

# Respuesta terapéutica y supervivencia en pacientes con leucemia de células peludas en un hospital de tercer nivel

Karina Teresita González-Rodríguez, Ángel Gabriel Vargas-Ruiz\* y Xavier López-Karpovitch

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. México, D.F.

## Resumen

**Antecedentes:** en México la casuística publicada en relación con la leucemia de células peludas (LCP) es limitada. **Objetivo:** describir la respuesta terapéutica y supervivencia de pacientes con LCP atendidos en una institución pública de tercer nivel. **Métodos:** se analizó la información de los casos con diagnóstico de LCP registrados de enero de 1989 - diciembre de 2009. **Resultados:** veintitrés pacientes cumplieron los requisitos diagnósticos. La mediana de edad fue de 44 años y la mediana de seguimiento fue de 1,877 días. El tratamiento de primera línea varió a lo largo del tiempo con tasas de respuesta completa (RC) y respuesta parcial (RP) de 77.3 y 18.2%, respectivamente. De las terapias usadas, la cladribina indujo la tasa más alta de respuestas. La supervivencia global a los 1,877 días fue de 82.6%. Al último seguimiento permanecían vivos 65.2% de los pacientes, 13 en RC y 2 en RP; 4 fallecieron (RC = 2, RP = 1, enfermedad activa = 1) y 4 se perdieron durante el seguimiento. **Conclusiones:** este estudio de una sola institución mexicana con el mayor número de pacientes evaluados confirma el curso crónico de la LCP y que los análogos de purina son piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Leucemia de células peludas. Tratamiento. Supervivencia.

## Abstract

**Background:** in Mexico published casuistry concerning hairy cell leukemia (HCL) is limited. **Objective:** to describe the therapeutic response and survival of patients with HCL attended in a third level public institution. **Methods:** patient's data with HCL diagnosis registered between January 1989 - December 2009 were analyzed. **Results:** twenty three patients fulfilled HCL diagnosis criteria. Median age was 44 years (range 23-75 years) and median follow-up of the cohort was 1,877 days (range 1-8,462 days). First line treatment varied along time finding complete response (CR) and partial response (PR) rates of 77.3 and 18.2%, respectively. Of all therapeutic modalities employed cladribine induced the highest response rate. Survival at 1,877 days was 82.6%. At last follow-up 65.2% of patients remain alive, 13 in CR and 2 in PR; 4 died (CR = 2, PR = 1, active disease = 1) and 4 were lost during follow-up. **Conclusion:** this study which included more patients than previous single-institution Mexican series confirm the chronic clinical behavior of HCL and that purine analogs are corner stone in the treatment of patients suffering HCL.

**KEY WORDS:** Hairy cell leukemia. Treatment. Survival.

## Introducción

En 1958, Bouruncle, et al. describieron por primera vez la LCP<sup>1</sup>. De acuerdo con la clasificación de tumores linfoides y hematopoyéticos de la Organización

Mundial de la Salud (OMS), se define como una neoplasia indolente de linfocitos B maduros, pequeños, con núcleo oval y abundante citoplasma con proyecciones, que involucra a la sangre e infiltra difusamente la médula ósea y la pulpa roja esplénica. Constituye aproximadamente el 2% de las leucemias en los adultos

### Correspondencia:

\*Ángel Gabriel Vargas Ruiz

Vasco de Quiroga, 15

Col. Sección XVI, Del. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail: gelocoa@hotmail.com

Fecha de recepción en versión modificada: 03-08-2012

Fecha de aceptación: 07-09-2012

y es más frecuente en hombres (relación 4:1), con una mediana de edad de 52 años<sup>2</sup>.

La célula peluda es, por lo general, positiva para la tinción fosfatasa ácida resistente a tartrato (FART) y tiene un inmunofenotipo caracterizado por expresión de inmunoglobulina de superficie, CD11c, CD20, CD22, CD25 y CD103<sup>3</sup>.

La mayoría de los pacientes requerirá algún tipo de intervención terapéutica<sup>4-7</sup>. La esplenectomía fue el tratamiento estándar hasta 1984, logrando buenas tasas de respuesta pero con falla temprana; de forma similar, el interferón (IFN) reportó altas tasas de respuestas pero pronta recaída. La terapia con análogos de purina ha mostrado las mejores tasas de RC con bajo porcentaje de recaída, y, más recientemente, el rituximab con respuestas alentadoras en los casos con falla a los análogos de purina<sup>8</sup>. Los avances terapéuticos en los últimos 25 años han resultado en curvas de supervivencia similares a cohortes relacionadas por edad<sup>9</sup>.

El objetivo del presente estudio fue describir la respuesta terapéutica y supervivencia de pacientes con LCP atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en un periodo de 20 años.

## Materiales y métodos

### Selección de pacientes

Es un estudio descriptivo y retrospectivo donde se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LCP según criterios morfológicos, biopsia de hueso e inmunofenotipo siguiendo las recomendaciones de la OMS<sup>2</sup>. Se revisaron los expedientes clínicos de enero de 1989 - diciembre de 2009 que contaran con historia clínica completa, examen físico, citometría hemática con frotis de sangre, aspirado de médula ósea, biopsia de hueso con inmunohistoquímica y tinción para identificar fibras de colágena e inmunofenotipo en sangre o médula ósea, así como el tratamiento establecido.

### Criterios de respuesta

La respuesta, de acuerdo con Ravandi, et al.<sup>10</sup>, se definió como: RC a la ausencia morfológica de células peludas en sangre y médula ósea y la normalización de cualquier organomegalia presente al examen físico. Hemoglobina igual o superior a 12 g/dl, cuenta absoluta de neutrófilos de igual o más de  $1.5 \times 10^9/l$  y plaquetas igual o más de  $100 \times 10^9/l$ ; RP a la corrección

de al menos el 50% de las citopenias, con 50% de reducción en organomegalias, presencia de células peludas en médula ósea de 1-5% y menos del 5% de células peludas circulantes; enfermedad progresiva (EP), incremento de al menos 25% del número de células peludas en sangre o médula ósea, disminución en hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, asociado a la necesidad de iniciar tratamiento, y enfermedad estable (EE) cuando la modificación en los parámetros en sangre, médula ósea, organomegalias y citopenias presentes al diagnóstico eran insuficientes para calificar como RC, RP o EP. Cabe señalar que la RC incluye la ausencia del marcador molecular BRAF (V600E) medido por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y este no se practicó en ninguno de los casos clasificados como RC.

### Estadística

Se realizó el análisis con el programa SPSS versión 15, con lo que se calcularon datos de estadística descriptiva y curvas de supervivencia por método de Kaplan-Meier.

## Resultados

Se incluyeron 15 hombres (65.2%) y 8 mujeres (34.8%) con una mediana de edad al diagnóstico de 44 años (oscilación 23-75 años) y una relación hombre/mujer de 1.8:1. En cuanto a la presentación clínica, el diagnóstico se realizó de forma incidental en casi la mitad de los pacientes (47.8%). Al diagnóstico, la esplenomegalia se identificó en el 74% de los casos, un tercio tuvo hepatomegalia y 13% de los pacientes tuvieron crecimientos ganglionares. Las citopenias más frecuentes fueron la anemia y la trombocitopenia presentes en más del 90% de los casos, la neutropenia se encontró casi en el 80% de los pacientes y la pancitopenia en cerca del 70% de los enfermos (Tabla 1).

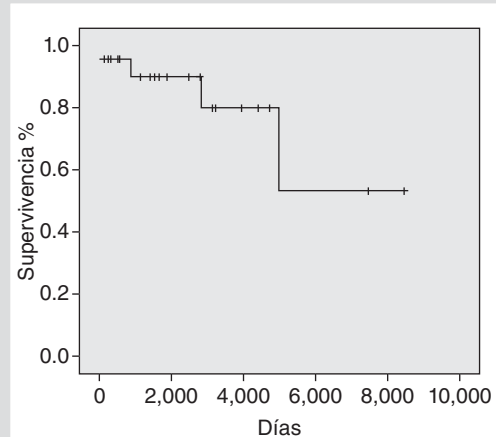
Las células peludas fueron evidentes en sangre solo en nueve casos (39.1%). Se practicó inmunofenotipo por citometría de flujo en 17 pacientes, y la cuantificación de células CD103 se realizó en 10 pacientes (58.8%), y en todos los casos las células expresaron CD103. El aspirado de médula ósea «seco» se reportó en solo dos enfermos (8.7%). Contaron con biopsia de hueso 19/23 pacientes (82.6%), se realizó inmunohistoquímica para FART solo en cuatro casos, siendo positiva en tres, y se practicó tinción para fibras de colágena en 19 muestras, reportando fibrosis reticulínica en siete (36.8%) de las biopsias.

**Tabla 1. Características clínicas y de laboratorio al diagnóstico en pacientes con LCP**

| Característica                            | n (%)     |
|-------------------------------------------|-----------|
| Esplenomegalia                            | 17 (73.9) |
| Hepatomegalia                             | 8 (34.8)  |
| Crecimientos ganglionares                 | 3 (13)    |
| Hemoglobina < 12 g/dl                     | 21 (91.3) |
| Plaquetas < $100 \times 10^9/l$           | 21 (91.3) |
| Neutrófilos totales < $1.5 \times 10^9/l$ | 18 (78.3) |
| Pancitopenia                              | 16 (69.6) |

Veintidós de 23 pacientes recibieron tratamiento y un paciente falleció a consecuencia de neumonía por influenza H1N1 antes de iniciar alguna terapia. El tratamiento de primera línea varió a lo largo de los 20 años. Sin embargo, independientemente de la terapia empleada, se logró RC de 77.3%, RP 18.1% y EP de 4.5%. A continuación se describen los tratamientos que recibieron los pacientes:

- Cladribina 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA): se trataron ocho pacientes y todos alcanzaron RC, dos recayeron en una mediana de 41 meses (oscilación 36-48) y se dio tratamiento de rescate, a uno de ellos IFN y al otro un segundo curso de cladribina, logrando en ambos casos RC.
- Esplenectomía: se trataron siete pacientes, cuatro de los cuales alcanzaron RC y tres RP. Sin embargo, seis de siete (85.7%) recayeron en una mediana de 55 meses (oscilación 1-156). De los seis pacientes en recaída, a tres se les aplicó IFN como tratamiento de rescate y al resto se les administró 2-CDA. De los tres pacientes rescatados con IFN, solo uno alcanzó RC y dos RP. De los tres pacientes rescatados con cladribina todos alcanzaron RC.
- Interferón  $\alpha$ : grupo constituido por cinco pacientes, cuatro alcanzaron RC y uno presentó EP. De los pacientes que lograron RC, tres recayeron en una mediana de 20.6 meses (oscilación 9-36), y como tratamiento de rescate se administró nuevamente IFN en dos casos y cladribina en uno, alcanzando todos RC. Al paciente que progresó con IFN se rescató con cladribina, logrando RP, por lo que se volvió a administrar IFN y alcanzó RC.
- Clorambucilo: en este grupo se encuentran los dos pacientes más antiguos del grupo, uno de

**Figura 1. Supervivencia en los 23 pacientes con LCP.**

ellos alcanzó RC y el otro RP, y ambos presentaron recaída en una mediana de 3 meses (oscilación 2-4). Los dos recibieron IFN como rescate, logrando uno RC y otro RP.

Se identificaron seis pacientes que presentaron una segunda recaída con una mediana de 20.8 meses (oscilación 3-71). Se administró como rescate IFN a cuatro pacientes, uno recibió cladribina y uno pentostatina, todos lograron una tercera RC.

Tres pacientes presentaron una tercera recaída en una mediana de 13 meses (oscilación 9-18). Como tratamiento de rescate se aplicó IFN en dos pacientes y un paciente se sometió a esplenectomía, y los tres casos alcanzaron una cuarta RC.

La mediana de seguimiento de los 23 casos fue de 1,877 días (oscilación 1-8,462), es decir, 5.1 años. La supervivencia global a los 1,877 días fue de 82.6% (Fig. 1). Al último seguimiento permanecían vivos 65.2% de los pacientes, 13 en RC y dos en RP, cuatro fallecieron (RC = 2, RP = 1, enfermedad activa = 1) y cuatro se perdieron durante el seguimiento.

Se identificaron las siguientes causas de muerte: dos pacientes en RC, uno por hemorragia de tubo digestivo y otro por cáncer de páncreas; un paciente en RP por cáncer vesical y un paciente con enfermedad activa (EA) por infección por virus H1N1.

En cuanto a las complicaciones relacionadas con el tratamiento: una paciente durante la infusión de cladribina desarrolló glomerulonefritis rápidamente progresiva que ameritó manejo con esteroide en *bolus* y posteriormente vía oral durante 6 semanas, en ella

también se documentó anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes durante el tratamiento este-roideo, por lo cual fue sometida a esplenectomía. En otro paciente, después de 6 meses de alcanzar RC, se identificó tromboembolia pulmonar idiopática, por lo que ameritó tratamiento anticoagulante.

## Discusión

La LCP siempre ha atraído el interés del hematólogo. Hasta el momento se reconoce que esta entidad es más frecuente en el género masculino; en nuestra serie el 65.2% eran hombres y con una relación hombre/mujer de 1.8:1, menor a lo publicado por Zinzani, et al.<sup>11</sup> de 5.7:1 y similar al reporte de Ruiz Argüelles, et al.<sup>12</sup> de 1.45:1. La mediana de edad de 44 años encontrada en nuestro estudio también es menor a lo informado por otros grupos<sup>11-13</sup>. Los hallazgos al examen físico concuerdan con lo reportado en la literatura<sup>13</sup>. En una revisión de 71 casos refieren 28% de «aspirados secos», cifra superior a lo encontrado por nuestro grupo de solo 8.7%. Estos mismos autores encontraron fibrosis reticulínica en 89.6% de las biopsias<sup>14</sup>, mientras que en nuestra serie la mielofibrosis fue menor (36.8%).

De acuerdo con las líneas de tratamiento utilizadas, en nuestra serie el grupo con más pacientes fue el que recibió 2-CDA (n = 8) como primera opción, pese a no comercializarse en nuestro país y tener un costo elevado. En 1990, Piro, et al.<sup>15</sup> fueron los primeros en publicar una tasa de RC de 92% con el uso de 2-CDA. La experiencia más grande aportada por una sola institución empleando 2-CDA fue la de Saven, et al.<sup>16</sup> y Goodman, et al.<sup>17</sup>, que mejoraron la tasa de RC a 95% y con recaída de 37%. En un estudio mexicano, Ruiz-Delgado, et al.<sup>18</sup> informaron 100% de RC y recaída de 27.2% en 11 pacientes de dos instituciones. Con 2-CDA todos nuestros casos alcanzaron RC con una tasa de recaída de 25%, que fue menor al reporte ampliado<sup>17</sup> y similar al estudio de Ruiz-Delgado, et al.<sup>18</sup>.

En nuestra serie la mediana de duración de la respuesta fue de 41 meses (3.4 años), inferior a lo informado por Goodman de 98 meses (8.1 años). La supervivencia a 5 años en nuestros pacientes fue de 87.5%, que es inferior a 97% a 9 años respecto al reporte ampliado<sup>17</sup> pero similar al 91% a 11 años de acuerdo con el estudio mexicano<sup>18</sup>. En pacientes que recaen después de haber usado 2-CDA de primera línea, Saven, et al.<sup>16</sup> reportaron 62% de RC usando nuevamente 2-CDA como rescate. En nuestra serie solo un paciente se volvió a tratar con 2-CDA y alcanzó RC,

y en cuatro pacientes tratados inicialmente con otra opción terapéutica se utilizó como segunda línea, logrando todos RC. Estos datos confirman la buena respuesta de los análogos de purina, ya sea como primera o segunda línea de tratamiento.

La esplenectomía fue el tratamiento estándar hasta 1984; en nuestra serie, de los siete pacientes tratados con esta modalidad, el 57.1% alcanzó RC y 42.8% RP. En 225 pacientes, Jansen, et al.<sup>19</sup> reportaron una tasa de RC de 41% y RP de 38%, siendo la primera menor a la tasa de nuestra serie y la segunda muy similar. El 85.7% de nuestros pacientes presentó recaída en una mediana de tiempo de 55 meses; en el reporte de Ratain, et al.<sup>20</sup>, en 194 pacientes el 65% tuvo recaída en una mediana de tiempo de 18.8 meses; nuestra tasa de recaída es mayor, con una mediana de respuesta más larga.

El uso del IFN- $\alpha$  como opción terapéutica en LCP fue propuesto en 1984 por Quesada, et al.<sup>6</sup>, quienes reportaron una tasa de RC de 43% y RP de 57%. En nuestra serie, de los cinco pacientes que utilizaron esta terapia el 80% alcanzó RC y el 20% presentó EP. Diversos autores han reportado tasas variables de respuestas; por ejemplo, Rai, et al.<sup>21</sup> reportaron en 55 pacientes una tasa de RC de 24% y RP de 49%, y Ruiz-Delgado, et al.<sup>18</sup>, en 18 pacientes, una tasa de RC de 39%; en nuestra serie se alcanzó un mayor porcentaje de RC comparado a lo informado por otros autores<sup>22,23</sup>. También se ha valorado la duración de la respuesta; Ratain<sup>24</sup> reporta 45% de recaída en una mediana de 25.4 meses, Damasio<sup>25</sup> 31% de recaída en una mediana de 65 meses; de nuestros pacientes respondedores, el 75% recayó en una mediana de 20.6 meses; esto representa una tasa de recaída superior comparada con los datos de los autores antes citados y con una mediana de recaída más corta. Ruiz, et al.<sup>18</sup> reportaron 94% de supervivencia a 18 años, y en nuestros pacientes esta tasa fue de solo del 60% a 5.1 años. Ahora bien, el alcanzar RC parece no tener relevancia primaria en el control de la enfermedad, ya que tres cuartas partes de nuestros pacientes respondedores recayeron y ameritaron una segunda línea de tratamiento. En nuestra serie, un paciente con enfermedad progresiva ameritó dos líneas más de tratamiento (2-CDA e IFN) para poder alcanzar RC.

Los pacientes más antiguos del grupo (n = 2) recibieron clorambucilo; uno de ellos alcanzó RC y el otro RP; ambos presentaron recaída en una mediana de 3 meses. En algunos reportes, como el de Golomb, et al.<sup>26</sup>, cuatro pacientes esplenectomizados recibieron y todos alcanzaron respuesta hematológica. A principios

de la década de 1980, la respuesta a los alquilantes se basaba principalmente en los parámetros de sangre; no existían criterios uniformes de respuesta, por lo que nuestros resultados con clorambucilo no pueden ser comparados. Además, cabe mencionar que en los dos pacientes de nuestra serie el uso del clorambucilo fue de primera línea y en los reportes arriba citados fue como segunda línea de tratamiento.

Este estudio de una sola institución mexicana con el mayor número de pacientes evaluados confirma, al igual que otras series, el curso crónico de la LCP y que los análogos de purina son piedra angular en el tratamiento de esta enfermedad.

## Bibliografía

- Golomb HM. Fifty years of hairy cell leukemia treatments. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 Suppl 2:3-5.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds. Hairy cell leukemia. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC; 2008. p. 188-90.
- Tadmor T, Polliack A. Unusual clinical manifestations, rare sites of involvement, and the association of other disorders with hairy cell leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 Suppl 2:57-61.
- Ellis E, Moormeier JA, Golomb H. The treatment of hairy cell leukemia: a review. *Leukemia & Lymphoma*. 1990;1:11-85.
- Habermann TM, Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 Suppl 2:18-20.
- Quesada JR, Rueben J, Manning JT, Hersh E, Gutterman JU. Alpha interferon for induction of remission in hairy cell leukemia. *N Engl J Med*. 1984;310:15-8.
- Kreitman RJ, Polliack A, Grever M. Treatment of hairy cell leukemia in its second half-century: an International Conference on Hairy Cell Leukemia at the National Institutes of Health, April 26-27, 2010, Bethesda, MD. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52:1-2.
- Else M, Dearden C, Matutes E, et al. Rituximab with pentostatin or cladribine: an effective combination treatment for hairy cell leukemia after disease recurrence. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 Suppl 2:75-8.
- Golomb HM. Fifty years of hairy cell leukemia treatments. *Leukemia & Lymphoma*. 2011;52 Suppl 2:3-5.
- Ravandi F, Jorgensen JL, O'Brien SM, et al. Eradication of minimal residual disease in hairy cell leukemia. *Blood*. 2006;107:4658-62.
- Zinzani P, Pellegrini C, Stefoni V, et al. Hairy cell leukemia. Evaluation of the long-term outcome in 121 patients. *Cancer*. 2010;115:4788-92.
- Ruiz-Argüelles G, Cantú-Rodríguez O, Gómez-Almaguer D, et al. Hairy cell leukemia is infrequent in Mexico and has a geographic distribution. *Am J Hematol*. 1996;52:316-8.
- Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, et al., for the Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). *Leukemia & Lymphoma*. 1994;13:307-16.
- Golomb HM, Catovsky D, Golde DW. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 71 cases. *Ann Intern Med*. 1978;89:677-83.
- Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E. Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *N Engl J Med*. 1990;322:1117-21.
- Saven A, Buriani C, Koziol JA, Piro LD. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. *Blood*. 1998;92:1918-26.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol*. 2003;21:891-6.
- Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC, Alarcón-Urdaneta C, Calderón-García J, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ. Treatment of hairy cell leukemia: long-term results in a developing country. *Hematology*. 2012;17(3):140-3.
- Jansen J, Hermans J. Splenectomy in hairy cell leukemia: a retrospective multicenter analysis. *Cancer*. 1981;47:2066-76.
- Ratain M, Vardiman J, Barker C, Golomb H. Prognostic variables in hairy cell leukemia after splenectomy as initial therapy. *Cancer*. 1988;62:2420-4.
- Rai KR, Davey F, Peterson B, et al. Recombinant alpha-2b-interferon in therapy of previously untreated hairy cell leukemia: long-term follow-up result of study by cancer and leukemia group B. *Leukemia*. 1995;9:1116-20.
- Golomb HM, Fefer A, Golde DW, et al. Sequential evaluation of alpha-2b-interferon treatment in 128 patients with hairy cell leukemia. *Semin Oncol*. 1987;14:13-7.
- Hagberg H, Alm G, Björkholm M, et al. Alpha interferon treatment of patients with hairy cell leukemia. *Scand J Haematol*. 1985;35:66-70.
- Ratain MJ, Golomb HM, Vardiman JW, et al. Relapse after interferon alpha-2b therapy for hairy cell leukemia: analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol*. 1988;6:1714-21.
- Damasio E, Clavio M, Masoudi B, et al. Alpha-interferon as induction and maintenance therapy in hairy cell leukemia: a long-term follow-up analysis. *Eur J Haematol*. 2000;64:47-52.
- Golomb HM, Mintz U. Treatment of hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis) II. Chlorambucil therapy in postsplenectomy patients with progressive disease. *Blood*. 1979;54:305-9.