



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

**“ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA TASA DE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO  
CON ABVD EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN MAYORES DE 65 AÑOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2005 - 2019”**

**“RETROSPECTIVE STUDY OF THE RESPONSE RATE AND TOXICITY OF TREATMENT WITH  
ABVD IN PATIENTS WITH HODGKIN'S LYMPHOMA OVER 65 YEARS OF AGE AT THE  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2005 - 2019”**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA ONCOLÓGICA**

**AUTOR**

**JOSÉ ANDRÉS HUAMÁN CAMPOS**

**ASESOR**

**DR. HENRY LEÓNIDAS GÓMEZ MORENO**

LIMA – PERÚ

2022

# ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LA TASA DE RESPUESTA Y TOXICIDAD DEL TRATAMIENTO CON ABVD EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN MAYORES DE 65 AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2005 - 20

## INFORME DE ORIGINALIDAD

20%

INDICE DE SIMILITUD

17%

FUENTES DE INTERNET

7%

PUBLICACIONES

4%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

|   |  |     |
|---|--|-----|
| 1 | <a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a>                 | 1 % |
|   | Fuente de Internet   |     |
| 2 | <a href="http://idoc.pub">idoc.pub</a>   | 1 % |
|   | Fuente de Internet   |     |
| 3 | <a href="http://doku.pub">doku.pub</a>   | 1 % |
|   | Fuente de Internet   |     |
| 4 | <a href="http://www.medigraphic.com">www.medigraphic.com</a>                   | 1 % |
|   | Fuente de Internet   |     |
| 5 | Submitted to Universidad de San Martín de Porres                               | 1 % |
|   | Trabajo del estudiante   |     |
| 6 | <a href="http://121044061159533.blogspot.com">121044061159533.blogspot.com</a> | 1 % |
|   | Fuente de Internet   |     |
| 7 | Submitted to Universidad Católica de Santa María                               | 1 % |
|   | Trabajo del estudiante   |     |

|                        |   |       |
|------------------------|---|-------|
| 8                      | Cristina Noelia Gálvez Paz, Mariela Esther Mendoza Goycochea, Nora Espíritu, Edith Maritza Paz Carrillo. "Características clínicas, epidemiológicas y patológicas de los linfomas en pacientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña – Perú, 2015– 2019", Anales de la Facultad de Medicina, 2021 | 1 %   |
| Publicación            |   |       |
| 9                      | B. Deau Fischer. "Linfoma de Hodgkin", EMC – Tratado de Medicina, 2021  | 1 %   |
| Publicación            |   |       |
| 10                     | <a href="http://www.msmanuals.com">www.msmanuals.com</a>  | 1 %   |
| Fuente de Internet     |   |       |
| 11                     | Submitted to National University College – Online   | 1 %   |
| Trabajo del estudiante |   |       |
| 12                     | <a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a>  | 1 %   |
| Fuente de Internet     |   |       |
| 13                     | <a href="http://issuu.com">issuu.com</a>  | 1 %   |
| Fuente de Internet     |   |       |
| 14                     | Franco Filippo. "The role of hyperthermic perfusion as a first step in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremities", World Journal of Surgery, 06/1988  | < 1 % |
| Publicación            |   |       |
| 15                     | <a href="http://inba.info">inba.info</a>  |       |
| Fuente de Internet     |   |       |

< 1 %

16

[es.scribd.com](https://es.scribd.com)

Fuente de Internet

< 1 %

17

[www.scielo.org.pe](http://www.scielo.org.pe)

Fuente de Internet

< 1 %

18

Pablo Sánchez-Vela, Esther Roselló-Sastre, Virginia Cortés-Vizcaíno, Jerónimo Forteza-Vila. "Classical Hodgkin's lymphoma of the thyroid", Revista Española de Patología, 2015

Publicación

< 1 %

19

[worldwidescience.org](http://worldwidescience.org)

Fuente de Internet

< 1 %

20

[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)

Fuente de Internet

< 1 %

21

Submitted to Pontificia Universidad Católica del Ecuador – PUCE

Trabajo del estudiante

< 1 %

22

[core.ac.uk](http://core.ac.uk)

Fuente de Internet

< 1 %

23

[repositorio.filo.uba.ar](http://repositorio.filo.uba.ar)

Fuente de Internet

< 1 %

24

[repositorio.urp.edu.pe](http://repositorio.urp.edu.pe)

Fuente de Internet

< 1 %

[tesisenred.net](http://tesisenred.net)

Fuente de Internet

25

< 1 %

26

José López-Zamudio, Luis Ricardo Ramírez-González, Julia Núñez-Márquez, Clotilde Fuentes Orozco et al. "Gastric perforation by MALT lymphoma. Case report", Cirugía y Cirujanos (English Edition), 2015

Publicación

< 1 %

27

José M. Borro, Francisco Regueiro, Sonia Pertega, Manuel Constenla, Salvador Pita. "Comparative Study of Survival following Videothoracoscopic Lobectomy Procedures for Lung Cancer: Single- versus Multiple-port Approaches", Archivos de Bronconeumología (English Edition), 2017

Publicación

< 1 %

28

[bdigital.dgse.uaa.mx:8080](http://bdigital.dgse.uaa.mx:8080)

Fuente de Internet

< 1 %

29

[eprints.ucm.es](http://eprints.ucm.es)

Fuente de Internet

< 1 %

30

[pubmed.ncbi.nlm.nih.gov](http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)

Fuente de Internet

< 1 %

31

[www.coursehero.com](http://www.coursehero.com)

Fuente de Internet

< 1 %

32

[www.jove.com](http://www.jove.com)

Fuente de Internet

< 1 %

|    |  |       |
|----|--|-------|
| 33 | <a href="http://www.nci.nih.gov">www.nci.nih.gov</a><br>Fuente de Internet   | < 1 % |
| 34 | J.M. Alonso Gordo, C. Santiago González, D. Jiménez del Val, J.J. Palacios Rojo et al.<br>"Situación clínica y funcional de los pacientes con antecedente de cáncer", SEMERGEN – Medicina de Familia, 2004<br>Publicación                    | < 1 % |
| 35 | <a href="http://digitalcommons.wustl.edu">digitalcommons.wustl.edu</a><br>Fuente de Internet   | < 1 % |
| 36 | <a href="http://moam.info">moam.info</a><br>Fuente de Internet   | < 1 % |
| 37 | <a href="http://portal.inen.sld.pe">portal.inen.sld.pe</a><br>Fuente de Internet   | < 1 % |
| 38 | <a href="http://www.mayoclinic.org">www.mayoclinic.org</a><br>Fuente de Internet   | < 1 % |
| 39 | Peng-ju Chen, Tian-le Li, Ting-ting Sun, Van C. Willis et al. "Clinical Decision Support for High-Risk Stage II Colon Cancer: A Real-World Study of Treatment Concordance and Survival", Diseases of the Colon & Rectum, 2020<br>Publicación | < 1 % |
| 40 | Teresa Ribeiro, Ana Marques, Gonçalo Ferreira, Clara Castro et al. "El análisis semicuantitativo de la PET con [18F]FDG interim es superior para predecir la evolución   | < 1 % |

en los pacientes con linfoma de Hodgkin en comparación con el análisis visual", Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 2021

Publicación

41

[livrosdeamor.com.br](http://livrosdeamor.com.br)

Fuente de Internet

< 1 %

42

[network.bepress.com](http://network.bepress.com)

Fuente de Internet

< 1 %

43

[www.medicalnewstoday.com](http://www.medicalnewstoday.com)

Fuente de Internet

< 1 %

Excluir citas

Apagado Excluir bibliografía

Apagado

Excluir coincidencias

Apagado

## RESUMEN

El Linfoma de Hodgkin es una neoplasia hematológica que afecta a los ganglios linfáticos. En la actualidad, y con los múltiples tratamientos de última generación, se ha observado una mejora de la supervivencia del linfoma de Hodgkin (LH) principalmente en pacientes jóvenes, mientras que los pacientes adulto-mayores ( $\geq 65$  años) tienen una enfermedad más agresiva caracterizada por factores de pronóstico adverso, tolerancia reducida a la quimioterapia y resultados menos favorables. Para los pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años sin excluir comorbilidades, se justifica un enfoque de tratamiento curativo.

Los pacientes mayores con LH tratados con adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD) experimentaron una menor intensidad de la dosis de quimioterapia y una mayor toxicidad y morbimortalidad relacionada con el tratamiento en comparación con los pacientes más jóvenes. Por lo escrito, el objetivo del presente estudio es describir la tasa de respuesta y toxicidad del tratamiento con ABVD en los pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 - 2019. El proyecto es descriptivo, los datos son obtenidos de manera retrospectiva, y es de tipo transversal. Se registrarán a los pacientes con Linfoma de Hodgkin mayores de 65 años, tratados en nuestra institución desde el año 2005 hasta el 2019, de acuerdo con la relación suministrada por el área de Estadística y Epidemiología. Se analizará la información clínico-patológica, evaluando las variables de tipo cualitativas con frecuencias y porcentajes, y para las variables de tipo cuantitativo se evaluarán con medidas de resumen como promedio, mediana y rango. El software por utilizar para el análisis estadístico será el STATA 15.1.

**PALABRAS CLAVE: Linfoma de Hodgkin, tasa de respuesta, sobrevida.**

## I. INTRODUCCION

El linfoma de hodgkin es un tipo de neoplasia que afecta a los ganglios linfáticos. Es una enfermedad poco frecuente, representando el 1% de todas las neoplasias malignas, y el 30% de todos los linfomas, con una incidencia de 3 – 3.5 nuevos casos por 100000 habitantes, la cual se mantiene sin cambios a lo largo de los años. Se observa principalmente en jóvenes entre 15 a 30 años, encontrándose otra incidencia significativa, pero menor a la anterior, a partir de los 55 años. Es algo más frecuente en hombres que en mujeres (1.5:1), sin encontrarse preponderancia en el subtipo esclerosis nodular. Con respecto a la histología, el linfoma de Hodgkin se caracteriza por un pequeño número de células tumorales dispersas que residen en una mezcla heterogénea abundante de células accesorias e inflamatorias no neoplásicas <sup>1,2</sup>.

El Linfoma de Hodgkin se clasifica en 2 grandes grupos: Linfoma de Hodgkin clásico y el Linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante. El tipo clásico se caracteriza porque prácticamente todos los casos se originan en los ganglios linfáticos periféricos y, por lo general, en el mediastino. Cada subtipo del Linfoma de Hodgkin clásico tiene algunas características específicas. El LH esclerosis nodular típicamente surge en el mediastino, y la edad promedio es a los 20 – 30 años. El LH celularidad mixta se diagnostica más comúnmente en los ganglios periféricos o el bazo y se encuentra asociado al virus Epstein bar (VEB) y es más común en pacientes inmunodeprimidos. Los casos de LH rico en linfocitos muestran características clínicas superpuestas con el tipo nodular linfocítico predominante, y la mayoría de los casos se diagnostican en etapas tempranas. El LH con depleción linfocitaria es muy poco común (<2%), se asocia a infecciones por VIH y VEB, y suelen ser diagnosticados en estadios clínicos más avanzados, con pobre pronóstico con respecto a los anteriores. Con respecto al segundo grupo, los pacientes con Linfoma de Hodgkin nodular linfocítico predominante son, en general, hombres jóvenes (segunda a cuarta década) con enfermedad diagnosticada en etapas tempranas. La mayor parte de los pacientes tienen un crecimiento relativamente lento de las adenopatías, a veces

durante varios años. Una minoría es diagnosticada con enfermedad en etapa avanzada, frecuentemente con compromiso de la médula ósea <sup>3</sup>.

Existen varios factores implicados en el desarrollo del Linfoma de Hodgkin. El papel de la genética se ha demostrado, ya que hay un riesgo significativamente mayor de aparición en gemelos idénticos. El virus de Epstein-Barr (EBV) se detecta en casi el 45% de los pacientes con Linfoma de Hodgkin, sin embargo, algunos subtipos, como la esclerosis nodular, rara vez muestran el genoma viral intracelular de Epstein-Barr. Las personas con VIH generalmente tienen un mayor riesgo de desarrollar Linfoma de Hodgkin. La combinación de factores genéticos, hábitos en ciertos medios socioeconómicos e influencias externas como infecciones virales parecen aumentar el riesgo de enfermedad <sup>4</sup>.

Al momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes con Linfoma de Hodgkin presentan adenopatías supradiafragmáticas. Las localizaciones más frecuentes de afectación ganglionar son los linfáticos cervicales, mediastínicos anteriores, supraclaviculares y axilares, mientras que las áreas inguinales están menos frecuentemente afectadas. También puede haber afectación extraganglionar por invasión directa o por diseminación hematogena. Los sitios extraganglionares más comúnmente afectados son el bazo, los pulmones, el hígado y la médula ósea. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan síntomas B (fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso) <sup>5</sup>.

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin se realiza con una biopsia escisional de un ganglio linfático afectado. Utilizando tejido incluido en parafina y fijado en formalina, la morfología celular se determina con tinción de hematoxilina-eosina. El fenotipo se determina mediante tinción inmunohistoquímica para varios marcadores, siendo los esenciales para analizar CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, proteína de caja emparejada Pax-5, región de codificación de Epstein-Barr (EBER) y

proteína de membrana latente 1 de Epstein-Barr (LMP1), y en casos especiales es útil para analizar CD21, CD57, CD79A, IgD, PD1, OCT2 y BOB1 <sup>6</sup>.

La anamnesis, el examen clínico y los procedimientos de imagen, incluida la tomografía con contraste y la PET/CT (tomografía por emisión de positrones) con 18FDG, son obligatorios para la estadificación inicial. Además, la PET/TC es muy sensible para detectar infiltración de la médula ósea y permite omitir la biopsia de médula ósea en caso de PET negativa <sup>4</sup>.

Luego de realizar los estudios basales, se define el estadio con la clasificación de Lugano para la estadificación de linfomas, que se deriva de la estadificación de Ann Arbor con modificaciones de Cotswolds. Esta clasificación describe la distribución anatómica de la extensión de la enfermedad, con los sufijos A o B para indicar presencia o no de síntomas, B, y el sufijo E para la extensión contigua extraganglionar. A diferencia de los linfomas no Hodgkin, el bazo se considera ganglionar en el linfoma de Hodgkin clásico y la afectación es en su mayoría consistente con nódulos intraesplénicos. Una esplenomegalia aislada es menos frecuente en el linfoma de Hodgkin clásico que en los linfomas no Hodgkin y podría considerarse patológica si el diámetro es mayor de 13 cm con captación focal de FDG en la PET-TC. La enfermedad extraganglionar no adyacente a un ganglio linfático se denomina estadio IV. Por último, la enfermedad bulky consiste en un conglomerado ganglionar único de al menos 10 cm o, para el mediastino (el sitio más común de la enfermedad voluminosa), más de un tercio del diámetro transtorácico en cualquier nivel de las vértebras torácicas según lo establecido por tomografía. El compromiso extraganglionar está presente en 15 a 30% de los pacientes y afecta principalmente a los pulmones, huesos, hígado, médula ósea y tejidos blandos (p. ej., tejido epidural). La afectación de otros tipos de tejido extraganglionar, como tracto digestivo, piel o cerebro, son muy raros, a diferencia del Linfoma no Hodgkin <sup>7</sup>. Finalmente, los pacientes se clasifican con una puntuación pronóstica. Los más utilizados son la

puntuación de la Asociación de Estudios del Linfoma y la Organización Europea para la Investigación y la Terapia del Cáncer y la puntuación del Grupo de Estudio Alemán de Hodgkin (GHSg), que dan tres grupos de pronóstico diferentes: un grupo favorable, que representa del 20 al 30 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico, con una tasa de supervivencia general de hasta el 98 % y una tasa de recaída de menos del 5 %; un grupo intermedio, que representa el 40 –50% de los pacientes con una tasa de supervivencia global de hasta el 94% y una tasa de recaída de 10-15%; y un grupo avanzado, que representa el 30% de los pacientes con una tasa de supervivencia global de 80-87% y una tasa de recaída de 15 a 30% <sup>8</sup>.

El tratamiento base para el Linfoma de Hodgkin consiste en, según corresponda, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Los regímenes esenciales son ABVD (Adriamicina bleomicina, vinblastina y dacarbazina) o BEACOPP (bleomicina, etopósido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona). Otro régimen menos costoso es el CHLVP (clorambucilo, vinblastina, procarbazona y prednisona). La radioterapia esencial incluye radiación de haz externo administrada con un acelerador lineal con campos de tratamiento diseñados mediante simulación guiada por tomografía y planificación de tratamiento en 3D <sup>6</sup>. En el grupo de riesgo favorable, dos o tres ciclos de ABVD, seguidos de radioterapia convencional fraccionada representan el tratamiento estándar. En el grupo de riesgo intermedio, cuatro ciclos de ABVD seguidos de radioterapia fraccionada convencional a 30 Gy se considera el estándar de tratamiento. En pacientes  $\leq 60$  años que son elegibles para un tratamiento más intensivo, este estándar puede modificarse por un esquema de dos ciclos de BEACOPP escalados, seguidos de dos ciclos de ABVD y radioterapia a 30 Gy. En etapas avanzadas el tratamiento generalmente es solo quimioterapia. La radioterapia adicional se limita a los pacientes con enfermedad residual posterior al tratamiento con quimioterapia. Los pacientes  $\leq 60$  años son tratados con ABVD (seis ciclos) o BEACOPP escalado (cuatro a seis ciclos), seguido opcionalmente de radioterapia localizada. El uso de bleomicina se puede individualizar, omitiéndose en

los ciclos 3 – 6 en el caso de PET intermedia negativa (puntuación Deauville  $\leq 3$  dentro del estudio RATHL) después de 2 ciclos de ABVD, especialmente en pacientes adulto-mayores y aquellos con un mayor riesgo de toxicidad pulmonar <sup>8</sup>.

El resultado de los pacientes con linfoma de Hodgkin ha mejorado drásticamente en las últimas décadas y continúa mejorando con las nuevas terapias dirigidas como brentuximab/vedotina, nivolumab y pembrolizumab. Sin embargo, estos avances se han dado principalmente a pacientes más jóvenes, ya que los avances en pacientes mayores de 60 años han sido mucho menos pronunciados. Además, alrededor de un tercio de todos los pacientes con Linfoma de Hodgkin pertenecen a la población adulta mayor, pero solo entre el 5% - 10% de los pacientes tratados en los ensayos clínicos actuales con Linfoma de Hodgkin tienen  $\geq 60$  años. El Linfoma de Hodgkin en pacientes mayores se caracteriza por una enfermedad agresiva, con predominio de estadios avanzados, menor tolerancia a la quimioterapia con una toxicidad excesiva y un tratamiento insuficiente debido a los retrasos en la terapia y las reducciones de dosis, teniendo consecuentemente un pronóstico más desfavorable. Por lo tanto, existe una importante necesidad de terapias menos tóxicas y efectivas para esta creciente población de pacientes <sup>9</sup>.

Existen pocos estudios nacionales sobre linfoma de hodgkin. Un estudio representativo fue de Juan José Padilla Valdez et al (2011), que realizaron un estudio descriptivo, retrospectivo, tipo serie de casos de 433 pacientes con linfoma del año 1998 al 2008 en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Hodgkin fueron 61 pacientes (14.08%), siendo 9 pacientes mayores de 60 años. El tratamiento con ABVD fue el tratamiento de elección para los pacientes con Enfermedad de Hodgkin, siendo el que tuvo la tasa más alta de respuestas completas y parciales (90.97%). Se encontró una similitud de las características clínicas y patológicas halladas de los pacientes diagnosticados de Linfoma con respecto a lo reportado a nivel mundial <sup>10</sup>.

Sobre estudios internacionales, Engert, A. et al (2005), realizaron un análisis retrospectivo utilizando la base de datos del Grupo de Estudio de Hodgkin alemán (GHSg) para determinar los factores de riesgo clínicos, curso del tratamiento y evolución en pacientes ancianos con Linfoma de Hodgkin. Se analizaron un total de 4.251 pacientes incluidos en los estudios GHSg HD5 a HD9, de los cuales 372 (8,8%) tenían 60 años o más y 3.879 (91,2%) eran < de 60 años. Los pacientes  $\geq$  de 60 años tenían con mayor frecuencia subtipo de celularidad mixta, síntomas “B”, velocidad de sedimentación globular elevada y un estado funcional más deficiente. Se observó con menos frecuencia el subtipo de esclerosis nodular, gran masa mediastínica y enfermedad voluminosa. La toxicidad aguda durante la quimioterapia fue generalmente mayor en pacientes de edad avanzada. Esto fue más evidente para las infecciones graves (grado 3 o 4; 15% frente a 6%) que se correlacionaron con leucopenia más grave en pacientes ancianos (grado 4; 38% frente a 23%). Menos pacientes ancianos recibieron la dosis de quimioterapia completa prevista (75% frente a 91%). El análisis de supervivencia mostró un resultado de tratamiento significativamente peor para los pacientes  $\geq$  de 60 años en términos de supervivencia global a 5 años (65% versus 90%), ausencia de falla a tratamiento (60% versus 80%) y ausencia de falla a tratamiento específico de Linfoma de Hodgkin (73% versus 82%). Se concluyó que los pacientes de edad avanzada tienen un perfil de riesgo más pobre en comparación con los pacientes jóvenes y experimentan una toxicidad al tratamiento más grave. Los principales factores que se evidenciaron para el peor resultado general fueron la mayor mortalidad durante el tratamiento y la menor intensidad de la dosis <sup>11</sup>.

Böll B. et al (2013), realizaron un estudio en el que se analizó la viabilidad y eficacia de cuatro ciclos de ABVD en pacientes mayores de 60 a 75 años con LH en estadio temprano que fueron tratados en los ensayos HD10 y HD11 del German Hodgkin Study Group (GHSg); los resultados se compararon con los de los pacientes más jóvenes tratados en estos ensayos. Un total de 1.299 pacientes recibieron cuatro ciclos de ABVD, siendo 117 pacientes mayores de 60 años (mediana, 65 años). En el 14%

de los pacientes mayores, el tratamiento no se administró según el protocolo, principalmente debido a una toxicidad excesiva. El retraso medio del tratamiento fue dos veces mayor en los pacientes mayores (2,2 vs 1,2 semanas). El 59% de los pacientes mayores alcanzaron una intensidad de dosis relativa de al menos el 80% en comparación con el 85% de los pacientes más jóvenes. Se documentó toxicidad importante (grados 3 y 4 de la OMS), que incluía leucopenia, náuseas, infección y otras en el 68% de los pacientes mayores con una mortalidad relacionada con el tratamiento del 5%. Se logró respuesta completa en el 89% de los pacientes mayores, el 3% tenía enfermedad progresiva y el 11% recayó. En un tiempo medio de observación de 92 meses, el 28% de los pacientes había fallecido y la supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 75% (IC del 95%, 66% a 82%). Se concluyó que los pacientes adulto-mayores que reciben 4 cursos de ABVD presentan retraso del tratamiento, reducción de la dosis, toxicidad y mortalidad relacionada al tratamiento<sup>12</sup>.

Orellana-Noia V. et al (2021), realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en 10 centros de EE. UU. para evaluar los patrones de tratamiento y los resultados en pacientes  $\geq 60$  años con Linfoma de Hodgkin clásico del 2010 a 2018. Un total de 244 pacientes, con una mediana de edad de 68 años, el 63 % tenía un estadio avanzado (III/IV), el 96 % tenía un estado funcional de 0 a 2 del Eastern Cooperative Oncology Group y el 12 % tenía una pérdida documentada de  $\geq 1$  en la actividad de la vida diaria (AVD). Usando modelos multivariantes de Cox, solo la pérdida de AVD predijo una supervivencia libre de progresión (PFS; cociente de riesgos instantáneos [HR] 2,13, P 5,007) y una supervivencia global (SG; HR 2,52, P 5,02) más cortas. La mayoría de los pacientes (n = 203, 83 %) recibieron regímenes de quimioterapia convencional, incluidos doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD; 56 %), AVD (14 %) y AVD con brentuximab vedotin (BV; 9 %). Este estudio sugiere que los regímenes de quimioterapia convencionales siguen siendo un estándar de atención en pacientes mayores aptos con Linfoma de Hodgkin

clásico y destaca la importancia de las evaluaciones geriátricas para definir la aptitud para la terapia en el futuro <sup>13</sup>.

Çokgezer, S. et al (2022), realizaron un estudio retrospectivo en un Centro médico de Istanbul, identificando a pacientes con Linfoma de Hodgkin  $\geq 50$  años, entre los años 1999 y 2020. El objetivo de este estudio fue evaluar las respuestas al tratamiento, la toxicidad y la supervivencia. Hubo 101 pacientes, de los cuales 52 tenían entre 50 y 59 años y 49 pacientes  $\geq 60$  años. Sesenta y dos pacientes eran del sexo masculino y el subtipo histopatológico más frecuente fue el de celularidad mixta (58,4%). Si bien todos los pacientes de 50 a 59 años recibieron ABVD como tratamiento de primera línea, el 79 % (n=39) de los casos de  $\geq 60$  años recibieron ABVD. En los pacientes que recibían ABVD, el 95% y el 92,7% de los casos de 50-59 años y  $\geq 60$  años presentaban RC, respectivamente (p=0,999). Los grupos de edad fueron comparables en términos de toxicidad hematológica y no hematológica (p=0,369, p=0,127, respectivamente). En el análisis multivariante, el riesgo de progresión fue mayor en pacientes con linfocitos  $\leq 600/\text{mm}^3$  y en aquellos que no respondieron al tratamiento de primera línea (p=0,002 y p<0,001, respectivamente). Los pacientes con síntomas B, edad  $\geq 60$  años y CIRS > 3 tenían mayor riesgo de mortalidad (p=0,001, p=0,012, p=0,038, respectivamente). Mediante el uso de estos 3 parámetros, se definió una nueva puntuación de riesgo, que dividió la cohorte en dos grupos, uno de bajo y otro de alto riesgo. El grupo de bajo riesgo tuvo tasas de supervivencia más altas que el grupo de alto riesgo (83,9 % frente a 40,5 %, p<0,001) <sup>14</sup>.

Rodday, A. M. et al (2020), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo usando data del SEER-Medicare de los años 1999 – 2014. La cohorte incluyó a 2825 pacientes con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin, mayores de 65 años. La edad media fue de 76,0 (7,0, 98) años, el 50,0 % eran mujeres. Más de la mitad (51,1%) cumplía criterios de fragilidad, el 78,7% tenía al menos una comorbilidad, el 26,2% tenía comorbilidad cardíaca y el 15,9% tenía un cáncer previo. La histología de LH más común fue la esclerosis nodular (36,7 %), los pacientes se distribuyeron uniformemente según su estadio y el 36,4 % tenía síntomas B. Los pacientes se

clasificaron en las siguientes categorías: 699 (24,7%) recibieron regímenes completos, 1016 (36,0%) recibieron regímenes parciales, 382 (13,5%) recibieron un solo agente/RT y 728 (25,8%) no recibió ningún tratamiento documentado. Entre los que recibieron regímenes completos, 635 (90,8%) recibieron ABVD/AVD. Se concluyó que una cuarta parte de los pacientes mayores con Linfoma de Hodgkin recibieron tratamiento de primera línea con regímenes completos de quimioterapia, y que los factores como la edad, la fragilidad y la comorbilidad cardíaca se asociaron con un tratamiento menos agresivo o con ningún tratamiento <sup>15</sup>.

Actualmente con los avances en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin, la intención es curativa en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con linfoma de Hodgkin sigue siendo un desafío, ya que la mejora de los resultados no se ha producido al mismo ritmo en los pacientes ancianos que en los pacientes más jóvenes. Esto probablemente se deba a una combinación de comorbilidades que requieren un tratamiento menos tóxico, que a su vez es menos efectivo.

Existen muchos estudios a nivel internacional sobre resultados de tratamiento y sobrevida en pacientes  $\geq 65$  años con Linfoma de Hodgkin. En el Perú estos trabajos son escasos, por lo que existe la necesidad de identificar características clínicas, tipos histológicos, tasa de respuesta, toxicidad y sobrevida en esta población, para valorar el tratamiento y pronóstico de estos pacientes.

En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, se individualiza el tratamiento en los pacientes mayores de 65 años con esta patología, de acuerdo, en general, a la escala de estado funcional ECOG y las comorbilidades, pero no existe una data de la respuesta y la toxicidad que presentan al tratamiento con el esquema de quimioterapia de primera línea que se indica en general.

El presente trabajo evaluará los resultados del tratamiento con quimioterapia estándar con relación a respuesta a tratamiento y toxicidad en los pacientes ancianos

diagnosticado con Linfoma de Hodgkin, lo cual nos dará un alcance de los factores que influyen en tasas de respuesta menores a las encontradas en la literatura mundial y podremos conocer las toxicidades más importantes en los pacientes tratados, teniendo así información con data nacional que nos guíe a un mejor manejo clínico, disminución de complicaciones y mejoramiento del trabajo multidisciplinario con las especialidades afines, para el beneficio de estos pacientes en el Perú.

## **II. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo General**

Evaluar la respuesta y toxicidad del tratamiento con ABVD en los pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 – 2019.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Conocer la tasa de respuesta a tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años tratados con ABVD en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 – 2019.
- Conocer la toxicidad relacionada a tratamiento en pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años tratados con ABVD en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 – 2019.
- Determinar los factores relacionados a la toxicidad G IV en pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años tratados con ABVD en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 – 2019.
- Describir las características clínicas y patológicas de los pacientes con linfoma de Hodgkin mayores de 65 años del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2005 – 2019.

### **III. MATERIAL Y METODOS**

#### **3.1 Diseño de estudio**

El estudio es observacional, ya que no se manipularán las variables; de tipo analítico observacional, ya que busca evaluar medidas de asociación; retrospectivo, porque se recopilará información previamente registrada en la historia clínica, y transversal porque se ejecutará en un solo momento

#### **3.2 Población**

Estará constituida por los pacientes con Linfoma de Hodgkin que cumplan los criterios de elegibilidad:

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años.
- Diagnóstico de Linfoma de Hodgkin confirmado por patología.
- Con estadiaje completo.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento con quimioterapia ABVD.

Criterios de exclusión:

- Tratamiento parcial o total en otra institución.
- Pacientes portadores de segunda neoplasia.
- Fallecimiento antes de iniciar tratamiento.

#### **3.3 Muestra**

La muestra está constituida por los pacientes con diagnóstico por CIE10 de C81. Esto se obtendrá de la relación de historias clínicas provisto por el área de Estadística y Epidemiología. Para el cálculo de la muestra se utilizará la fórmula para muestreo aleatorio simple para estudios analíticos transversales:

$$n = \frac{Z^2 pq N}{NE^2 + Z^2 pq}$$

Donde:

n: Tamaño de la muestra

N: Tamaño de la población = 115

Z: Desviación estándar = 1.96

E: Error = 5%

p: Variabilidad positiva = 80%

q: Variabilidad negativa = 20%

Calculando con los datos el tamaño de la muestra es de 78

### **3.4 Operacionalización de variables**

Ver anexo 2

### **3.5 Técnicas y procedimientos**

Para recolectar los datos se usará una base en Excel de Microsoft Windows, y posteriormente se exportarán al programa estadístico para ser analizado. Se verificará el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión, registrándose dicha información en la base de datos. Se solicitará permiso al área de historias clínicas de la institución para la revisión de los archivos. Las historias clínicas se obtendrán según el CIE10 C81, diagnosticados dentro de los años 2005 al 2019. Se revisará cada historia clínica y se completará la información requerida en la ficha recolección de datos.

### **3.6 Aspectos éticos del estudio**

El estudio tendrá como fuentes secundarias las historias clínicas, por consiguiente, se evitará el contacto directo con las personas del estudio y no se solicitará firma de consentimiento informado. Se solicitará aprobación por parte del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas para el uso de la información. No se considerará los nombres de los pacientes en la presentación de los resultados. Los datos correspondientes a los pacientes serán ingresados de acuerdo con un código de identificación (iniciales de los nombres y apellidos), de manera que se asegure la confidencialidad de estos. Los datos serán ingresados por el autor según la ficha de datos en el programa Microsoft Excel y será exportado al programa SPSS. Se solicitará la aprobación del comité de ética para la ejecución del estudio

### **3.7 Plan de análisis**

La estadística descriptiva, se definirá a través de medidas de tendencia central y de dispersión, como media, mediana, moda, desviación estándar y coeficiente de variación, y para las variables cualitativas se realizarán tablas de frecuencia. Se utilizará la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas, U de Mann-Whitney para variables cuantitativas y para el análisis multivariado se utilizará prueba de regresión logística.

## **IV. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA**

| <b>CONCEPTO</b>        | <b>MONTO ESTIMADO (SOLES)</b> |
|------------------------|-------------------------------|
| MATERIAL DE ESCRITORIO | 250.00                        |
| IMPRESIONES            | 250.00                        |
| LOGISTICA              | 300.00                        |
| REFRIGERIO Y MOVILIDAD | 500.00                        |
| <b>TOTAL</b>           | <b>1300.00</b>                |

| ACTIVIDADES                | SEPTIEMBRE | OCTUBRE | NOVIEMBRE | DICIEMBRE | ENERO | FEBRERO | MARZO | ABRIL |
|----------------------------|------------|---------|-----------|-----------|-------|---------|-------|-------|
| Organización               | ✓          |         |           |           |       |         |       |       |
| Recolección de datos       |            | ✓       | ✓         | ✓         |       |         |       |       |
| Procesamiento de datos     |            |         |           |           | ✓     |         |       |       |
| Análisis de datos          |            |         |           |           |       | ✓       |       |       |
| Interpretación de datos    |            |         |           |           |       |         | ✓     |       |
| Elaboración de informe     |            |         |           |           |       |         | ✓     |       |
| Comunicación de resultados |            |         |           |           |       |         |       | ✓     |

## V. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wahed, A., Quesada, A., & Dasgupta, A. (2020). Hodgkin lymphoma. *Hematology and Coagulation*, 217–225.
2. Pérez-Zúñiga JM, Aguilar-Andrade C, Álvarez-Vera JL, Augusto-Pacheco M y col. Linfoma de Hodgkin. *Hematol Méx.* 2019 abril-junio;20(2):124-130. <https://doi.org/10.24245/rhematol.v20i2.3101>
3. Piris, M. A., Medeiros, L. J., & Chang, K.-C. (2020). Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*, 52(1), 154–165. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.09.005>
4. Momotow, J., Borchmann, S., Eichenauer, D. A., Engert, A., & Sasse, S. (2021). Hodgkin lymphoma—review on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients. *Journal of Clinical Medicine*, 10(5), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jcm10051125>
5. Ansell, S. M. (2020). Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology*, 95(8), 978–989. <https://doi.org/10.1002/ajh.25856>
6. Connors, J. M., Cozen, W., Steidl, C., Carbone, A., Hoppe, R. T., Flechtner, H.-H., & Bartlett, N. L. (2020). Hodgkin lymphoma. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 61. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0189-6>
7. Brice, P., de Kerviler, E., & Friedberg, J. W. (2021). Classical Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 398(10310), 1518–1527. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32207-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32207-8)
8. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): iv19–29

9. Böll, B., & Görden, H. (2019). The treatment of older Hodgkin lymphoma patients. *British Journal of Haematology*, *184*(1), 82–92. <https://doi.org/10.1111/bjh.15652>
10. Padilla, J. (2011). Características epidemiológicas, clínicas y patológicas de los linfomas en el Hospital Nacional Cayetano Heredia del año 1998 al 2008. *Acta Med Per*, *28*(1), 12–18.
11. Engert, A., Ballova, V., Haverkamp, H., Pfistner, B., Josting, A., Dühmke, E., Müller-Hermelink, K., & Diehl, V. (2005). Hodgkin's lymphoma in elderly patients: A comprehensive retrospective analysis from the German Hodgkin's Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(22), 5052–5060. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.11.080>
12. Böll, B., Görden, H., Fuchs, M., Pluetschow, A., Eich, H. T., Bargetzi, M. J., Weidmann, E., Junghan, C., Greil, R., Scherpe, A., Schmalz, O., Eichenauer, D. A., Tresckow, B. Von, Rothe, A., Diehl, V., Engert, A., & Borchmann, P. (2013). ABVD in older patients with early-stage hodgkin lymphoma treated within the german hodgkin study group HD10 and HD11 trials. *Journal of Clinical Oncology*, *31*(12), 1522–1529. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.4181>
13. Orellana-Noia, V. M., Isaac, K., Malecek, M. K., Bartlett, N. L., Voorhees, T. J., Grover, N. S., Hwang, S. R., Nora Bennani, N., Hu, R., Hill, B. T., Mou, E., Advani, R. H., Carter, J., David, K. A., Ballard, H. J., Svoboda, J., Churnetski, M. C., Magarelli, G., Feldman, T. A., ... Portell, C. A. (2021). Multicenter analysis of geriatric fitness and real-world outcomes in older patients with classical Hodgkin lymphoma. *Blood Advances*, *5*(18), 2623–3632. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004645>
14. Çokgezer, S., Elverdi, T., Salihoğlu, A., Ar, M. C., Öngören, Ş., Başlar, Z., & Eşkazan, A. E. (2022). Treatment Responses, Toxicity, and Survival in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma Aged  $\geq 50$  Years: A Single-Center Experience

Over Two Decades. *Cancer Management and Research, Volume 14*(June), 1911–1921. <https://doi.org/10.2147/cmar.s363235>

15. Rodday, A. M., Hahn, T., Kumar, A. J., Lindenauer, P. K., Friedberg, J. W., Evens, A. M., & Parsons, S. K. (2020). First-line treatment in older patients with Hodgkin lymphoma: a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare population-based study. *British Journal of Haematology, 190*(2), 222–235. <https://doi.org/10.1111/bjh.16525>

## **VI. ANEXOS**

## ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

|  |   |
|--|---|
| <b>Nombre de paciente</b>                |   |
| <b>Historia clínica</b>                  |   |
| <b>DNI</b>                               |   |
| <b>Sexo</b>                              |   |
| <b>Edad</b>                              | años  |
| <b>Supervivencia libre de enfermedad</b> | Meses   |
| <b>Sobrevida global</b>                  | Meses   |
| <b>MARCAR CON ASPA</b>                   |   |
| <b>ECOG</b>                              | <ol style="list-style-type: none"><li>1. 0</li><li>2. 1</li><li>3. 2</li><li>4. 3</li><li>5. 4</li></ol>                  |
| <b>COMORBILIDADES</b>                    | <ol style="list-style-type: none"><li>1. HTA</li><li>2. DM2</li><li>3. VIH</li><li>4. OBESIDAD</li><li>5. OTROS</li></ol> |

|  |   |
|--|---|
| <b>HISTOLOGIA</b>                              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclerosis Nodular</li> <li>2. Celularidad mixta</li> <li>3. Rico en linfocitos</li> <li>4. Depleción linfocitaria</li> </ol> |
| <b>ESTADIO CLINICO AL DEBUT</b>                | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. I</li> <li>2. II</li> <li>3. III</li> <li>4. IV</li> </ol>  |
| <b>SINTOMAS B AL DEBUT</b>                     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>  |
| <b>LOCALIZACION DE ENFERMEDAD AL DEBUT</b>     | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nodal</li> <li>2. Extranodal</li> </ol>   |
| <b>MASA BULKY AL DEBUT (MASA &gt; 7 CM)</b>    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>  |
| <b>TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA</b>            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Quimioterapia</li> <li>2. Radioterapia</li> </ol>   |
| <b>RECIBIO QUIMIOTERAPIA EN PRIMERA LINEA?</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> <li>3. CUAL:</li> </ol>  |

|   |  |
|---|--|
| <b>¿CUANTOS CICLOS DE TRATAMIENTO EN PRIMERA LINEA RECIBIO?</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor o igual a 2</li> <li>2. De 2 a 4 ciclos</li> <li>3. Más de 4 ciclos</li> </ol>   |
| <b>RESPUESTA A LA PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO</b>              | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Respuesta completa</li> <li>5. Respuesta parcial</li> <li>6. Enfermedad estable</li> <li>7. Progresión enfermedad</li> </ol> |
| <b>RECIBIO QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LINEA?</b>                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> <li>3. CUAL:</li> </ol>   |
| <b>¿CUANTOS CICLOS DE TRATAMIENTO EN SEGUNDA LINEA RECIBIO?</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor o igual a 2</li> <li>2. De 2 a 4 ciclos</li> <li>3. Más de 4 ciclos</li> </ol>   |
| <b>RESPUESTA A LA SEGUNDA LINEA DE TRATAMIENTO</b>              | <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Respuesta completa</li> <li>5. Respuesta parcial</li> <li>6. Enfermedad estable</li> <li>7. Progresión enfermedad</li> </ol> |
| <b>¿TUVO TOXICIDAD DURANTE TODO EL TRATAMIENTO?</b>             | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>   |
| <b>QUE TIPO DE TOXICIDAD TUVO</b>                               | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. TOXICIDAD HEMATOLOGICA</li> </ol>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <ol style="list-style-type: none"><li>2. TOXICIDAD GASTROINTESTINAL</li><li>3. TOXICIDAD PULMONAR</li><li>4. TOXICIDAD RENAL</li><li>5. TOXICIDAD DERMICA</li></ol> |
| <b>¿CURSÓ CON TOXICIDAD G III – G IV?</b> | <ol style="list-style-type: none"><li>1. SI</li><li>2. NO</li><li>3. QUE TIPO:</li></ol>  |
| <b>CAUSA DE MUERTE</b>                    | <ol style="list-style-type: none"><li>1. Toxicidad</li><li>2. Secundario a enfermedad</li><li>4. Otros</li></ol>  |

## ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

|   | VARIABLE            | TIPO         | DEFINICIÓN CONCEPTUAL  | ESCALA  | REGISTRO  |
|---|---------------------|--------------|--|---------|---|
| V<br>A<br>R<br>I<br>A<br>B<br>L<br>E<br>S<br>I<br>N<br>D<br>E<br>P<br>E<br>N<br>D<br>I<br>E<br>N<br>T<br>E<br>S | Edad                | Cuantitativa | Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de cáncer de pulmón   | Razón   | Años cumplidos  |
|   | Sexo                | Cualitativa  | Sexo biológico   | Nominal | 1. Masculino<br>2. Femenino   |
|   | GRADO DE AUTONOMIA  | Cualitativa  | Escala según ECOG que valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía, al momento del diagnóstico. <b>VER ANEXO 3</b> | Ordinal | 0. Actividad normal, capacidad conservada de realizar todas las actividades sin restricción<br><br>1. Presencia de síntomas de la enfermedad, capacidad conservada de andar y realizar trabajos ligeros<br><br>2. Capacidad de cuidarse, incapacidad de trabajar, necesidad de permanecer encamado durante ≤50 % del día<br><br>3. Capacidad limitada de cuidarse, necesidad de permanecer encamado durante >50 % del día<br><br>4. Encamamiento permanente y necesidad de ayuda continua |
|   | Síntomas B          | Cualitativo  | Presencia o ausencia al momento del diagnóstico de síntomas sistémicos: fiebre, diaforesis y pérdida de peso   | Nominal | 1. SI<br>2. NO  |
|   | Estadio Clínico     | Cualitativa  | Estadio clínico determinado por Ann Arbor al momento del diagnóstico   | Ordinal | 1. I<br>2. II<br>3. III<br>4. IV  |
|   | Masa bulky al debut | Cualitativa  | Masa tumoral > 7 cm  | Nominal | 1. SI<br>2. NO  |

|  |                                       |              |   |         |  |
|--|---------------------------------------|--------------|---|---------|--|
|  | Histología                            | Cualitativa  | Tipo histológico de acuerdo a la clasificación de la WHO.                                       | Nominal | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclerosis Nodular</li> <li>2. Celularidad mixta</li> <li>3. Rico en linfocitos</li> <li>4. Depleción linfocitaria</li> </ol>  |
|  | Modalidad de tratamiento              | Cualitativa  | Tratamiento recibido al diagnóstico   | Nominal | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. QUIMIOTERAPIA</li> <li>2. RADIOTERAPIA</li> <li>3. AMBOS</li> </ol>  |
|  | N° de ciclos de tratamiento           | Cuantitativo | Número de ciclos de tratamiento recibidos   | ordinal | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menor o igual a 2</li> <li>2. De 2 a 4 ciclos</li> <li>3. Más de 4 ciclos</li> </ol>   |
| V<br>A<br>R<br>I<br>A<br>B<br>L<br>E<br>S<br><br>D<br>E<br>P<br>E<br>N<br>D<br>I<br>E<br>N<br>T<br>E | Tipo de toxicidad                     | Cualitativa  | Desarrollo de un evento adverso relacionado con el tratamiento                                  | Nominal | <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Toxicidad hematológica</li> <li>2. Toxicidad infecciosa</li> <li>3. Toxicidad pulmonar</li> </ol>  |
|  | Grado de Toxicidad<br><br>G III - GIV | Cualitativa  | Toxicidad relacionada a tratamiento considerada grave o con riesgo de mortalidad o discapacidad | Nominal | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. SI</li> <li>2. NO</li> </ol>   |
|  | Toxicidad hematológica serie roja     | cualitativa  | Hallazgos en laboratorio que indican disminución de hemoglobina.                                | Ordinal | <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Anemia G III: Hb &lt; 8.0 g/dL; transfusión indicada</li> <li>2. Anemia G IV: consecuencias potencialmente mortales, se indica una intervención urgente</li> </ol> |
|  | Toxicidad hematológica serie blanca   | cualitativa  | Hallazgos en laboratorio que indican disminución de neutrófilos                                 | Ordinal | <ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Neutropenia G III: &lt; 1000 – 500/mm<sup>3</sup></li> <li>2. Neutropenia G IV: &lt; 500/mm<sup>3</sup></li> </ol>   |

|   |                                    |             |  |         |   |
|---|------------------------------------|-------------|--|---------|---|
| S |                                    |             |  |         |   |
|   | Toxicidad hematológica plaquetaria | cualitativa | Hallazgos en laboratorio que indican disminución de plaquetas                            | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Plaquetopenia GIII: &lt; 50000 – 25000/mm<sup>3</sup></li> <li>2. Plaquetopenia GIV: &lt; 25000/mm<sup>3</sup></li> </ul>   |
|   | Toxicidad infecciosa               | Cualitativa | Trastorno caracterizado por proceso infeccioso que envuelve los pulmones                 | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Neumonía G III: Indicación de tratamiento con antibióticos, antifúngicos o antivirales EV. Intervención invasiva indicada</li> <li>2. Neumonía G IV: consecuencias potencialmente mortales, se indica una intervención urgente</li> </ul> |
|   | Toxicidad pulmonar                 | Cualitativa | Trastorno caracterizado por inflamación focal o difusa que afecta al parenquima pulmonar | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Pneumonitis G III: Síntomas severos, indicación de oxígeno. Actividades de la vida diaria limitadas</li> <li>2. Pneumonitis G IV: consecuencias potencialmente mortales. Intervención urgente (traqueotomía o intubación)</li> </ul>      |
|   | Tipo de respuesta                  | Cualitativa | Tipo de respuesta de acuerdo con RECIST. <b>VER ANEXO 4</b>                              | Ordinal | <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Respuesta Completa</li> <li>2. Respuesta Parcial</li> <li>3. Enfermedad Estable</li> <li>4. Progresión de enfermedad</li> </ul>   |

### **ANEXO 3 ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL DEL ECOG**

| <b>GRADO</b> | <b>DESCRIPCION</b>                                   |
|--------------|--|
| <b>0</b>     | <b>Asintomático. Actividad normal</b>                |
| <b>1</b>     | <b>Sintomático, puede deambular</b>                  |
| <b>2</b>     | <b>Encamado &lt; 50% del día, asistencia mínima</b>  |
| <b>3</b>     | <b>Encamado &gt; 50% del día, asistencia notable</b> |
| <b>4</b>     | <b>Encamado todo el día, gravemente limitado</b>     |
| <b>5</b>     | <b>Fallecido</b>                                     |

#### ANEXO 4 ESCALA RECIST

| <b>TIPO DE RESPUESTA</b>        | <b>DEFINICION</b>   |
|---------------------------------|---|
| <b>RESPUESTA COMPLETA</b>       | - <b>Desaparición de todas las lesiones target y de los nódulos linfáticos patológicos</b>  |
| <b>RESPUESTA PARCIAL</b>        | - <b>Disminución de al menos el 30% de la suma de diámetros de las lesiones diana</b><br>- <b>No aparición de nuevas lesiones</b> |
| <b>ENFERMEDAD ESTABLE</b>       | - <b>No cumpla criterios de respuesta parcial ni progresión</b>   |
| <b>PROGRESION DE ENFERMEDAD</b> | - <b>Aumento del 20% de la suma de diámetros de las lesiones diana</b><br>- <b>Aparición de nuevas lesiones</b>                   |