

Eficacia de la quimioterapia intratecal con triple droga en pacientes con leucemia linfoide aguda

Christian Omar Ramos-Peñaflie, * Humberto Castellanos-Sinco* Adolfo Martínez-Tovar, **
Efreen Montaño-Figueroa, ** Carlos Martínez-Murillo, ** Irma Olarte-Carrillo, ** Juan Collazo-Jaloma, *
Etta Rozen-Fuller*

RESUMEN

La leucemia linfoide aguda es una neoplasia maligna originada en las células linfoideas inmaduras de estirpe B o T. Su expresión clínica es variable e involucra diversas alteraciones citogenéticas y moleculares. El tratamiento se divide en: inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, entre éstas está la profilaxis al sistema nervioso central. Sin ésta, la posibilidad de recaída es de alrededor de 50%. Como medida de profilaxis se han realizado diversas estrategias; las principales son la radioterapia y la quimioterapia con administración intratecal. Con estas estrategias, la tasa de infiltración se ha reducido a menos de 5%. Recientemente, los diversos regímenes de quimioterapia intratecal desplazaron a la radioterapia de cráneo debido a los efectos secundarios tardíos, como el déficit de aprendizaje y las neoplasias secundarias. En el Hospital General de México, desde el 2007, se sustituyó la radioterapia por la administración intensiva de quimioterapia intratecal. En este estudio se analizaron alrededor de 153 pacientes bajo el régimen institucional HGMLAL07/09. La infiltración al sistema nervioso central al diagnóstico se registró sólo en 2% de los casos. Durante la inducción se administró quimioterapia intratecal semanal con triple esquema (citarabina, hidrocortisona, metotrexato) y, posteriormente, cada mes hasta el término del tratamiento. La incidencia de recaída al SNC fue menor de 2% a 34 meses de seguimiento. En conclusión, la profilaxis con triple esquema es un tratamiento eficaz para prevenir las recaídas al SNC en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda.

Palabras clave: leucemia linfoide aguda, sistema nervioso central, recaída.

ABSTRACT

Efficacy of triple intrathecal therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia

The acute lymphoid leukemia is a malignant neoplasm originating from immature T or B lymphoid cells. The clinical spectrum is variable involving various cytogenetic and molecular alterations. The treatment is divided into various stages: induction, consolidation and maintenance; among these is the central nervous system prophylaxis, without this the possibility of relapse is about 50%. Various strategies have been made as a prophylaxis, the main are skull radiotherapy and intrathecal chemotherapy. With these, infiltration rate has been reduced by 5%. Recently, several protocols have displaced intrathecal chemotherapy to cranial radiotherapy due to side effects. In the Hospital General de México since 2007 radiation therapy was replaced for an intensive protocol based on triple drug intrathecal chemotherapy (methotrexate, cytarabine, steroids). This study analyzed 153 patients under the institutional protocol HGMLAL07/09, the central nervous system infiltration was recorded only in a 2% of cases. The incidence of relapse was 2% in a 34 months follow-up period. In conclusion the triple drug prophylaxis is an effective therapy for the prevention of central nervous system relapse in patients with acute lymphoid leukemia.

Key words: Acute lymphoid leukemia, central nervous system, relapse.

* Departamento de Hematología.

** Departamento de Biología Molecular.

Hospital General de México. Ciudad de México.

Correspondencia: Dr. Christian Omar Ramos Peñaflie. Camino a Chapultepec 2C Cofradía de San Miguel. Cuautitlán Izcalli 54175, Estado de México. Correo electrónico: leukemiachop@hotmail.com
Recibido: abril 2011. Aceptado: mayo 2011.

Este artículo debe citarse como: Ramos-Peñaflie CO, Castellanos-Sinco H, Martínez-Tovar A, Montaño-Figueroa E, Martínez-Murillo C, Olarte-Carrillo I, Collazo-Jaloma J, Rozen-Fuller E. Eficacia de la quimioterapia intratecal con triple droga en pacientes con leucemia linfoide aguda. Rev Hematol Mex 2011;12(2):57-61.

La leucemia linfoide aguda es una neoplasia que se caracteriza por una proliferación celular descontrolada dependiente de precursores linfoideas B o T.¹ Su tratamiento se basa en bloques secuenciales de quimioterapia y, en caso de contar con un donador HLA-compatible, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos realizado durante la primera remisión.^{2,3} La tasa de remisiones completas es variable; en general, es superior a 80%, pero con supervivencias incluso inferiores a 47% a cinco años.⁴⁻¹² El principal sitio de infiltración en pacientes con leucemia linfoide aguda es el sistema

nervioso central; éste, junto con las gónadas, se considera dentro de los órganos santuario para células leucémicas. Su frecuencia al diagnóstico es baja lo mismo que la recaída, pero sin una profilaxis adecuada la posibilidad de ésta es de 50%.¹³ Se han utilizado diversas estrategias como medida de profilaxis en el sistema nervioso central: administración de quimioterapia por vía intratecal y la radioterapia al cráneo. Esta última se sustituyó debido a los efectos secundarios, como el déficit de atención^{14,15,16} y el riesgo de neoplasias secundarias.^{17,18} La administración de triple droga intratecal (metotrexato, hidrocortisona, citarabina) ha demostrado ser eficaz para prevenir la infiltración al sistema nervioso central.^{19,20} Su principal inconveniente sigue siendo la variación en los niveles terapéuticos en el líquido cefalorraquídeo. Debido a esto se han desarrollado nuevas estrategias, como la administración de citarabina liposomal, que confiere un tiempo de circulación mayor en el líquido cefalorraquídeo.^{21,22,23}

En el Hospital General de México, desde el año 2007, la administración de radioterapia al cráneo se sustituyó como profilaxis para el sistema nervioso central por un esquema de dosis intensiva semanal durante la inducción a la remisión con base en un esquema de triple droga con dosis posteriores al final de cada bloque de quimioterapia. En este estudio se exponen las características de los pacientes al diagnóstico, la incidencia de infiltración al SNC y la eficacia de la profilaxis a éste.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODO

Desde diciembre del 2007, en el Hospital General de México se instituyó el protocolo institucional HGMLAL07/09 para el tratamiento de la leucemia linfoide aguda; a diferencia de los protocolos de tratamiento previos se sustituyó la radioterapia al cráneo como profilaxis por quimioterapia intratecal. Hasta febrero de 2010 se habían evaluado 153 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide de novo. Todos los pacientes contaban con consentimiento informado de la institución para internamiento y para inicio del tratamiento.

Protocolo de tratamiento

El protocolo institucional HG07/09 incluye, como profilaxis al sistema nervioso central, la administración por vía intratecal de 15mg de metotrexato, 40mg de citarabina intratecal y esteroides (hidrocortisona 100 mg o

dexametasona 8 mg) los días 1,8,15 y 22 durante la terapia de inducción a la remisión. Posteriormente se administró, al final de cada bloque, durante la etapa de consolidación y de mantenimiento con intervalos de dos meses de 12 dosis. La duración del mantenimiento fue, en promedio, de dos años.

Criterios de infiltración al sistema nervioso central

La punción lumbar diagnóstica se realizó el día 1 de tratamiento. La infiltración al sistema nervioso central se definió de acuerdo con los siguientes criterios: coexistencia de al menos cinco leucocitos por microlitro, blastos (CNS 2), más de 5 células por microlitro más blastos (CNS 3) o una punción lumbar traumática (más de 10 eritrocitos por microlitro) con blastos en el centrifugado.

Ánalysis estadístico

La supervivencia global se estimó por el método de Kaplan-Meier, entendida como el tiempo entre la fecha de registro inicial hasta la última fecha registrada (muerte, última fecha de consulta). La supervivencia libre de enfermedad se definió como el intervalo entre la fecha de remisión completa y la última fecha registrada, recaída o muerte.

RESULTADOS

De diciembre de 2007 a febrero de 2010 en el Hospital General de México se registraron alrededor de 167 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide aguda de novo. Se excluyeron 14 pacientes que carecían de la información del resultado de la punción lumbar diagnóstica. Entre las características generales, la mediana de edad fue de 29 años (límites 16 y 60 años). Alrededor de 60% eran menores de 35 años de edad y 40% mayores de 35 años. La cifra promedio de leucocitos fue de $57 \times 10^3/\mu\text{L}$. En 50% de los pacientes la cifra de leucocitos fue menor de $30 \times 10^3/\mu\text{L}$. El transcripto de fusión BCR/ABL sólo se presentó en 12% de los casos. De forma general, 70% de los pacientes se clasificó con riesgo alto y 30% con riesgo habitual.

Infiltración al diagnóstico al sistema nervioso central

La infiltración al diagnóstico al sistema nervioso central sólo se identificó en 1.3% de nuestra población (n=2); ambos pacientes padecían leucemias de estirpe B. La cifra de leucocitos fue de $73 \times 10^3/\mu\text{L}$ y $123 \times 10^3/\mu\text{L}$,

respectivamente. Uno de los pacientes tuvo positividad para el transcripto BCR/ABL.

Recaída al sistema nervioso central

De acuerdo con el sitio de recaída, sólo se registraron dos recaídas aisladas en el sistema nervioso central (1.3%), ambas durante la etapa de mantenimiento. Se integró una segunda remisión completa posterior a la administración de quimioterapia intratecal dos veces por semana, hasta contar con un líquido cefalorraquídeo negativo.

Supervivencia global

La supervivencia general fue de 32% a un tiempo de seguimiento de 34 meses; la supervivencia libre de evento se estimó en 30% a 34 meses. La infiltración al diagnóstico al SNC mostró significancia estadística sobre la supervivencia.

DISCUSIÓN

La leucemia linfoides aguda es la leucemia aguda que con mayor frecuencia se atiende en nuestro país. La supervivencia de los pacientes se ve afectada según diversos factores: infiltración al diagnóstico al sistema nervioso central. Entre los factores reconocidos como riesgo para recaída aislada al SNC están: hiperleucocitosis, inmunofenotipo T o las alteraciones cromosómicas, como la t (4;11).^{24,25} Como lo han mencionado diversos autores, sin una adecuada profilaxis la incidencia de recaída es de alrededor de 50%.²⁶ Ante esta situación, se han establecido diversas modalidades para su prevención, como: incremento en la dosis de la quimioterapia sistémica (metotrexato), tratamiento con esteroides de mejor penetración al SNC (dexametasona), tratamiento intensivo con L-asparaginasa y la administración de quimioterapia intratecal (esteroides, citarabina, metotrexato) en modalidades intensivas^{26,27,28} sustituyendo en gran medida a la utilización de radioterapia en el cráneo, debido a que se asociaba con riesgo de aparición de neoplasias secundarias,²⁹ endocrinopatías como el hipertiroidismo, alteraciones en el crecimiento^{30,31} y en el aprendizaje. Diversas series de pacientes pediátricos han demostrado que la terapia intratecal intensiva con triple droga es eficaz para prevenir la recaída al SNC.

En México, Ruiz-Delgado y colaboradores evaluaron la eficacia de un régimen adaptado del protocolo pediátrico St Jude XI en 80 pacientes adultos con leucemia

linfoblástica aguda. La profilaxis al SNC incluyó la administración de quimioterapia intratecal con triple droga (metotrexato-citarabina-dexametasona) durante los días 22 y 43 de la inducción y, posteriormente, cada ocho semanas. De los 44 pacientes que integraron RC, 25 (57%) recayeron y de éstos sólo seis fueron al sistema nervioso central.³² En nuestra institución, los regímenes de tratamiento previos al 2007 consideraron como medida de profilaxis la administración de radioterapia al cráneo. En esa serie la recaída aislada al SNC fue de 3.6%. Desde el año 2007 se sustituyó ésta por la administración de quimioterapia intratecal intensiva con base en un esquema de triple droga (esteroides, citarabina, metotrexato). Con esta estrategia, la incidencia de recaída aislada al SNC se redujo a 1.3%. Por último, existen nuevas estrategias para prevenir la recaída al SNC, como la administración de citarabina liposomal, que parece prometedora debido a que reduce el número de punciones y, por ende, el riesgo de punciones traumáticas.³³ Entre los principales eventos adversos reportados están: desorientación, cefalea y aracnoiditis.^{34,35}

En conclusión, la administración de quimioterapia intratecal intensiva con triple droga es una estrategia segura y eficaz para la prevención de recaídas al SNC. Esta opción puede aplicarse en la mayor parte de los protocolos de tratamiento.

Nota: este trabajo no contó con apoyo financiero de la industria farmacéutica, se realizó con los recursos de la institución.

REFERENCIAS

1. Faderl S, O'Brien S, Pui CH, Stock W, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: concepts and strategies. *Cancer*. 2010;116 (5):1165-1176.
2. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80(11):1517-1527.
3. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4):1827-1833.
4. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106(12): 3760-3767.

5. Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). *Blood* 2009;114(25):5136-5145.
6. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Fontanillas M, et al. Late intensification chemotherapy has not improved the results of intensive chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. Results of a prospective multicenter randomized trial (PETHEMA ALL-89). Spanish Society of Hematology. *Haematologica* 1998;83(3):222-230.
7. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99(3):863-871.
8. Hunault M, Truchan-Graczyk M, Caillot D, Harousseau JL, et al. Outcome of adult T-lymphoblastic lymphoma after acute lymphoblastic leukemia type-treatment: a GOELAMS trial. *Haematologica* 2007;92(12):1623-1630.
9. Fogliatto L, Bittencourt H, Nunes AS, Salanave PR, et al. Outcome of treatment in adult acute lymphoblastic leukemia in southern Brazil a modified german multicenter acute lymphoblastic leukemia protocol. *Acta Haematol* 2002;107(4):203-207.
10. Arteaga-Ortiz L, Buitrón-Santiago N, Rosas-López A, Rosas-Arzate G, Armengolt-Jiménez A, et al. Acute lymphoblastic leukemia: experience in adult patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007. *Rev Invest Clin* 2008;60(6):459-469.
11. Ramos-Peñaifel CO, Rozen-Fuller E, García-Vidrios V, Rivas-Vera S. Evaluación del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (Protocolo LAL-2000) en el Hospital General de México: 6 años de seguimiento. Abstract no. 027. *Revista de Hematología* 2008;9(2):S-22.
12. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004;101(12):2788-2801.
13. Barredo J, Ritchey AK. Controversies in the management of central nervous system leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2010;27(5):329-332.
14. Rodgers J, Horrocks J, Britton PG, Kernahan J. Attention ability among survivors of leukaemia. *Arch Dis Child* 1999;80(4):318-323.
15. Buizer AL, de Sonneville LM, van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ. Chemotherapy and attentional dysfunction in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: effect of treatment intensity. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(3):281-290.
16. Buizer AL, de Sonneville LM, van den Heuvel-Eibrink MM, Veerman AJ. Behavioral and educational limitations after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or Wilms tumor. *Cancer* 2006;106(9):2067-2075.
17. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, et al. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24(2):383-396.
18. Pagano L, Annino L, Ferrari A, Camera A, et al. Secondary haematological neoplasm after treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: analysis of 1170 adult ALL patients enrolled in the GIMEMA trials. *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Br J Haematol* 1998;100(4):669-676.
19. Matloub Y, Lindermulder S, Gaynon PS, Sather H, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG)1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology group. *Blood* 2006;108:1165-1173.
20. Sancho JM, Morgades M, Arranz R, Fernández-Abellán P, et al. Practice of central nervous system prophylaxis and treatment in acute leukemias in Spain. Prospective registry study. *Med Clin (Barc)* 2008;131(11):401-405.
21. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian HM, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 2010;116(10):2290-2300.
22. Parasole R, Menna G, Marra N, Petruzzello F, et al. Efficacy and safety of intrathecal liposomal cytarabine for the treatment of meningeal relapse in acute lymphoblastic leukemia: experience of two pediatric institutions. *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1553-1559.
23. Bhojwani D, Pui CH. Intrathecal liposomal cytarabine: more friend than foe? *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1427-1430.
24. Pui CH, Campana D, Pei D, Bowman WP, et al. Treating childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360(26):2730-2741.
25. Jabbour E, Thomas D, Cortes J, Kantarjian H, O'Brien S. Central nervous system prophylaxis in adults with acute lymphoblastic leukemia: current and emerging therapies. *Cancer* 2010;116(10):2290-2300.
26. Pui CH, Thiel E. Central nervous system disease in hematologic malignancies: historical perspective and practical applications. *Semin Oncol* 2009;36 (4 Suppl 2):S2-S16.
27. Pui CH, Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al. Early intensification of intrathecal chemotherapy virtually eliminates central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;92(2):411-415.
28. Stark B, Sharon R, Rechavi G, Attias D, et al. Effective preventive central nervous system therapy with extended triple intrathecal therapy and the modified ALL-BFM 86 chemotherapy program in an enlarged non-high risk group of children and adolescents with non-B-cell acute lymphoblastic leukemia: the Israel National Study report. *Cancer* 2000;88(1):205-210.
29. Hijiya N, Hudson MM, Lensing S, Zacher M, et al. Cumulative incidence of secondary neoplasm as a first event after childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2007;297(11):1207-1215.
30. Chow EJ, Friedman DL, Stovall M, Yasui Y, et al. Risk of thyroid dysfunction and subsequent thyroid cancer among survivors of acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(3):432-437.
31. Chow EJ, Friedman DL, Yasui Y, Whitton JA, et al. Decreased adult height in survivors of childhood lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Pediatr* 2007;150(4):370-375.

32. Ruiz-Delgado G, Macías-Gallardo J, Lutz-Presno J, Montes-Montiel M, Ruiz-Argüelles G. Outcome of adults with acute lymphoblastic leukemia treated with a pediatric-inspired therapy: a single institution experience. *Leuk Lymphoma* 2011;52(2):314-316.
33. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT, Rivera GK, et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;96(10):3381-3384.
34. Jabbour E, O'Brien S, Kantarjian H, García-Manero G, et al. Neurological complications associated with intrathecal liposomal cytarabine given prophylactically in combination with high-dose methotrexate and cytarabine to patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood* 2007;109(8):3214-3218.
35. Mc Clune B, Buandi Aslam N, Prsepiorka D. Intrathecal liposomal cytarabine for prevention of meningeal disease in patients with acute lymphocytic leukemia and high grade lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2007;48 (9):1849-1851.