

Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 0195

Luis Arteaga-Ortiz,* Natalie Buitrón-Santiago,* Adriana Rosas-López,** Guadalupe Rosas-Arzate,** Alicia Armengolt-Jiménez,** Álvaro Aguayo,* Xavier López-Karpovitch,* Erick Crespo-Solís*

* Clínica de Leucemia Aguda, ** Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Acute lymphoblastic leukemia: experience in adults patients treated with hyperCVAD and 0195 Protocol, at the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Cohort 2003-2007

ABSTRACT

Introduction. Despite therapeutic advances, acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults remains a disease with poor long term outcome and survival rates. Developing countries lack of information about this disease. On the other hand, infections are frequent complications related to mortality and some research studies do not show accurate rates of septic shock or other related factors. **Objective.** To describe characteristics of adults with acute lymphoblastic leukemia, response to treatment, complications and to evaluate further survival related factors and to compare our experience with other reports of literature. **Material and methods.** Between September 2003 to November 2007, the entire cohort of patients with diagnosis of ALL was included. The treatment regimens used were MDACC HyperCVAD (HCVAD) and 0195 (institutional regimen). **Results.** Of 40 patients included with the diagnosis of ALL, 92% was B phenotype and 8%, T phenotype, with a median age of 27 years. The median follow up was 28.5 months. Initially, 14% showed central nervous system infiltration; of 51% with available cytogenetics, 16.7% was Philadelphia chromosome positive. There were 36 patients who received treatment: 13 received HCVAD and 23 the 0195 protocol; 78% achieved global complete remission, 85% for the patients with HCVAD and 74% with 0195. The induction death rate was 2.8%. The median disease-free survival was 11.6 months (IC 95%, 2.5-20.8 months) and overall survival was 15 months (IC 95%, 10.6-19.4 months). In 95% of patients, no prophylactic antibiotic therapy was used and treatment related death was 8.4% (2.8% during induction and 5.6% during the rest of treatment). Factors associated with worse survival rate were hyperleukocytosis, T phenotype

RESUMEN

Introducción. A pesar de los avances en el tratamiento, la leucemia linfocítica aguda (LLA) en el adulto es una enfermedad con pobres tasas de supervivencia a largo plazo. Es escasa la información en países en desarrollo respecto de esta enfermedad. Por otro lado, las infecciones son complicaciones frecuentes relacionadas con mortalidad y en algunos estudios no se reporta con precisión la incidencia de choque séptico en esta población, así como otros parámetros relacionados con morbilidad. **Objetivo.** Describir las características de la población de adultos con LLA, la respuesta a tratamiento, las complicaciones y evaluar posibles factores relacionados con supervivencia. Comparar los resultados de los esquemas de quimioterapia utilizados con otros informes de la literatura. **Material y métodos.** Estudio de cohorte. Se evaluaron todos los pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo de septiembre de 2003 a noviembre de 2007. Los esquemas de tratamiento utilizados fueron el protocolo institucional 0195 y el esquema Hiper-CVAD (HCVAD). **Resultados.** Se registraron 40 pacientes con diagnóstico de LLA, 92% era de fenotipo B, y 8% de fenotipo T. La mediana de edad fue de 27 años. Con mediana de seguimiento de 28.5 meses. El 14% presentaba infiltración del sistema nervioso central (SNC); 51% tuvo citogenética evaluable, de los cuales 16.7% presentó el cromosoma Filadelfia. Recibieron tratamiento 36 pacientes, 13 el esquema HCVAD y 23 el 0195; la tasa global de remisión completa (RC) fue de 78%; 85% para el esquema HCVAD y 74% para 0195. En toda la cohorte, la mortalidad en inducción fue de 2.8%; la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 11.6 meses (IC 95%, 2.5-20.8 meses) y de supervivencia global (SG) de 15 meses (IC 95%, 10.6-19.4 meses). En esta serie, 95% de los casos no recibió profilaxis con antibióticos durante el nadir de quimioterapia y la mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 8.4% (2.8% en inducción y 5.6% durante las demás etapas del tratamiento). Las variables asociadas con pobre pronóstico para SG fueron hiperleucocitosis, fenotipo T y falta de RC temprana. La toxicidad no he-

and lack of early complete remission. During induction, grade 3 to 4 non hematopoietic toxicity was 17%. Incidence of neutropenic febrile episodes was 61% and septic shock was 11%. **Conclusions.** With HCVAD, we observed worse complete remission, disease-free survival and overall survival rates compared with the original MDACC reports. Chemotherapy related death rates are similar to other early reports, despite prophylactic antibiotic was not used during myelosuppression.

Key words. Acute lymphoblastic leukemia. Severe neutropenia. HyperCVAD.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) en adultos es una neoplasia maligna con pobre pronóstico, las tasas de remisión completa (RC) van de 72 a 92% entre las diferentes series. Los mejores resultados se han reportado por el grupo del MD Anderson Cancer Center (MDACC) y por el grupo Inglés (MRC UKA-LLXII/ECOG E2993), con tasas de remisión completa de 92 y 90%, respectivamente.^{1,2} No obstante, esto no se ha reflejado en la supervivencia global, la cual es aproximadamente de 35% a cinco años. Para nuestro conocimiento, es escasa la información respecto de esta enfermedad en países en desarrollo; recientemente Bajel A. *et al.* reportaron una tasa de RC de 82%, con una supervivencia global (SG) a cinco años de 36% en la India.³ En México, la mediana de SG reportada por algunos autores para el grupo de pacientes adultos con LLA es alrededor de un año, con algunas variaciones dependiendo del inmunofenotipo y las técnicas de evaluación.^{4,5}

Por otro lado, las complicaciones relacionadas con el tratamiento son frecuentes, de éstas, las infecciones son las de incidencia más alta; un estudio francés reportó una incidencia de 19% de infecciones grado 3 y 4,⁶ mientras que el grupo del MDACC reportó una mortalidad asociada con infección de 5%. La incidencia de neutropenia grave febril (NGF) asociada con choque séptico se ha descrito muy poco entre los diferentes estudios y hasta el momento es controversial el tipo de profilaxis con antibióticos durante el nadir de quimioterapia (QT). Hasta donde sabemos, no se han publicado resultados de pacientes tratados con HCVAD o del Grupo GMALL (*German Multicenter Acute Lymphoblastic Leukemia*) sin profilaxis durante la mielosupresión post-QT.

El objetivo primario del presente estudio fue describir las características de la población de adultos con LLA, la respuesta a tratamiento, toxicidad, evaluar posibles factores relacionados con supervivencia en un hospital de 3er nivel de la ciudad de México y

matológica grado 3 y 4 asociada con inducción fue de 17%, y la incidencia de neutropenia grave y fiebre durante inducción fue de 61% y de 11% para choque séptico. **Conclusiones.** Respecto de HCVAD, observamos menor tasa de RC y menores periodos de SLE y SG en comparación con la serie original. A pesar de la ausencia de profilaxis con antibióticos durante las etapas de mielosupresión, las tasas de mortalidad relacionadas con quimioterapia son similares a las reportadas por otros autores.

Palabras clave. Leucemia linfocítica aguda. Neutropenia grave. HiperCVAD.

comparar los resultados con otros informes de la literatura. Un objetivo secundario fue evaluar la incidencia de choque séptico durante la mielosupresión posquimioterapia en una población de pacientes adultos con LLA sin profilaxis con antibióticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Grupo de estudio

- **Estudio de cohorte.** Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo de septiembre de 2003 a noviembre de 2007. Para el presente análisis se excluyeron a los pacientes con LLA de fenotipo B maduro, por ser considerado este subtipo de leucemia como una entidad con pronóstico y tratamiento diferente. El diagnóstico de LLA se realizó de acuerdo a los criterios de la OMS.⁷ Los frotis de sangre y de médula ósea se evaluaron con tinción de Wright. La inmunotipificación celular se realizó en muestra fresca de médula ósea, o bien, en sangre cuando la cuenta de blastos fue de 20% o más. El equipo empleado fue CyAn ADP (*Dako, Fort Collins, USA*) utilizando el siguiente panel de anticuerpos monoclonales CD45, CD34, CD10, CD19, CD20, CD22, CD10, CD79a, CD2, CD3, CD5, CD7, CD13, CD33, CD15, CD14, CD64, CD117 y MPO. A todos los pacientes se les realizaron estudios de citogenética convencional con bandas G (CG) y a algunos mediante FISH (*Fluorescence in situ hybridization*) con sonda para *BCR/ABL*. La hiperleucocitosis fue definida como una cifra de leucocitos $\geq 30 \times 10^9/L$ en casos de LLA de fenotipo B (LLA-B) y $\geq 100 \times 10^9$ en casos con LLA y fenotipo T (LLA-T).⁸

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento utilizados fueron el protocolo institucional 0195, el cual es similar a

Cuadro 1. Dosis y esquema de administración de fármacos del protocolo 0195.

Fármaco	Vía	Dosis	Días
ETAPA 1			
Fase A			
PDN	Oral	60 mg/m ²	1 al 29
VCR	IV	1.4 mg/m ²	1,8,15,22,29
DXR	IV	25 mg/m ²	1,2,3,22
MTX	IT	12.5 mg	1,8,29
Fase B			
CFM	IV	750 mg/m ²	1, 45
Ara-C	SC	70 mg/m ² /12 h	2-5,16-19,31-35, 46-49
6-MP	Oral	100 mg/m ²	2-5,16-19,31-35,46-49
MTX	IT	12.5 mg	1,16,31,45
1ª Cons.			
MTX	IVC	2000 mg/m ²	1
A. Folínico	IV	50 mg/m ² / 6 dosis	2,3
	Oral	20 mg/m ² / 6 dosis	3,4
MTTO			
6-MP	Oral	75 mg/m ² /día	1 al 90
MTX	Oral	20 mg/m ² /semanal	1 al 90
ETAPA 2 (ITSF)			
Fase A corta			
PDN	Oral	60 mg/m ²	1 al 21
VCR	IV	1.4 mg/m ²	1,8,15
DXR	IV	25 mg/m ²	1,15
MTX	IT	12.5 mg	1,15
Fase B corta			
CFM	IV	750 mg/m ²	1, 21
Ara-C	SC	70 mg/m ² /12 h	2-5,16-19,31-35
6-MP	Oral	100 mg/m ²	2-5,16-19,31-35
MTX	IT	12.5 mg	49
2ª Cons			
MTX	IVC	2000 mg/m ²	1
A. Folínico	IV	50 mg/m ² /6 dosis	2,3
	Oral	20 mg/m ² / 6 dosis	3,4
Mantenimiento*			
6-MP	Oral	75 mg/m ² /día	1 al 90
MTX	Oral	20 mg/m ² /semanal	1 al 90
Fase A corta			
PDN	Oral	60 mg/m ²	1 al 21
VCR	IV	1.4 mg/m ²	1,8,15
DXR	IV	25 mg/m ²	1,15
MTX	IT	12.5 mg	1
Mantenimiento			
6-MP	Oral	75 mg/m ² /día	1 al 90
MTX	Oral	20 mg/m ² /semanal	1 al 90
Fase B corta			
CFM	IV	750 mg/m ²	1, 21
Ara-C	SC	70 mg/m ² /12 h	2-5,16-19,31-35
6-MP	Oral	100 mg/m ²	2-5,16-19,31-35
MTX	IT	12.5 mg	1

*Se repite hasta completar dos años de tratamiento. IV: Intravenosa. IT: Intratecal. IVC: Intravenosa en infusión continua. SC: Subcutánea. Cons: Consolidación. ITSF: Intensificación. PDN: Prednisona. VCR: Vincristina. DXR: Doxorubicina. MTX: Metotrexate. CFM: Ciclofosfamida. Ara-C: Arabinosido de citosina. 6-MP: Mercaptopurina.

uno de los reportados por el GMALL (Cuadro 1)⁹ y el esquema HCVAD¹ con las siguientes modificaciones: la profilaxis al SNC se realizó con quimioterapia intratecal (QT IT) solamente diez dosis a todos los pacientes independientemente del riesgo, una dosis al inicio de cada fase A o B (n = 8) y durante las consolidaciones tardías con fase A (n = 2) en los meses 6 y 13 del mantenimiento; los fármacos consistieron en citarabina 80 mg y metotrexate 12.5 mg simultáneamente. En caso de infiltración del sistema nervioso central (SNC) al diagnóstico se aplicó QT IT dos veces por semana hasta negativizar el líquido cefalorraquídeo (LCR) en dos punciones lumbares consecutivas; posteriormente se continuaba con QT IT semanal por un mes hasta completar cuatro y después sólo la QT IT con las modificaciones mencionadas. Si se presentaba recaída aislada del SNC se consideró falla a tratamiento y se cambió de esquema de quimioterapia sistémica. Debido a falta de disponibilidad para cuantificaciones de la concentración sérica de metotrexate posterior a la infusión de este fármaco durante la fase B del esquema, el rescate con ácido fólico se inició 12 horas después de haber concluido la infusión de metotrexate a dosis fijas de 45 mg/m² IV cada 6 horas por seis dosis, seguidos de 20 mg/m² VO por seis dosis. No se realizó de manera rutinaria radioterapia a mediastino en los casos de LLA-T. El mantenimiento fue con esquema POMP: mercaptopurina VO, 150 mg/día (día 1-28); metotrexate VO, 20 mg/m² semanal; VCR IV, 2 mg dosis única (día 1) y PDN VO, 200 mg/día (día 1-5); la única modificación que se realizó por problemas de disponibilidad comercial del fármaco en el país, fue el cambio ocasional de mercaptopurina por azatioprina. El POMP se repitió cada cuatro semanas durante dos años y durante este tiempo se indicaron dos consolidaciones tardías con fase A de HCVAD en el mes 6 y 13 del mantenimiento. La asignación al esquema de tratamiento ya fuera HCVAD o 0195, se definió con base en factores económicos, siendo el protocolo 0195 un esquema financiado por el Departamento de Hematología y Oncología en conjunto con apoyos gubernamentales y de fundaciones altruistas, coordinados por Trabajo Social del INCMNSZ asignado al área de Hematología. Debido a la forma en la que se asignaron los esquemas de tratamiento, consideramos que existe un sesgo de selección y por lo tanto los grupos no son comparables en términos de respuesta a tratamiento. Sin embargo, decidimos presentar nuestros resultados para conocer la respuesta y evolución de los pacientes con ambos esquemas, seguidos por un mismo grupo médico.

- **Clínica de evaluación rápida (CER).** Tratamiento de apoyo y vigilancia. La vigilancia médica durante la mielosupresión post-QT se realizó en forma ambulatoria por un hematólogo y una enfermera, con exploración física y citología hemática tres veces por semana en la CER. Los criterios para hospitalizar a los pacientes fueron neutropenia grave febril o infecciones que ponían en riesgo la vida. Se interconsultó con diversos especialistas cuando el hematólogo a cargo de la Clínica así lo consideró.

Dentro de los cuidados de apoyo, no se indicó profilaxis con antibióticos en forma rutinaria, sólo la recibieron algunos pacientes de alto riesgo con base en datos obtenidos durante ciclos previos; tales como aislamiento de microorganismos en sangre, herpes simple de repetición o herpes zoster, e infecciones graves. El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) lo recibieron en forma rutinaria los pacientes con HCVAD, a dosis de 300 µg/día, iniciando 24 horas después de terminar la QT y se continuaba hasta tener una cifra $\geq 1 \times 10^9/L$ de neutrófilos en dos días consecutivos. El uso de FEC-G en pacientes con el esquema 0195 se determinó mediante criterio médico y disponibilidad del fármaco, básicamente se decidió el empleo de éste en casos con neutropenia grave febril o en presencia de infecciones documentadas durante nadir de quimioterapia o cuando se documentó mielosupresión prolongada que retrasaba la continuación del protocolo.

La transfusión de plaquetas se hizo también de forma ambulatoria cuando la cifra de plaquetas llegaba a $\leq 10 \times 10^9/L$ o entre 10 y $20 \times 10^9/L$ en presencia de fiebre o infección, o bien, con sangrado en presencia de cifra plaquetaria de $< 50 \times 10^9/L$.

Criterios de respuesta

La respuesta fue evaluada entre el día +21 y +28, y la RC se definió como un porcentaje de blastos en médula ósea (MO) $< 5\%$, ausencia de blastos en sangre, ausencia de leucemia extramedular, cuenta de neutrófilos $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ ¹⁰. La RC temprana fue definida como la RC después de la fase A en ambos esquemas (4-5 semanas después de iniciado el tratamiento). Si se detectaba persistencia de la enfermedad se continuó tratamiento con la fase B de cada esquema, si después de esta fase no se lograba RC, entonces se definió como enfermedad refractaria, y se asignó un esquema de rescate. Se

estableció recaída de la enfermedad en aquellos casos en los que una vez lograda la remisión completa se presentó nuevamente evidencia de leucemia en médula ósea ($\geq 5\%$ de blastos), leucemia extramedular en cualquier sitio, o evidencia franca de leucemia en sangre.

Análisis estadístico

Los datos se describieron de la siguiente forma: las variables continuas en medianas e intervalos; las variables categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para SG y SLE, y se compararon las curvas mediante el método de Log-Rank. Los factores relacionados con supervivencia se evaluaron mediante el método de regresión de riesgos proporcionales de Cox. Se estableció correlación entre variables mediante r de Spearman. Cuando fuera necesario comparar medianas entre dos grupos se utilizó la prueba U de Mann-Whitney; y en su caso, se empleó la prueba Exacta de Fisher para comparar diferencia de proporciones entre dos grupos. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el programa SPSS 10.0

RESULTADOS

Durante el periodo de análisis se incluyeron 40 pacientes con LLA, de los cuales tres fueron de fenotipo B maduro (7.5%) por lo que fueron excluidos del

presente estudio. De los 37 restantes, una paciente murió dentro de las primeras 24 horas del ingreso sin haber iniciado tratamiento, por lo que el análisis final se realizó en 36 pacientes; uno de los 36 pacientes (2.7%) decidió continuar su tratamiento en otro hospital después de detectarse recaída de la enfermedad durante el esquema de tratamiento con HCVAD; sin embargo, fue incluido para el análisis debido a que concluyó tres dosis del protocolo. La mediana de seguimiento fue de 28.5 meses (intervalo de 6-49.5 meses) y 2.5% de pérdidas de seguimiento. En el cuadro 2 se describen las características generales de la población al momento del diagnóstico y en el cuadro 3 los datos de laboratorio. De los 37 pacientes iniciales, en 18 (48.6%) se obtuvieron meta-fases evaluables, de los cuales tres (16.6%) tuvieron presencia de cromosoma Filadelfia.

Respuesta a tratamiento

De manera global, de los 36 pacientes a los que se les asignó un esquema de QT, la tasa de RC fue de 77.7% (28/36 pacientes); la mediana de SLE fue de 11.6 meses (IC 95%, 2.5-20.8 meses) y la de SG fue de 15 meses (IC 95%, 10.6-19.4 meses). Para pacientes tratados con HCVAD, la SLE fue de 11.6 meses (IC 95% no calculado por tamaño de muestra) y la SG fue de 18 meses (IC 95%, 11.8-24.3 meses). Para pacientes en el protocolo 0195 la SLE fue de nueve meses (IC 95%, 0-22.7 meses) y la SG de 13.3 meses (IC95%, 5.16-21.1 meses).

Cuadro 2. Características generales del grupo de estudio al diagnóstico.

Características	Total (n = 37*)	HCVAD (n = 13) n(%)	0195 (n = 23)
Edad en años			
Mediana (intervalo)	27 (15-65)	26 (16-60)	27 (15-65)
Género			
Masculino	18 (49)	4 (31)	15 (65)
Femenino	19 (51)	9 (69)	8 (35)
Inmunofenotipo			
Linaje B	34 (92)	11 (83)	22 (96)
Linaje T	3 (8)	2 (15)	1 (4)
MAM	23 (62)	13 (100)	10 (43)
ISNC	5 (14)	2 (16)	3 (13)
Filadelfia positivo	3 (8)	2 (23)	1 (8)
Hiperleucocitosis	9 (24)	2 (15)	7(30)
SLT	3 (8)	1 (7)	2 (9)

*Una paciente no pudo ingresar a ninguno de los dos protocolos por muerte en las primeras 24 horas de haberse diagnosticado. MAM: Marcadores aberrantes mieloides. ISNC: infiltración del sistema nervioso central. SLT: Síndrome de lisis tumoral.

Cuadro 3. Parámetros hematológicos y bioquímicos al diagnóstico y por grupo de tratamiento.

Parámetro mediana (intervalo)	Total (n = 37)	HCVAD (n = 13)	0195 (n = 23)
Hemoglobina (g/dL)	8.4 (6-14)	8.8 (5.4-12.5)	7.9 (4-14)
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	6.1 (0.6-310)	3.4 (0.4-98)	15.2 (0.6-556)
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	45 (5-329)	37 (5-329)	42 (5-290)
Blastos en sangre (%)	6.5 (0-93)	7 (0-93)	9 (0-91)
Blastos MO (%)	68 (23-91)	71 (23-90)	58 (28-91)
DHL (U/L)	355 (114-4575)	249 (132-966)	410 (114-986)
Creatinina (mg/dL)	0.8 (0.36-1.19)	0.66 (0.36-1.5)	0.83 (0.51-1.7)
Bilirrubina (mg/dL)	0.77 (0.42-4.7)	0.62 (0.46-1.6)	0.86 (0.4-4.7)
Ácido úrico (mg/dL)	5.6 (2.4-11.4)	5.2 (3.4-5.6)	6.5 (2.4-11.4)
Albúmina (mg/dL)	3.3 (1.91-5.3)	3.3 (1.9-4.47)	3.3 (2.1-5.3)

MO: Médula ósea. DHL: Deshidrogenasa láctica.

Cuadro 4. Evaluación de la respuesta en la cohorte de pacientes con LLA, y desglose por esquema de tratamiento H-CVAD y 0195.

Respuesta	Total n = 36 n (%)	HCVAD n = 13 n (%)	IC95% (%)	0195 n = 23 n (%)	IC95% (%)
Respuesta completa	28 (77.7)	11 (84.6)	82.6 - 86.5	17 (73.9)	72.3 - 75.5
RC temprana	25 (69.4)	11 (84.6)	82.6 - 86.5	14 (60.8)	57.5 - 64.1
Mortalidad en inducción	1 (2.7)	0 (0)	-	1 (4.3)	-
Enfermedad resistente	8 (22.2)	2 (15.3)	13.3 - 17.2	6 (26.0)	24.3 - 27.6
Recaída*	16 (57.1)	5 (45.4)	41.0 - 49.8	11 (64.7)	62.0 - 67.3
No. días para NT $\geq 1 \times 10^9/L$					
Mediana (intervalo)	24 (6-33)	23 (16-33)	-	26 (6-31)	-
No. días para PLT $\geq 100 \times 10^9/L$					
Mediana (intervalo)	21 (4-36)	21.5 (4-36)	-	21 (5-31)	-

* La recaída se calcula únicamente entre los pacientes que lograron remisión completa (material y métodos). NT: Neutrófilos. PLT: Plaquetas.

Entre los 28 pacientes que lograron RC, el porcentaje de recaída fue de 57.1% (16/28) y de éstos, tres (18.7%) tenían además infiltración del sistema nervioso central. En el cuadro 4 se muestran las tasas de recaída, RC, mortalidad, días para recuperación de neutrófilos y de plaquetas, tanto de manera global como por grupo de tratamiento.

A dos pacientes se les realizó trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, a uno de ellos, tratado con el protocolo 0195, se le realizó el trasplante después de haber presentado recaída de la enfermedad. Este paciente se rescató con HCVAD y una vez lograda la 2a RC se realizó trasplante de donador emparentado, actualmente el paciente está vivo y en RC con enfermedad injerto contra huésped crónica. El otro paciente recayó durante el esquema de HCVAD y se rescató con el esquema FLAG¹¹ sin idarrubicina y tras un periodo breve de remisión completa recayó nuevamente antes de poder reali-

zarse el trasplante; se rescató nuevamente con etopósido 100 mg/m²/día, vía IV, los días 1-3; seguido de L-asparaginasa 10,000 U/día, vía IV, los días 4-13 y estando en 3ª RC se realizó un trasplante con células de cordón umbilical. El paciente falleció debido a fracaso del injerto y por complicaciones infecciosas postrasplante.

Toxicidad y complicaciones infecciosas

La incidencia de toxicidad no hematológica (CT-CAE versión 3.0, grado 3-4) relacionada con QT fue 17.3% (4/23 pacientes) con el protocolo 0195 y de 23.0% (3/13 pacientes) con el protocolo HCVAD. De los 7 pacientes con toxicidad no hematológica 3-4, hubo un caso de falla cardíaca asociada con antraciclénos, dos casos de falla renal, un caso de toxicidad hepática, dos casos de mucositis, dos casos de neu-

Cuadro 5. Factores pronóstico para supervivencia global.

Variable	Univariado	Multivariado (valor de p)	Valor B	Wald	Hazard ratio	IC 95%
Ausencia de RC temprana	0.001	0.001	1.928	12.49	6.87	5.78 - 7.96
Fenotipo T	0.022	0.034	1.857	4.50	6.40	4.65 - 8.15
Hiperleucocitosis	0.045	0.046	1.027	4.00	2.79	1.77 - 3.81
DHL	0.2	NS	-	-	-	-
Cromosoma Filadelfia	0.76	NS	-	-	-	-
HCVAD	0.24	NS	-	-	-	-
0195	0.24	NS	-	-	-	-
Involucro SNC	0.26	NS	-	-	-	-
MAM	0.66	NS	-	-	-	-

MAM: Marcadores aberrantes mieloides. NS: No significativo. DHL: Deshidrogenasa láctica.

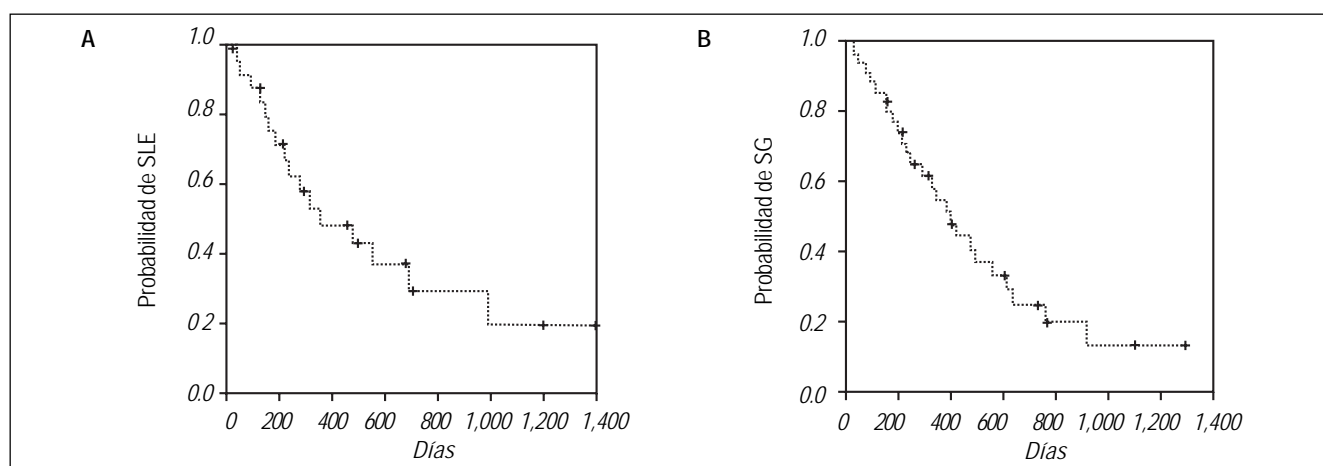


Figura 1. Curvas de supervivencia. **A.** Supervivencia libre de enfermedad. **B.** Supervivencia global.

ropatía periférica por uso de vincristina y un caso de cerebelitis por citarabina en un paciente nefrótico. Algunos pacientes presentaron más de un evento de toxicidad.

La incidencia global de neutropenia grave y fiebre durante inducción fue de 61.1% (22/36 pacientes) y de éstos, 11.1% (4/36 pacientes) presentó choque séptico. Sólo una paciente recibió profilaxis con antibióticos durante la inducción a la remisión y sólo 5% recibió algún tipo de antibiótico durante las otras etapas del tratamiento. La mediana en días para resolución de la fiebre fue de tres días (intervalo, 1-35 días); mediana de la cuenta de neutrófilos más baja durante el episodio de NTG febril fue de $0.33 \times 10^9/L$ (intervalo, $0-.248 \times 10^9/L$); el número de días con neutropenia grave fue de 16 días (intervalo, 4-55 días) y de la estancia hospitalaria de 13.5 días (intervalo, 1-52 días).

Mortalidad

Al momento de este análisis, de los 36 pacientes habían muerto 25 (69.4%), de éstos, nueve fallecieron en aplasia post-QT: uno (2.7%) post-QT de inducción, dos (5.5%) durante consolidación (o etapas diferentes a la inducción) y los seis (16.6%) restantes por complicaciones infecciosas durante el esquema de rescate. Un paciente (2.7%) por toxicidad no hematológica y 15 (41.6%) por progresión de la enfermedad. Cabe señalar que la mortalidad en inducción y consolidación fue por infección y ningún paciente falleció por hemorragia.

Factores pronóstico

Se realizó un análisis univariado para evaluar posibles factores de pronóstico asociados con SLE y

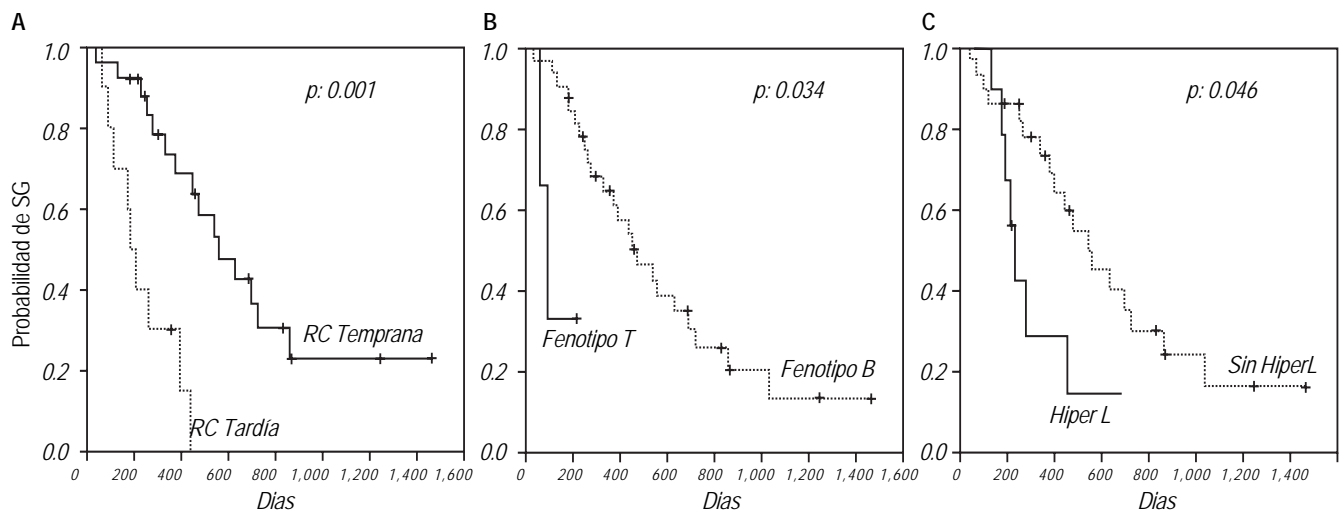


Figura 2. Factores relacionados con SG. **A.** Pacientes con RC temprana vs. RC tardía. **B.** Pacientes con fenotipo vs. Fenotipo T. **C.** Pacientes con y sin hiperleucocitosis.

ninguna variable fue estadísticamente significativa. Las variables asociadas con pobre pronóstico para SG en el análisis univariado y multivariado fueron hiperleucocitosis, fenotipo T y la ausencia de RC temprana (Cuadro 5); las curvas de supervivencia se presentan en las figuras 1 y 2.

DISCUSIÓN

El grupo de pacientes estudiado es una población de adultos jóvenes con edad mediana de 27 años, lo que coincide con la edad reportada en tres series de autores mexicanos y una serie alemana;^{4,5,12} a diferencia de la edad reportada por grupos de EUA en los que la edad se localiza entre 33 y 41 años.^{1,13} Es importante señalar que nosotros no excluimos a pacientes con edad avanzada (≥ 60 años), nuestro criterio para no dar tratamiento se estableció con base en pobre desempeño físico o daño orgánico crónico e irreversible; sin embargo, en esta serie ninguno de los pacientes cumplió con estos criterios.

Respecto de la incidencia del fenotipo T, ésta es de 8% en el presente estudio; lo que coincide con lo reportado en otras series en México, que va de 7 a 7.4%.^{5,14} Por otro lado, en Brasil,¹⁵ EUA,^{1,16} India,³ países europeos,^{6,8} y ciertos autores mexicanos,¹⁷⁻¹⁹ reportan frecuencias que van de 13 a 35%.

De manera global, la tasa de remisión completa fue de 78%, al analizarla por grupo de tratamiento; encontramos que el grupo que recibió HCVAD presentó una tasa de RC de 85%; menor a la reportada por el grupo del MDACC (92%). Una posible explicación es que 11 de 13 pacientes de nuestra serie

(84.6%), tenían una cuenta plaquetaria $< 100 \times 10^9/L$, la cual fue definida como un factor adverso para alcanzar la RC.¹ Otras diferencias con el grupo original del MD Anderson; son que nuestros pacientes representan una población más joven y con mayor incidencia de infiltración del SNC (16% vs. 7%); sin embargo, no consideramos que estos datos expliquen lo observado en relación con las diferencias en las tasas de RC.

Respecto del esquema 0195, nuestra tasa de RC de 74% fue similar a la tasa de 77.8% reportada por el grupo GMALL,⁹ a pesar de que nosotros observamos menor número de casos con fenotipo T (4.3% vs. 15.4%) el cual fue un factor favorable para lograr RC en la serie del GMALL, los autores observaron RC en 92% de los pacientes con fenotipo T. Además, en el 0195 hubo mayor incidencia de pacientes con infiltración del SNC (13%) que lo reportado por el GMALL (4.3%); sin embargo, este último factor no se relacionó con pobres tasas de RC. Es importante señalar que durante las cinco semanas de inducción del protocolo 0195 las dosis de doxorubicina son menores que las del protocolo del GMALL y los pacientes no reciben L-asparaginasa, que es un fármaco activo en blastos de estirpe T. Por otro lado, los pacientes del GMALL⁹ presentaron mayores tasas de toxicidad neurológica (9%) y hepática (13%), que las observadas en esta serie (4.3% toxicidad neurológica y 4.3% toxicidad hepática), lo cual podría ser explicable por diferencias en la quimioterapia entre ambos esquemas. No obstante, observamos tasas de mortalidad en aplasia medular posquimioterapia similares, 8% a lo largo de todo el

tratamiento en nuestra serie y 10.5% durante ocho semanas de inducción en el esquema del GMALL. Es importante señalar que en este esquema del GMALL se aplicó profilaxis con antibióticos durante inducción; nosotros no la indicamos en la gran mayoría de los pacientes. Los pacientes del protocolo 0195 presentaron una frecuencia de choque séptico de 13.6% y aunque la serie del GMALL no menciona el término choque séptico, los autores observaron septicemia grave en tres de 162 pacientes (1.8%) e infección descontrolada en seis de 162 pacientes (3.7%) durante inducción, lo que en conjunto resulta en 5.5%. Además, el GMALL reportó hemorragia relacionada en siete de las 17 muertes (41%) durante inducción, nosotros no observamos hemorragia como causa directa en ningún caso. Es importante recordar que estos estudios fueron conducidos en décadas diferentes, y que ahora existen mejores estrategias de terapia transfusional.

Un aspecto importante es el alto índice de recaídas en SNC (13%) en pacientes tratados con el protocolo 0195, lo cual se encuentra por encima de lo reportado por el GMALL y el grupo hindú que es del 5% y 5.7%, respectivamente,^{3,20} estas diferencias podrían deberse a que el protocolo 0195 tiene menor número de fármacos durante inducción, menor dosis de antraciclenos y de citarabina, este último potencialmente insuficiente para erradicar la leucemia en SNC.

Tomando en cuenta a toda la cohorte, la SLE y SG a dos años fue de 29% y 25%, respectivamente, lo que es menor a lo reportado por los dos grupos mencionados (MDACC y GMALL). Lo anterior puede ser el reflejo de las tasas de RC inferiores en el grupo de HCVAD así como a la falta de radioterapia mediastinal en los casos de LLA-T, o bien, a las altas tasas de recaída en pacientes tratados con el protocolo 0195; ya que en nuestra serie el 50% de los casos había recaído a los nueve meses con este protocolo y en la serie del GMALL esta cifra fue de 20 meses, lo que puede explicarse en el 0195 debido a dosis reducidas de agentes quimioterapéuticos, falta de radioterapia en SNC o a falta de fármacos sistémicos a concentraciones tales que atraviesen la barrera hematoencefálica, ya que en el protocolo 0195 sólo se aplican dos consolidaciones de metotrexate a dosis altas, pero no de citarabina. Es posible que la falta de L-asparaginasa afecte también la SG y SLE en pacientes tratados con el protocolo 0195; así como también los periodos prolongados de mantenimiento (tres meses) con fármacos orales, en etapas en las que quizá se deberían recibir tratamientos más intensivos o de mayor densidad. Otro factor que posiblemente repercuta en las curvas de superviven-

cia es la presencia del cromosoma Filadelfia, para la cual desconocemos la incidencia real debido a fallas en la CG y es posible el subdiagnóstico de este marcador genético de mal pronóstico; sin embargo, desde hace dos años se realiza de manera rutinaria FISH a todos los pacientes con diagnóstico de LLA con la finalidad de detectar el gen de fusión *BCR/ABL*.

En México se han publicado dos series que describen resultados de pacientes con LLA, en la década de los 80^s Avilés A, *et al.*⁴ en un estudio de 40 pacientes adultos tratados con un esquema de vincristina, prednisona, adriamicina, con y sin ciclofosfamida (CFM), más radioterapia del SNC y QTIT; reportó tasas de RC de 62% y 84% (con y sin CFM, respectivamente) y SLE mediana de ocho y 17 meses (con y sin CFM, respectivamente); cabe señalar que no se precisan algunos factores, tales como cromosoma Filadelfia y el inmunofenotipo. En este estudio se encontró la cuenta de leucocitos como factor desfavorable relacionado con supervivencia.⁴ Una década después Sobrevilla P. *et al.* reportó una tasa de RC de 70% con una SG mediana de 11.7 meses. Los autores reportaron que los pacientes con LLA-T presentaron menores curvas de supervivencia global.⁵ En estas series no se describe la incidencia de neutropenia grave febril, choque séptico, mortalidad por infecciones o el uso de profilaxis con antibióticos. Algunas series en México tienen un seguimiento más corto e incluyen niños y adultos.^{14,21} En una comunicación no publicada (Sociedad Mexicana de Oncología 2006, Cabrera W, *et al.*), médicos del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, reportaron una serie de 67 casos de pacientes adultos con LLA tratados con HCVAD y sus resultados son muy similares a los aquí reportados: RC 87.5%, SG 10.36 meses (IC95%, 1.1-36.5 meses), SLE 8.03 meses (IC 95%, 1.1-25.03 meses) y 46% de tasa de recaída. La presencia del cromosoma Filadelfia fue de 9%. En este resumen no se menciona si se administró profilaxis con antibióticos, factores pronóstico o tasas de eventos infecciosos.

En nuestra serie, el análisis de los factores pronóstico coincide con lo reportado por otros autores en relación con la hiperleucocitosis y la RC temprana.^{1,8,20} El inmunofenotipo T en nuestro grupo de estudio fue un marcador de pobre pronóstico, lo cual difiere con lo reportado en algunas series.²⁰ No obstante, cuando analizamos por separado al grupo del 0195 (datos no mostrados), sólo la hiperleucocitosis y la RC temprana se conservaron como factores independientes para SG, no así el fenotipo T; sin embargo, fueron pocos los

casos con este fenotipo incluidos en el protocolo 0195.

También pudimos observar que la alta incidencia de marcadores mieloides no repercutió en el pronóstico de los pacientes, lo que está acorde con reportes previos.^{22,23}

Las dosis intensivas de QT se han relacionado con una alta incidencia de complicaciones durante la mielosupresión, en particular las infecciones. Recientemente reportamos una alta incidencia de resistencia bacteriana a ciprofloxacino entre los gérmenes patógenos aislados de pacientes con leucemia aguda en nuestra institución,²⁴ por lo que se decidió no dar profilaxis en este grupo de pacientes a partir de 2003. En el presente trabajo, 35 pacientes (97.3%) no recibieron profilaxis con antibióticos durante inducción y 34 pacientes (94%) no los recibieron durante las otras etapas de quimioterapia, con lo que se observó una tasa de mortalidad en aplasia medular post-QT de 2.8% en inducción y de 5.6% en las otras etapas de quimioterapia; lo cual es aceptable para estándares actuales. En conjunto con el Departamento de Infectología del INCMNSZ, estamos analizando otros parámetros relacionados con la ausencia de profilaxis, tales como incidencia de infecciones, días de hospitalización, gérmenes aislados, circunstancias en las que ocurrió el choque séptico y posiblemente podamos reconocer factores pronóstico que nos orienten sobre un grupo de pacientes que potencialmente se beneficien con el uso de antibióticos profilácticos, así como poder establecer dosis y combinaciones óptimas de éstos, ya sea para la práctica diaria o como parte de un ensayo clínico, en relación con costo-beneficio.

Al parecer, sólo hay un grupo médico que ha aplicado HCVAD sin profilaxis con antibióticos, los datos pueden revisarse en *Rev Colomb Cancerol* 2007;11:92-100, (no indexada) en donde Combarías, *et al.* reportaron una tasa de RC de 61% y 24% de muertes en aplasia durante inducción, de los cuales aproximadamente la mitad se relacionó con infección. Este estudio es retrospectivo e ignoramos el tipo de seguimiento que dieron a los pacientes durante nadir de QT.

A pesar del número limitado de pacientes, ésta es la primera serie en México con seguimiento a dos años que reporta resultados de pacientes tratados con el esquema HCVAD sin profilaxis con antibióticos durante la mielosupresión post-QT y tasas aceptables de mortalidad. No obstante, pensamos que esta forma terapéutica no debe volverse una recomendación generalizada, en su lugar existen un par de consideraciones: primero, ésta es una opción para

países en desarrollo en los que no hay acceso a esquemas de profilaxis con antibióticos más costosos, siempre y cuando se garantice una vigilancia eficaz (CER) y atención oportuna de complicaciones, en colaboración estrecha con un equipo de Microbiología e Infectología que reporten de manera eficaz las tasas de sensibilidad y resistencia bacteriana a antibióticos. Segundo, independientemente de las tasas crudas de mortalidad durante aplasia medular post-QT, debe evaluarse el costo-beneficio de la profilaxis con antibióticos en términos económicos, de morbilidad y de repercusión sobre la calidad de vida.

Una limitante del presente estudio es su dirección retrospectiva y que se requieren comparaciones prospectivas para evaluar apropiadamente esquemas de tratamiento. Sin embargo, para el reclutamiento de pacientes en número suficiente que permita emitir conclusiones válidas, en ocasiones es necesaria la colaboración multicéntrica, lo que en nuestro país es un aspecto que compromete la factibilidad de los estudios de intervención terapéutica debido a las diferentes condiciones socioeconómicas entre las instituciones de salud, que repercuten en el tratamiento y seguimiento de los pacientes.

En conclusión, consideramos que sería conveniente modificar las dosis del esquema 0195 durante las etapas iniciales y las de consolidación, así como agregar L-asparaginasa al esquema de inducción y mejorar la tasa de recaída del SNC a través de dosis altas de metotrexate y citarabina. También es necesario sumar esfuerzos para ingresar al Programa de Trasplante de Células Hematopoyéticas a los pacientes con mal pronóstico, como aquellos con hiperleucocitosis, con cromosoma Filadelfia y probablemente cambiar a esquemas más agresivos de QT a aquellos que no consiguen una RC temprana.

RECONOCIMIENTOS

El protocolo 0195 fue diseñado por el Dr. Antonio Velázquez González.

REFERENCIAS

1. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Sima J, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (HyperCVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2004; 101: 2788-801.
2. Goldstone A, Richards S, Lazarus H, Tallman MS, Buck G, Rowe JM, 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 chemo-

- therapy in all patients: final results of International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-33.
3. Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha M, Chandy M, et al. Adult ALL: treatment outcome and prognostic factors in an Indian population using a modified German ALL (GMALL) protocol. *Leukemia* 2007; 21: 2230-3.
 4. Avilés A, Ambríz R, Díaz JC, Mascaro J, Sinco A, Pizzuto J. Resultados de dos esquemas de quimioterapia (VPA y C-VPA) en la leucemia aguda linfoblástica del adulto. *Rev Invest Clin* 1983; 35: 285-9.
 5. Sobrevilla P, Acosta A, López X, Salles, MT, Reynoso E, Guarner L J. Respuesta al tratamiento y supervivencia de adultos con leucemia aguda clasificadas mediante inmunofenotipo y citocímica. *Rev Invest Clin* 1994; 46: 399-406.
 6. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Dombret H, Bradstock K, Fiere D, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-86.
 7. Jaffe E, Stein H, Vardiman JW. WHO: Classification of Tumours. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
 8. Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Mandelli F, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863-71.
 9. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Bodenstern H, Plaumann L, Engelhardt R, et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64: 38-47.
 10. Cheson BD, Cassilth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennet JM, Bloomfield CD, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-19.
 11. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Liso V, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005; 84: 792-5.
 12. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, Buchner T, Ganser A, Ruhl H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71: 123-31.
 13. Pui CH, Evans W, Treatment acute lymphoblastic leucemia: *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
 14. Ruiz-Argüelles GJ, Marín A, Ruiz A, Valls M, Perez B, Ruiz DS. Estudio prospectivo de la clasificación inmunológica en la ciudad de Puebla, México. *Rev Invest Clin* 1987; 39: 137-42.
 15. Rego EM, García AB, Viana SR, Falcao RP. Characterization of acute lymphoblastic leucemia subtypes in brazilian patients. *Leucemia Research* 1996; 20: 349-55.
 16. Larson RA. The US trials in adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2004; (83 Suppl. 1): S127-S128.
 17. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz A, Aguilar E. Citometría de flujo en la inmunotipificación de las leucemias agudas (carta). *Rev Invest Clin* 1993; 45: 93.
 18. Piedras J, López X, Cardenas MR. Inmunofenotipos celulares en 97 adultos con leukemia aguda. *Rev Invest Clin* 1997; 49: 457-64.
 19. Piedras J, Barrales O, López X. Clasificación de las leucemias agudas de acuerdo con el consenso de la primera conferencia latinoamericana en la tipificación inmunológica de las leucemias. *Rev Invest Clin* 2000; 52: 524-8.
 20. Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R, Bohme A, Bartram CR, Thiel E, et al. Treatment of adult ALL according to the protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1307-25.
 21. Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A, Ruiz-Argüelles A. Immunologic classification of the acute non-granular leucemias in the City of Puebla, México: its value in the diagnosis and prognosis. *Rev Invest Clin* 1987; 39: 143-7.
 22. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Trigg ME, Reaman GH, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1997; 90: 28-35.
 23. Putti MC, Rondelli R, Cocito MG, Aricó M, Sainati L, Basso G, et al. Expression of myeloid markers lacks prognostic impact in children treated for acute lymphoblastic leukemia: Italian experience in AIEOP-ALL 88-91 studies. *Blood* 1998; 9: 795-801.
 24. Ugarte A, Villasis A, Hernández ME, Crespo E, Ruiz GM, Ponce-De-León, et al. Utilidad de la profilaxis con fluoroquinolonas durante la neutropenia grave inducida por quimioterapia en pacientes con leucemia aguda, en un hospital de referencia de la ciudad de México con alta prevalencia de resistencia a fluoroquinolonas. *Rev Invest Clin* 2006; 58: 547-54.

Reimpresos:

Dr. Erick Crespo-Solís

Vasco de Quiroga No. 15

Col. Sección XVI, Tlalpan,

14080, México, D.F.

Tel.: (55) 5487-0900 Ext.: 2723

Fax: (55) 5485-1760

Correo electrónico: erickerickmx@yahoo.com.mx

Recibido el 27 de junio de 2008.

Aceptado el 27 de octubre de 2008.