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. JCO. 2005; 23:5027-5033.
- Armitage JO. How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 2007; 110:29-36.
- McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson H, et al. Hydroxydaunomycin (adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma. Cancer. 1976; 38:1484-1493.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. New Eng J Med. 1993; 328:1002-1006.
- Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's Lymphoma. New Eng J Med. 1993; 328:1002-1006.
- Velasques WS, McLoughlin P, Tucker S, et al. ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. JCO 1994; 12:1169-1176.
- Martín A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica 2008; 12:1829-1836.
- Rodríguez MA, Cabanillas FC, and Velasques W. Results of salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. JCO 1995; 13:1734-1741.
- Velasques WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage treatment for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). Blood 1998; 71:117-122.
- Mey UJM, Dimitri F, Kleinschmidt, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin (DHAP) in combination with rituximab as salvage treatment for patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Invest 2006; 24:593-600.
- Zelenetz AD, Hamlin P, Kewalramani T, et al. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE)-based second-line chemotherapy for the management of relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology 2003; 14 (supplement 1):i5-i10.
- Kewalramani, Zelenetz AD, Mimer SD. Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood 2004; 103:3684-3688.
- Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology 2006; 17 (supplement 4):iv25-iv30.
- Hagberg H, Gisselbrecht. Randomized phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomization to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study. Annals of Oncology 2006;17 (supplement 4):iv31-iv32.

20. Biagi JJ, Herbert KE, Smith C, et al. A phase II study of dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide (DICE) as salvage chemotherapy for patients with relapsed or refractory lymphoma. Leukemia and Lymphoma 2005; 10:197-206.
21. Haim N, Ben-Shahar M, Faraggi D, et al. Dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and cisplatin as second-line therapy in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer 1997;80:1989-96.
22. Crump M, Baetz T, Couhan S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent of refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma. Cancer 2004; 101:1835-1842.
23. Girouard C, Dufresne J, Imrie K, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma prior to autologous bone marrow transplantation. Annals of Oncology 1997;8:675-680.
24. Jermann M, Jost LM, Taverna C, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. Annals of Oncology 2004;15:511-516.
25. Chao NJ, Rosenberg SA, Horning SJ. CEPP (B): an effective and well-tolerated regimen in poor-risk, aggressive non Hodgkin's lymphoma. Blood 1990; 76:1293-1298.