

## Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012

José Ernesto Novoa, Beatriz Beñaran, Ana Luz Rojo, Algenor Cuña, Nilda Iriondo, Hugo Calvo,<sup>†</sup> Marta Rivero, Antonio Cabrera, Carlos Martínez-Colette, Matías Pevet, Álvaro Luongo, Silvía Brignoni, Rubén Caride, Roberto De-Bellis<sup>†</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** los síndromes linfoproliferativos crónicos constituyen las hemopatías malignas más frecuentes del adulto en el mundo Occidental. Sus manifestaciones clínicas más habituales son la leucemia linfoide crónica B (LLC-B) y los linfomas no-Hodgkin (LNHs), casi siempre de estirpe B de bajo grado (LNH-BG).

**Objetivo:** evaluar la supervivencia global y libre de eventos, complicaciones y calidad de vida en pacientes que, al padecer síndromes linfoproliferativos crónicos (LLC-B y LNH de bajo grado de malignidad) recibieron fludarabina monofosfato en presentación oral o inyectable como tratamiento de primera línea en un grupo de instituciones médicas de Uruguay, a lo largo de todo su territorio (capital e interior del país) en el curso de los últimos 15 años (1997-2012).

**Pacientes y método:** estudio retrospectivo en el que se evaluó la supervivencia global a 12 años y la libre de eventos en una cohorte de 351 pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos, leucemia linfoide crónica B y linfomas no-Hodgkin de bajo grado en un grupo de los Servicios Clínicos de la República Oriental del Uruguay que recibió monofosfato de fludarabina oral o intravenosa como tratamiento de primera línea oncológica.

**Resultados:** en el grupo de pacientes con leucemia linfoide crónica B tratados con monofosfato de fludarabina, el límite de respuesta global fue de 78%, con supervivencia global de 36% a 12 años y supervivencia libre de enfermedad de 11% a 12 años. En el grupo de pacientes con LNH-BG la supervivencia global a 12 años fue 48% y la supervivencia libre de enfermedad 44%. Las formulaciones oral e intravenosa no mostraron diferencias significativas en eficacia terapéutica.

**Conclusiones:** la fludarabina monofosfato es un fármaco efectivo y seguro para tratamiento de la LLC-B y los LNH-BG. Las formulaciones oral e intravenosa evidencian igual respuesta en pacientes jóvenes y mayores en esta cohorte de individuos con síndromes linfoproliferativos crónicos. En la actualidad se están estudiando opciones quimioterápicas combinadas con fludarabina.

**Palabras clave:** alteraciones linfoproliferativas, monofosfato de fludarabina,

### ABSTRACT

**Background:** chronic lymphoproliferative disorders are the most common hematological malignancies in adults in the western world. Their most common clinical manifestations are chronic B lymphocytic leukemia (B-CLL) and non-Hodgkin lymphomas (NHLs), usually low grade B-cell lymphomas(NHL-LG).

**Objective:** to assess overall survival ,event-free complications and quality of life in patients, to suffer chronic lymphoproliferative disorders (B-CLL and low-grade NHL of malignancy) receiving fludarabine monophosphate in presentation oral or injection, as first-line treatment in a group of medical institutions in Uruguay, throughout their territory (capital and the country) during the last 15 years (1997-2012).

**Patients and methods:** retrospective study that evaluated overall survival at 12 years and free of events in a cohort of 351 patients with chronic lymphoproliferative disorders, B chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphomas of low grade, in a group of Clinical Services of the Republic of Uruguay, receiving fludarabine monophosphate oral or intravenous as first line cancer therapy.

**Results:** In the group of patients with chronic lymphocytic leukemia B treated with fludarabine monophosphate, the limit of overall response was 78%, with overall survival of 36% at 12 years and disease-free survival of 11% at 12 years. In the group of patients with NHL-LG overall survival at 12 years was 48% and disease free survival 44%. Oral and intravenous formulations showed no significant differences in therapeutic efficacy.

**Conclusions:** fludarabine monophosphate is an effective and safe drug for the treatment of B-CLL and NHL-LG. Oral and intravenous formulations show the same response in younger and older patients in this cohort of individuals with chronic lymphoproliferative disorders. It is currently being studied chemotherapeutic options combined with fludarabine.

**Key words:** Lymphoproliferative disorders, Fludarabine monofosphate, CLL, NHL

**E**n el mundo Occidental, los síndromes linfoproliferativos crónicos constituyen las hemopatías malignas crónicas más frecuentes del adulto. Sus representantes habituales son: la leucemia linfoide crónica de tipo B y los linfomas malignos no Hodgkinianos casi siempre de línea B. Ambas representan más de 90% de las neoplasias hematológicas del adulto joven y la ancianidad. El monofosfato de fludarabina se ha impuesto como fármaco de primera línea en el tratamiento de la leucemia linfoide crónica B, particularmente en individuos jóvenes (menores de 60 años de edad).

La monoterapia con monofosfato de fludarabina ha demostrado mejor respuesta global que otros regímenes con corticoesteroides o agentes alquilantes. En estudios de fase III, para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoide crónica de tipo B sin tratamiento previo, la fludarabina induce mayor cantidad de remisiones y de remisiones completas (7-40%) que otros regímenes de quimioterapia convencionales, como: ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona, ciclofosfamida, vincristina y prednisona o clorambucil. A pesar de su superior eficacia frente a los protocolos mencionados, la supervivencia global no se modifica con el tratamiento con este fármaco cuando se indica como monoterapia.

El monofosfato de fludarabina se ha evaluado en una variedad de regímenes de combinación. La combinación de fludarabina con otros análogos de purinas parece ser menos efectiva que el monofosfato de fludarabina como monofár-

maco (ejemplos: monofosfato de fludarabina+clorambucil, o + prednisona, que incrementan la toxicidad sin mejorar los límites de respuesta, comparados con monofosfato de fludarabina aislada con límites de respuesta de 27-79%).<sup>1</sup> La combinación de quimioterapia más prescrita hasta el momento en LLC-B es el monofosfato de fludarabina con ciclofosfamida.<sup>2,3,4</sup> En estudios preliminares sin asignación al azar agregar ciclofosfamida no parecía tener ventajas en la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, mejoraba la calidad de la respuesta de estos pacientes. Esta combinación, con o sin mitoxantrona, tiene límites de respuesta de 64 a 100%, con remisiones completas incluso de 50%. Pequeñas disminuciones en las dosis de ciclofosfamida mejoran el perfil de seguridad del protocolo sin afectar la eficacia. El agregado de mitoxantrona a monofosfato de fludarabina/ciclo en 37 pacientes con LLC B recaída o resistencia, eleva el porcentaje de remisiones completas, incluidos 10 casos de enfermedad residual mínima negativa, con duración media de la respuesta de 19 meses. Todos los pacientes con enfermedad residual mínima negativa se encontraban vivos al momento del análisis. La duración media de la respuesta no fue alcanzada en el grupo de los pacientes en remisiones completas en comparación con 25 meses en quienes no lograron la remisión completa.

En un estudio prospectivo del grupo alemán, que comparó monofosfato de fludarabina *versus* fludara/ciclo en 375 pacientes, mostró superioridad en los límites de respuesta para la combinación de fármacos (monofosfato de fludarabina/ciclo). La combinación fludara/ciclo logró 16% más remisiones con 94% de respuestas globales, vs monofosfato de fludarabina aislada (83%) p=0.004. El régimen fludara/ciclo logró mayor duración de las respuestas: 48 vs 20 meses y mayor supervivencia libre de eventos 49 vs 33 meses. Sin embargo, la supervivencia media de la enfermedad no mostró diferencias estadísticamente significativas en un seguimiento de 22 meses. Fludara/ciclo provocó menor número de trombocitopenias y neutropenias, y menos anemia que el régimen con fludarabina solamente. Otros estudios han confirmado estos resultados. En el caso de los linfomas malignos no Hodgkin de bajo grado de malignidad se ha ensayado la fludarabina monofosfato como monodroga o asociada con ciclofosfamida o mitoxantrona, con resultados favorables internacionalmente.<sup>5</sup>

CASMER (Federación Médica del Interior), Cooperativa Médica de Rivera (COMERI), Hospital Policial, servicio de Hematología Clínica. Centro Oncológico del Este (San Carlos, Maldonado) Ministerio de Salud Pública-ASSE  
República Oriental del Uruguay

+ Fallecidos.

Correspondencia: Dr. José Ernesto Novoa Gregorio. Servicio de Hematología Clínica.  
Hospital Policial, DNSP. Evangelio Bonilla 6569. Montevideo 11500, Uruguay. Correo electrónico: novoa.je@gmail.com  
Recibido: noviembre 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Novoa JE, Beñaran B, Rojo AL, Cuña A, Iriondo N y col. Monofosfato de fludarabina como primera línea en el tratamiento de los síndromes linfoproliferativos crónicos. Estudio multicéntrico, Uruguay 1997-2012. Rev Hematol Mex 2013;14:21-25.

## OBJETIVOS

Evaluar la supervivencia global y libre de eventos, complicaciones y calidad de vida de pacientes con síndromes linfoproliferativos crónicos (LLC-B y LNH de bajo grado de malignidad) tratados con fludarabina monofosfato oral o inyectable, de un grupo de instituciones médicas de Uruguay, a lo largo de todo su territorio (capital e interior del país), en los últimos 15 años (1997-2012).

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado en 351 pacientes, entre los meses de julio de 1997 y julio de 2012 (15 años consecutivos). Del total, 252 recibieron la formulación intravenosa (ampollas de 50 mg) y 99 la formulación oral (comprimidos de 10 mg) a partir del año 2002 a la fecha. Los diagnósticos fueron: 197 pacientes con leucemia linfoide crónica B, 154 con LNH-BG. Los límites de edad fueron 39 y 85 años, con media de 67 años. En cuanto a distribución por sexo: 195 eran del masculino y 156 del femenino. La relación hombre:mujer fue de 1.25. Los criterios de inclusión para el grupo de síndromes linfoproliferativos crónicos fueron: estadios de Binet B, C y A progresivo (Ap), edad 18 a 85 años, sin tratamiento previo, sin insuficiencia multiorgánica, estatus 0-2 (OMS) y consentimiento informado. Los criterios de inclusión para el grupo LNH-BG fueron: sin tratamiento previo, estadios III o IV de Ann Arbor (nodal o extranodal), masa tumoral medible, edad mayor de 18 años, estatus 0-2 (OMS) y consentimiento informado.

En los individuos del grupo LLC-B el estado general se distribuyó de la siguiente forma: 0:129, 1:57 y 2:11 pacientes. Estadificación: Ap: 15/197, B: 160/197 y C: 22/197. Entre los pacientes con LNH-BG el estado general se distribuyó de la siguiente manera: IIIA:25/154, IIIB:11/154, IVA: 60/154 y IVB: 58/154. Tratamiento: como primera línea terapéutica oncoespecífica los pacientes recibieron seis ciclos (mínimo) de fludarabina monofosfato a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/día, durante cinco días, por vía intravenosa cada 28 días o fludarabina oral 40 mg/m<sup>2</sup>/d durante cinco días, por vía oral cada 28 días, en seis ciclos.

## RESULTADOS

En el grupo de pacientes con LLC-B tratados en primera línea con fludarabina monofosfato, el límite de respuesta global (RRG) encontrado fue de 78% (RRG = remisión completa +remisión parcial). En 80% de esos pacientes se pudo corroborar la remisión inmunofenotípica por citometría de flujo. En cuanto a las complicaciones en este grupo, en el curso de 1,182 ciclos de administración del fármaco se registraron: anemia hemolítica autoinmune 3/197 (1.5%), pancitopenia severa 8/197 (4%), plaquetopenia severa (menor de 5000/mm<sup>3</sup>) 7/197 (3.5%), infección grave con hospitalización para su tratamiento 5/197 (2.5%), síndrome de lisis tumoral 4/197 (2%), retinitis óptica aguda bilateral 1/197 (0.5%, reporte dic/2006), polineuropatía de miembros inferiores sensitivo-motora grado III (1%) y sarcoma de Kaposi 2/197 (1%). En 8/197 pacientes se corroboró transformación de tipo Richter (4%), seis casos de linfoma no Hodgkin difuso a células B y dos de transformación prolinfocítica. No se observó alopecia en ningún paciente de esta cohorte. El porcentaje de mortalidad en este periodo vinculado con efectos del fármaco fue de 4%. Los resultados expresados se señalan en las Figuras 1 y 2.

En el caso de los pacientes con linfoma no Hodgkin de bajo grado de proliferación tratados con fludarabina como fármaco de primera línea los resultados obtenidos fueron:

Límite de respuesta global (RRG): 82% (RP+RC). Enfermedad estable en 2%. Enfermedad progresiva en

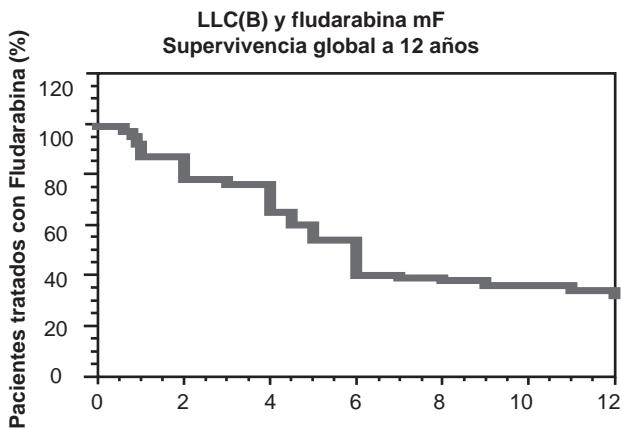
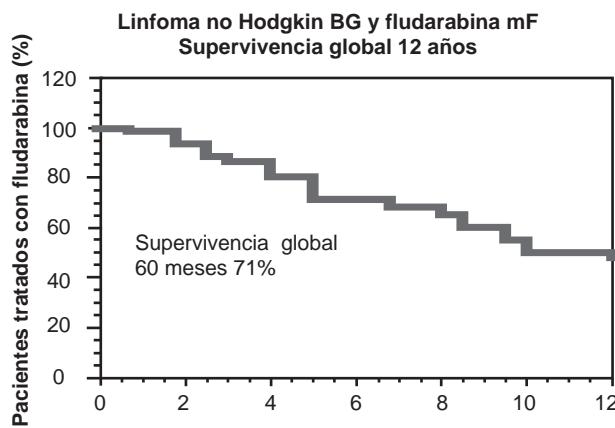


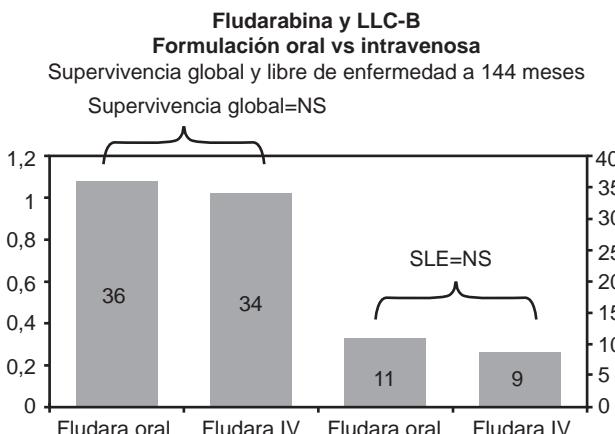
Figura 1. LLC-B tratamiento con fludarabina como primera línea terapéutica (SG).



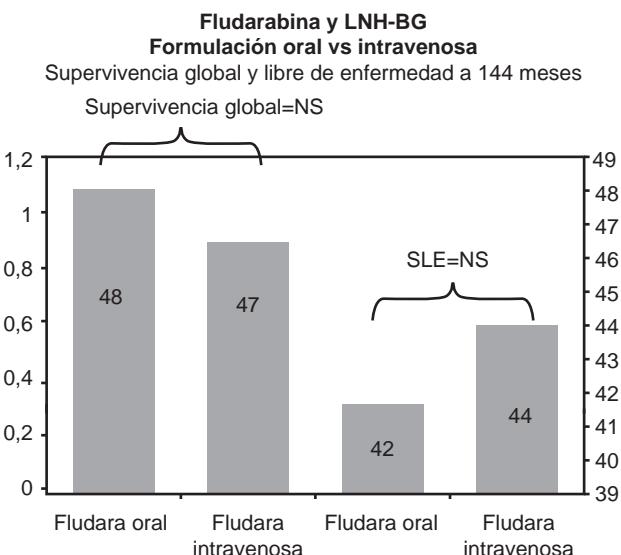
**Figura 2.** LNH-BG tratamiento con monofosfato de fludarabina como primera línea terapéutica (SG/SLE).

16% de los pacientes. El tiempo hasta la progresión fue de 15 meses. La supervivencia global a 144 meses fue de 51%. La LDH sérica se detectó como un factor pronóstico adverso en relación con el tiempo de progresión y supervivencia global. Otros factores adversos detectados en esta cohorte de pacientes con LNH-BG fueron: edad mayor de 65 años ( $p=0.01$ ) y daño hepático ( $p=0.01$ ). Las principales causas de muerte fueron: progresión del LNH 52%, sepsis 5%, enfermedad asociada 18%, segunda neoplasia 10% y otras causas 15%.

Si se comparan las formulaciones oral e intravenosa en relación con la supervivencia global a 12 años, en ambas cohortes, para LLC-B los resultados fueron: 36 vs 34% y para LNH-BG 48 vs 47% ( $p=ns$ ).



**Figura 3.** Comparación de supervivencia global y libre de enfermedad con las formas de presentación oral e inyectable de fludarabina monofosfato en LLC-B.



**Figura 4.** Comparación de supervivencia global y libre de enfermedad con las formas de presentación oral e inyectable de fludarabina monofosfato en LNH-BG.

## CONCLUSIONES

La fludarabina monofosfato es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica y los linfomas no-Hodgkin de bajo grado. En esta cohorte las formulaciones oral e intravenosa evidencian límites de respuesta similares en pacientes jóvenes y mayores, en individuos con síndromes linfoproliferativos crónicos. En la actualidad se están estudiando opciones de quimioterapia combinadas con fludarabina.<sup>6-16</sup>

## REFERENCIAS

- Rai KR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46:219-234.
- Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198-204.
- Cheson BD, Bennett JM, Grever M, et al. National Cancer Institute-Sponsored Working Group. *Blood* 1996;87:4990-4997.
- Moreton P, Kennedy B, Lucas G, et al. Eradication of Minimal Residual Disease on Chronic Lymphocytic Leukemia after Alemtuzumab Therapy is Associated with prolonged survival. *J Clin Oncol* 2007;25:2971-2979.
- Novoa JE, Rojo AL, Beñaran B, et al. Fmf as first line therapy for chronic lymphoid leukemia. *Arch Med Internal XXIX; Supl 1: March 2007 (Abstr 067)*.

6. Shanafelt T. Improving treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2012;17:133-136.
7. Bird JC, Rai K, Peterson BL, et al. The addition of rituximab to fludarabine may prolong progression -free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011. *Blood* 2005;105:49-53.
8. Keating MJ, O'Brien S, Alvitar M, et al. Early result of chemoimmunotherapy regimen of Fludarabine, cyclophosphamide and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4079-4088.
9. Hallek M, Fisher K, Fingerle-Rawson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and Cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomized open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
10. Ferrajoli A, O'Brien S, Wierda W, et al. Treatment of patients with CLL 70 years old and older: a single center experience of 142 patients. *Leuk Lymphoma* 2005;46:S87.
11. Shanafelt TD, Lin T, Geyer SM, et al. Pentostatin, cyclophosphamide and rituximab regimen in older patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer* 2007;109:2291-2298.
12. Gerrie AS, Toze CL, Ramadan KM, et al. Oral fludarabine and rituximab as initial therapy for Chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: population based experience matches clinical trials. *Leuk Lymphoma* 2012;53(1):77-82.
13. Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2011;118:4313-4320.
14. Burguer JA, Ghia P, Rosenwald A, et al. The microenvironment in mature B-Cell malignancies: a target for new treatment strategies. *Blood* 2009;114(16):3367-3375.
15. Shanafelt TD, Tun HW, Hanson CA, et al. Lenalidomide consolidation appears to prolong time to retreatment after first line chemoimmunotherapy for patients with previously untreated CLL. *Blood* 2011;118. Abstract 3899.
16. Shanafelt TD, Lanasa MC, Zent CS, et al. Ofatumumab based chemoimmunotherapy (CIT) for patients with previously untreated CLL. *Blood* 2011;118. Abstract 3898

**Nota:** los autores declaran no haber recibido ningún tipo de aporte financiero para la realización de este trabajo.