



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "CMN SIGLO XXI"

**"IMPACTO DE RITUXIMAB EN ESQUEMAS HYPER CVAD EN PACIENTES
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO CD 20 POSITIVO"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA

DRA. MARÍA CRISTINA CEDEÑO CUELLAR

ASESOR

DR. JUAN FERNANDO PÉREZ ROCHA



MEXICO, DF. FEBRERO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Diana G. Menez Díaz
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Dr. Luis Antonio Meillón García
Profesor Titular del Curso de Especialización en Hematología
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Juan Fernando Pérez Rocha
Médico Adscrito al servicio de Hematología

NO. DE REGISTRO: R-2014-3601-59



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Gestión, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014. Año de Oportunidad"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL CICLO XXI,
D.F. P.R.

LECA 09/05/2014

DR.(A). JUAN FERNANDO PEREZ ROCHA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

IMPACTO DE DE RITUXIMAB EN ESQUEMAS HYPER CVAD EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE NOVO CD 20 POSITIVO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que placientemente es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro Institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2601-59

ATENTAMENTE

DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

HOJA DE DATOS

AUTOR	
Apellido Paterno:	Cedeño
Apellido Materno:	Cuellar
Nombre:	María Cristina
Teléfono:	55 1614 4976
Universidad:	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela:	Facultad de Medicina
Carrera:	Especialidad en Hematología
N° de cuenta:	511710856
ASESOR	
Apellido Paterno:	Pérez
Apellido Materno:	Rocha
Nombre:	Juan Fernando
TESIS	
Título:	“Impacto de Rituximab en esquemas Hyper CVAD en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de novo CD 20 positivo”
N° de páginas:	36
Año:	2015
NÚMERO DE REGISTRO:	R-2014-3601-59

ÍNDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXOS.....	35

RESUMEN

Título: “Impacto de Rituximab en esquemas Hyper CVAD en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de novo CD 20 positivo”

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una neoplasia maligna con alta mortalidad en adultos debido al riesgo de recaída y a la escasa respuesta a tratamientos convencionales a largo plazo. Esto se debe a las características del paciente y a la biología de la enfermedad mediante las cuales se han establecido escalas de riesgo para recaída basándose en parámetros como edad, inmunofenotipo, cariotipo y cifra leucocitaria. Se han identificado otros factores pronósticos como alteraciones moleculares o expresión de antígenos monoclonales como CD 20, los cuales han permitido la implementación de nuevas estrategias terapéuticas, tal es el uso de quimioterapia de alta intensidad como el esquema hyper CVAD, así como el uso de medicamentos con blanco molecular como Rituximab que han reportado resultados que muestran tasas semejantes de remisión y supervivencia global con mejoría en la supervivencia libre de enfermedad.

Objetivo: Determinar el impacto que produce el agregar Rituximab al esquema Hyper CVAD en las tasas de supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE) y valorar si existe diferencia en las tasas de remisión completa (RC) en pacientes con LLA de novo CD20 positivo.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal en el cual se revisaron los expedientes de pacientes con LLA con antígeno CD 20 positivo entre Julio de 2010 y Junio de 2013 con seguimiento hasta Junio de 2014, se tomaron datos demográficos y clínicos como riesgo de recaída, inmunofenotipo, cariotipo, infiltración extramedular, tiempo en alcanzar remisión completa, recaída y muerte.

Resultados: La tasa de RC fue de 92.3% con una SG de 43.6% en todos los pacientes incluidos, 47.8% en el grupo que recibió Rituximab y 37.5% en el grupo con Hyper CVAD standard ($p=0.37$). La SLE de la población total a 12 meses fue de 43.6%, 56.5% en el grupo de Rituximab y 25% en el grupo sin el medicamento ($p=0.063$). Se encontró diferencia significativa en la SLE a 12 meses en pacientes de riesgo alto, aquellos que recibieron Rituximab 60% vs 15.4% en los que no lo recibieron ($p=0.046$).

Conclusiones: Se observa tendencia a mejorar la supervivencia de los pacientes CD 20 positivos adicionando Rituximab al tratamiento, en particular en el grupo de pacientes con riesgo alto, sin embargo, es necesario incluir un mayor número de pacientes para determinar si el Rituximab mejora la supervivencia.

INTRODUCCIÓN

La LLA es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación anormal de progenitores linfoides B o T cuya expansión clonal a nivel de médula ósea y sangre periférica provoca falla en la hematopoyesis normal (1). Sin embargo, estas células pueden llegar a infiltrar sitios extramedulares como meninges, bazo, hígado, gónadas, timo y ganglios linfáticos (2).

Esta enfermedad, más común en la infancia (75% en menores de 6 años); tiene una incidencia de 1.6 por 10,000 habitantes, alcanzado una tasa de 2.6 en la población hispana. En Estados Unidos, de acuerdo a las estadísticas del Instituto Nacional de Cáncer en el 2012, 6050 nuevos casos fueron diagnosticados y se registraron 1440 muertes por esta causa. La edad media de diagnóstico fue de 14 años con un mayor porcentaje de pacientes menores de 20 años (59.8%). No así, la edad promedio de muerte fue de 51 años con un incremento proporcional del porcentaje de mortalidad de acuerdo a mayor edad (3).

México no cuenta con registros epidemiológicos actualizados, sin embargo, de acuerdo al Registro de Neoplasias hemato-oncológicas de 2002, las leucemias tienen una tasa de mortalidad de 2.7 por 10,000 habitantes. Se registraron 55% de defunciones por causas hemato-oncológicas de las cuales 46% corresponden a LLA (4).

Estas cifras guardan relación con los porcentajes de curación en niños, que alcanzan hasta el 90%, sin embargo, en adultos pese al advenimiento de nuevas terapias solo se consigue curación en 40% de los pacientes. Se atribuye esto a la heterogeneidad inmunológica, citogenética y molecular que otorga diversos subtipos con riesgo de recaída establecidos (Anexo 1). Actualmente en adultos el grupo de riesgo estándar corresponde al 25% de los casos y tienen (SLE) de hasta 60%, no así el grupo de riesgo alto que representa el 75% de los enfermos y en los cuales los porcentajes de SLE se reducen hasta un 20% (5).

En base a esto existen abordajes terapéuticos específicos para cada grupo con la intención de mejorar tanto la SG, SLE y reducir las tasas de recaída. Durante mucho tiempo medicamentos como los esteroides, los alcaloides de la vinca y el arabinósido de citosina han constituido la base del tratamiento de la LLA, esto mediante toxicidad directa en las células leucémicas al reducir su capacidad proliferativa. A través de los años se han modificado dosis, combinaciones y vías de administración agregando otros anti tumorales como las antraciclinas. Todo esto de acuerdo a ensayos clínicos que muestran mejoría en la SG y SLE pero además con menor toxicidad y tasas de mortalidad relacionada al tratamiento (6).

El esquema Hyper CVAD es un régimen vigente desde 1981 destinado de forma inicial para el manejo del Linfoma tipo Burkitt y la LLA de células B maduras en niños, se consideraron estas dos entidades por las características clínicas, inmunofenotípicas y citogenéticas que comparten (7). Por lo tanto, basándose en

la tasa de replicación y el tiempo de ciclo celular de estas neoplasias (48-72 horas), se modificó la administración de Ciclofosfamida a una dosis de 300 mg/m² para infusión de 3 horas cada 12 horas con el objetivo de exponer a esta población de células tumorales al metabolito activo de la Ciclofosfamida. Se administra de forma simultánea Mesna para reducir el riesgo de toxicidad principalmente cistitis hemorrágica, y en el día 4 y 11 se incluye Doxorubicina (8).

Adicional a este principio, el esquema incluye la administración de dos medicamentos sinérgicos: Metrotexate y Citarabina, con la intención de prevenir el desarrollo de subclonas resistentes. Para la administración de estos dos anti tumorales en infusiones diarias durante 72 horas también se consideró la tasa de replicación tumoral de las células leucémicas.

Con este esquema las tasas de respuesta reportadas alcanzaron hasta el 80%, aún en pacientes con enfermedad avanzada o tumores no resecables en el caso del Linfoma tipo Burkitt. Sin embargo este tratamiento provoca toxicidad que incluye manifestaciones neurológicas, renales, y principalmente mielosupresión, con alto riesgo de mortalidad por infecciones (8).

Con esta premisa en el año 2000, Kantarjian y colaboradores deciden evaluar la eficacia y toxicidad del esquema de Murphy agregando al manejo factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) a fin de reducir el riesgo de neutropenia prolongada y complicaciones infecciosas. En este protocolo se

comparó las tasas de RC, SG, y SLE con el esquema VAD en un grupo de pacientes con características clínicas y demográficas similares (8).

Los resultados para RC fueron de 91% contra 77% para el esquema VAD. Sin embargo, en pacientes mayores de 60 años los porcentajes se reducían hasta un 79% guardando relación con mortalidad relacionada al tratamiento principalmente por causas infecciosas. Otras causas asociadas tanto a mortalidad como falla al tratamiento fueron hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y hepatomegalia. No se encontraron diferencias significativas para la mortalidad relacionada al tratamiento de los dos esquemas: 6% vs 5% aunque si fue evidente la superioridad de Hyper CVAD por presentar mayor supervivencia a 5 años: 39% vs 21% ($p < 0.01$) y RC a 5 años de 38% vs 32% ($p > 0.7$), con una media de duración de respuesta de 33 meses. Comparando las características de los pacientes tanto de RC y SG a 5 y 3 años los resultados fueron superiores para el esquema Hyper CVAD. Estos hallazgos prometedores se confirmaron con el reporte posterior de seguimiento a 68 meses de este grupo de pacientes. La tasa de remisión se mantuvo $>90\%$, con una supervivencia a 5 años de 35% y duración de la remisión a 5 años en 38% (9).

El estudio de Kantarjian y colaboradores, hizo un análisis importante de los factores de pronóstico adverso en los pacientes con LLA encontrando que además de los datos ya concluidos en el estudio del año 2000, la presencia del cromosoma Filadelfia agregaba mal pronóstico, reduciendo las tasas de remisión a 76% y supervivencia a 5 años hasta 23% incrementando además e riesgo de recaída.

Ya desde ese momento se consideró incluir en el tratamiento de la LLA con cromosoma Filadelfia el uso de inhibidores de cinasa de tirosina para agregar el beneficio de contar con un fármaco dirigido a un blanco molecular, obteniendo mejores resultados con mayores tasas de remisión y supervivencia (10).

Con este antecedente, las estrategias siguientes se enfocaron a mejorar los resultados del esquema para incrementar la duración de la respuesta mediante el uso de trasplante alogénico en pacientes candidatos con donador compatible, pero sobre todo a las terapias combinadas incorporando anticuerpos monoclonales contra antígenos específicos expresados por las células leucémicas, entre ellos CD20 y CD52 (11).

El CD20 es una fosfoproteína transmembrana no glicosilada cuyo peso molecular va de 33-37 kd, perteneciente a una familia de proteínas de membrana de 4 dominios (MS4a), su gen se localiza en el cromosoma 11q13 con cierta proximidad a los genes codificantes para CD5 y BCL1, relacionados con el desarrollo de otras enfermedades hematológicas malignas (12). Esta proteína existe en tres formas dependiendo del estado de activación de la célula B, atraviesa la membrana, anclando los extremos amino y carboxilo terminal dentro del citoplasma (13). Se expresa desde la fase pre B y se mantiene hasta la fase de linfocito maduro; se encuentra incrementada en los centros germinales y ausente en las células plasmáticas.

Varias funciones se han atribuido a este antígeno de células B, desde su papel en la superficie celular como canal de calcio, regular la proliferación y activación de los linfocitos B mediante la expresión de vías de señalización y niveles de proteínas proapoptóticas como SERCA3 y Bax/bak, su activación constitutiva en relación a la vía del factor KB con resultado en la sobre expresión de proteínas anti apoptóticas como Bcl-2. Esto podría explicar la asociación entre la expresión de CD20 y la resistencia de clonas leucémicas a la quimioterapia, constituyendo además un importante blanco terapéutico (14).

Esta relación dio inicio a una serie de estudios en los que se trató de establecer el valor pronóstico de la expresión de CD 20 en las neoplasias hematológicas. Desde la década de los noventa los grupos pediátricos empezaron a estudiar el valor pronóstico obteniendo resultados variables de forma independiente o asociado a otros factores de riesgo como leucocitosis o edad (15). Finalmente se concluyó que la expresión de CD 20 catalogada como la expresión del marcador en >20% de la población leucémica no altera la tasa de remisión, sin embargo, puede incrementar el riesgo de recaída y por lo tanto reduce la SLE sin modificar la SG (16).

El uso de Rituximab en las neoplasias de células B maduras, principalmente Linfomas fue reportado desde hace varios años mejorando de forma importante la SLE. Este efecto se debe entre otros factores como a la alta tasa de expresión del antígeno en estas patologías, incluso hasta del 100%. Sin embargo, considerando que en las leucemias de precursores de células B el porcentaje va de 30-50%, hay

mucha controversia respecto a si tiene o no valor pronóstico en los resultados a corto y largo plazo. Adicional a esto se conoce que existe un incremento de la intensidad en la expresión de CD 20 durante el tratamiento de inducción a la remisión, este fenómeno responde a un efecto inmunológico mediado por esteroides más que a una evolución clonal (17).

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une a la superficie del antígeno CD 20 e induce directamente muerte celular mediante la activación de vías apoptóticas y suprimiendo vías de proliferación. Con respecto a este efecto se sabe que es mediado por activación de proteínas como fosfolipasas, cinasas de tirosina y principalmente la vía de las caspasas 3 y 9. Tiene además un efecto indirecto mediante citólisis mediada por complemento y citotoxicidad antígeno dependiente. Lleva a cabo estos efectos uniéndose al asa extracelular corta en un área específica compuesta por tres residuos de alanina 170 y prolina 172. Otro efecto conocido de este anticuerpo monoclonal es que puede llegar a tener efecto sinérgico con la quimioterapia mediante la regulación a la baja de interleucina 10 que a su vez disminuye la expresión de la proteína antiapoptótica bcl-2; como resultado final las células CD 20+ incrementan su sensibilidad a la apoptosis (18).

Existen publicaciones de varios grupos con su experiencia combinando Rituximab con esquemas de quimioterapia tanto en pacientes jóvenes como en pacientes mayores de 60 años, con esquemas de menor toxicidad semejantes a los usados en población pediátrica, así como esquemas clásicos de alta intensidad

en adultos. Los resultados varían encontrando algunos mejoría en las tasas de SLE así como en la negativización de enfermedad mínima residual de forma temprana, siendo este otro factor pronóstico con gran peso actualmente (19). También se han encontrado discrepancias en los resultados respecto a los grupos de edad y el beneficio de agregar Rituximab a los esquemas de quimioterapia, pues en algunos reportes se observa beneficio únicamente en pacientes mayores de 60 años (14).

Entre esos grupos, en el 2006, MD Anderson publica sus resultados en pacientes con LLA CD 20+, incluyendo al esquema Hyper CVAD el anticuerpo monoclonal Rituximab, usando una dosis de 375 mg/m^2 de superficie corporal en infusión para 2 a 6 horas los días 1 y 11 del ciclo, y en los días 2 y 8 del ciclo alterno de dosis altas de metrotexate. Compararon a este grupo de pacientes con los resultados de su protocolo inicial con Hyper CVAD comprendido entre Septiembre de 1992 y Enero de 2000. La tasa de remisión fue de 86% con una media de seguimiento de 22 meses, 7% de los pacientes tuvo recaída en comparación a 34% en el grupo de pacientes que no recibieron Rituximab, teniendo mayor peso en los pacientes mayores de 60 años (0 vs 30%). La supervivencia a 3 años con Rituximab mas Hyper CVAD fue de 89%, libre de evento 80% y libre de enfermedad 88%, versus 53%, 52% y 60% en aquellos pacientes que solo recibieron Hyper CVAD (20). Posterior a esta publicación varios grupos han querido reproducir los resultados del tratamiento combinado.

En México, en del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Arteaga et al. evaluaron 40 pacientes y compararon la tasa de respuesta de Hyper CVAD con la del esquema 0195 utilizado hasta ese momento en ese centro. Los resultados mostraron mayor tasa de RC para Hyper CVAD (85 vs 74%), SLE de 11.6 meses para Hyper CVAD y 9 meses para el esquema 0195, y para SG 18 vs 13.3 meses (21).

Existen también datos reportados por Solano-Genesta y colaboradores que describen un grupo de pacientes en Nuevo León, Monterrey, los cuales incluyen población pediátrica y adultos. Analizaron la expresión de CD 20 observando un porcentaje de 61%, siendo mayor al descrito en publicaciones anglosajonas; encontraron además que las tasas de remisión completa fueron semejantes, aunque los pacientes CD 20+ presentaron mayor tasa de recaída. Finalmente no se encontró correlación con otros factores pronósticos previamente descritos, y no hubo diferencia significativa en la SG de los pacientes pese a la expresión de CD 20+ (22), sin embargo, no se utilizó un anticuerpo monoclonal para valorar si existen modificaciones en las variables estudiadas.

En nuestro hospital hay resultados de la experiencia con el uso de Hyper CVAD, en una tesis de post grado elaborada por el Dr. Antonio Becerra se estudió un total de 24 pacientes diagnosticados entre Octubre de 2000 a Enero de 2002, el objetivo fue valorar la tasa de RC alcanzando 87.5%, 37% de los pacientes recayeron. Y en el seguimiento posterior la SG fue de 9 meses, sin análisis de la SLE.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo mediante la revisión cuidadosa de los expedientes clínicos del servicio de Hematología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de LLA de Novo, con expresión del marcador CD20 en estudio de inmunofenotipo y candidatos a tratamiento de inducción con el esquema Hyper CVAD diagnosticados entre Julio de 2010 a Junio de 2013, con seguimiento mínimo de 12 meses hasta Junio de 2014. Fueron eliminados del análisis aquellos pacientes sin expediente clínico o con expediente clínico incompleto. Se recabaron datos demográficos (edad y género), datos clínicos (riesgo de recaída, inmunofenotipo, cariotipo, infiltración extramedular, recaída y muerte), esto para el análisis de SG y SLE.

Terapia:

- Los pacientes fueron tratados con 4 ciclos de esquema Hyper CVAD, se administraron las fase A (1, 3, 5 y 7) alternando con la fase B (2, 4, 6 y 8), con un tiempo entre cada fase de 21 – 28 días.
- Fase A:
 - o Ciclofosfamida 300 mg/m² SC intravenosa (IV) por 6 dosis, en infusión de 3 horas cada 12 horas del día 1 al 3 del ciclo, Mesna a 600 mg/m² IV por 3 dosis, en infusión de 24 horas, cada 24 horas del día 1 al 3 del ciclo. Daunorrubicina a 45 mg/m² SC por 1 dosis en infusión de 1 hora el día 4 del ciclo. Vincristina 1.4 mg/m² SC IV 2 dosis, con dosis máxima de 2 mg

los días 1 y 11 del ciclo. Dexametasona 40 mg IV cada 24 horas los días 1 al 4 y 11 al 14 del ciclo.

- Fase B:
 - o Metotrexate 1000 mg/m² SC IV en infusión continua de 24 horas, el día 1 del ciclo seguido de administración de Ácido Fólico 50 mg IV 12 horas posteriores al término del Metotrexate, y se continua con 15 mg IV c/6 horas hasta completar 8 dosis. Citarabina 3000 mg/m² SC IV por 4 dosis, en infusión de 3 horas cada 12 horas los días 2 – 4 del ciclo.
- Rituximab.
 - o Se administrará a dosis de 375 mg/m² de superficie corporal para infusión de 2 a 6 horas durante la fase A en los días 1 y 11, en la fase B los días 2 y 8 del ciclo.
- Profilaxis a Sistema Nervioso Central (SNC)
 - o Se realizó punción lumbar los días 2 y 7 de los ciclos IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IV A y IV B, con aplicación de quimioterapia intratecal con Dexametasona 8 mg, Metotrexate 12 mg y Citarabina 40 mg.
- Ajuste de la dosis:
 - o Vincristina 1 mg en caso de Bilirrubina total (BT) > 2 g / dl.
 - o Doxorubicina o Daunorrubicina al 75 % de la dosis en caso de BT 2 – 3 g/dl, al 50 % con BT 3 – 4 g/dl y al 25 % con BT > 4 g/dl.
 - o Metotrexate al 50% para creatinina mayor a 2 gr/dl, al 25 % para creatinina > 3 g/dl ó al 50 % - 25 % en caso de nefrotoxicidad por Daunorrubicina en pacientes con intestino corto o con compromiso gástrico.
- Cuidados de soporte:

- Se inició apoyo con factor estimulante de colonia de granulocitos (FEC-G) al término de la quimioterapia. Se brindó apoyo transfusional de concentrados eritrocitarios en presencia de síndrome anémico o con determinaciones de Hb < 8 g/dl. La indicación de transfusión de aféresis plaquetaria fue presentar hemorragia o tener plaquetas < a 20,000.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva, los resultados se expresan como medias \pm desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencias simples y proporciones para variables categóricas. Para las escalas de supervivencia se utilizó gráfica de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Entre el 1 de Julio de 2010 y el 30 de Junio de 2013 se diagnosticaron en la UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI un total de 83 casos nuevos de Leucemia Linfoblástica Aguda, de estas se identificaron 42 pacientes con inmunofenotipo expresando el marcador CD 20. Fueron considerados para nuestro estudio sólo 39 casos que cumplieron con los criterios de inclusión y contaban con expediente completo, el resto fueron eliminados por falta de expediente. La media de la edad de los pacientes incluidos fue de 30.77 ± 12.05 años con discreto predominio del género femenino (20 casos, 51.3%). La tasa de remisión completa fue de 92.3% con un total de 36 pacientes y solo 3 (7.7%) alcanzaron remisión parcial posterior al primer ciclo de quimioterapia. Se documentó infiltración extramedular a sistema nervioso central en 15 pacientes durante la evolución (38.5%). Ninguno al diagnóstico.

De los 39 pacientes incluidos, sólo 15 contaban con estudio de citogenética, comprendían el 38.5% y de estos 9 (23.1%) se reportó como cariotipo normal, en segundo lugar se encontró la translocación (9:22) en 3 pacientes (7.7%), trisomía del cromosoma 8 en 2 pacientes (5.1%) y cariotipo hipodiploide en 1 paciente (2.6%). En los hallazgos de inmunofenotipo el 100% de los pacientes fueron de fenotipo B y se clasificaron como LLA Común 27 pacientes (69.2%) y Pre B 12 pacientes (30.8%). En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes CD 20 positivos.

VARIABLE		NÚMERO	PORCENTAJE
Género	Masculino	19	48,7%
	Femenino	20	51,3%
Riesgo	Alto	33	84,6%
	Estándar	6	15,4%
Infiltración SNC	Si	15	38,5%
	No	24	61,5%
Cariotipo	Normal	9	23,1%
	Hipodiploidia	1	2,6%
	Filadelfia	3	7,7%
	Trisomía 8	2	5,1%
	No tiene	24	61,5%
Inmunofenotipo	Común	27	69,2%
	Pre B	12	30,8%
Respuesta	Completa	36	92,3%
	Parcial	3	7,7%
Rituximab	Si	23	59,0%
	No	16	41,0%
Reacción	Si	1	2,6%
	No	26	66,7%
	No lo recibió	12	30,8%
Recaída	Si	22	56,4%
	No	17	43,6%
Trasplante	Si	7	17,9%
	No	32	82,1%
Muerte	Si	22	56,4%
	No	17	43,6%

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con Leucemia Linfoblástica y CD 20 positivo.

Un total de 23 de 39 pacientes (59%) recibieron tratamiento con el anticuerpo monoclonal Rituximab y 16 (41%) completaron el esquema Hyper CVAD sin incluir el anticuerpo monoclonal. De estos pacientes sólo 1 (2.6%) presentó reacción grave a la administración del medicamento. En el seguimiento a 12 meses se documentó recaída en 22 pacientes (56.4%); de éstos, 10 pacientes (25.6%) recibieron Rituximab. Solo 7 pacientes (17.9%) recibieron trasplante como tratamiento de consolidación, 22 pacientes (56.4%) fallecieron por diversas causas y 17 pacientes (43.6%) permanecen vivos.

Grupos	RC	SG	SLE	
Global	92.3%	43.6%	43.6%	
R-Hyper CVAD	91%	47.8%	56.5%	(p=0.063)
Hyper CVAD	93.7%	37.5%	25%	

Tabla 2. Tasas de RC, SG y SLE para el total de pacientes y para pacientes CD 20+ con esquema Hyper CVAD e Hyper CVAD + Rituximab.

SUPERVIVENCIA GLOBAL.- En el seguimiento a 12 meses para los 39 pacientes fue de 43.6% (figura 1). Al comparar los grupos, la SG para el grupo que recibió Rituximab fue de 47.8% vs 37.5% (figura 2) para la población que no recibió el medicamento (p=0.370). Considerando el riesgo de recaída sin incluir el tratamiento con Rituximab la SG fue de 45.5% para los pacientes de riesgo alto vs 33.3% en los pacientes de riesgo estándar (p=0.393), estos datos se resumen en la tabla 2. Al separar los grupos de acuerdo a escalas de riesgo, las tasas de SG a 12 meses fueron de 50 % en el grupo con Rituximab vs 38.5 sin el mismo para

los pacientes de riesgo alto. Sin embargo, en los pacientes de riesgo estándar los resultados son similares (33.3 % con Rituximab y 33.3% sin Rituximab). (Tabla 3)

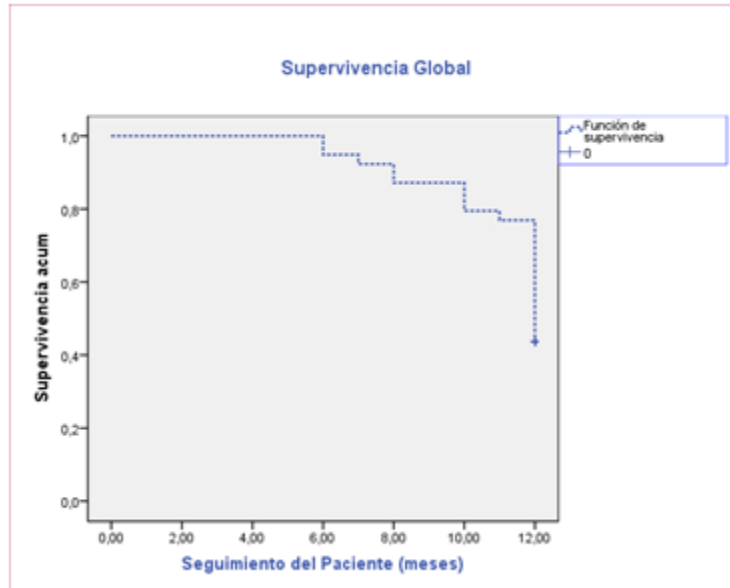


Figura 1. Supervivencia Global de pacientes con CD 20 +

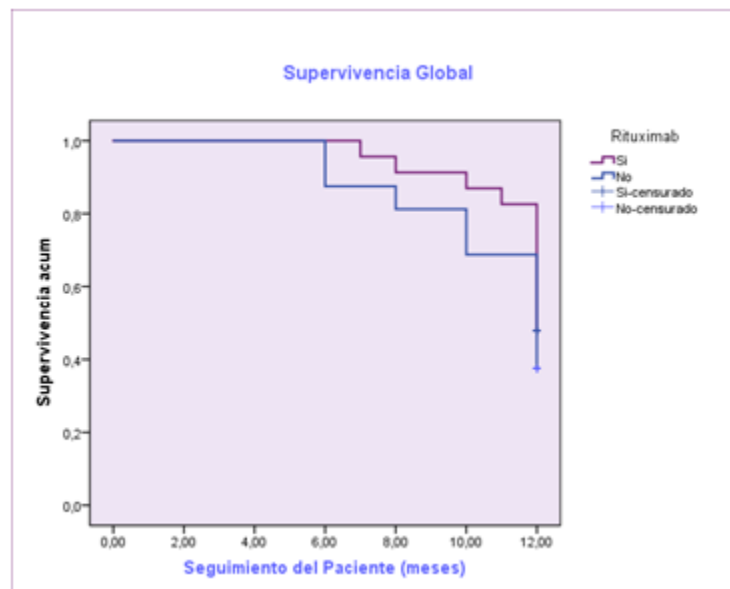


Figura 2. Supervivencia Global de pacientes con CD 20+ en grupos con Rituximab y sin Rituximab.

Riesgo	Rituximab	Nº pacientes	Nº de eventos	Nº	Porcentaje
Alto	Si	20	10	10	50,0%
	No	13	8	5	38,5%
	Global	33	18	15	45,5%
Estándar	Si	3	2	1	33,3%
	No	3	2	1	33,3%
	Global	6	4	2	33,3%
Global	Global	39	22	17	43,6%

Tabla 3. Tasas de SG para pacientes CD 20+ con esquema Hyper CVAD e Hyper CVAD + Rituximab de acuerdo a riesgo de recaída.

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.- La SLE para todo el grupo a 12 meses fue de 43.6% (figura 3) para los pacientes que recibieron Rituximab de 56.5% vs 25% en aquellos pacientes que no lo recibieron con una $p=0.063$, (figura 4). El análisis sin incluir el tratamiento con Rituximab reportó una SLE de 42.4% para los pacientes de riesgo alto vs 50% para los pacientes de riesgo estándar. Por último al analizarlos de acuerdo al riesgo, en el grupo de alto riesgo de recaída los resultados de SLE a 12 meses fueron de 60% con Rituximab vs 15.4% sin el mismo ($p=0.046$). En los pacientes de riesgo standard se encontró una SLE de 33.3% con el anticuerpo monoclonal vs 66% sin este. No se registraron muertes relacionadas al tratamiento de inducción o por reacción a Rituximab. (Tabla 4)

Riesgo	Rituximab	Nº pacientes	Nº de eventos	Nº	Porcentaje
Alto	Si	20	8	12	60,0%
	No	13	11	2	15,4%
	Global	33	19	14	42,4%
Estándar	Si	3	2	1	33,3%
	No	3	1	2	66,7%
	Global	6	3	3	50,0%
Global	Global	39	22	17	43,6%

Tabla 3. Tasas de SLE para pacientes CD 20+ con esquema Hyper CVAD e Hyper CVAD + Rituximab de acuerdo a riesgo de recaída.

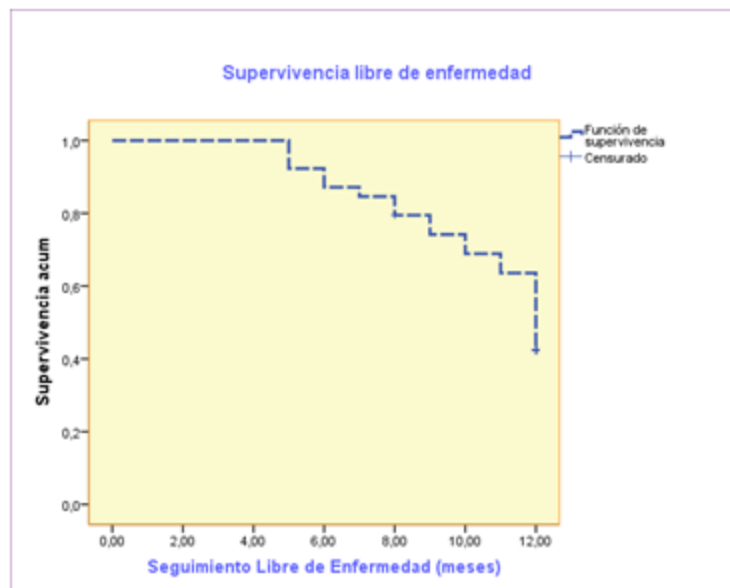


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad de pacientes con CD 20 +

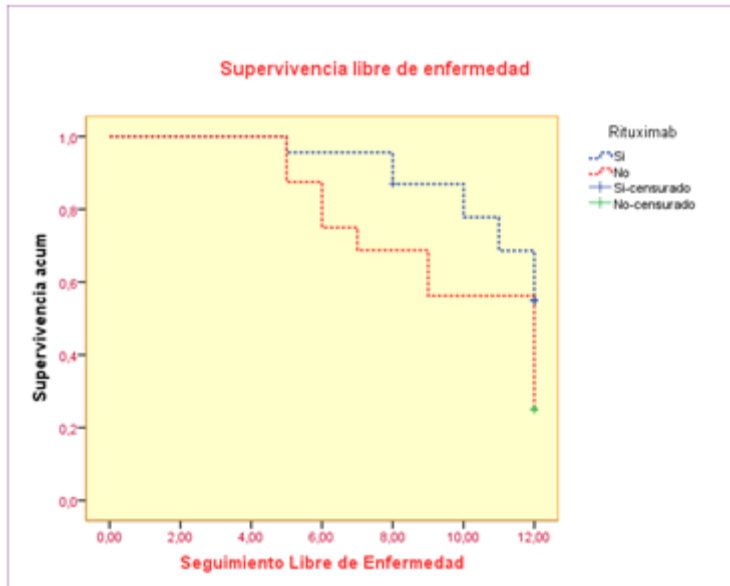


Figura 4. Supervivencia libre de enfermedad de pacientes con CD 20 + con Rituximab y sin Rituximab.

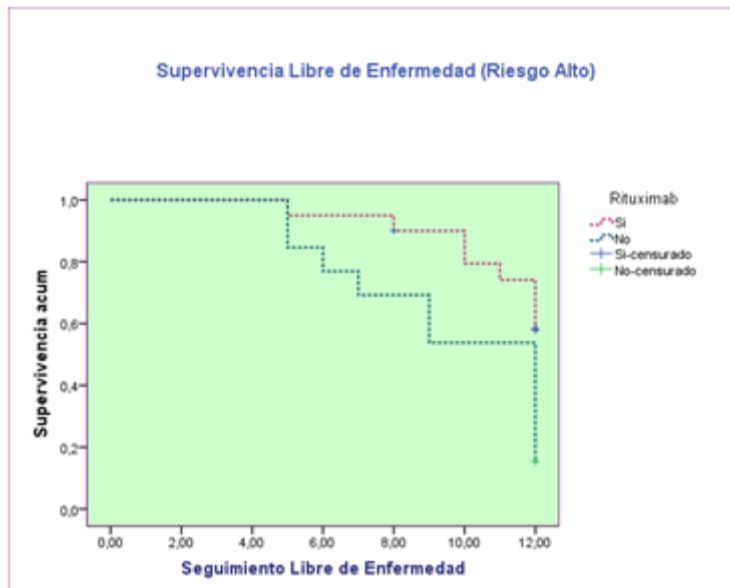


Figura 5. Supervivencia libre de enfermedad de pacientes de Riesgo Alto con CD 20 + con Rituximab y sin Rituximab.

DISCUSIÓN

La LLA es un enfermedad muy heterogénea, y aunque en la población infantil tiene altas tasas de remisión con buena supervivencia a largo plazo, en los pacientes adultos tiene muy mal pronóstico considerando las altas tasas de recaída que reducen la expectativa de vida pese a las diversas estrategias terapéuticas con las que se cuenta actualmente, incluyendo las terapias blanco y el trasplante de médula ósea. Se ha identificado que la expresión del antígeno CD 20 en los blastos linfoides otorga mayor riesgo de recaída, disminuye la duración de la remisión y la supervivencia, lo que ha conducido a incluir anticuerpos monoclonales anti CD20 a los esquemas convencionales de quimioterapia.

Los resultados de este estudio mostraron una tasa de RC de 92.3%, semejante a las tasas reportadas internacionalmente. La SG grupal fue de 43.6%, con 47.8% para el grupo de Rituximab vs 37.5% sin Rituximab ($p=0.370$) y SLE para toda la población de 43.6%, con 56.5% con el anticuerpo monoclonal vs 25% sin el mismo ($p=0.063$). Encontramos que al agregar Rituximab a los pacientes de alto riesgo mejora significativamente la SLE: 60% vs 15% ($p=0.046$) mientras que para la SG las tasas fueron de 47.8% con Rituximab vs 37.5% sin Rituximab ($p=0.37$). Aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa se observa cierta tendencia que se inclina hacia el uso de Rituximab. Nuestras tasas de sobrevida son bajas en relación al reporte de MD Anderson (8), esto se puede deber al seguimiento a corto plazo que se dio a los pacientes, sin embargo, la

diferencia en cuanto al beneficio de agregar Rituximab es semejante al estudio fase II que incluyó 282 pacientes.

En tal estudio la duración de la respuesta a 3 años y la SG fueron de 67 y 61%, observaron además que el beneficio era más evidente en pacientes menores de 60 años para cuales la duración de la respuesta (70% vs 38%, $p < 0.001$) y SG (75 vs 47%, $p = 0,003$). La supervivencia a 3 años con Rituximab mas Hyper CVAD fue de 89%, libre de evento 80% y libre de enfermedad 88%, versus 53%, 52% y 60% en aquellos pacientes que solo recibieron Rituximab (20).

En nuestro seguimiento sólo se documentó una reacción severa al medicamento por lo que el paciente debió de suspender la administración del mismo en los siguientes ciclos. No observamos mortalidad incrementada en el grupo que recibió Rituximab a diferencia de lo observado en el reporte Thomas (8) en el que se identificó mortalidad mayor en el grupo CD 20 que recibió Rituximab, atribuyéndolo a infecciones por microorganismos multiresistentes.

Existen reportes posteriores de la combinación de Rituximab con Hyper CVAD sobre todo en pacientes con linfomas de alto grado, sin embargo, son escasos los reportes en pacientes con LLA. Un grupo francés reportó en el 2012 resultados de 9 pacientes, (3 refractarios y 6 en recaída) en sus esquemas de inducción previos no recibieron. Se les administraron esquemas de rescate, a 5 de ellos se les administró Hyper CVAD + Rituximab observando que posterior al primer ciclo 3/5 (60%) alcanzaron remisión y dos redujeron en un 50% el porcentaje de blastos en relación al diagnóstico. De los 4 pacientes que recibieron

esquemas diferentes solo uno alcanzó remisión (23). No encontramos en la literatura resultados publicados de experiencia en el uso de Rituximab + Hyper CVAD en México.

Este estudio cuenta con un número limitado de pacientes, y aunque todos presentaban positividad para el marcador CD 20 y recibieron el mismo esquema de quimioterapia no contaban con características homogéneas, por ejemplo, al no presentar estudio citogenético no nos permitió en el análisis establecer que implicación representaba el identificar si esto modificaría el pronóstico en cuanto a sobrevida y recaídas. Así mismo, observamos que de acuerdo a la escala de riesgo utilizada (vigente en nuestra institución), sólo se identificaron 6/39 pacientes con riesgo estándar, tal es el caso que en el análisis los resultados indicaban que la supervivencia libre de recaída era mayor en los pacientes de alto riesgo en comparación con los pacientes de riesgo estándar, ambos con Rituximab. Por otra parte, el seguimiento a 12 meses no permite identificar apropiadamente el valor pronóstico de recibir la terapia, considerando que la mayor parte de las recaídas se presentan posterior al año del diagnóstico, por lo cual se deberá ampliar el estudio para valorar el efecto terapéutico a largo plazo.

CONCLUSIONES

Este estudio documentó una tasa de RC de 92.3%, sólo 2/39 pacientes (7.6%) alcanzaron respuesta parcial y todos recibieron Rituximab por lo que no encontramos diferencia en cuanto a esta variable.

Las tasas de SG a 12 meses fueron de 43.6% para la población en general, y de 47.8% vs 37.5% ($p=0.37$) con o sin Rituximab respectivamente del grupo de pacientes CD 20 positivo. Y para la SLE 43.6% para toda la población, siendo de 56.5% vs 25% para los grupos mencionados. Sin embargo, al separar los grupos de acuerdo al riesgo encontramos que los pacientes de riesgo alto tuvieron menor recaída 60% vs 42% ($p=0.046$). Se observa tendencia a mejorar la supervivencia de los pacientes CD 20 positivos adicionando Rituximab al tratamiento, en especial en el grupo de pacientes con riesgo alto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaushansky K, Williams WJ. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, editors. WHO Classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissue. 4th Ed ed. Lyon: IARC; 2008
3. SEER Program (National Cancer Institute (U.S.)), National Center for Health Statistics (U.S.), National Cancer Institute (U.S.). Surveillance Program., National Cancer Institute (U.S.). Cancer Statistics Branch., National Cancer Institute (U.S.). Cancer Control Research Program. SEER cancer statistics review. NIH publication. 2012.
4. L.L T-G, A. MB. Epidemiología de las neoplasias hemato-oncológicas Cancerología. 2007 2007;2:109-20.
5. Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos. México: Secretaría de Salud; 2008.
6. Lampkin BC, Nagao T, Mauer AM. Drug effect in acute leukemia. J Clin Invest. 1969 Jun;48(6):1124-30.
7. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine 1986 Dec. Report No.: 0732-183X (Print) 0732-183X (Linking) Contract No.: 12.

8. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(3):547-61.
9. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, 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 Dec 15;101(12):2788-801.
10. Zhao Y, Huang H, Wei G. Novel agents and biomarkers for acute lymphoid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2013;6:40.
11. Daver N, O'Brien S. Novel therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia--a focus on emerging monoclonal antibodies. *Curr Hematol Malig Rep*. 2013 Jun;8(2):123-31.
12. Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. 6th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2013.
13. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2009 Jun 18;113(25):6330-7.
14. American Society of Clinical Oncology. Meeting., American Society of Clinical Oncology. *American Society of Clinical Oncology educational book*. Alexandria, Va.: American Society of Clinical Oncology. p. v.
15. Hoelzer D, Gokbuget N. Chemoimmunotherapy in acute lymphoblastic leukemia. *Blood Rev*. 2012 Jan;26(1):25-32.

16. Maury S, Huguet F, Leguay T, Lacombe F, Maynadie M, Girard S, et al. Adverse prognostic significance of CD20 expression in adults with Philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010 Feb;95(2):324-8.
17. Hoelzer D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:243-9.
18. Johnson P, Glennie M. The mechanisms of action of rituximab in the elimination of tumor cells. *Semin Oncol*. 2003 Feb;30(1 Suppl 2):3-8.
19. Mannelli F, Gianfaldoni G, Intermesoli T, Cattaneo C, Borlenghi E, Cortelazzo S, et al. CD20 expression has no prognostic role in Philadelphia-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia: new insights from the molecular study of minimal residual disease. *Haematologica*. 2012 Apr;97(4):568-71.
20. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, et al. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3880-9.
21. Arteaga-Ortíz L, B-SN, Rosas López A., Rosas Arzate G., Armengolt-Jiménez A., Aguayo A., López-Karpovitch X., Crespo-Solís E. . Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda. Cohorte 2003-2007 con esquemas de tratamiento Hiper CVAD y protocolo 0195. *Revista de Investigación Clínica*. 2008;60(6):459-69.

22. Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, Velasco-Ruiz I, Lutz-Presno JA, Gonzalez-Llano O, Mancias-Guerra C, et al. CD20 expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia is common in Mexican patients and lacks a prognostic value. *Hematology*. 2012 Mar;17(2):66-70.
23. Chevallier P, Pigneux A, Robillard N, Ayari S, Guillaume T, Delaunay J, et al. Rituximab for the treatment of adult relapsed/refractory CD20 positive B-ALL patients: a pilot series. *Leuk Res*. 2012 Mar;36(3):311-5.

ANEXOS

Anexo 1. Escala de riesgo de recaída

Variable	Riesgo estándar I	Riesgo alto
Edad	< 35 años	>35 años
Cuenta de Leucocitos	< 30000 para LLA B, 100000 para LLA T	> 30000 para LLA B, 100000 para LLA T
Genética	Normal, Hiperdiploidia > 50 cromosomas, t (12:21)	t(9:22), t(8:14), t (4:11), hipodiploidia < 45 cromosomas
Inmunofenotipo	Línea B	Línea T con > 100000 leucocitos, B madura
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	Remisión completa a las 4 semanas	No remisión completa a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

Anexo 2. Infiltración a Sistema Nervioso Central

Clasificación	Características
SNC – 1	Punción lumbar no traumática sin blastos y < 5 cel/ul
SNC – 2	Punción lumbar no traumática con blastos y < 5 cel/ul
SNC – 3	Punción lumbar no traumática con blastos y > 5 cel/ul
Traumática sin blastos	Punción lumbar con >10 eritrocitos sin blastos
Traumática con blastos	Punción lumbar con >10 eritrocitos con blastos

Anexo 3, Cariotipo

Riesgo	Cariotipo
Estándar	Alta hiperdiploidia del(9p)
Intermedio	Cariotipo normal Otros
Alto	Hipo/triploidia t(8:14) t(4:11) t(9:22) Cariotipo complejo

Anexo 4. Inmunofenotipo

Linaje B	
Pro – B	CD10-, CD19+, cCD79a+, cCD22+, TdT+
Común	CD10+
Pre – B	citoplasmático μ +, slg-, CD10+/-
B Madura	slg+, TdT-, CD10-
Linaje T	
Pro – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2-, CD4-, CD8-, CD34+/-
Pre – T	cCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4-, CD8-, CD34+/-
Cortical	cCD3+, CD7+, CD1a+, CD2+, CD4+, CD8+, CD34-
Medular	cCD3+, sCD3+, CD7+, CD1a-, CD2+, CD4+ ó CD8+, CD34-