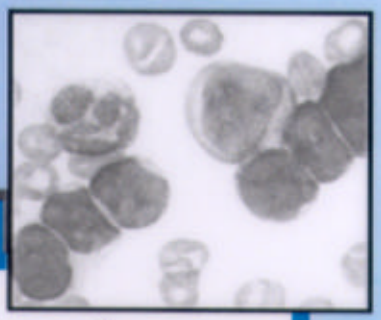
Osakidetza
Servicio vasco de salud

Hospital Donostia Ospitalea



protocolo

Revisiones y Actualizaciones de protocolos hematológicos

Hospital Donostia

11

Revisiones y Actualizaciones de protocolos hematológicos

AUTORES

Servicio de Hematología

Julián Marín González
(Jefe de Sección)

Enrique Bengoetxea Nerecán
(Médico Adjunto)

José Javier Ferreiro Martínez
(Médico Adjunto)

María Jesús Vidal Manceñido
(Médico Adjunto)

Izaskun Egurbide Arrieta
(Médico Adjunto)

Mariasun Etxebeste Gutiérrez
(Médico Adjunto)

Ramón Lasa Isasti
(Médico Adjunto)

Montserrat Lozano Lobato
(Médico Adjunto)

Dorleta Martínez Busteros
(Médico Adjunto)

Maite Rodríguez-Antigüedad Zarranz
(Médico Adjunto)

Nerea Rodríguez Canas
(Médico Interno Residente)

Arantza Aguirre Arrizabalaga
(Médico Interno Residente)

Lourdes Aguirrezabala Zurutuza
(Médico Interno Residente)

ÍNDICE

Introducción 5

1. **Complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico** 7

1.1. Profilaxis de las complicaciones infecciosas 9
Alimentación y medidas higiénicas 9
Profilaxis antibiótica 9
Profilaxis antifúngica 9
1.2. Diagnóstico 11
Definición de Síndrome febril. 11
Actuación frente a un paciente con fiebre y neutropenia 12
Definición del riesgo de un episodio infeccioso asociado a neutropenia. .13
1.3. Tratamiento del síndrome febril asociado a neutropenia 16
1.4. Tratamiento de la infección del catéter. 19
1.5. Actuación ante la diarrea en relación con la quimioterapia 20
1.6. Protocolo de manejo de las complicaciones infecciosas
en el paciente neutropénico. 20
Definición de neutopenia 20
Profilaxis de infecciones 20
Definición de episodio febril 22
Pauta de actuación ante un paciente con fiebre y neutropenia 22
Definición de episodios de fiebre y neutropenia de bajo riesgo 23
Tratamiento de un síndrome febril con neutropenia 24
Tratamiento de la infección del catéter 26
Diarrea postquimioterapia 26
Tratamiento 26

2. **Tratamiento de los linfomas difusos de célula grande** 31

2.1. Introducción 33
2.2. ¿Existen tratamientos quimioterápicos más eficaces que el
esquema CHOP? 33
2.3. Tratamientos intensivos con CPSP para aumentar la tasa de
remisiones completas. 41
2.4. Tratamientos intensivos con CPSP tras la consecución de la
remisión completa (RC) 46
2.5. Nuevas modalidades terapéuticas 48
2.6. Conclusiones 50

3. **Talidomida y mieloma múltiple refractario** 55

3.1. Introducción 57
3.2. Ensayos clínicos con Talidomida en MM 57
3.3. Toxicidad 62
3.4. Conclusiones 62

4. **LMC y STI571** 65

4.1. Patofisiología molecular de la LMC 67
4.2. Niveles moleculares de intervención terapéutica 67
4.3. Mecanismo de acción y resistencia de STI 571 68
4.4. Ensayos clínicos con STI 571 69
4.5. Conclusiones 76

INTRODUCCIÓN

La aparición del Inhibidor de la Tirosina Kinasa STI571 es la novedad terapéutica más importante que ha surgido en el tratamiento de las leucemias en los últimos años. Por ahora, los resultados son muy prometedores y posiblemente el paso del tiempo no acabe con estas expectativas. En la presente revisión hemos recogido los resultados actuales.

También nos ha parecido interesante recoger los resultados terapéuticos de una vieja medicación, la Talidomida, que con su poder antiangiogénico ha demostrado su utilidad en el Mieloma Múltiple. Su introducción en el tratamiento del mieloma evolucionado es ya un hecho consolidado.

Por último, hemos actualizado dos protocolos terapéuticos con importante repercusión asistencial por corresponder a grupos de frecuente diagnóstico: el tratamiento de los linfomas difusos de célula grande B y las complicaciones infecciosas de los pacientes neutropénicos. En el primer caso, hemos podido comprobar cómo un viejo esquema terapéutico como el CHOP sigue teniendo plena vigencia y hemos analizado el valor de los tratamientos de intensificación con autotransplante. En el segundo caso, hemos actualizado las medidas diagnósticas y terapéuticas de las complicaciones infecciosas con introducción de factores pronósticos.

1. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN EL PACIENTE NEUTROPÉNICO

1.1. Profilaxis de las complicaciones infecciosas

Alimentación y medidas higiénicas

El paciente deberá evitar las frutas y las legumbres frescas no peladas así como los alimentos crudos.

Son importantes las medidas de higiene corporal como la ducha diaria con un jabón antiséptico, la higiene perineal tras las deposiciones evitando la contaminación fecal de la uretra y el lavado frecuente de manos.

También se recomienda la higiene oral con enjuagues con suero fisiológico y bicarbonato, la higiene dental con eliminación de focos infecciosos y la no utilización de prótesis dentales durante el período de neutropenia. Tampoco está recomendada la utilización de tampones.

Es conveniente también evitar lugares públicos, piscinas, el contacto con animales y realizar labores domésticas que levanten polvo (1,2).

Profilaxis antibiótica

Chanock y Pizzo desaconsejan la profilaxis con antibióticos salvo en el caso del *Pneumocystis carinii* y del *Citomegalovirus* (3).

Tanto las quinolonas como el septrim han demostrado una disminución del número de episodios infecciosos, no así de la mortalidad.

En casos seleccionados de neutropenia intensa y duradera se recomienda la utilización de quinolonas (4).

Profilaxis antifúngica

Antes de valorar la utilidad de un tratamiento antifúngico, conviene recordar que existen una serie de factores pronósticos en cuanto a la aparición de infecciones fúngicas. Así, se sabe que el riesgo de aspergilosis se multiplica por cuatro cuando el paciente permanece con menos de cien granulocitos durante más de tres semanas, especialmente si padece una leucemia aguda mieloide (5).

Es también conocido el hecho de que la colonización por *cándida tropicalis* o la colonización nasal por *Aspergillus* son predictivos de aparición de infección por dichos gérmenes (5).

La infección por hongos es más frecuente en los pacientes con bacteriuria (5). Otros factores de riesgo detectados son la utilización de antibióticos de amplio espectro, la infección por *Citomegalovirus* y la utilización de la combinación fludarabina y citarabina (5). La tabla l, tomada del trabajo citado anteriormente, recoge los factores de riesgo para la aparición de infecciones por hongos.

Grupos de riesgo de las infecciones fúngicas

Bajo riesgo

- CPSP transplante autólogo
- LLA infantil
- Linfoma

Riesgo intermedio

Bajo

- Neutropenia moderada 0,1-0,5x10^9/l<3 semanas, linfocitos <0,5x10^9/l + antibióticos, ej. septrim.
- Edad avanzada
- Catéter venoso central

Alto

- Colonización importante o en más de un lugar <0,5 a >0,1x10^9/1>3 a <5 semanas
- LAM
- ICT
- Transplante alogénico

Alto riesgo

- Neutrófilos <0,1x10^9/l>3 semanas
- Transplante alogénico no relacionado por *Candida tropicalis*
- EICH
- Neutropenia <0,5x10^9/l>5 semanas
- Corticosteroides > 1 mg/kg y neutrófilos <1x10^9/l>1 semana
- Corticosteroides > 2mg/kg > 2 semanas
- Alta dosis Ara-C
- Fludarabina?

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con cuatro esquemas terapéuticos (R.I. Fisher et al NEJM 1993; 328: 1002-6).

En la revisión anterior (5) citan un metanálisis en el que se comprueba que el fluconazol disminuye las infecciones por hongos, así como la utilización empírica de anfotericina B y también la mortalidad en los receptores de transplante de células progenitoras de sangre periférica. Si en el análisis se incluyen también los pacientes con neutropenia postquimioterápica no se produce una reducción significativa de la mortalidad.

El fluconazol a dosis de 400 mg./ 24 h. es tan eficaz como la anfotericina B a dosis de 0,2 mg./ Kg/ 24 h. en la profilaxis de las infecciones fúngicas de los pacientes trasplantados, siendo además mejor tolerado, especialmente en el transplante alogénico (6).

El Fred Hutchinson Center (7) realizó un interesante estudio en el que demostró que la administración de fluconazol a dosis de 400 mg/24h en el transplante alogénico, durante 75 días, se asoció a una menor incidencia de Enfermedad Injerto contra el Huésped Aguda (EICHA), con disminución significativa de la candidiasis sistémica y de la mortalidad por la misma con una mejor supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron fluconazol. La disminución de la EICHA se produjo especialmente en la forma intestinal severa.

No está demostrada la eficacia del fluconazol en los pacientes sometidos a quimioterapia sin transplante (8). Muy probablemente esta ausencia de disminución de la mortalidad se deba a la baja incidencia de infecciones fúngicas en este grupo de pacientes. Es muy posible que la incidencia de infecciones fúngicas tiene que ser superior al 20% para que se produzca un efecto beneficioso en cuanto a la mortalidad. Por otro lado, parece evidente que cuando la incidencia es inferior a un 10% no existe indicación de profilaxis (9).

Debido a los problemas de absorción del itraconazol en cápsulas, se ha conseguido una solución oral del mismo con una biodisponibilidad que es un 35-37% mayor que la de las cápsulas. Su utilización a dosis de 5mg/Kg/día ha demostrado una disminución de las infecciones fúngicas en tres estudios randomizados (10).

1.2. Diagnóstico

Definición de Síndrome febril

Se considera que un paciente tiene fiebre cuando tiene una temperatura de al menos 38,3º C, entre 38 y 38,3º C durante dos horas o bien, varios picos febriles de esta intensidad durante 24 horas.

Consideramos que un paciente tiene una neutropenia cuando tiene una cifra de menos de 1000 granulocitos/mm.

Actuación frente a un paciente con fiebre y neutropenia

Se debe de explorar detenidamente la boca, especialmente los dientes y la faringe, el pulmón, periné, zona perianal, lugares de punción zonas de inserción de catéteres, uñas y piel.

Solicitaremos un hemograma y una determinación de glucosa, urea, iones, creatinina, GOT y GPT. Se extraerán también hemocultivos de las luces del catéter y de sangre periférica. Conviene realizar aspiración y/o biopsia con cultivo de las lesiones cutáneas sugestivas de infección.

Realizaremos también una radiografía de tórax y, independientemente de los resultados de la misma, realizaremos un TAC torácico de alta resolución si existen factores de riesgo de infección fúngica. Si la radiología pulmonar es patológica solicitaremos una broncoscopia con lavado broncoalveolar y cultivos para bacterias, hongos y *Citomegalovirus* así como citología con tinción para *Pneumocystis carinii* e investigación de hongos.

Si el paciente permanece febril a pesar de los antibióticos realizaremos un hemocultivo diario de sangre periférica y del catéter durante la primera semana.

Para el diagnóstico de la aspergilosis, la detección del antígeno del galactomanano por ELISA tiene una sensibilidad que oscila entre el 67% y el 100% y una especificidad del 81-88% (11). Para muchos autores debe emplearse como test diagnóstico e incluso como criterio para el comienzo del tratamiento antifúngico (5,12,13). Denning (12) sugiere que el signo del "halo" en el TAC, junto con la antigenemia positiva en dos ocasiones sucesivas, tiene tanto valor diagnóstico como la positividad de la biopsia.

Resultan también interesantes los resultados de un grupo francés (13) que realizó la determinación del antígeno galactomanánico en un total de 6.209 sueros correspondientes a 347 niños de hematología pediátrica y 450 adultos de la unidad de transplantes de médula ósea. Considerando como prueba positiva la positividad de dos muestras consecutivas, encontraron que la sensibilidad de la técnica fue del 90,6% y la especificidad del 94%.

Además, y quizás más importante, en el 64% de los casos la antigenemia se detectó una media de 8,4 días antes de la aparición de los datos radiológicos. Estos autores recomiendan realizar dos determinaciones semanales, considerando positiva una dosificación superior a 1,5 mcgr/l.

La investigación del antígeno galactomanánico por la técnica del látex y de la dosificación del 1-3-beta-D-glucano no ha demostrado la misma utilidad. Tiene una baja sensibilidad (14), existiendo además falsos positivos (15). En ambos trabajos el TAC torácico fue superior a las pruebas analíticas para el diagnóstico de aspergilosis.

En la actualidad se están investigando también técnicas de PCR para el diagnóstico de aspergilosis, pero en general su utilidad no está clara y existen falsos positivos (11). En un grupo de pacientes sometidos a transplante no relacionado, la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de la PCR para aspergilosis fueron del 81%, 100% y 100% respectivamente (16). Otro grupo ha obtenido también buenos resultados con la PCR para aspergillus en 121 casos de hemopatías malignas que incluían 25 casos de transplante (17). También en los trabajos con PCR se considera una prueba como positiva cuando se produce la positividad de dos determinaciones consecutivas.

El rendimiento de la broncoscopia es bajo en el diagnóstico de la aspergilosis, oscilando en torno al de un 20-30% (18).

En cuanto a las pruebas radiológicas, en un análisis de 75 TAC torácicos realizados a 25 pacientes neutropénicos con aspergilosis pulmonar invasiva, comprobaron que el signo del "halo" es específico de infección por *Aspergillus* y además de aparición precoz, pues desaparece tras la primera semana de tratamiento. El signo de la "media luna" es más tardío y su aparición suele coincidir con la recuperación granulocítica. Otro dato interesante de este mismo estudio es el hecho de que el aumento del tamaño de la lesión durante la primera semana de tratamiento no implica una mala evolución de la infección (19).

Por último, conviene resaltar el papel del TAC torácico de alta resolución en el diagnóstico de las infecciones pulmonares de los pacientes neutropénicos. Un reciente estudio analizó los resultados de la realización de 188 TAC torácicos de alta resolución en 112 pacientes neutropénicos que tenían fiebre de más de 48 horas de duración y una radiografía de tórax normal. En cuanto al diagnóstico de neumonía la sensibilidad del TAC fue del 87%, la especificidad del 57% (67% en los casos de transplante) y el valor predictivo negativo del 88%. El TAC adelantó el diagnóstico en cinco días en comparación con la radiología convencional (20).

Definición del riesgo de un episodio infeccioso asociado a neutropenia

En 1992 se publicó un estudio para validar un modelo clínico de riesgo en pacientes neoplásicos con fiebre y neutropenia (21). Para ello analizaron una muestra de 444 pacientes neoplásicos consecutivos con fiebre y neutropenia tratados en dos hospitales. Recogieron las características clínicas durante las primeras 24 horas del ingreso y analizaron cuáles eran predictivas de complicaciones graves durante los siguientes días. Encontraron que se produjeron complicaciones médicas graves en el 34% de los pacientes que presentaban alguno de los siguientes factores de riesgo: pacientes ingresados, pacientes

ambulantes con alguna de las siguientes complicaciones; hipotensión (tensión sistólica menor de 90), insuficiencia respiratoria (PO_2 menor de 60 con hiperventilación), estado mental alterado, hemorragias o trombopenia inferior a 40.000, inadecuado control del dolor o de toma de líquidos, signos de compresión medular e hipercalcemia sintomática y pacientes con linfoma y tumor en actividad. En este grupo la mortalidad fue del 10%.

En los restantes pacientes, 23% del total, sólo ocurrieron complicaciones leves en el 5% y no existió mortalidad. De esta forma, y por criterios excluyentes, seleccionaron un grupo de pacientes de buen pronóstico que podía ser subsidiario de tratamientos menos intensivos.

En este sentido Freifeld y cols. (22) realizaron un estudio randomizado doble ciego y placebo control, en pacientes con fiebre y neutropenia de menos de diez días de duración. Compararon ciprofloxacino y amoxicilina clavulánico orales con ceftazidima endovenosa. Los pacientes eran de bajo riesgo e incluyeron 116 episodios en cada grupo. La media de duración de la neutropenia fue de 3,4 y 3,8 días respectivamente. El tratamiento fue eficaz sin necesidad de modificaciones en el 71% de los pacientes tratados con el esquema oral y en el 67% de los tratados por vía endovenosa (p=0,48). La tolerancia de la vía endovenosa fue mejor. Todos los pacientes fueron ingresados para recibir el tratamiento y en el 90% de los casos que respondieron la fiebre había desaparecido para el quinto día de tratamiento. En un tercio de los episodios hubo que hacer modificaciones del esquema antibiótico.

Un estudio similar fue publicado prácticamente al mismo tiempo, comparando ciprofloxacino con amoxiclavulánico orales con ceftriaxona y amikacina endovenosas. Se trataba de pacientes neoplásicos con neutropenias cortas pertenecientes a 25 hospitales. La tasa de respuestas fue del 86% con la medicación oral y del 84% con la medicación endovenosa. También se trataba de pacientes de bajo riesgo, aunque los criterios de selección no eran los mismos que los señalados por Talcott (21), y todos los pacientes fueron ingresados.

Ambos trabajos demuestran que los antibióticos orales pueden emplearse con eficacia en los pacientes neutropénicos febriles de bajo riesgo.

Conviene, señalar de todas formas que aunque se trataba de enfermos neoplásicos solo el 30% tenían neoplasias hematológicas (24).

En este apartado resulta de especial interés un trabajo recientemente publicado (25), en el que se incluyen más de 1.000 pacientes de 20 hospitales en el que también identifican factores clínicos pronósticos. Tras obtener una serie de variables pronósticas en un análisis multivariable realizado en 756 pacientes, construyeron un índice que aplicaron a 383 pacientes demostrando su utilidad y la compararon con el sistema de Talcott (21). Las variables identificadas y su correspondiente puntuación fueron las siguientes:

A. Severidad de la enfermedad medida por ausencia de síntomas o síntomas leves: 5 puntos, síntomas moderados: 3 puntos. Hacen referencia a un trabajo anterior (26) en el que se utiliza una escala de 1 a 9 dividiendo a los pacientes en 5 grupos: sin síntomas: 1-2, síntomas leves: 3-4, síntomas moderados: 5-6, severamente afecto: 7-8 y moribundo: 9.

B. Ausencia de hipotensión: 5 puntos.

C. Ausencia de EPOC: 4 puntos.

D. Tumor sólido o en el caso de tumor hematológico ausencia de una infección previa por hongos: 4 puntos.

E. Ambulante: 3 puntos.

F. Ausencia de deshidratación: 3 puntos.

G. Edad menor de 60 años: 2 puntos.

Considerando como pacientes de bajo riesgo aquellos que tenían una puntuación total igual o superior a 21 puntos identifican un grupo de pacientes de bajo riesgo con una sensibilidad del 71% una especificidad del 68% y un valor predictivo positivo del 91%.

La mayor ventaja de este método respecto al de Talcott (21) es que el porcentaje de pacientes de bajo riesgo identificados es del 63% del global frente al 26% con el método de Talcott (21) La sensibilidad también es mayor aunque tiene una menor especificidad.

A continuación están recogidos los criterios que definirían un episodio como de bajo riesgo (2,21):

Datos de paciente:

- Duración esperada de la neutropenia menor de diez días.
- Edad menor de 60 años.
- Entorno social favorable.
- Neoplasia controlada.
- Ausencia de comorbilidad (diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica).
- Ausencia de otras causas de inmunosupresión (esplenectomía, corticoides a dosis altas, fludarabina y transplante alogénico).

Datos de la infección:

- Ausencia de focalidad.
- Ausencia de signos de sepsis grave como son: hipoperfusión cutánea, disfunción de un órgano, hipotensión (sistólica menor de 90 y diastólica menor de 40), estado mental alterado, insuficiencia respiratoria.

El criterio del entorno social favorable hace referencia a la posibilidad de un tratamiento ambulatorio. Es muy probable que, a partir del trabajo de Klastersky (25) se empiecen a utilizar de forma más generalizada los criterios de MASKCC.

1.3. Tratamiento de un síndrome febril asociado a neutropenia

El primer hecho a resaltar es que la instauración de un tratamiento antibiótico empírico constituye una urgencia (1).

Las principales novedades bacteriológicas de los últimos diez años, aparte del aumento de la frecuencia de las bacterias gram positivas, son la aparición de enterococos resistentes a la vancomicina (especialmente en EEUU), el *Estafilococo aureus* meticilin resistente y el *Estreptococo pneumoniae* resistente a la penicilina y las cefalosporinas (4).

Desde el punto de vista de las combinación antibiótica a utilizar existen tres alternativas (4).

Monoterapia: Los antibióticos recomendados son el cefepime y el imipenem o el meropenem. La ceftazidima también ha sido utilizada aunque es inferior a los anteriores en cuanto a algunas cepas de gram positivos.

Duoterapia: Las dos combinaciones posibles son aminoglucósido con penicilina antipseudomona o aminoglucósido con ceftazidima.

Las ventajas de la duoterapia frente a la monoterapia son la existencia de un efecto sinérgico frente a gérmenes gram positivos y gram negativos con una menor emergencia de resistencias.

Los inconvenientes son la falta de actividad frente a algunos gérmenes gram positivos, salvo que incluya ticarcilina/clavunato o cefepime, y los problemas de hipokaliemia, nefrotoxicidad y ototoxicidad. Además, obliga a dosificar aminoglucósidos.

Vancomicina con monoterapia o duoterapia: La adición de vancomicina puede estar justificada para evitar la mortalidad derivada de los estreptococos del grupo viridans, por tanto su utilización de entrada sólo debe realizarse cuan-

do son frecuentes las infecciones por gérmenes gram positivos. Se recomienda que cuando se utiliza en ausencia de cultivos positivos no debe de administrarse más de 3-4 días y puede ser prudente su administración cuando se sospecha una infección del catéter o existe una mucositis severa.

Para algunos autores, la asociación de un antibiótico betalactámico con un aminoglucósido sigue siendo el tratamiento de referencia, aunque también recomiendan con el mismo grado de evidencia la utilización en exclusiva de un antibiótico betalactámico de amplio espectro cuando no hay signos de shock o neumonía (1). En cualquier caso, lo que sí parece oportuno es que la elección del antibiótico debe hacerse de acuerdo con la susceptibilidad de los patógenos aislados en el propio centro (3).

Un hecho que conviene recordar es que los antibióticos de amplio espectro pueden provocar una reducción importante en el número de bacterias que sintetizan menaquinonas (*E. Coli y Bacteroides fragilis*) por lo que se puede producir un déficit en la síntesis de vitamina K (4).

En el Hospital Clínico de Barcelona (2) recomiendan comenzar con cefepime o piperacilina/tazobactam o imipenem o meropenem de forma aislada utilizando la terapia combinada en las siguientes situaciones:

- Cuando existen signos de infección del catéter o una colonización por *Estafilococo aureus* meticilin resistente o una mucositis severa, recomiendan añadir vancomicina o teicoplanina y retirarla a las 72 horas si los cultivos son negativos.
- Cuando existe una focalidad o una colonización por un bacilo gram negativo o un tratamiento con un antibiótico betalactámico en el mes previo recomiendan añadir amikacina. Puede sustituirse por ciprofloxacino si el paciente no ha recibido quinolonas o tiene una insuficiencia renal.
- Cuando existe un shock séptico o un distress respiratorio conviene añadir vancomicina o teicoplanina y amikacina.
- Cuando el paciente es alérgico a los antibióticos betalactámicos, puede utilizarse una combinación aztreonam o amikacina y teicoplanina o vancomicina.

Si la respuesta es favorable, la fiebre suele desaparecer en el curso de los primeros cinco días de tratamiento, el cual debe de mantenerse un mínimo de siete días.

Cuando el estado general del paciente se deteriora en los primeros tres días de tratamiento, o bien persiste la fiebre al quinto día, las posibilidades que

se nos plantean son las siguientes: respuesta lenta al tratamiento, infección por bacteria resistente, infección mixta o nueva infección, infección no bacteriana, niveles inadecuados de antibióticos, infección de zona no vascularizada o fiebre por medicamentos. Cuando la fiebre persiste tras 3-5 días de tratamiento nos podemos plantear la siguientes medidas según el resultado de los cultivos:

A. Si los cultivos son positivos:

- Adecuar los antibióticos al resultado de los cultivos.
- Retirar el reservorio si existen signos de infección del mismo. Previamente podemos perfundir antibióticos por cada una de las luces y mantener el reservorio sin utilizar durante unas horas con el antibiótico y la heparina.
- Añadir amikacina o vancomicina según el antibiograma del germen detectado.

B. Si los cultivos son negativos:

- Repetir la valoración inicial incluyendo un TAC torácico de alta resolución.
- Si el paciente está estable podemos continuar con el mismo tratamiento antibiótico.
- Si se produce un empeoramiento realizaremos un cambio de antibióticos añadiendo vancomicina o amikacina en el caso de que no los estuviera recibiendo.
- Si hay signos clínicos sugestivos de tiflitis o de infección perianal añadiremos metronidazol.

Cuando la fiebre persiste tras 5-7 días de tratamiento antibiótico

- Valorar la administración de anfotericina B. Especialmente en los pacientes de alto riesgo de infección por hongos.
- Tener en cuenta la posibilidad de añadir G-CSF o GM-CSF.
- ¿Posibilidad de retirar el reservorio?
- Si existe progresión local, conviene tener en cuenta la realización de un desbridamiento.
- Conviene repetir la valoración clínica inicial.

En cuanto a la duración del tratamiento antibiótico puede ser útil el algoritmo del protocolo.

1.4. Tratamiento de la infección del catéter

En el caso de infección por *Estafilococo epidermidis* o por *Estreptococo aureus* lo trataremos con vancomicina o teicoplanina 10 días en el primer caso y 15 en el segundo. Posteriormente, realizaremos los cultivos de vigilancia con el intervalo habitual en el caso del *E*.*epidermidis* y semanalmente en el caso del *E. aureus*. En el caso de recaída de la infección, retiraremos el reservorio.

Retiraremos el reservorio cuando el cultivo sea positivo para alguno de los siguientes gérmenes: *Corynebacterium* del grupo jk, *Bacillus sp*, *Pseudomonas*, micobacterias atípicas y cándidas. Además si se trata de este último germen y de un transplante, trataremos posteriormente al paciente con anfotericina B durante un mes. Tendremos en cuenta la posibilidad de retirar el reservorio si se trata de un *Acinetobacter* o de una *Stenotrophomona maltófila.*

1.5. Actuación ante la diarrea en relación con la quimioterapia

Evaluar la severidad de la misma con el número de deposiciones, el volumen aproximado y la presencia o no de sangre.

Tener en cuenta la presencia de fiebre, escalofríos, dolor abdominal y afectación del estado general para descartar una sepsis, una obstrucción intestinal y/o una deshidratación.

Conviene realizar un hemograma, creatinina, iones, coprocultivo e investigación de toxina de *clostridium dificile.*

Tratamiento

A. Dieta astringente exenta de lactosa.

B. Ingesta de 8-10 vasos de agua al día o hidratación endovenosa.

C. Loperamida 4 mg seguidos de 2 mg cada 4 horas o tras cada deposición.

D. Si la diarrea se resuelve en 24 horas, suspender la loperamida tras 12 horas sin realizar deposición.

E. Si a las 24 horas persiste diarrea grado 1 ó 2, administrar loperamida 2 mg cada 2 horas.

F. Si a las 24 horas de comenzar con loperamida (C) persiste diarrea grado 3-4, administar octreotide 100-150 mcgr sc cada 8 horas (27).

1.6. Protocolo de manejo de las complicaciones infecciosas en el paciente neutropénico

Definición de neutropenia

Consideramos que un paciente tiene neutropenia cuando su cifra de granulocitos está por debajo de 1.000/mm^3.

Profilaxis de infecciones

- Alimentación y Medidas higiénicas:

  Se deben evitar los alimentos crudos y las frutas no peladas. Son importantes las medidas de higiene corporal, como el lavado frecuente de manos, la ducha diaria con un jabón antiséptico y la higiene perineal tras las deposiciones, evitando la contaminación fecal de la uretra. No se recomienda la utilización de tampones.

  Es importante la higiene bucodental con enjuagues frecuentes con suero fisiológico y bicarbonato, y la eliminación de focos infecciosos. No se deben emplear prótesis dentales durante el período de neutropenia.

  También se recomienda evitar lugares públicos y piscinas, el contacto con animales y las labores domésticas que levanten polvo.

- Medidas de aislamiento, profilaxis antibiótica y antifúngica:

  1. **Autotransplante con células progenitoras de sangre periférica**

     Se realizará en habitación con aire filtrado a presión positiva en aislamiento revertido simple.

     No utilizaremos profilaxis antibiótica ni antifúngica.

     En los casos de leucemias agudas mieloides o cuando se presuma que la duración de la neutropenia va a ser superior a 16 días, utilizaremos la cámara estéril y administraremos norfloxacina 400 mg cada 12 horas y fluconazol 400 mg ev cada 24 horas.

     Como profilaxis anti-*Herpes simple* utilizaremos zovirax 400 mg 5 veces al día desde el día -5 al + 100.

     Como profilaxis anti-*Pneumocystis* utilizaremos pentamidina 300 mg en aerosol cada 28 días hasta el día +150.

2. Transplante alogénico de células progenitoras de sangre periférica

Aislamiento en cámara estéril de flujo laminar.

Protocolo de descontaminación cutánea y administración de norfloxacina 400 mg oral cada 12 horas y fluconazol 400 mg EV/ 24 horas hasta el prendimiento.

Mantendremos la profilaxis con ciclosporina A y metotrexate.

Cultivos de vigilancia semanales de aire, agua, sangre, reservorio, coprocultivo con identificación de *Cándidas* y frotis nasal para vigilancia de *Aspergillus*.

Determinación, dos días por semana, del antígeno galactomanano de *Aspergillus* por ELISA (Platelia). En el caso de que fuese positiva, repetiremos a las 24 horas.

En el caso de que el paciente o el donante fueran IgG (+) para *Citomegalovirus* realizaremos profilaxis con aciclovir a dosis de 500 mg/m^2/8 horas desde el día - 5 hasta el día + 30, continuando después hasta el día + 100 con aciclovir 400 mg oral 5 veces al día. Administraremos también gammaglobulina hiperinmune frente a *Citomegalovirus* hasta el día + 100, 100 mg/kg cada 28 días.

Realizaremos esta misma profilaxis frente a *Herpes simple* y *Citomegalovirus* cuando tratándose de un autotransplante se utiliza en el acondicionamiento irradiación corporal total.

A partir del día + 7 realizaremos antigenemia cuantitativa para *Citomegalovirus.*

Si la antigenemia es positiva iniciaremos tratamiento con ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas e inmunoglobulinas 300 mg/kg/48 horas. No pasaremos a la pauta de mantenimiento, ganciclovir 5 mg/kg/5 días semana e inmunoglobulinas 100 mg/kg los mismos días, hasta que no se produzca una disminución en la tasa de antigenemia.

Como profilaxis anti-*Pneumocystis* utilizaremos pentamidina 300 mg en aerosol cada 28 días hasta el día + 150.

3 . Tratamientos quimioterápicos de inducción o quimioterapias intensivas en la leucemia aguda mieloide.

Aislamiento en cámara estéril de flujo laminar.

Protocolo de descontaminación cutánea y administración de norfloxacina 400 mg cada 12 horas y fluconazol 400 mg EV/24 h.

Cultivos de vigilancia semanales de aire, agua, sangre, reservorio, coprocultivo con identificación de cándidas y frotis nasal para vigilancia de *Aspergillus*.

Determinación dos días a la semana del antígeno galactomanano para *Aspergillus* por ELISA. En el caso de que fuera positivo repetiremos a las 24 horas.

Definición de episodio febril

Consideraremos que un paciente tiene fiebre cuando presenta una temperatura axilar de al menos 38,3ºC, o bien entre 38 y 38,3º C durante 2 horas o bien varios picos febriles de esta intensidad durante 24 horas.

Pauta de actuación ante un paciente con fiebre y neutropenia

- ✓ Explorar detenidamente boca, especialmente dientes y faringe, pulmón periné, zona perianal, lugares de punción, catéteres, uñas y piel.
- ✓ Extraer hemocultivos de ambas luces del catéter y de sangre periférica y de cualquier otra localización, si existen síntomas sugestivos de infección.
- ✓ Hacer aspiración y/o biopsia con cultivo de las lesiones cutáneas sugestivas de infección.
- ✓ Realizar un hemograma y una determinación de glucosa, urea, iones, creatinina, GOT y GPT.
- ✓ Realizar radiografía de tórax.

Si el paciente fuera de alto riesgo de infección fúngica realizaremos un TAC pulmonar de alta resolución.

Si existen imágenes patológicas a nivel pulmonar, solicitaremos broncoscopia con lavado broncoalveolar con cultivos para bacterias, hongos y *Citomegalovirus*, así como tinción para *Pneumocystis carinii* e investigación de hongos.

Si en los días sucesivos el paciente permanece febril a pesar del tratamiento, realizaremos un hemocultivo diario de sangre periférica y del catéter durante la primera semana.

Definición de episodio de fiebre y neutropenia de bajo riesgo

Datos del Paciente:

- Duración esperada de la neutropenia menor de 10 días.
- Edad menor de 60 años.
- Entorno social favorable (en el caso de plantearnos un tratamiento ambulatorio).
- Neoplasia controlada.
- Ausencia de comorbilidad (diabetes, insuficiencia renal, hepatopatía crónica).
- Ausencia de otras causas de inmunosupresión a partir de la quimioterapia (esplenectomía, corticoides a dosis altas, fludarabina, transplante alogénico).

Datos de la infección:

- Ausencia de focalidad
- Ausencia de signos de sepsis grave: hipoperfusión cutánea, disfunción de un órgano, hipotensión (TA menor de 90/40), estado mental alterado, insuficiencia respiratoria.

Como orientación podemos utilizar el Índice de MASCC, que aplica las siguientes puntuaciones:

Paciente asintomático o con síntomas leves	5 puntos
Paciente con síntomas moderados	3 puntos
Ausencia de hipotensión	5 puntos
Ausencia de EPOC	4 puntos
Tumor sólido o en el caso de tumor hematológico, ausencia de una infección previa por hongos	4 puntos
Paciente ambulante	3 puntos
Ausencia de deshidratación	3 puntos
Edad menor de 60 años	2 puntos

Se considera de bajo riesgo con: 21 o más puntos.

Tratamiento de un síndrome febril con neutropenia

- ✓ Comenzar de forma urgente con cefepime 2 gr/ 8 h. EV o meropenem 1gr/ 8h EV o piperacilina tazobactam 4-0,5 gr/6h EV.
- ✓ Añadir vancomicina 1 gr/12 h. y amikacina 15 mg/Kg/24 h dosis única diaria, cuando existe un distress respiratorio o un shock séptico.
- ✓ Añadir vancomicina 1gr/12 h. o teicoplanina 400gr/24 h. cuando el paciente presente una mucositis grado III/IV o signos de infección del catéter.
- ✓ Añadir amikacina 15 mg/kg/24 h. dosis única diaria cuando exista una alta sospecha de infección por bacilo gram negativo o el paciente ha sido tratado con un antibiótico betalactámico en el mes previo.
- ✓ Cuando el paciente es alérgico a los antibióticos betalactámicos utilizaremos aztreonam 2gr/8h. EV o amikacina 15 mg/Kg/24 h. y vancomicina 1gr/12 h. o teicoplanina 400mg/24h.

Si la respuesta es favorable, la fiebre suele desaparecer en los primeros 5 días de tratamiento.

Cuando la fiebre persiste al quinto día de tratamiento o bien se produce un deterioro del paciente, pensar en:

- Respuesta lenta al tratamiento
- Infección por bacteria resistente
- Infección no bacteriana
- Infección mixta o nueva infección
- Niveles inadecuados de antibióticos
- Infección de zona no vascularizada
- Fiebre por medicamentos

Cuando la fiebre persiste tras 5-7 días de tratamiento antibiótico:

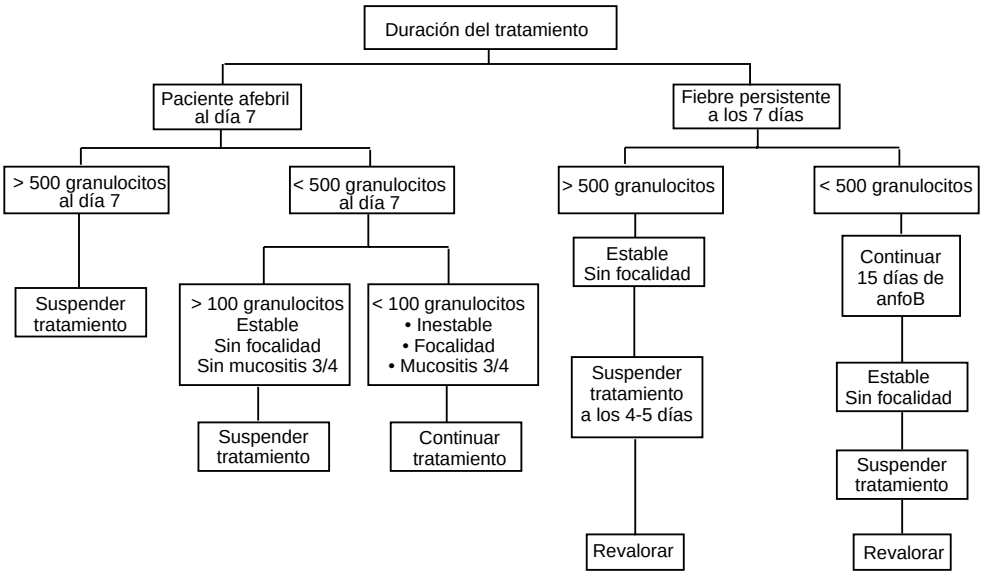
(a) Si los cultivos son positivos:

- Adecuar los antibióticos al resultado de los mismos.
- Retirar el reservorio si existen signos de infección del mismo. Previamente podemos infundir antibióticos por cada una de las luces y mantener el reservorio sin utilizar durante unas horas con el antibiótico y la heparina.

(b) Si los cultivos son negativos:

- Repetir la valoración inicial incluyendo un TAC torácico de alta resolución.
- Si el paciente está estable, podemos continuar con el tratamiento antibiótico inicial.
- Si se produce un empeoramiento, cambiaremos los antibióticos asociando vancomicina y/o amikacina.
- Añadir anfotericina B si existe riesgo de infección por hongos.
- Valorar añadir G-CSF o GM-CSF.
- Si existen signos sugestivos de tiflitis o dolor perianal añadir metronidazol.
- Valorar el desbridamiento de lesiones cuando existe progresión local así como la retirada del catéter.

En cuanto a la duración del tratamiento antibiótico seguiremos el siguiente algoritmo:



Tratamiento de la infección del catéter

A. En el caso de infección por *Estafilococo epidermidis* o por *Estafilococo aureus* lo trataremos con vancomicina 500 mg cada 6 horas o teicoplanina 400 mg/24 horas, alternando ambas luces, durante 10 días en el caso del *E. Epidermidis* y durante 15 días en el caso del *E. aureus.* Posteriormente realizaremos cultivos de vigilancia con el intervalo habitual en el caso de *E. epidermidis* y semanalmente en el caso del *E. aureus.* En el caso de recaída de la infección retiraremos el reservorio.

B. Retiraremos el reservorio cuando el cultivo del mismo sea positivo para alguno de los siguientes gérmenes: *Corynebacterium* del grupo JK, *Bacillus sp*, *Pseudomonas*, micobacterias atípicas y *Cándidas*. Además si se trata de este último germen y de un transplante, trataremos posteriormente al paciente con anfotericina B durante un mes.

Además tendremos en cuenta la posibilidad de retirar el reservorio si se trata de un *Acinetobacter* o de un *Stenotrophomona maltófila*.

Diarrea postquimioterapia

Evaluar la severidad de la misma con el número de deposiciones, el volumen aproximado y la presencia o no de sangre.

Tener en cuenta la presencia de fiebre, escalofríos, dolor abdominal y afectación del estado general para descartar una sepsis, una obstrucción intestinal y una deshidratación.

Realizar un hemograma, una tasa de creatinina, iones, coprocultivo e investigación de toxina de *Clostridium dificile*.

Tratamiento

1. Dieta astringente con alimentos exentos de lactosa.
2. Ingesta de 8-10 vasos de agua al día o hidratación endovenosa.
3. Loperamida 4 mg seguidos de 2 mg cada 4 horas o bien tras cada deposición.
4. Si la diarrea se resuelve en 24 horas, suspender la loperamida tras 12 horas sin efectuar deposición.
5. Si a las 24 horas persiste la diarrea grado 1-2, administrar loperamida 2 mg cada 2 horas.
6. Si a las 24 horas de comenzar con loperamida persiste diarrea intensa, grado 3-4, administrar octretide 100-150 mcgr sc/8 horas.

Bibliografía

1. Boiron P., Fuhrman C. et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des neutropenies courtes. Bull. Cancer 1998; 85: 695-711.
2. Curso de formación de patología infecciosa para hematólogos. Institutos clínicos de Enfermedades Infecciosas e Inmunología y Hematología-Oncología. Hospital Clinic. Barcelona. Sitges 9 y 10 de Marzo del 2001.
3. Chanock S. J. and Pizzo PA. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: current status and future prospects. Seminars in Oncol. 1997; 24: 132-140.
4. Hughes W.T., Armstrong D. Et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplined fever. Clin. Infec. Dis 1997; 25: 551-573.
5. Prentice H.G., Kibler C.C. and Prentice A.G. Review. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. Brit. J. Haemat. 2000; 110: 273-284.
6. Wolff S.N., Fay J. et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group. Bone Marrow Trans. 2000; 853-59.
7. Marr K.A., Seider K. Et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000; 96: 2055-61.
8. Kanda Y, Yamamoto R. et al. Prophylactic action of oral fluconazol against fungal infection in neutropenic patients. A Meta-analysis of 16 Randomized controlled trials. Cancer 2000; 1611-25.
9. Shafran S.D. Review: Prophylactic antifungal treatment decreases systemic fungal infection but not mortality in cancer complicated neutropenia. Evidence Based Medicine 1998; 3: 20.
10. Prentice A.G. and Donnely P. Oral antifungals as prophylaxis in haematological malignancy. Blood Rev 2001; 15: 1-8.
11. Richardson M.D., Kokki M.H. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromized patient. Blood Rev. 1998; 12: 241-54.
12. Denning D.W. Early diagnosis of invasive aspergillosis. The Lancet 2000; 355: 423.

13. Sulahian A., Boutboul F. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4 year prospective study. Cancer 2001; 91: 311-318.

14. Kami M., Tanaka y. Et al. Computed tomographic scan of the chest, látex agglutination test and plasma (1à3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: A prospective study of 215 patients. Haematologica 2000; 85: 745-752.

15. Kami M. Kanda Y. Et al. Frequent False- Positive results of aspergillus látex agglutination test. Cancer 1999; 86: 274-281.

16. Williamson ECM, Leeming J.P. et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients by polymerase chain reaction. Brit J. Haemat. 2000; 108: 132-139.

17. Lass-Flörl, Aigner J. Et al. Screening for *aspergillosis s.p.p*. using polymerase chain reaction of whole blood samples from patients with haematological malignancies. Brit J. Haemat. 2001; 113: 180-184.

18. Reichenberger F., Habicht J. Et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive aspergillosis. Bone Marrow Transp. 1999; 24: 1195-99.

19. Caillot D. Couallier J.F. et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomographic scans in patients with neutropenia. J. Clin. Oncol 2001; 19: 253-9.

20. Heussel C.P., Kauczor H.U. et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell tramsplant recipients: use of high-resolution computed tomography. J. Clin Oncol 1999; 17: 796-05.

21. Talcott J.A., Siegel R.D. et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: A Prospective, two-Center validation of a prediction rule. J. Clin Oncol 1992; 10: 316-322.

22. Freifeld A., Marchigiani D. Et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. N. Engl. J. of Med.1999; 341: 305-11.

23. Kern W.V., Cometta A. et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. N. Engl. J. Of Med. 1999; 341: 312-8.

24. Finberg R. W. And Talcott J.A. Fever and neutropenia. How to use a new treatment strategy. N. Engl. J. of Med. 1999; 341: 362-363.

25. Klastersky J., Paesmans M. Et al. The Multinational association for supportive care in cancer risk index: A Multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. J. Clin. Oncol 2000; 18: 3038-51.

26. Pompei P., Charlson M.E. et al. Relating patient characteristics at the time of admisssion to outcomes of hospitalization. J. Clin. Epidemiol.1991; 44: 1063-69.

27. Wadler S., Benson III AL. Et al. Recomended guidelines for the treatment of chemotherapy-Induced diarrea. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3169-3178.

2. TRATAMIENTO DE LOS LINFOMAS DIFUSOS DE CÉLULA GRANDE

2.1. Introducción

Los Linfomas constituyen el mayor grupo de pacientes que requieren nuestra asistencia. En este apartado diagnóstico los Linfomas Difusos de célula grande constituyeron el grupo más numeroso.

Desde finales de los años 70 hemos utilizado diversos esquemas terapéuticos para el tratamiento de los mismos, comenzando con CHOP y continuando con ProMACE-MOPP, MACOP-B y ProMACE-Cyta BOM. En la última revisión de 1995 decidimos, a la vista de nuestra experiencia y de los resultados publicados, continuar con CHOP añadiendo radioterapia en los estadios iniciales y consolidando con BEAM y células progenitoras de sangre periférica (CPSP) en los casos de índices pronósticos desfavorables.

En la presente actualización pretendemos averiguar si esta pauta sigue siendo válida o bien debemos introducir alguna modificación terapéutica.

Para la revisión actual se ha realizado una búsqueda en MEDLINE y COCHRANE de los últimos siete años, así como en el archivo bibliográfico manual. La información obtenida se ha ordenado en las secciones 2.2 a 2.5 de este capítulo.

2.2. ¿Existen tratamientos quimioterápicos más eficaces que el esquema CHOP?

En 1993 se publicó un ensayo clínico (1) que comparó la eficacia del CHOP, que era un esquema de primera generación utilizado desde finales de los años 70, con esquemas de segunda y tercera generación como m-BACOD, el MACOP-B y el ProMACE-CytaBOM que utilizaban de 6-8 cistostáticos. Hasta entonces se sugería en muchos ensayos no randomizados la superioridad de los esquemas de segunda y tercera generación sobre el CHOP.

La tabla 1 tomada de dicho trabajo recoge las características de los pacientes tratados con los cuatro esquemas terapéuticos.

Características	CHOP (N=225)	m-BACOD (N=223)	ProMACE. CytaBOM (N=233)	MACOP-B (N=218)
Edad				
Media (años)	56	57	54	57
Rango (años)	15-79	18-81	17-81	19-79
≥ 65 años (%)	26	25	27	24
Afectación medular (%)	25	26	27	27
Enfermedad tumoral (%)	40	41	41	40
LDH > 250 U/litro (%)*****	45	43	42	43
Fórmula trabajo grupo(%)9				
D o E	14	15	15	14
F, G, o H	81	82	81	82
J	5	4	4	4

***** HDL muestra lactato dehidrogenasa.

9 Estos grupos fueron definidos de acuerdo al sistema del Proyecto de clasificación patológica del Linfoma no-Hondgkin.

Tabla 1. Caracterterísticas de los pacientes tratados con los cuatro esquemas terapéuticos (R.I. Fisher et al NEJM 1993; 328: 1002-6).

La tasa de RC fue de 44% con CHOP, 48% con m-BACOD, 56% con ProMACE-CytaBOM y 51% con MACOP-B. Sin diferencias significativas.

Con una mediana de seguimiento de 35 meses el tiempo hasta el fallo terapéutico y la supervivencia fueron similares con los cuatro esquemas terapéuticos (ver figuras 1 y 2 tomadas de dicho trabajo):

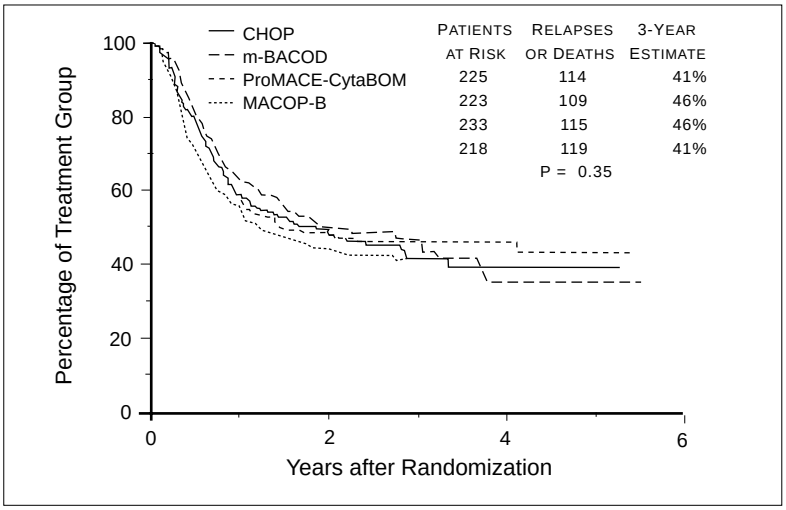


Figura 1. Tiempo hasta el fallo terapéutico en los diferentes grupos. La supervivencia a los tres años es libre de enfermedad (R.I. Fisher et al NEJM 1993; 328: 1002-6).

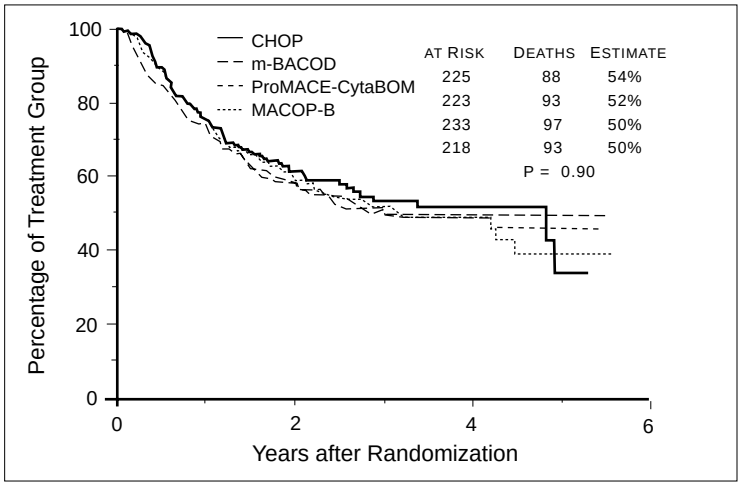


Figura 2. Supervivencia global en los cuatro grupos terapéuticos (R.I. Fisher NEJM 1993; 328: 1002-6).

La mortalidad tóxica fue del 1% para el CHOP, 3% para el ProMACE-CytaBOM, 5% para el m-BACOD y 6% para el MACOP-B.

Recientemente se ha actualizado el seguimiento de estos pacientes (2) y tampoco hay diferencias en cuanto a la supervivencia libre de progresión, ni en cuanto a la supervivencia global, oscilando la primera entre el 33-38% y la segunda entre el 45-46%.

En 1998 el grupo PETHEMA compara de forma randomizada el esquema CHOP frente a otro esquema en el que se alterna el CHOP con VIA (Vp-16, Ifosfamida y Citarabina). El número de pacientes fue de 62 con CHOP y 56 con CHOP/VIA.

La tasa de RC fue de 64% con el primer esquema y 63% con el segundo. Tras una mediana de seguimiento de 37 meses, la supervivencia a los 3 años fue del 53,5% con CHOP y del 48% con CHOP/VIA.

Tampoco hubo diferencias entre ambos esquemas en los pacientes con Índice Pronóstico Internacional (IPI) desfavorable (3).

En 1996 el grupo inglés de investigación de Linfomas comparó los resultados del tratamiento con CHOP modificado en 226 pacientes frente al esquema PACEBOM utilizado en 233 pacientes. Ambos grupos fueron comparados de forma aleatorizada (4). En el esquema CHOP utilizaron Genoxal 750 mg/m^2 los días 1 y 8, Farmiblastina 25 mg/m^2 y Vincristina 1,4 mg/m^2 los mismos días y Prednisolona 50 mg/m^2 del día 1 al 8. El esquema PACEBOM se administraba durante 11 semanas, utilizando Prednisolona, Adriamicina, Genoxal, VP16, Bleomicina, Vincristina y Metotrexate de manera muy sismilar al esquema MACOP-B.

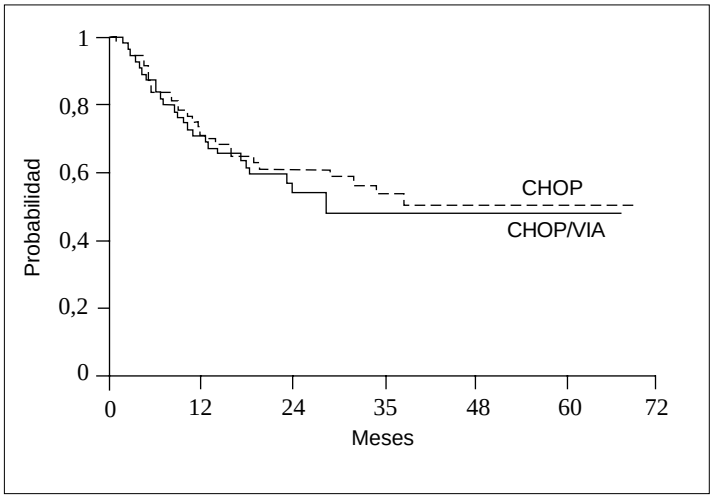


Figura 3. Duración de la respuesta terapéutica (A. López-Guillermo y cols. Med Clin 1998; 110: 601-604).

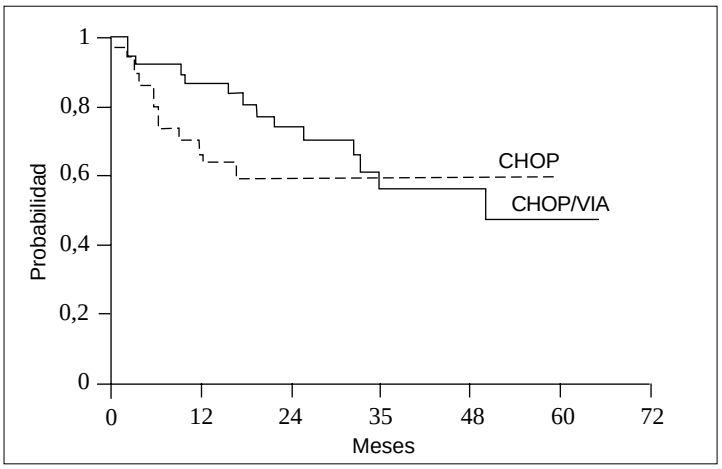


Figura 4. Supervivencia actuarial (A. López-Guillermo y cols. Med. Clin. 1998; 110: 601-604).

La mediana de edad de los pacientes era de 54 años y en el análisis de los resultados se realizó por intención de tratamiento.

La mortalidad tóxica fue de 1% con CHOP y del 2% con PACEBOM.

La tasa de RC fue del 57% con CHOP y del 64% con PACEBOM (p = 0,14).

La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 49% con CHOP y del 67% con PACEBOM (p = 0,91). La supervivencia global a los 5 años fue del 47% con CHOP y del 57% con PACEBOM (p =0,23).

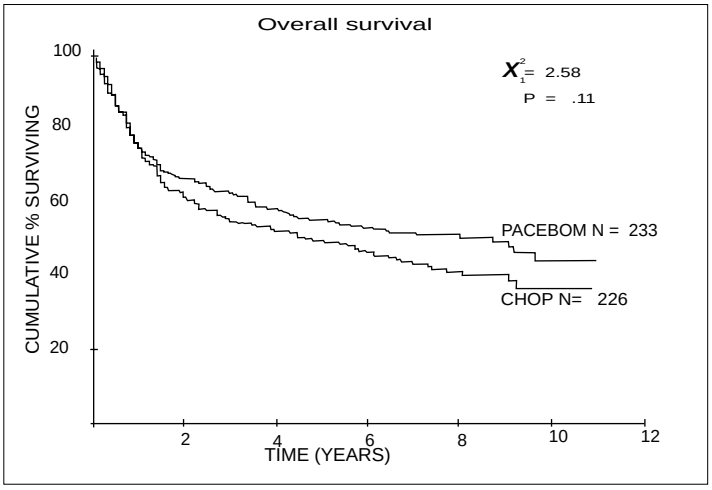


Figura 5. Supervivencia desde el tiempo de la randomización (D.C. Linch et al. Annuals of Oncol 2000, 11 (suppl 1): 87-90).

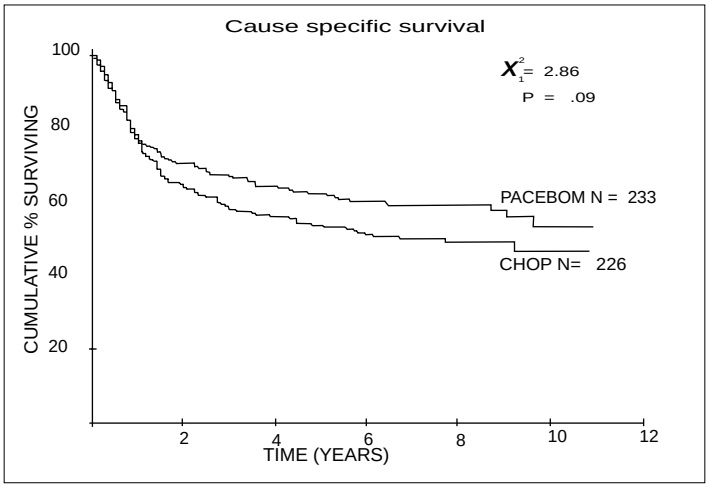


Figura 6. Supervivencia considerando únicamente la mortalidad por linfoma una vez transcurridos 3 meses del final de tratamiento (D.C. Linch et al. Annals of Oncol. 2000, 11 (sppl 1): 87-90).

Recientemente se han actualizado los resultados con 4 años más de seguimiento y continúa sin haber diferencias significativas en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad (5).

Ante los prometedores resultados obtenidos con el esquema EPOCH en pacientes recidivados, resultaba pertinente realizar una comparación entre dicho esquema y el CHOP (6). En el esquema EPOCH se administró VP/16 50 mg/m^2/24 h, Vincristina 1,4 mg/m^2/24 h y Adriamicina 10 mg/m^2/24 h, los tres en infusión continua durante cuatro días. A lo anterior se añadía Genoxal 750 mg/m^2 el 6º día y Prednisona 60 mg/m^2 del día 1 al 6.

Se administró el EPOCH a 38 pacientes y 40 fueron tratados con CHOP. La mediana de edad de los pacientes fue de 45 años.

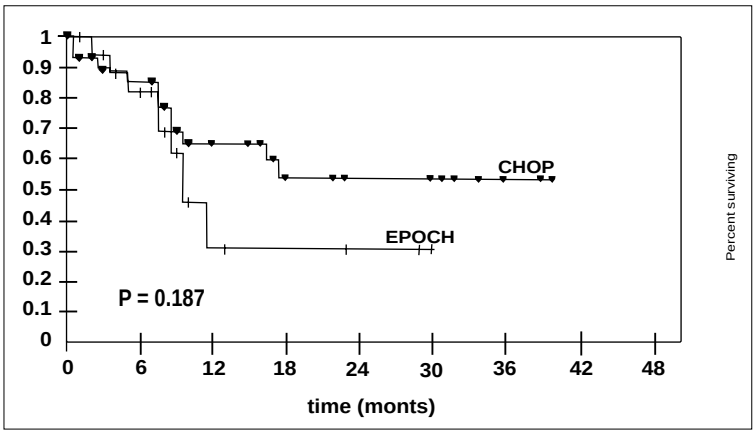


Figura 7. Supervivencia libre de enfermedad (progresión o recaída) (H.M. Khaled et al. Ann of Oncol 1999; 10: 89-92)

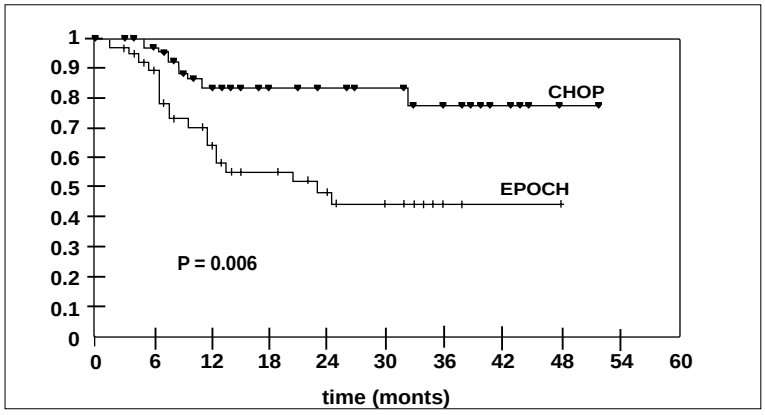


Figura 8. Supervivencia global (H.M. Khaled et al. Ann of Oncol 1999; 10: 89-92).

La tasa de RC fue del 50% con EPOCH y del 67% con CHOP.

Tras una mediana de seguimiento de 27 meses, la supervivencia fue del 42% con EPOCH y del 71% con CHOP (p =0,006). La supervivencia libre de fallo terapéutico fue del 30% con EPOCH y del 54% con CHOP (p = 0,1).

En el trabajo anterior se incluyen un 12% de pacientes en estadío I, fueron excluídos los pacientes con infiltración de médula ósea y la mortalidad tóxica fue similar con ambos esquemas.

Resultan llamativos los resultados de un ensayo clínico en el que 147 pacientes consecutivos con Linfomas de grado intermedio y alto de malignidad, fueron aleatorizados en dos grupos (7). En el primero utilizaron CEOP/BLEO, incluyendo Genoxal 750 mg/m^2 el día 1, Epirrubicin 70 mg/m^2 el día 1, Vincristina 1,4 mg/m^2 el día 1, Prednisona 40 mg/m^2 del día 1 al 5 y Bleomicina 10 mg/m^2 el día 14. En el segundo, el primer ciclo fue idéntico al anterior pero en los ciclos siguientes fueron aumentado sucesivamente las dosis del Epirrubicina hasta llegar a la dosis de 145 mg/m^2 en el 6º y último ciclo.

La mediana de edad de los pacientes fue de 65 y 63 años respectivamente, pues inicialmente el estudio había sido diseñado para pacientes mayores de 60 años. La mayoría de los casos, 77% del primer grupo y el 80% del segundo, tenían un IPI alto siendo el IPI intermedio-alto en el resto de los pacientes.

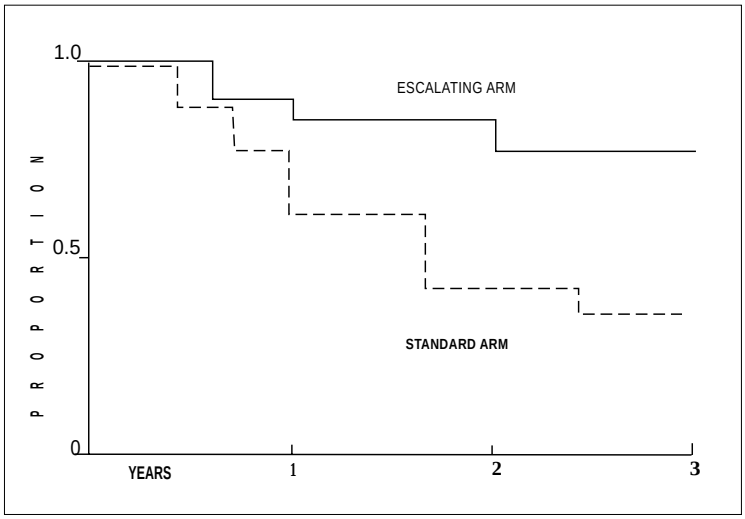


Figura 9. Supervivencia global (A. Avilés et al.. Leukemia and Lymphoma 1997; 25: 319-25).

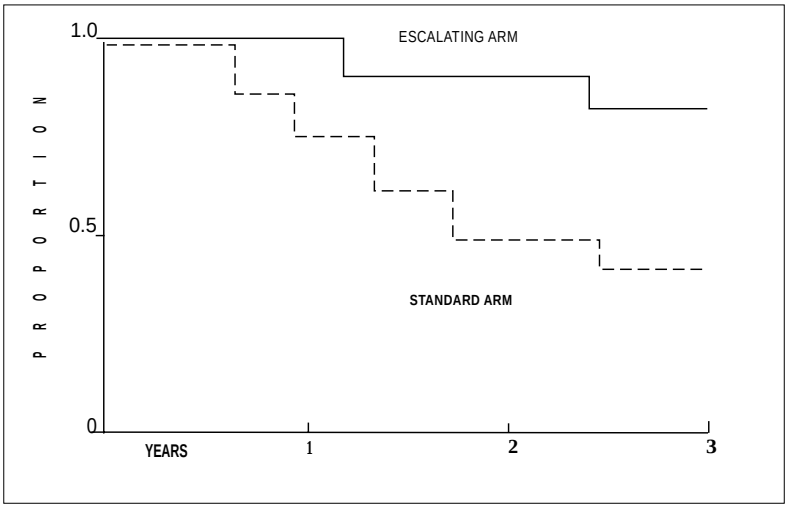


Figura 10. Supervivencia libre de enfermedad desde la consecución de la R.C. (A. Avilés et al.. Leukemia and Lymphoma 1997; 25: 319-25).

La tasa de RC fue del 68% con las dosis fijas y de 73% con las dosis elevadas de Epirrubicina (p =0,5).

Con una mediana de seguimiento de 33,6 meses la duración del tiempo hasta el fallo terapéutico (desde la RC hasta la recaída), fue significativamente mejor en el grupo de dosis aumentadas, 76%, frente al 37% (p< 0,01). La supervivencia global fue del 81% en el primer grupo y del 40% del segundo (p < 0,01).

No refieren mortalidad tóxica ni mayor cardiotoxicidad con las dosis elevadas. Tampoco hubo diferencias entre los pacientes mayores y menores de 60 años.

Los resultados conseguidos en el grupo de dosis escaladas de Epirrubicina son extraordinariamente buenos, pues se trata de un grupo de pacientes con especial mal pronóstico, edad avanzada e IPI alto.

De todas formas los resultados no están bien detallados, ya que no citan el número de recaídas en cada serie, el tipo de mortalidad ni la situación actualizada de los pacientes.

Se han publicado series de pacientes tratados con dosis altas de CHOP (8), de Pro-MACE-CytaBOM (9) y con esquemas más intensivos como el LMB (10), pero no son estudios comparativos con el CHOP y se trata de series cortas con escaso seguimiento.

En la última reunión de la Sociedad Americana de Hematología, se han comunicado los resultados de un estudio cooperativo australiano en el que com-

paran de forma aleatorizada el CEOP (Genoxal, Epirrubicina, Vincristina y Prednisona) a dosis convencionales con el CEOP intensificado en el que prácticamente se doblan las dosis de Genoxal y Epirrubicina. En un colectivo global de 250 pacientes, los resultados fueron similares (11). Estos datos están en clara contradicción con los referidos en el estudio analizado anteriormente (7).

El grupo francés GELA ha comunicado recientemente dos amplios estudios comparativos (12,13) en los que compara el CHOP con el ACVBP (Adreamicina, Genoxal, Vindesina, Bleomicina y Prednisona) seguido de una consolidación secuencial con Metotrexate, y Fosfamida, Etopósido y Citarabina.

Tanto en el grupo de Linfomas localizados como en grupo de Linfomas avanzados, no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia global entre ambos tratamientos. No obstante, en ambos grupos la supervivencia libre de enfermedad fue mejor con el ACVBP. También el ACVBP fue más tóxico que el CHOP con una mortalidad de un 13% frente a un 7%.

Resulta evidente, a la vista de lo expuesto, que a pesar de las limitaciones del CHOP, no cura más allá de 40-50% de los pacientes, y no se ha encontrado un esquema quimioterápico superior.

2.3. Tratamientos intensivos con CPSP para aumentar la tasa de remisiones completas

En 1997 se publicó un estudio en el que 98 pacientes jóvenes (mediana edad 35 años) con Linfomas agresivos en estadíos avanzados, fueron tratados con MACOP-B o con un tratamiento secuencial que incluía un transplante de médula ósea. No se incluían Linfomas T y todos tenían la médula ósea libre de infiltración. Alrededor del 80% tenían índices pronósticos desfavorables (14).

La tasa de RC fue del 70% con MACOP-B y del 96% con tratamiento secuencial ($p = 0,001$).

La supervivencia libre de progresión fue del 84% con tratamiento secuencial y del 49% con MACOP-B ($p \leq 0,001$) y la supervivencia global fue del 81% con el primer tratamiento y del 55% con MACOP-B.

La mortalidad tóxica fue del 8% con tratamiento secuencial y del 6% con MACOP-B.

El MACOP-B fue administrado ambulatoriamente y la mediana de hospitalización del tratamiento secuencial fue de 48 días. Dicho tratamiento incluye la realización de aféresis el día 14 del tratamiento. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 55 meses.

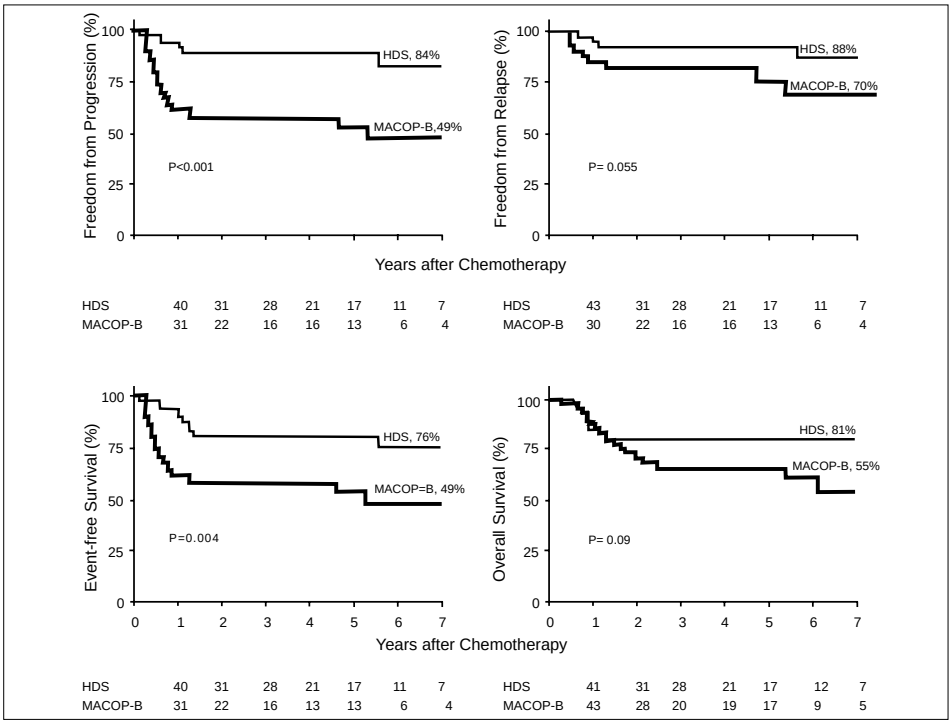


Figura 11. Supervivencia libre de progresión (ausencia de respuesta o recaída), supervivencia libre de recaída (desde la consecución de la RC), Supervivencia libre de enfermedad (incluye ausencia de respuesta, recaída, seguida neoplasia o muerte por cualquier causa) y supervivencia global (A.M. Giarrui et al NEJM 1997; 336: 1290-7).

En un estudio en fase III se ha intentado comparar el esquema secuencial del trabajo anterior con CHOP (2), pero la incorporación de pacientes ha sido demasiado escasa y recientemente se ha cerrado. Está en marcha un estudio cooperativo suizo para tratar de confirmar los resultados obtenidos por el grupo de Gianni (14).

En 1997 el grupo GELA comunicó los resultados de su estudio LNH-93-3 (15). El objetivo de dicho estudio era introducir un tratamiento de intensificación con CPSP precozmente durante el tratamiento de inducción, con el fin de aumentar la tasa de RC y por tanto la supervivencia.

Los pacientes con Linfomas difusos de célula grande menores de 60 años con 2-3 factores pronósticos negativos según el IPI, eran distribuidos al azar en dos grupos: Grupo A, en el que recibían ACVB y consolidación secuencial y Grupo B, en el que recibían 3 ciclos de quimioterapia con CEOP, ECVBP (2 ciclos) e intensificación con BEAM. Ante los resultados de un análisis preliminar la inclusión de pacientes fue interrumpida en Septiembre de 1995.

La tasa de RC fue similar en los dos grupos 64% y 63%. Con una mediana de seguimiento de 30 meses, la supervivencia libre de evento fue del 54% en el grupo A y del 41% en el grupo B (p = 0,01) y la supervivencia global fue del 63% en el grupo A y del 47% en el Grupo B (p= 0,003).

Recientemente, un grupo italiano ha realizado una comparación retrospectiva entre dos cohortes de pacientes con Linfomas agresivos avanzados, con índices pronósticos elevados y tratados con MACOP-B, 12 semanas, o con MACOP.B 8 semanas y después dos intensificaciones con Mitoxantrone, Dexametasona y Citarabina y al final un autotransplante con BEAM.

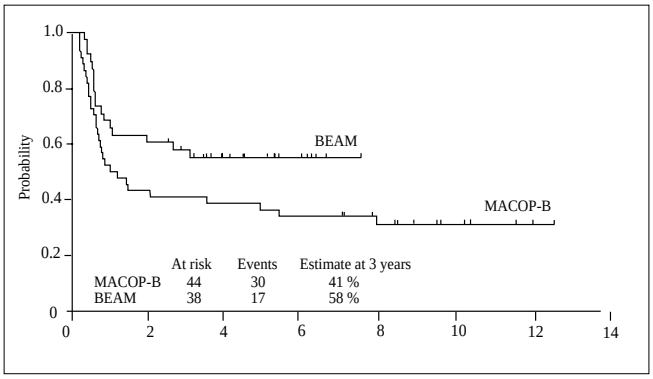


Figura 12. Supevivencia global (S. Cortelazzo et al. Annals of Oncology 1999; 10: 427-32.

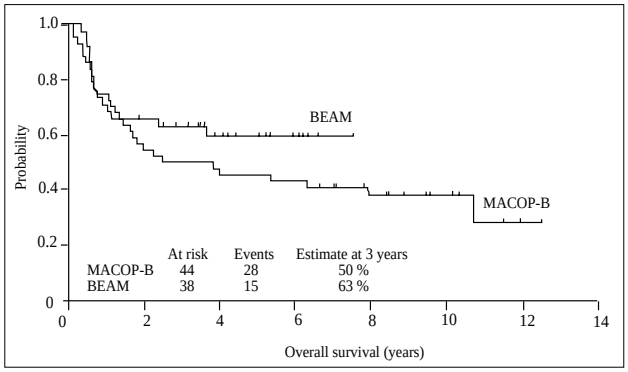


Figura 13. Supervivencia libre de evento (progresión recaída o muerte por cualquier causa). (S. Cortelazzo et al. Annals of Oncol. 1999; 10: 427-32).

La supervivencia libre de progresión o recidiva a los tres años fue del 58% para el grupo de autotransplante frente al 41% para el grupo de MACOP-B (p= 0,08). La supervivencia global fue del 63% en el primer grupo y del 50% en el grupo del MACOP-B (p= 0,27)(16). En el análisis multivaribale de factores que influyeron en la supervivencia encontraron que el autotransplante fue la única variable significativa.

En 1999 se realizó una reunión internacional de expertos para valorar la eficacia de la intensificación con dosis altas de quimioterapia y CPSP en el tratamiento de los Linfomas agresivos (17). En dicho trabajo, y tras citar los resultados de Haioun (18), Santini (19), Reyes (15) y Kaiser (20), y al comprobar las diferencias de diseño y los datos conflictivos, concluyen que no se ha demostrado de forma evidente que el autotransplante con CPSP es útil en el tratamiento de inducción de los Linfomas agresivos.

En dicho trabajo, también señalan el hecho de que los tres estudios en los que se utiliza el tratamiento de intensificación con resultados positivos (14,18 y 19) realizan el autotransplante al final de un tratamiento de inducción completo, mientras que los estudios con resultados negativos (15, 20) lo incluyen precozmente tras una inducción abreviada.

Por otro lado, existe una clara evidencia de que la intensificación con autotransplante debe de valorarse en los pacientes con un Índice Pronóstico Internacional desfavorable.

Tampoco está clara la eficacia del autotransplante en los respondedores lentos. En este sentido no son concluyentes los trabajos de Vendonck (21) y Martelli (22). El primero de ellos incluye escasos pacientes con Índices Pronósticos desfavorables y en el segundo no es homogénea la distribución de factores pronósticos entre ambos grupos (con y sin autotransplante). Además, el número de pacientes fue escaso en ambos trabajos. Por otro lado, la valoración de las masas residuales constituye un serio problema en estos pacientes.

Resultan interesantes los resultados referidos por Santini publicados en 1998 (19). En este trabajo, 124 pacientes fueron distribuidos al azar entre VACOP-B y DHAP (si se produjo RP o no hubo respuesta) y VACOP-B y autotransplante con BEAM. La mediana edad fue de 45 y 40 años respectivamente y la mortalidad tóxica fue del 7 y del 6%.

La tasa de RC fue del 75 y del 73% y la supervivencia global, con una mediana de seguimiento de 42 meses, fue del 65% en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia libre de progresión. Sin embargo la supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mejor en el grupo del autotransplante, cuando se consideraron los pacientes con IPI alto o intermedio-alto (p = 0,008)

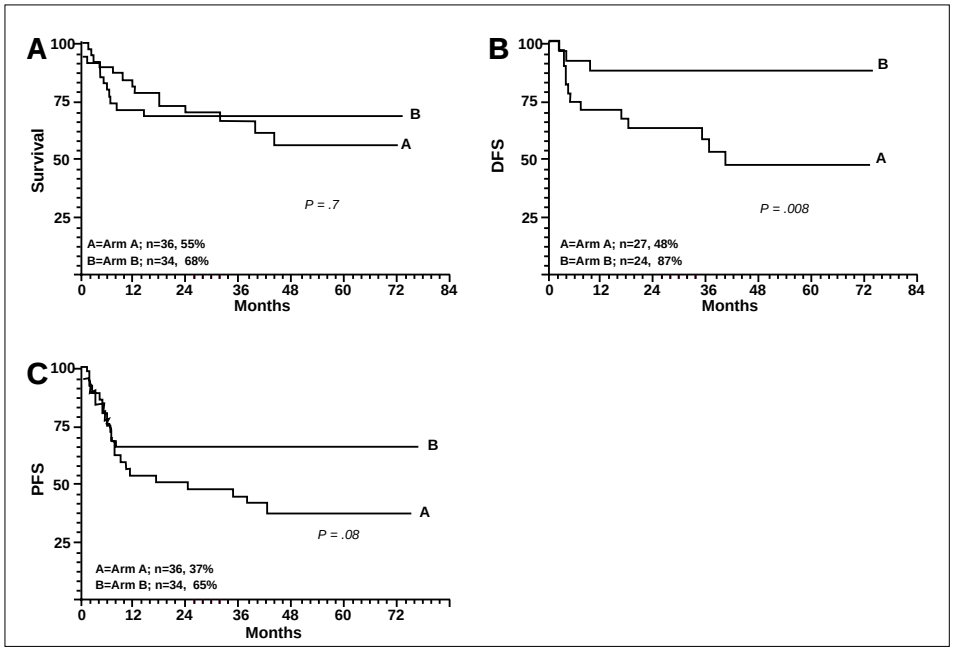


Figura 14. Supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad (desde el momento de la RC) y supervivencia libre de enfermedad desde el diagnóstico (incluye falta de respuesta, recaída y muerte). (G. Santini et al. J. of Clin Oncol 1998; 16: 2796-02).

Un grupo cooperativo alemán comunicó en 1998 (20) los resultados de un estudio en el que 312 pacientes con Linfomas de alto grado con LDH elevada, eran distribuidos al azar entre 5 ciclos de CHOEP (CHOP clásico con Etopósido 100 mg/m^2, 3 días) y radioterapia de zonas afectas y CHOEP con autotransplante con BEAM y también radioterapia de zonas afectas.

La supervivencia a los dos años fue del 70% en el primer grupo y 58% en el segundo (mediana de seguimiento de 12 meses). Tampoco existieron diferencias en el momento de aplicar el IPI.

A la vista de los resultados de los estudios recogidos se pueden realizar los siguientes comentarios:

A. Existe una gran heterogeneidad en la forma de introducción de los tratamientos de intensificación con soporte con CPSP durante el tratamiento de inducción.

B. Los resultados son discordantes, no existiendo trabajo cooperativo alguno, con un número suficiente de pacientes que obtenga resultados definitivos.

C. Los estudios que refieren resultados positivos utilizan el tratamiento de intensificación, al final de la inducción, prácticamente como un tratamiento de consolidación.

2.4. Tratamientos intensivos de CPSP tras la consecución de la remisión completa (RC)

Recientemente, un grupo cooperativo francés ha publicado el análisis final de los resultados del protocolo LNH/87 (23). La mediana de seguimiento de los pacientes en dicho estudio es de 8 años. El estudio compara una consolidación secuencial con Ifosfamida, VP16, L. Asparraginasa y Citarabina con un autotransplante con CBV. En un análisis previo (18) se había comprobado que aunque globalmente no existían diferencias entre ambas consolidaciones, la supervivencia libre de enfermedad era mayor en el grupo del autotransplante cuando se analizaban los casos con un IPI alto o intermedio-alto. Aunque la supervivencia global también era mejor no había diferencias significativas.

En el trabajo se incluyen pacientes menores de 55 años, mediana de edad 41 años. La gran mayoría son Linfomas difusos B de célula grande, incluyéndose un 17% de Linfomas T y un 7% de Linfomas Linfoblásticos y Linfomas de Burkitt. El esquema de inducción utilizado fue el ACVB.

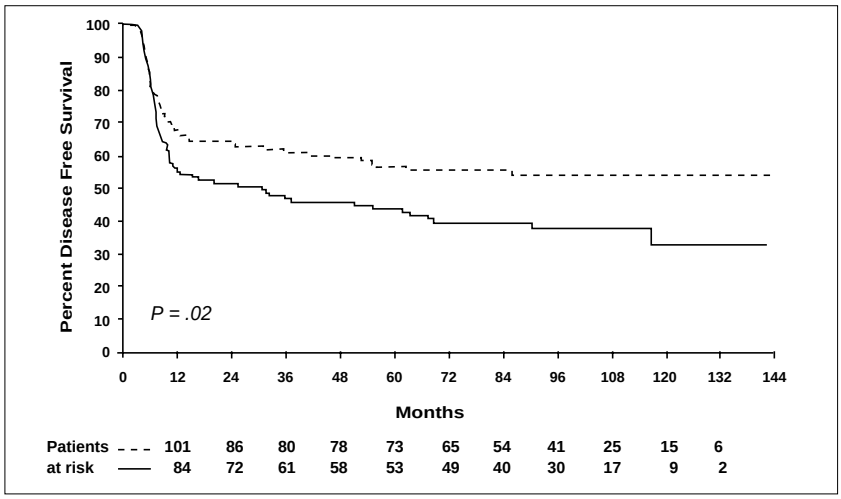


Figura 15. Supervivencia libre de enfermedad. (C. Haioum et al. J of Clin Oncol 2000; 18: 3025-3030).

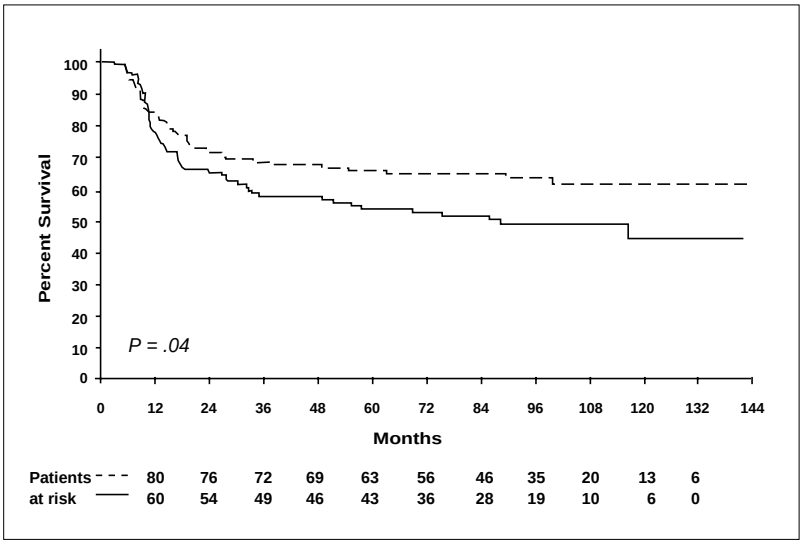


Figura 16. Supervivencia. (C. Haioum et al. J of Clin Oncol 2000; 18: 3025-3030).

De 916 pacientes elegibles, 451 tenían un IPI con 2-3 factores de riesgo y de ellos, 277 entraron en RC. De los 277, 41 no fueron randomizados por decisión de los pacientes y de los 236 restantes, 125 lo fueron para grupo de autotransplante y 111 para tratamiento de consolidación. El 69% de los pacientes asignados al grupo de autotransplante recibieron el mismo. El análisis se hizo por intención de tratamiento.

La supervivencia libre de enfermedad a los 8 años fue del 55% en el grupo del autotransplante y del 39% en el grupo de consolidación (p = 0,02, RR = 1,56). La supervivencia global fue del 64% y del 49% respectivamente (p = 0,04, RR = 1,51). No se habían diagnosticado casos de síndrome mielodisplásico secundario.

Aunque no se trata de un estudio aleatorizado, merece la pena señalar los resultados obtenidos por Nademance en un grupo de 42 pacientes con Linfomas agresivos y con IPI intermedio-alto o alto (24). Se trata de pacientes jóvenes, mediana edad 34 años, 39 de los cuales estaban en primera RC y 13, en primera RP. Utilizaron como acondicionamiento irradiación corporal total con Genoxal y VP16. Tras una mediana de seguimiento de 44 meses, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fue del 84 y 92% respectivamente.

Con el fin de valorar la eficacia del autotransplante en primera RC, hemos comparado recientemente dos series de 21 y 19 pacientes (25). El primer grupo había sido sometido a un autotransplante en primera RC y el segundo lo consideramos como control. Ambos grupos tenían un Índice de Coiffier de 3 y eran comparables en las variables pronósticas más significativas, salvo la edad, que era menor en el grupo del transplante (42 frente a 58 años, p = 0,002).

La supervivencia a los 4 años fue del 67% en el grupo del transplante, frente al 57% en el grupo control (p = 0,63) y la supervivencia libre de enfermedad fue del 67% frente al 42% (p = 0,16). No hemos tenido mortalidad tóxica por el transplante ni tampoco síndromes mielodisplásicos secundarios.

A parte del trabajo ya comentado de Haioun (23), no existen trabajos aleatorizados que incluyan exclusivamente pacientes en primera RC. Los resultados de dicho estudio apoyan la utilización del autotransplante como tratamiento de consolidación en los pacientes con Linfomas agresivos con un Índice Pronóstico Internacional elevado.

2.5. Nuevas modalidades terapéuticas

Aunque el anticuerpo monoclonal antiCD20, Rituximab, ha sido empleado fundamentalmente en Linfomas foliculares, Coifier refiere un 37% de respuestas en Linfomas difusos agresivos refractarios y recidivados (26).

En 1999 un Hospital americano publicó los resultados del tratamiento de siete pacientes afectos de Linfomas difusos de célula grande que progresaron después de un autotransplante con CPSP. Administraron 4 dosis semanales de 375 mg/m^2 de Rituximab, obteniendo 3 RC y 4 RP. Dos de los pacientes siguen en RC con una mediana de seguimiento de 204 días (27).

En una revisión realizada por Horning sobre los anticuerpos monoclonales en el tratamiento de los Linfomas de grado intermedio y alto de malignidad (28) se cita una comunicación de Link (29) en la que refiere los resultados de un estudio en fase 2 en el que se tratan 33 pacientes con Linfomas de grado intermedio y alto de malignidad con CHOP y Rituximab. El Rituximab lo administran el día 1 y el CHOP el día 3.

El 97% de los pacientes respondieron, obteniéndose un 61% de RC con corto seguimiento. En este trabajo quedó demostrada la posibilidad de asociar CHOP con Rituximab.

Por otro lado, en la misma revisión anterior se hace referencia a un estudio intergrupos (ECOG, CALGB y SWOG) en el que se compara, en pacientes mayores de 60 años afectos de Linfomas agresivos, el CHOP y el CHOP con

Rituximab. En este estudio el Rituximab se aplicó en 4-5 ocasiones (dos dosis antes del primer ciclo y una dosis, antes del 3º, 5º y 7º ciclos).

En Junio de 2000 estaban introducidos 400 pacientes y por ahora no se han comunicado los resultados.

El grupo GELA, ha realizado recientemente un estudio en el que 400 pacientes de edades comprendidas entre 60-80 años y afectos de Linfomas difusos de célula grande eran distribuidos al azar entre CHOP y CHOP con Rituximab. El número de ciclos era de 8 y en el grupo del CHOP con Rituximab, la dosis de este último era de 375 mg/m^2, administrándose el primer día del ciclo.

Se ha realizado un análisis preliminar con 328 pacientes, 159 en la rama del CHOP y 169 en la rama del CHOP y Rituximab. La mediana de edad era de 69 años y los factores pronósticos negativos estaban distribuidos homogéneamente entre los dos grupos.

Con una mediana de seguimiento de 12 meses, los resultados fueron los siguientes:

RC: 76% con R-CHOP y 49% con CHOP ($p < 0,0005$).

Supervivencia global: 83% CON R-CHOP y 68% con CHOP ($p < 0,01$).

El síndrome realacionado con la infusión de Rituximab, grado 3-4, se presentó en 18 pacientes (30).

Existen estudios con resultados prometedores utilizando radioinmunoterapia, combinando un Ac monoclonal, anti CD-20 con el isótopo Itrio-90, pero incluyen en su gran mayoría pacientes con Linfomas Foliculares (31, 32).

Resulta especialmente interesante en este apartado el estudio ya comentado del grupo GELA, cuyos resultados preliminares están pendientes de su confirmación tras un mayor seguimiento.

2.6. Conclusiones

1. A pesar de las limitaciones del CHOP no se ha encontrado un esquema quimioterápico con resultados superiores.
2. No hay resultados definitivos que demuestren la utilidad de las altas dosis de quimioterapia con CPSP durante el tratamiento de inducción.
3. El tratamiento de consolidación con altas dosis de quimioterapia y soporte con CPSP es eficaz para los pacientes con IPI intermedio-alto o alto.
4. Muy probablemente la adición del Rituximab al CHOP mejora los resultados del mismo.

Si se confirman los resultados obtenidos por el grupo GELA, un posible nuevo protocolo a emplear sería el siguiente:

- Pacientes con Linfomas difusos de célula grande B, con IPI bajo y estadíos I y II. CHOP y radioterapia.
- Pacientes con Linfomas difusos de célula grande B, con IPI intermedio-alto o alto.

a) Pacientes > 65 años: CHOP más Rituximab (30).

b) Pacientes < 65 años: megaCHOP del grupo GELTAMO con Rituximab y consolidación con BEAM.

Bibliografía

1. R.I. Fisher, E.R Gaynor et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's lymphoma. N. Engl J. Med 1993; 328: 1.002-6.
2. R. I Fisher. Diffuse large-cell lymphoma. Annals of Oncol 2000;11 suppl I: 29-33.
3. A. López, Guillermo; J. Garcia-Conde et al. Comparación de la quimioterapia CHOP frente CHOP/VIA para el tratamiento de los linfomas no hodgkinianos agresivos: estudio multicéntrico aleatorizado en 132 pacientes. Medicina Clínica 1998; 110: 601-64.
4. D.C Linch, B.V Hudson et al. A randomised comparison of a third-generation regimen (PACEBOM) with a standard regimen (CHOP) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a British National Lymphoma investigation report. British J. Of Cancer 1996; 74: 318-22.
5. D.C Linch, P. Smith et al. A randomised British National Lymphoma Investigation trial of CHOP vs a weekly multi agent regimen (PACEBOM) in patients with histologically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncol. 2000; 11 Suppl 1: 87-90.
6. M. M. Khaled, 2. K. Zakni et al. A randomised EPOCH vs CHOP front-line therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients; Long-Term results. Annals y Oncol. 1999; 10: 1.89-92.
7. A. Avilés, A. Calva et al. Dose Escalation of Epirubicin in the CEOP-BLEO. Regimen: A controlled Clinical trial Comparing Standard doses for the treatment of diffuse. Large cell lymphoma. Leukemia and lymphoma. 1997; 25: 319-325.
8. M. A Shipp et al. High-Dose as initial therapy for patients with poor prognosis aggresivve non-Hodgkin's lymphoma. A Dose Finding Pilot study. J. of Clin. Oncol. 1995; 13: 2916-2923.
9. P. G. Gobbi et al. A variant of PROMACE-Cyta-BOM chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma with threefold higher drug dose size but identical acumulative dosing intensity. A pilot study of the Italian lymphoma study group (GISL). Haematologica. 2000; 85: 263-9.
10. E. Voog, C. Selban et al. A prospective study of the LMB regimen for Diffuse Large cell non-Hodgkin's lymphoma in adults. Leukemia and lymphoma. 2000; 36: 525-532.

11. M. Wolf, J. Mathews. Dose intensification does not improve outcome in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Report of a randomized trial by the Australasian Leukemia and lymphoma group (ALLG). Blood. 2000; 96: 832 a abstract 3.593.

12. F. Reyes; E. Lepage et al. Superiority of the ACVBP regimen over a combined treatment with three cycles of CHOP followed by involved field radiotherapy in patients (pts) with low visk localized aggresivve non-Hodgkin's lymphoma. Results of the LNH 93 - 1 study. Blood. 2000; 96: 832 a abstract 3.595.

13. H. Tilly, E. Lepage et al. A randomized comparison of ACVBP and CHOP in the treatment al avanced aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The LNH 93-5 study 96. Blood. 2000: 832 a abstract 3.596.

14. A. M. Gianni; M. Bregni et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B. cell lymphoma. NEJM. 1997; 336: 1.290 - 7.

15. F. Reyes; E. Lepage et al. Failure of first-line inductive high-dose chemotherapy (HDC) in poor-risk patients (PTS) with aggressive lymphoma: Updated results of the randomized LNH-93-3 study. Blood. 1997; 90 suppl1: 594 a abstract 2.640.

16. S. Cortelazzo; A. Rossi et al. Clinical outcome after autologous transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients with high international prognostic index (IPI). Annals of Oncology. 1999; 10: 427-432.

17. M. A. Shipp; A.K.H Antman. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive in non-Hodgkin's lymphoma. Report of the Jury. Journal of Clinical Oncology. 1999; 17: 423-29.

18. C. Haioun; E. Lepage et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-wisk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Update results of the prospective study LNH-87-2. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 1.131-37.

19. G. Santini, L. Salvagno et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma. Results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's lymphoma cooperative study group. Journal of Clin. Oncol. 1998; 16: 2.796-2.802.

20. U. Kaiser; I. Uebelacker et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high grade NHL: First analysis of a randomized multicenter study. Bone marrow transplantation. 1998; 21(suppl1): S 177 Abstract 615.

21. L. F. Verdonck; W. L. J van Putten et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. NEJM. 1995; 332: 1.045-51.

22. M. Martelli; M. Vignetti et al. High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy. A prospective randomized italian multicenter study. Jounal of Clin. Oncol. 1996; 14: 534-542.

23. C. Haioun; E. Lepage et al. Surival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Final analysis of the prospective LNH 87 Protocol - A groupe d'etude des lymphomes de l'adulte study. Jounal of Clin. Oncol. 2000; 18: 3025-3030.

24. A. Nademanee; A. Molina et al. Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate and high-grade lymphoma. International index high and high-intermediate risk group. Blood. 1997; 90: 3844-3852.

25. J. J. Ferreiro; Mª. J. Vidal et al. Linfomas de grado intermedio e inmunoblástico de mal pronóstico en primera remisión completa. Utilidad de la intensificación con soporte de progenitores hematopoyéticos. Hematológica. 2000; 85 suppl 3: 91 abstract P-176.

26. B. Coiffier; C. Haiorum et al. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory agressive lymphoma. A multicenter phase II study. Blood. 1998; 92: 1927-1932.

27. De Tsai; HCF Moore et al. Rituximab (anti CD20 monoclonal antibody) therapy for progressive intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma after high-dose therapy and autologous peripheral stem cell transplantation. Bone marrow transplantation 1999; 24: 521-526.

28. S.J. Horning. Investigation of Monoclonal antibody therapy with conventional and high.dose treatment. Current Clinical trials. Seminars in Hematology 2000; 37 suppl 7: 27-33.

29. Link et al. Phase II Pilot study of the safety and efficacy of Rituximab in combination with CHOP chemoteraphy in patients with previously untreated intermediate of or high grade NHL. Proc. A. Soc Clinic Oncol 1998; 17: 3 a (abstract).

30. B. Coiffier; E. Lepage et al. Mabthera (Rituximab) plus CHOP is superior to CHOP alone in elderly patients with diffuse large B.cell lymphoma (DLCL): Interim results of a randomized GELA trial. Blood. 2000; 96: 223 a abstract 950.

31. T. E Witzig; L.I Gordon et al. Zevalin radioinmunotherapy is safe and well tolerated in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Blood. 2000; 96: 731 a abstract 3160.

32. T. E. Witzig, C.A White et al. Final results of a randomized controlled study of the ZevalinTM radioinmunotherapy regimen versus a standard course of Rituximab immunotherapy for B-cell NHL. Blood. 2000; 96: 83 1 a abstract 3591.

3. THALIDOMIDA Y MIELOMA MÚLTIPLE REFRACTARIO

3.1. Introducción

El MM se asocia con la neoangiogénesis y con un aumento de la microvasculatura a nivel de médula ósea.

La TALIDOMIDA tiene un potente efecto antiangiogénico (inhibe la neovascularización), efecto inmunomodulador (inhibe la producción del TNF-alfa y estimula las moléculas de adhesión), lo que le hace útil en el tratamiento de enfermedades neoplásicas o con componente autoinmune y/o inflamatorio.

Biodisponibilidad oral errática. Vida media plasmática de 6 horas, con un pico plasmático a las 3-4 horas de la ingesta. Se distribuye ampliamente por los tejidos y no se acumula en la grasa. Se degrada en su mayoría mediante hidrólisis no enzimática. Se excreta por la orina en forma de metabolitos. No se sabe el efecto que puedan tener la insuficiencia hepática o renal en el aclaramiento. Se conoce poco a cerca de las interacciones con otros fármacos, aunque parece que potencia los efectos sedantes de los barbitúricos y el alcohol.

Efectos secundarios generalmente leves y dosis dependientes: Gastrointestinales (estreñimiento, náuseas, aumento del apetito), somnolencia, cefalea, sequedad cutáneo-mucosa, prurito, edema de EEII, otros menos frecuentes (hipotiroidismo, dermatitis exfoliativas-eritrodérmicas, hipotensión, trombosis). Los efectos adversos más serios son: teratogenicidad y neuropatía periférica (parestesias simétricas y dolorosas, con hallazgos electrofisiológicos compatibles con degeneración axonal no desmielinizante). Otros signos de toxicidad neurológica son: síndrome de túnel carpiano, debilidad muscular, afectación via piramidal.

La talidomida aumenta la carga viral del HIV en pacientes con SIDA. No se sabe el papel que puede tener en la reactivación de otros virus como CMV.

3.2. Ensayos clínicos con Talidomida en MM

1. MUNSHI, SHINGAL (GRUPO DE ARKANSAS) (1,2)
   - Ensayo Fase II (1997-1998): el objetivo principal fue ver la respuesta de la tasa de paraproteína.
   - 84 pacientes con Mieloma Múltiple avanzado: 76 de ellos habían recibido al menos un ciclo de quimioterapia a dosis altas, con una mediana de 14 meses desde el último ciclo al inicio de la talidomida.
   - Mediana de edad de 58 años (37-77).

- Dosis inicial de 200 mg en una sola toma nocturna, con incrementos de 200 mg hasta un máximo de 800 mg diarios: Un 56% de los pacientes alcanzaron la dosis de 800 mg/d, un 68 % los 600 mg y un 86% los 400mg.
- Respuesta: la mayoría de los pacientes que responden lo hacen en 2 meses:

  Descenso de Pp: >25%: 27 pacientes (32%); >50%: 7 pacientes; >75%: 6 pacientes.

  Remisión completa: 4 pacientes.
- Seguimiento: con una mediana de 14,5 meses, la Supervivencia Libre de Evento (SLE) al año fue de un 22%.

2. DESIKAN (GRUPO ARKANSAS Y SWOG) (3)
   - Ensayo fase II (1997-1999)
   - 180 pacientes con MM avanzado y/o refractario, con una mediana de duración de tratamiento estándar previo de 36 meses. El 77% habían recibido al menos 1 ciclo de QT intensiva.
   - Mediana de edad de 58 años (35-80).
   - Dosis incicial de 200mg/d al anochecer, con incrementos cada dos semanas hasta un máximo de 800mg/d.
   - Respuesta: De forma global se observó respuesta (por lo menos un descenso de un 25% de la tasa de Pp) en un 36% de los pacientes. De estos 18 pacientes consiguieron una reducción de más del 90% de Pp, y 4 pacientes consiguieron una RC.

     El tiempo mínimo para empezar a ver respuesta fue de 1 mes.
   - La mediana de tiempo a la progresión en los respondedores fue de 8 meses; el seguimiento todavía es corto (8 meses).

3. ALEXANIAN, WEBER (GRUPO ANDERSON) (4)
   - Ensayo Fase II (1998).
   - 45 pacientes con MM refractario o en recaída: 10 habían sido tratados con hyper C-VAD y 5 pacientes habían recibido un TPH. La mayoría llevaban un mínimo de 2 años de tratamiento.
   - Dosis inicial: 200 mg/día en una toma nocturna, con incrementos de 200 mg cada dos semanas hasta un máximo de 800 mg. Sin embargo, muy pocos pacientes toleraron la dosis de 800 mg más de 4 semanas y algu-

nos no toleraron la dosis de 200mg más de dos meses. En estos últimos, la dosis se bajó a 100mg/d. Todos los pacientes que respondieron se mantuvieron con una dosis de 100 a 400 mg hasta la progresión.

- La respuesta clínica se definió como una reducción de la tasa de paraproteina sérica >50% y/o Urinaria > 75%, y un tiempo mínimo de tratamiento para poder evaluarla de 1 mes.

  De los 43 pacientes valorables, 11 (26%) consiguieron respuesta.

- Tras un año de seguimiento, 10 de los 11 pacientes respondedores mantienen la respuesta.

4. JULIUSSON, CELSING (MULTICÉNTRICO SUECO) (5)

   - Estudio multicéntrico de 5 hospitales de Suecia.
   - 23 pacientes multitratados: todos menos uno habían recibido varias líneas de tratamiento que incluían VAD o similares y 10 de ellos habían recibido un TPH con Melfalán.
   - Mediana de edad de 61 años (44-78).
   - La dosis y los incrementos son iguales a la de los grupos anteriores (incrementos quincenales de 200 mg hasta un máximo de 800mg/d). La novedad es que fraccionan la dosis diaria, repartiéndola por la mañana y por la noche, para disminuir los efectos secundarios, sobre todo la sedación. Sólo 3 pacientes toleran la dosis de 800 mg.
   - Según los criterios de EBMT-IBMTR, 10 de los 23 pacientes (43%) consigue una RP. Otros 6 pacientes consiguen una respuesta menor o estabilización de la enfermedad y observan que la respuesta es más rápida en los pacientes que toman la Talidomida fraccionada, aunque la tasa de respuestas no varía de forma significativa en relación a otros grupos.
   - Con una mediana de seguimiento de 23 semanas (15-50), 6 de los 10 pacientes respondedores mantienen la respuesta.
   - En un caso se obtuvo una rápida repuesta de la paraproteína, pero sin embargo se produjo progresión de un plasmocitoma, por lo que parece que hay diferencias en la actividad de la Talidomida a nivel óseo y extraóseo.

5. KNELLER, RAANANI (ISRAEL) (6)

   - 17 pacientes con MM refractarios o en recaída, 9 de ellos tras un TPH.
   - Mediana de edad de 53 años (44-68).

- Dosis de 200 mg/día en una sola toma nocturna, con incrementos de 200 mg cada dos semanas hasta un máximo de 800 mg diarios.
- Tras un mímino de 6 semanas para ser evaluado, 11 de 17 pacientes (64%) responden al tratamiento: 5 pacientes consiguen una reducción de la tasa de paraproteina mayor del 75%, otros 5 pacientes una reducción mayor del 50% y un paciente mayor del 25%.

  La mediana del tiempo para conseguir respuesta fue de 1 mes.

6. PERALES, BLADÉ (BARCELONA) (7)
   - 6 pacientes con MM refractarios multitratados (mediana de 4 tratamientos previos).
   - Mediana de edad de 70 años (61-76).
   - Dosis de 200 mg/d hasta un máximo de 800 mg/d.
   - Utilizando los criterios de respuesta de la CLMM Task Force, 4 de los 6 pacientes consiguieron RO.
   - En todos los trabajos se mantiene la Talidomida hasta progresión o transplante alogénico.

	Nº	Dosificación	Respuesta	Tiempo a respuesta	Duración respuesta
ARKANSAS Barlogie, Munshi, Shingal, Mehta E. Fase II 97-98 (1), (2)	84 edad 58 (37-77) 76 QT intes.	200-800 mg/d (noche) Increm. /2S. 400-86% 600-68% 800-56%	>25-32% >50% - 7 >75% - 6 RC - 4	La mayoría de los pacientes que responden lo hacen en 2 M	Seguimiento mediana de 14,5 M SL Evento / 1año 22% en resp.
ASH (SWOG más grupo Arkansas) E. Fase II 97-99 (3)	180 edad 58 (35-80) 77-53% 1 y 2 QT intens.	200-800 mg/d (noche) Increm. /2S.	Resp. global 36% >25% - 13 ptes >50% - 16 >75% - 14 >90% - 18 RC - 4	Mínimo de 1 M para ver resp.	Seguimiento mediana de 8 M Mediana de la progresión 8 M en responder.
ANDERSON Alexanian, Weber E. Fase II 98 (4)	45 edad 58 (49-75) 10 hiper CVAD 5-tmo	100-800 mg/d (noche) Increm. /2S. Muy pocos toleran 800 mg > 4 semanas	11/43 valorable (26%) RO (>50% Pp y >75% BJ)	Mínimo 1 M	Tras 1 año de seguimiento 10/11 ptes. mantienen la respuesta
SUECIA MULTICEN. (5 Hospitales) Juliusson (5)	23 edad 61 (44-78) 10 - tmo melfalan	200-800 mg/d dosis divididas en la mayoría Increm. /2S. 400 - 5 ptes. 600 - 12 800 - 3	Criterios EBMT-IBMTR RP - 10/23 (43%) Otros 6 ptes. con respuesta menor o estabilización	Respuesta más rápida en las dosis fraccionadas	6/10 ptes. mantienen la respuesta con una mediana de 23 sem (15-50)
ISRAEL Kneller (6)	17 edad 53 (44-68) 9 - tmo	200-800 mg/d (noche) Increm. /2S.	Resp. global 11/17 (64%) >25% - 1 pte. >50% - 5 >75% - 5	Mínimo de 6 S para ser evaluado En responder mediana de la resp. = 1 M	
BARCELONA Perales, Bladé (7)	6 edad 70 (61-76) mediana tto. previos - 4	200-800 mg/d dosis divididas 200mg - 1 pte 400mg - 2 " 500mg - 1 " 700mg - 1 " 800mg - 1 "	Criterios CLMM Task Force RO - 4 ptes. Fracaso - 2 ptes.		

3.3. Toxicidad

ARKANSAS (1,2): La tercera parte de los pacientes presentaron estreñimiento, debilidad, fatiga, somnolencia y náuseas. Un 12% parestesias. 9 pacientes suspendieron el tratamiento por toxicidad.

ASH (3): Estreñimiento, fatiga, somnolencia y debilidad. 2 muertes tóxicas (no dice la causa).

ANDERSON (4): 60% Estriñimiento, 30% alteración cutánea y sequedad cutáneo-mucosa <20% otros problemas: neutropenia leve, edemas. 3 pacientes desarrollaron TVP.

MULTICÉNTRICO SUECO (5):

Somnolencia, estreñimiento, alteraciones cutáneas, edemas de EEII. 1 caso de neuropatía. 1 bradicardia sinusal.1 neumonía por CMV y *Cándida Albicans.*

ISRAEL (6): 1 stop del tratamiento por toxicidad neurológica. 1 muerte por sepsis. Resto de toxicidad moderada (somnolencia, debilidad, estreñimiento).

BARCELONA (7): Toxicidad moderada: temblor distal, estreñimiento, astenia, somnolencia.1 muerte por neumonía.

3.4. Conclusiones

1. La talidomida consigue respuesta en más de la tercera parte de los casos de Mieloma Múltiple refractarios o en progresión tras múltiples líneas de tratamiento quimioterápico, incluido el transplante. Es necesario un seguimiento más largo para poder ver la duración de estas respuestas
2. La toxicidad es leve y dosis dependiente aunque muy pocos pacientes toleran la dosis máxima de 800mg/d de forma mantenida.

Bibliografía

1. Munshi N y col. "Clinical Experience with thalidomide in Multiple Myeloma: phase II trial results in refractory disease and ongoing studies" Semin Hematol 37 (supl 3): 15-21. 2000.
2. Singhal S y col. "Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma". N Engl J Med 341: 1565-71. 1999.
3. Desikan R y col. "Activity of thalidomide in multiple myeloma confirmed in 180 patients with advanced disease". Blood 94 (supl 1): 603ª. 1999.
4. Alexanian R y Weber D. "Thalidomide for resistant and reapsing myeloma". Semin Hematol 37 (supl 3): 22-25. 2000.
5. Juliusson G y col. "Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractoru and relapsed myeloma". Br J Haematol 109: 89-96. 2000.
6. Kneller A y col. "Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients: the revival of an old drug". Br J Haematol 108: 391-3. 2000.
7. Perales M y col. "Tratamiento con talidomida en pacientes con mieloma multiple resistente". Hematológica 85 (supl 3): 97 (abstract p-200). 2000.
8. Stirling D. "Pharmacology of thalidomide" Semin Hematol 37 (suple 3): 5-14. 2000.

LMC y STI571

4.1. Patofisiología molecular de la LMC (1)

El evento genético crucial en la LMC es la traslocación recíproca t (9; 22) (q34;q11) en las *stem-cell* hematopoyéticas, aunque todavía no se sabe si pueden existir mutaciones que precedan y faciliten la emergencia de esta clona. Esta traslocación puede observarse en un 20% de las LAL del adulto y en el 5% de las LAL infantiles.

La t (9;22) origina dos nuevos genes: el gen ABL-BCR en el 9q+ (que aunque es transcripcionalmente activo no parece tener ningún papel funcional) y el gen BCR-ABL en 22q- (cromosoma Philadelphia).

La transcripción del gen BCR-ABL da lugar a la proteína de fusión bcr-abl. Según el punto de ruptura del gen BCR, se pueden originar 3 tipos de proteína bcr-abl con diferente peso molecular: las más frecuentes son la p210 (en la mayoría de las LMC clásicas del aldulto) y la p185-190 (generalmente en las LAL). La tercera, más inusual, es la p230 que se asocia con LMC de características fenotípicas peculiares, como son un mayor componente monocítico, neutrofílico y trombopénico (3,22).

La proteína bcr-abl, tiene una función tirosina kinasas continuamente activada, y como consecuencia puede fosforilar varios sustratos activando múltiples cascadas de transducción de señales que afectan al crecimiento y diferenciación celular: actividad mitogénica o proliferativa aumentada, adherencia defectuosa a las células del estroma y de la matrix extracelular y a una respuesta reducida a los estímulos que inducen la apoptosis.

4.2. Niveles moleculares de intervención terapéutica (1)

1. Estimulación inmunológica o “vacunación”.

   Estímulo de la inmunidad específica mediada por L-T contra células que contengan el gen BCR-ABL, utilizando péptidos bcr-abl.

   Dada la baja incidencia de la LMC (1,4 por cada 100.000 habitantes/año), el coste-efectividad sería inaceptable, aunque podría tener interés si pudieran identificarse individuos de alto riesgo de padecer la enfermedad.

2. Estrategia "Antisentido".

   Bloqueo de la traducción del gen BCR-ABL (mediante oligonucleótidos anti mRNA o DNA, DNA sintético...etc). Aunque inicialmente prometedor, debido a dificultades técnicas no han cumplido las expectativas.

3. Inhibidores de la transducción de señales (Signal Transduction Inhibitors):

   Bloqueo de la función de la proteína bcr-abl.

   A. **Inhibidores de la tirosina-kinasa**: Pueden ser de origen natural (Erbstatina, Quertecina, Genisteina, Herbimicina A) o sintéticos (Tirfostinas, que compiten con el ATP por el centro catalítico de la kinasa).

   El más efectivo hasta la fecha es la tirfostina llamada STI571, capaz de inhibir la tirosina-kinasa a concentraciones submicromolares.

   B. **Otros inhibidores de proteínas de transducción de señales**: FTIs (inhibidor de la farnesyl transferasa, bloqueando la vía RAS que interviene en la anti-apoptosis y actividad trasformadora) (22) y los inhibidores de la PI-3 kinasa (wortmanina).

4.3. Mecanismo de acción y resistencia de STI 571

El STI 571 es una 2-phenylaminopyrimidina que compite de forma selectiva con el ATP por el centro catalítico de la bcr-abl tirosina kinasa inhibiendo la fosforilación de los substratos de la kinasa. Esto detiene a las células en fase G1 y las induce a la apoptosis sin afectar a las células bcr-abl negativas. Este efecto se consigue con concentraciones muy bajas submicromolares (0,025 micromolar) (1, 2, 29).

También bloquea de forma primaria el receptor del factor *stem cell* (c-Kit) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con lo que es capaz de inhibir la fibrosis patológica medular que se observa en más del 50% de los pacientes con LMC y fibrosis aumentada, tras una mediana de 13 semanas de tratamiento (13, 15, 23).

Buena biodisponibilidad oral, metabolizándose por la vía hepática del citocromo p-450, por lo que se verá interferido por todos aquellos medicamentos que potencien o inhiban el enzima.

El mecanismo de resistencia más frecuente es por sobreexpresión del gen BCR-ABL. Otro mecanismo imputado sería la sobreexpresión de la glicoproteína Pgp, que es el producto del gen de resistencia a multidrogas (MDR) (1).

Cuantificando la concentración intracitoplasmática de la fosfotirosina en las células bcr-abl positivas se podría predecir aquellos casos resistentes (8).

Está en estudio el efecto sinérgico de la asociación a quimioterapia o IFN para prevenir revertir la resistencia y prolongar las respuestas transitorias que se consiguen en las fases más avanzadas de la LMC. En varios trabajos que

cuantifican la inhibición del crecimiento *in vitro* de una línea celular bcr-abl se ha observado que la Citarabina, Daunorubicina, Mitoxantrone y el Etopósido combinados simultáneamente con STI 571 tienen un efecto sinérgico significativo (17, 28).

El Interferón induce la apoptosis por una vía diferente a la que usa el STI, consiguiendo también un efecto aditivo (29).

4.4. Ensayos clínicos con STI 571

1. DRUKER, TALPAZ (25)

   Objetivo: explorar la eficacia y tolerancia del STI 571 a diferentes dosis en LMC en fase crónica refractarios a IFN.

   Ensayo fase I de escala de dosis: 14 niveles de dosis: 25-1.000 mg/d durante un mínimo de 4 semanas de tratamiento.

   83 Pacientes con LMC refractaria a IFN:

   37 resistencia o recaída hematológica

   - 33 resistencia o recaída citogenética
   - 13 no tolerancia al IFN
   - $\geq$ 140 mg/d (31 pacientes): todos los pacientes alcanzan una respuesta hematológica (disminución de al menos 50% de los leucocitos en sangre pereférica, un mínimo de 2 semanas).
   - $\geq$ 300 mg/d (54 pacientes): 98% de RC hematológica, que generalmente se alcanza en 2 semanas tras el inicio del tratamiento.

   Respuesta citogenética mayor: 31% (alcanzada entre 2 y 10 meses de tratamiento); De ellos, 2 alcanzaron remisión citogenética completa.

   Con una mediana de seguimiento de 265 días (17-468) la respuesta se mantiene en 51 de los 53 pacientes.

   Toxicidad: Mielosupresión grado 2-3 con dosis superiores a 300 mg/d, aunque parece ser más indicativo de eficacia que de toxicidad. También aparecieron náuseas, edemas, mialgias y diarrea leves.

2. MAURO, DRUKER (16)

Objetivo: explorar efecto dosis-respuesta y tiempo a la respuesta.

5 puntos finales: normalización de la cifra de leucocitos en SP, desaparición de la trombocitosis, desaparición de la basofilia periférica, normalización de la celularidad de MO, normalización del cociente mielo-eritroide.

19 pacientes del ensayo fase I (25).

Con menos de 100 mg/d, ningún paciente consigue respuesta en ninguno de los 5 puntos.

A dosis de 400-600 mg /d, las respuestas son mucho más rápidas que con 140-350 mg/d.

3. KANTARJIAN, DRUKER (5)

Ensayo Fase II Multicéntrico americano-europeo (Francia, USA, Italia, Alemania, UK).

Objetivo: evaluar la respuesta citogenética.

532 LMC refractarias a IFN:

- No RC hematológica en 3 meses: 40%
- No respuesta citogenética mayor en 1 año: 23%
- Pérdida de la respuesta o intolerancia grado 3: 37%

Mediana de edad: 56 años

Dosis: 400 mg/d

Respuesta: En 388 pacientes que han cumplido 3 meses de tratamiento se han producido un 37% de Respuesta Citogenética Mayor (13% RC citogenética). 290 pacientes han cumplido 6 meses de tratamiento, consiguiendo un 56 % de Respuesta Citogenética Mayor.

4. TALPAZ, DRUKER (4)

Ensayo Fase II, multicéntrico americano-europeo (Francia, USA, Italia, Alemania, UK).

Objetivo: evaluar la respuesta hematológica en LMC fase acelerada (15-30% blastos en SP-MO; $\geq$ 30% blastos + promielocitos en SP-MO, $\geq$ 20% basófilos en SP, trombopenia < 100.000).

234 LMC en fase acelerada.

Dosis: 400 mg/d en el 30% de los pacientes y 600 mg/d en el 70%.

Evaluados: 152 pacientes (Tratamiento, un mínimo de 4 semanas):

78% de respuesta hematológica a las 4 semanas, de ellos, 22 pacientes consiguen RC hematológica.

Toxicidad: náuseas, vómitos, dolores musculares, edema, diarrea y cefalea. Neutropenia- trombopenia grado 3-4: 40% y 18% pacientes respectivamente.

Una muerte por fallo hepático en día 11 en un paciente que tomaba paracetamol de forma crónica.

5. DRUKER, SAWYERS (24)

Objetivo: actividad y tolerancia a diferentes dosis en LA.

58 pacientes: 38 con LMC crisis blástica mieloide, 20 con LAL Phi o LMC crisis blástica linfoide.

Un 42% de los pacientes con crisis blástica mieloide habían recibido tratamiento QT previo y un 70% de las linfoides.

Edad: mediana de 48 años (24-76).

Dosis: De 300 mg/d a 1.000 mg/d (dosis única diaria, excepto en el grupo de 800 y 1.000mg/d en que se divide en dos tomas).

Respuesta: un 55% de los pacientes con LMA responden (4 RC y 17 con menos de un 15% de blastos en MO). 9 de estos pacientes han recaído tras una mediana de 84 días, 7 mantienen la respuesta con un seguimiento de entre 101 y 349 días, y los otros cinco salen del estudio por diferentes motivos.

Un 70% de los pacientes con LAL consiguen respuesta (4 RC y 10 RP). De ellos, 12 han recaído tras una mediana de 58 días tras iniciado el tratamiento.

En los pacientes que responden, la reducción de los blastos en sangre periférica, ocurre generalmente tras una semana de iniciado el tratamiento.

Toxicidad: Náuseas, vómitos y edemas grado 1-2 dosis dependiente. Elevación de los enzimas hepáticos grado 3-4 en un 14% de los pacientes, una mediana de 16 días después de iniciado el tratamiento y sin aparente relación con la dosis. Síndrome de lisis tumoral en 1 paciente.

6. SAWYER, DRUKER (9)

Ensayo fase II multicéntrico (Italia, Alemania, Francia, UK, Suiza, USA).

Objetivo: actividad en LMC crisis blástica mieloide (≥ 30% blastos en SP-MO). Tipo de respuesta: RC medular con recuperación de cifras hemoperiférica, RC medular sin recuperación de cifras hemoperiféricas, retorno a fase crónica.

262 pacientes: 92 tratados, 132 no tratados, 32 tratamiento desconocido.

Dosis: 400 mg /d (37 ptes), 600 mg/d (225 pacientes).

Evaluados: 60 pacientes han completado 4 semanas de tratamiento y 34 pacientes 8 semanas.

Respuestas globales (RC + Fase crónica): Previamente NO tratados: 47-48% (4 y 8 semanas respectivamente).

Previamente tratados: 33-38% (4 y 8 semanas respectivamente.).

Toxicidad: Bien tolerado en pacientes críticos. Neutropenia-trombopenia grado 3-4: 39% y 28% respectivamento.

Retención hídrica (8%) y toxicidad hepática (7%).

7. OLAVARRIA, BOECKLIN (7)

Ensayo fase II multicéntrico.

Objetivo: actividad en recaídas tras Alo transplante.

4 pacientes: 3 LMC crisis blástica mieloide (transplantados en FC, recaen en fase crónica pero rápidamente progresan a crisis blástica. En 2 no hay respuesta a DLI). Un paciente con LAL.

En todos hay un 100 % metafases Phi (+).

Dosis: 600 mg/d

Respuesta tras 1 mes de tratamiento: 1 RP y 3 RC hematológica

1 RC es Phi (-) con quimerismo completo del donante (100%), y desarrolló EICH grado 3 en piel e hígado. Los otros 3 pacientes consiguen un quimerismo mixto (60-94%) en 3 meses.

Todos los pacientes permanecen bcr-abl positivos. Todos reciben DLI en el momento de máxima respuesta.

8. SHAH, SNYDER (6)

   Objetivo: estudio de la respuesta molecular en pacientes que han conseguido RC citogenética por cariotipo y FISH.

   Estudio molecular: RT-PCR método cualitativo, sensibilidad 1/105.

   20 pacientes en RCC tras monoterapia con STI571 por LMC acelerada o en crisis blástica.

   En 6 casos no se detectó bcr-abl. La única forma de controlar la carga tumoral residual sería con estudio cuantitativo que ya está en marcha.

9. QUACKENBUSH, TALPAZ (19)

   Objetivo: monitorizar la enfermedad mínima residual.

   20 pacientes con LMC fase crónica.

   Estudio molecular: RT-PCR cuantitativa competitiva: valoración del ratio bcr-abl/ abl total y bcr-abl /abl total RNAm % y comparación con el ratio crítico de 0,045% que predice recaída o remisión prolongada tras RC citogenética con IFN (Blood 95: 62-66, 2000).

   Tras 6 meses de tto se produce una supresión de la proteína bcr-abl y niveles bajos de tránscritos y del ratio bcr-abl/ abl total. Efecto desconocido del tratamiento continuado sobre la carga de enfermedad residual por escaso tiempo de seguimiento.

10. LUNIN, QUACKENBUSH (18)

    Remisión molecular a propósito de 1 caso.

    LMC crisis blástica linfoide T, recaída tras QT (VAD + TIT) en tratamiento monoterapia con STI571 a dosis de 600 mg/d.

    Respuesta: RC hematológica en día 36. A los 6 meses consigue RC citogenética.

    Estudio molecular RT-PCR cuantitativa competitiva: 42 tránscritos bcr-abl /mcg de RNA total, y un porcentaje de ratio bcr-abl/abl del 0,01%.

Fase crónica

	Nº pacientes	Edad Mediana	Dosis (mg/d)	Respuesta	Toxicidad
Druker, Talpaz	83		25-100	>140 mg/d-algún grado de respuesta en todos	Mielosupresión grado 2-3 Náuseas, edemas, diarreas, mialgias
Fase I (25)				>300 mg/d -98% RCH; 31% RCM en 2-10 meses 7 RCC	
Kantarijian Druker	532	56 años	400	3 meses: 37% RCM (13% RCC)	
Fase II Multicéntrico (5)	Evaluables: 388/532-3m 290/532-6m			6 meses: 56% RCM	

Fase acelerada

	Nº pacientes	Edad Mediana	Dosis (mg/d)	Respuesta	Toxicidad
Druker, Talpaz	234		400 (30%)	78% respuesta hematol.	Mielosupresión grado 3 - 40% grado 4 - 18%
Fase II Multicéntrico (4)	Evaluables: 154/234 (mínimo 4 sem. tto.)		600 (70%)	14% RCH	1 fallo hepático

Crisis blástica y LAL PHi positiva

	Nº pacientes	Edad Mediana	Dosis (mg/d)	Respuesta	Toxicidad
Druker Sawyers	- 58	48 (24-76)		-CBM: 21/38 (55%) 5 RC y 17	- 1 S. lisis tumoral
	- 38 CBM (16 QT previa)		300-1000	<15% blastos en m. ósea	- Mielosupresión
	- 10 CLB (7 QT previa)			- LAL-CBL: 14/20 (70%) 4 RC	- Náuseas, vómitos edemas gr. 1 - 2 dosis dependiente
	- 10 LAL			16 muertes precoces (progresión, infecc.)	- Alteración hepática gr. 3-4 dosis independiente
Sawyer, Druker	262		400 (14%)	RCH + Fase crónica 47% no tto QT previo	- Mielosupresión gr. 3 (39%) gr. 4 (28%)
Fase II Multicéntrico (9)	Evaluables: 60/262 - 4 sem. 34/262 - 8 sem.		600 (80%)	33% en tto. QT previo	- Retención hídrica (8%) - Toxic. hepática (7%)

Recaída post alo TPH

	Nº pacientes	Edad Mediana	Dosis (mg/d)	Respuesta	Toxicidad
Olavarria Boeckin	4		600	3 RCH: 1 RCC (quimerismo 100% donante)	
Fase II Multicéntrico (7)	3 CBM 1 LAL			1 RP	

4.5. Conclusiones

El STI 571 como monoterapia en LMC en fase crónica produce remisión hematológica completa en la mayoría de los pacientes y respuesta citogenética mayor en 1/3. La intensidad de la respuesta parece que aumenta con el tiempo de tratamiento, pero el seguimiento todavía es muy corto para ver si estas respuestas son duraderas.

El STI 571 como monoterapia en LMC en situación de crisis blástica o en LAL Phi positiva produce entre un 50 y un 80% de respuestas, que son transitorias, con recaídas generalmente en los 3 primeros meses de iniciado el tratamiento.

La toxicidad es leve y bien tolerada, siendo lo más habitual la mielosupresión (grado 2-4) dosis dependiente, reversible, que es más frecuente en las fases más avanzadas; náuseas, mialgias y edemas (grado 1-2) dosis dependiente; elevación de los enzimas hepáticos (grado 3-4), al parecer sin relación con la dosis y de aparición al inicio del tratamiento. Se ha documentado un caso de Síndrome de lisis tumoral en paciente con crisis blástica y no hay evidencia de mortalidad tóxica atribuible al STI.

En estudio la asociación con otras drogas para aumentar el número y duración de la respuesta, sobre todo en fases más avanzadas.

Bibliografía

1. Melo J. "CML: Moloecular pathophysiology and potencial nes targets for therapy". American Society of Hematology. Education program book. Pg 90-95. 2000.
2. Kantarjian H, Talpaz M. "STI 571 in chronic myelogenous leukemia" American Society of Hematology. Education program book. Pg 105-106. 2000.
3. Chopra R, Pu G, Elefanty A. "Biology of BCR-ABL" Blood Reviews, Vol 13 (4). Pg 211-229, 1999.
4. Talpaz M, Silver R, Druker B: "A phase II study of STI 571 in adult patients qiht philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in accelerated phase". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 469a. Abstract 2021.
5. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A. "Phase II study of STI 571, a tyrosine kinase inhibitor in patients with resistant or refractory philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 470a. Abstract 2022.
6. Shah P, Snyder D, Nicoll J. "PCR-negarive molecular remissions inchronic accelerated, and blast crisis-phase CML patients treated with STI 571, an abl-specific kinase inhibitor". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 471a. Abstract 2026.
7. Olavarria E, Boecklin F, Rezvani K ."STI 571 induces mixed chimerism in patients resapsing in blstic transformation after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 471a. Abstract 2027.
8. Mahon F, Belloc F, Cholet C. "Detection of resistance to STI 571 in patients with bcr-abl positive acute leukemia and chronic myeloid leukemia blast crisis ". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 471a. Abstract 2028.
9. Sawyers C, Hochhaus A, Feldman E. "A phasse II study to determine the safety and antileukemic effects of STI 571 in patients with philadelphia chromosome psotive chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 503a. Abstract 2165.
10. Paschka P, Schoch C, Tanja L. "Monitoring the response of CML patients treated with STI 571 by molecular cytogenetics and quantitative RT-PCR". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 734a. Abstract 3174.
11. Boecklin F, Hasserjian RP, Olavarría E. "Anti-fibrogenic effect of the tyrosine kinase inhibitor STI 571 on bone marrow fibrosis in chronica myeloid leukemia". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 734a. Abstract 3175.

12. Talpaz M, Donato N, Wu J. "Characterization of the clinical resonse to STI 571: biochemical evaluation of responsive and resistant advanced stage chronic myelogenous leukemia patients". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 735a. Abstract 3176.

13. Launder T, Druker B, Mauro M. "Morphologic findings inperipheral blood and bone marrow of STI 571-treated chronic myelogenous leukemia patients". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 735a. Abstract 3177.

15. Hasserjian R, Boecklin F, Parker S. "Effects of STI 571 on bone marrow morphology in patients with CML: a longitudinal study of 49 patients". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 735a. Abstract 3178.

16. Mauro M, Druker B, Braziel RM. "Dose respnse effect and time to clinical resonse in patients with interferon refractory CML treated with STI 571". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 735a. Abstract 3179.

17. Topaly J, Zeller W, Freuhauf S. "Synergistic activity of STI 571 with chemotherapeutic drugs and irradiation". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 736a. Abstract 3180.

18. Lunin S, Quackenbush R, Talpaz M. "Clinical and cytogenetic complete remission with STI 571 therapy in a patient with philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in T-cell lymphoid balstic phase". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 736a. Abstract 3181.

19. Quackenbush R, Talpaz M Guo J. "Monitoring minimal residual disease by bcr-abl western and quantitative competitive RT PCR in philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia on STI 571 therapy". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 736a. Abstract 3182.

20. Ottmann O, Sawyers C, Druker B. "A phasse II study to determine the safety and anti leukemic effects of STI 571 in adult patients with philadelphia chromosome psotive acute leukemias". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 828a. Abstract 3580.

21. Wassmann B, Scheuring U, Thiede. "Clinical activity of an abl-tyrosine kinase inhibitor (STI 571) in a patient with CML lymphoid blast crisis relapsing after allogeneic stem cell transplantation". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 218 b. Abstract 4668.

22. Sawyers C. "Medical progress: Chronic myeloid leukemia. New Englad Journal of Medicine, 1999. Vol 340 (17); 1330-1340.

23. Silver R, Chadburn A, Feldman E. "Importance of bone marrow biopsy in evaluating the responses to STI 571 in accelerated and blast phases of chronic myeloid leukemia". Blood, 2000. Vol 96 (11). Pp 257 b. Abstract 4844.

24. Druker B, Sawyers C, Kantarjian H. "Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in the blast crisis of Chronic Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia with the Philadelphia Chromosome". New England Journal of Medicine, 2001. Vol 344 (14): 1038-1042.

25. Druker B, Talpaz M, Resta D. "Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia". New England Journal of Medicine, 2001. Vol 344 (14): 1031-1037.

26. Hehlmann R. "Trial of IFN or STI 571 before proceeding to allografting for CML?". Leukemia, 2000. Vol 14: Pp 1560-1562.

27. Tura S. "Important questions related to Interferon alpha therapy in chronic myeloid leukemia". American Society of Hematology. Education program book. Pp 95-97. 2000.

28. Thiesing JT, Ohno-Jones S. "Efficacy of STI 571, an Abl tyrosine kinase inhibitor in conjunction with other antileukemic agents against Bcr-Abl positive cells". Blood, 2000. Vol 96 (9): Pp 3195-3199.

29. Baterneva N, Kantarjian H. "Interferon alfa augments the apoptotic effect of STI 571 in phI-blastic cirisis in cell lines by inducing Trail and FAS (CD 95/APO1)". Blood, 2000. Vol 96 (11), Pp 345ª. Abstract 1489.