

EFICACIA Y TOXICIDAD DE LA FLUDARABINA SOLA O EN COMBINACIÓN EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA PREVIAMENTE TRATADOS CON ANÁLOGOS DE LAS PURINAS

I. Dlouhy¹, G. Ghita¹, T. Baumann¹, E. Giné¹, N. Villamor², M. Rozman², A. López-Guillermo¹, J. Delgado¹

¹Instituto de Hematología y Oncología. Servicio de Hematología. ²Unidad de Hematopatología.

Hospital Clínic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

Introducción: El tratamiento de primera línea de la leucemia linfática crónica (LLC) incluye frecuentemente un análogo de las purinas, fundamentalmente fludarabina (F). En caso de recaída tardía suele recomendarse repetir el mismo tratamiento, solo o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, existe preocupación sobre el riesgo de infecciones, así como la mielotoxicidad acumulada, a pesar de que hayan pasado muchos meses entre ambos tratamientos. El objetivo de este estudio fue analizar la eficacia y toxicidad de la F, sola o en combinación, en pacientes que ya habían recibido un análogo de las purinas.

Métodos: De los pacientes con LLC de nuestra base de datos se seleccionaron 62 que habían recibido dos esquemas terapéuticos que incluían análogos de purinas. Se incluyeron todos los casos con independencia del número de ciclos de tratamiento recibidos. Se analizaron las características demográficas, clínicas y biológicas de la enfermedad.

Resultados: El intervalo de tiempo entre el primer y el segundo tratamiento fue entre 3 y 116 meses (mediana 40). La edad mediana en el momento del segundo tratamiento fue 61 años (44-82). La expresión de ZAP-70 estaba elevada en 29 pacientes (45%) y el FISH era desfavorable (11q- y 17p-) en 24 (39%). Los tratamientos previos con análogos de las purinas fueron 2-CDA (24%), F (23%), FC con o sin mitoxantrone (M) (48%) y F combinada con rituximab (R) (5%). El segundo tratamiento consistió principalmente en FC(M) y R-FC(M) en el 52% y 39% de los casos, respectivamente. Por tanto, el 5% de los pacientes recibió R como parte del primer tratamiento y el 39% como parte del segundo ($P < 0,001$). La mediana de ciclos recibidos fue 4 (1-6), aunque sólo 27% de los pacientes completaron todo el tratamiento planeado. La tasa de respuesta global fue 71% (51% de respuestas completas). Entre las toxicidades grado III-IV destacaron la neutropenia (23 %) e infecciones (31%); las infecciones fueron la causa de muerte en el 48% de los 23 pacientes fallecidos. No hubo casos de mielodisplasia/leucemia aguda, pero sí 6 casos de neoplasia sólida (6 de pulmón, 1 de recto, 1 de vejiga y 1 de vesícula biliar). Las medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) desde el segundo tratamiento fueron de 31 y 77 meses, respectivamente. La única variable con impacto pronóstico sobre la SG fue la presencia de FISH desfavorable ($P = 0,025$). Ninguna de las otras variables analizadas, incluyendo la expresión de ZAP-70 o CD38, la beta2-microglobulina, el estadio de Binet, el tiempo entre el primer y segundo tratamiento o la respuesta al primer tratamiento tuvieron un impacto significativo sobre la SG o SLP.

Conclusiones: Los pacientes con LLC tratados con un segundo esquema que contenga un análogo de las purinas pueden obtener una alta tasa de respuestas. Sin embargo, la toxicidad no es despreciable como se refleja en el hecho de que sólo una cuarta parte de los enfermos recibió el tratamiento previsto. Por otra parte, cabe resaltar que el R fue más frecuentemente empleado como parte del segundo tratamiento en comparación con el primero, lo que es muy relevante dada la mayor eficacia de la inmunquimioterapia en el tratamiento de la LLC.