

Pre-inducción en el tratamiento de pacientes con linfoma maligno

AGUSTIN AVILES
EDNA L. GARCIA
ALEJANDRA TALAVERA
RENALDO GUZMAN
JOSE C. DIAZ-MAQUEO

En un estudio clínico prospectivo noventa y ocho pacientes con linfoma maligno y sin tratamiento previo fueron divididos al azar, un grupo recibió quimioterapia con: ciclofosfamida, hidroxidauniladriamicina, vincristina, prednisona y bleomicina (CHOP-Bleo); mientras que otro grupo recibió dos ciclos de pre-inducción con dosis bajas de metotrexato, seguida del mismo tipo de quimioterapia: CHOP-Bleo. El número de pacientes con muerte temprana fue menor en el grupo que fue tratado con la pre-inducción; asimismo, en este grupo hubo más pacientes que obtuvieron la remisión completa, mayor duración de la misma y de supervivencia. La toxicidad con el régimen de pre-inducción fue aceptable, mientras que la secundaria a quimioterapia convencional (CHOP-Bleo) fue semejante en ambos grupos. Con base en estos resultados se considera que el uso de dosis bajas de metotrexato como tratamiento de pre-inducción en pacientes con linfoma maligno es útil y benéfico, por lo que se debe considerar entre los esquemas de tratamiento para este tipo de neoplasias.

CLAVES: Linfoma, linfoma no Hodgkin, quimioterapia, síndrome de lisis tumoral, metotrexato.

SUMMARY

Prospective clinical study of ninety-eight patients with untreated malignant lymphoma were randomly assigned to be treated wether with combined chemotherapy: cyclophosphamide, hidroxidauniladriamicin, vincristine, prednisone and bleomycin (CHOP-Bleo) or with two low-dose of metothreaxate as preinduction regimen and the same chemotherapy: CHOP-Bleo. The number of early deaths afterwards the group treated with preinduction, also more of them had complete remission, it lasted longer and survival was better than in the group just treated with conventional chemotherapy. Toxicity, secondary to preinductional chemotherapy. Toxicity, secondary to preinduction regimen was acceptable, while it was similar in both groups receiving conventional chemotherapy. Supported on these results it is considered that the use of preinduction regimen, as herein described, is useful in patients with malignant lymphoma and should be applied for the therapeutic approach of these neoplasms.

KEY WORDS: Lymphoma, non-Hodgkins lymphoma, chemotherapy, tumor-lysis syndrome, metothreaxate.

Introducción

En las últimas décadas el tratamiento de los pacientes con linfoma maligno se ha modificado de manera favorable, ya que tanto el número de respuestas satisfactorias como la duración de las mismas, se ha incrementado en modo significativo.^{1,2} Aún así, en la mayoría de esos informes se presenta una tasa de mortalidad alta durante la fase de inducción, que se considera como muerte temprana; afecta tanto al número de respuestas, como a la duración de las mismas y tiene por lo tanto un impacto directo sobre la supervivencia.^{3,4}

Si bien las causas más frecuentes de muerte temprana son la infección y la progresión tumoral, el síndrome de lisis tumoral (SLT) continúa siendo un problema grave, sobre todo porque cuando se presenta tiene un elevado índice de mortalidad.^{5,6}

El SLT es un fenómeno secundario a la muerte de células neoplásicas como resultado de la quimioterapia, generalmente agresiva en estos pacientes, que provoca trastornos hidroelectrolíticos, falla renal, daño hepático y alteraciones funcionales, tanto cardíacas como respiratorias, que llevan al paciente a la muerte.

Diversos métodos se han planteado en un afán de disminuir esta complicación pero, en neoplasias de rápido crecimiento, como los linfomas, continúa siendo un problema común.⁶

Se ha especulado que una reducción inicial de la masa tumoral, ya sea mediante quimioterapia o cirugía, puede disminuir la incidencia del SLT, ya que al efectuar una disminución paulatina de la masa tumoral, el organismo se podría adaptar mejor.⁷ Para aclararlo se planeó un estudio clínico prospectivo y valorar si el uso de dosis iniciales menores de un sólo citotóxico, en este caso el metotrexato (MTX), podría tener efecto benéfico y reducir los casos de SLT. Además se propone explorar las posibilidades de que dicho tratamiento prolongara la supervivencia, por lo que los resultados se analizarían a largo plazo.

Material y métodos

Los pacientes con linfoma maligno que reunieron los requisitos de inclusión (Cuadro I), fueron considerados candidatas al presente estudio realizado entre marzo de 1982 y diciembre de 1983. En todos los casos se diagnosticó linfoma mediante biopsia de ganglio, clasificada de acuerdo con el Panel de Expertos.⁸ Los estudios de estadiaje incluyeron: biometría hemática completa con diferencial y cuenta manual de plaquetas; pruebas de función hepática y renal, determinaciones séricas de ácido úrico, inmunoglobulinas, calcio, fósforo y deshi-

Cuadro I

Criterios de inclusión

1. Diagnóstico de linfoma maligno de grado intermedio o alto, de malignidad según el Panel de Expertos. +
2. Edad mayor de 18 años, sin límite superior de edad.
3. Funciones renal, hepática y cardíaca normales.
4. Sin otra enfermedad intercurrente grave, como cirrosis, cardiopatía, diabetes insulino dependiente, etc.
5. Riesgo clínico intermedio o alto. + +

+ Ref⁸ + + Ref⁹

drogenasa láctica (DHL). Radiografía de tórax en postero-anterior y lateral, linfografía pedia bilateral o tomografía computada de abdomen y pelvis, así como aspirado y biopsia de médula ósea. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con su riesgo clínico y según la clasificación vigente en nuestra Unidad.⁹

Una vez terminado el estadiaje, los pacientes fueron divididos al azar:

Grupo A, recibieron quimioterapia inmediata de acuerdo al esquema denominado CHOP-Bleo:

- Ciclofosfamida 600 mg/m² iv; dosis única, día 1.
- Hidrodauniladriamicina 50 mg/m² iv; dosis única, día 1.
- Vincristina 1.4 mg/m² iv; dosis única, día 1, (dosis máxima 2 mg).
- Prednisona 60 mg/m² vo; diario por 5 días.
- Bleomicina 10 mg/m² iv; dosis única el día 14, (dosis máxima 10 mg).

Dichos ciclos se administraban con intervalos de 21 días, en número de seis; al cabo ellos, si el paciente estaba en remisión completa, se lo dejaba en observación. Tanto las modificaciones al tratamiento como su toxicidad, se han informado previamente.¹⁰

Grupo B, recibieron el régimen de preinducción:

- Metotrexato 50 mg iv; dosis estándar el día 1.
- Acido folínico 6 mg vo cada 6 horas; 6 dosis, 24 horas después de la administración del MTX.
- Segunda dosis una semana después:
- Metotrexato 120 mg/m² iv; dosis única, día 1.
- Acido folínico 15 mg vo cada 6 horas; 6 dosis, 24 horas después de la administración del MTX.

Otra semana más tarde se iniciaba quimioterapia con el mismo esquema de CHOP-Bleo de los pacientes del *grupo A*.

En ambos grupos se aplicaron las mismas medidas preventivas del SLT: sobrehidratación (manteniendo un flujo urinario superior a los 60 ml/hora); alopurinol (300 mg diarios); bicarbonato de sodio (3 g diarios); furosemide (60 mg iv cada 24 horas).

Los criterios de respuesta fueron:

Remisión completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica, radiológica y, en su caso, histológica de actividad tumoral, con normalización de cualquier alteración inicial de laboratorio, durante un período mayor de 6 meses.

Fracaso: persistencia de más del 50 por ciento de la masa tumoral inicial o aparición de nuevas lesiones durante el tratamiento.

Muerte temprana: deceso durante el tratamiento, ya por progresión tumoral o por complicaciones del tratamiento.

SLT: falla renal, hepática, cardíaca o pulmonar, con trastornos hidroelectrolíticos, sin que dicha falla fuera secundaria a infiltración tumoral o sepsis.

La duración de la RC se contó a partir del momento en que se documentó hasta que apareciera la primera evidencia de recurrencia. El método de Kaplan y Meier¹¹ se usó para calcular la remisión y la supervivencia. La influencia de algunos factores pronósticos sobre la supervivencia se analizó con el método de Peto.¹²

Resultados

En el lapso mencionado 115 pacientes reunieron los criterios del cuadro I se excluyeron 17: nueve no eran linfomas según la revisión del material histológico; cinco abandonaron el tratamiento después del primer ciclo y se desconoce su estado actual; tres rehusaron todo tipo de tratamiento. Por ende 98 pacientes integran el presente análisis.

En el cuadro II se presentan las características clínicas y de laboratorio en ambos grupos de pacientes; no se observan diferencias significativas.

En el cuadro III se presenta el tipo de respuesta. El grupo de pacientes que recibió el régimen de pre-inducción tuvo un mayor número de RC, menos muertes tempranas, así como una duración más prolongada tanto de la RC, como de la supervivencia. El número de pacientes vivos a 7 años del tratamiento es también superior en este grupo, con diferencias significativas.

En el cuadro IV se analiza la influencia de diversos factores pronósticos respecto de la supervivencia; de ellos sólo la DHL elevada y el uso régimen de pre-inducción tuvieron alguna significación estadística.

La toxicidad del régimen de pre-inducción fue moderada: trece casos (28 %) acusaron algún efecto

Cuadro II

Características clínicas y de laboratorio	Pre-inducción	
	Sí	No
Número de casos	46	52
Edad (media)	48	51
extremos	18-67	22-69
Histología:		
grado intermedio	30	29
difuso células grandes	21	24
difuso mixto	6	4
difuso células pequeñas hendidas	3	1
grado alto	16	23
imunoblástico	11	17
difuso células pequeñas no hendidas	5	6
Afección extranodal+		
médula ósea	20	26
hígado	13	13
pulmón	6	2
anillo de Waideyer	2	4
hueso	1	0
Dehidrogenasa láctica elevada	21	29
Riesgo clínico		
intermedio	27	28
alto	19	24

+ un paciente podía tener más de una afección extranodal.

Cuadro III

Tipo y duración de respuesta	Pre-inducción		p
	Sí	No	
	Número (%)		
Remisión completa	40 (86)	36 (69)	
Fracaso	2 (4)	3 (5)	
Muerte temprana	4 (9)	13 (25)	
Duración de la remisión (media)			
meses	86	32	<.001
Vivos a 7 años	34 (75)	21 (40)	<.001

Cuadro IV

Análisis de factores pronósticos en relación con la duración de la supervivencia

	Supervivencia			p
	3 años	5 años	7 años	
Grupo total (98)	63	56	50	
Edad (años)				
< 40 (39)	67	64	56	
> 40 (59)	58	56	44	.68
Sexo:				
masculino (53)	59	53	51	
femenino (45)	67	60	56	.16
Histología:				
grado intermedio (59)	66	62	55	
grado alto (39)	59	57	43	.68
Deshidrogena láctica:				
normal (48)	79	73	68	
elevada (50)	36	30	26	.003
Riesgo clínico				
intermedio (55)	66	58	51	
alto (43)	66	56	46	.33
Pre-inducción:				
Sí (46)	83	78	75	
No (52)	48	45	40	.0001

La cifra entre paréntesis indica el número de pacientes evaluados en cada caso.

secundario (seis náusea y vómito, cuatro mucositis y tres pancitopenia postquimioterapia, en uno asociado a infección), entodos transitorio, y no hubo mortalidad atribuible al MTX.

En el grupo de pacientes tratados con régimen de pre-inducción, tres de las muertes tempranas fueron secundarias a progresión tumoral que ocurrió después de haber recibido dos ciclos de la quimioterapia con CHOP-Bleo; en uno fue por sepsis secundaria a mielodepresión después del segundo ciclo de CHOP-Bleo.

En el grupo que no recibió pre-inducción, seis de las trece muertes tempranas fueron por SLT después del primero ciclo de CHOP-Bleo, cuatro por progresión tumoral después de dos o más ciclos de CHOP-Bleo, y tres por sepsis secundaria a granulocitopenia después de alguno de los ciclos de CHOP-Bleo.

Discusión

El uso de quimioterapia agresiva en el tratamiento de pacientes con linfoma maligno ha revolucionado los conceptos de respuesta de esta neoplasia. En la actualidad, la meta principal del tratamiento es obtener el mayor número de RC, lo que se traduce en una mayor posibilidad de curación. Esto se ha logrado con la introducción de más y mejores métodos terapéuticos; aún así se considera que un 10 a 15 por ciento de pacientes pueden morir durante la inducción de la remisión, muchos de ellos a causa del SLT. Las medidas para la prevención del SLT si bien han logrado disminuir la incidencia del mismo, no han podido evitar su curso fatal cuando se presenta, por lo que se consideran necesario buscar otras medidas.

El uso de cirugía ablativa en niños, así como el uso temprano de citotóxicos a dosis reducidas, ha logrado

disminuir la morbi-mortalidad, aunque para ambos procedimientos se informan tasas de efectos secundarios elevadas.¹³

El MTX es un citotóxico, ciclo específico, que ha encontrado útil en una amplia variedad de neoplasias. En pacientes con linfoma su papel no está bien definido, pues si bien la mayoría de los tratamientos modernos lo incluyen,^{1,2,14,15} no se ha podido establecer de manera definitiva si el número de respuestas su duración se deben al efecto del MTX a las interacciones a nivel intracelular, no conocidas.¹³

Los objetivos del presente estudio se pudieron cumplir, pues el uso de dosis reducidas de MTX a manera de régimen pre-inducción disminuyó de manera significativa el número de muertes tempranas atribuidas al SLT; por lo tanto un mayor número de pacientes alcanzaron la RC. El segundo objetivo, que era analizar su impacto en la supervivencia más prolongada: el 75 por ciento de los pacientes están vivos a siete años del tratamiento en tanto que del grupo tratado con quimioterapia convencional sólo el 40 por ciento viven siete años después.

La toxicidad secundaria al MTX si bien fue frecuente (28%), se puede considerar aceptable, ya que en ningún caso tuvo complicaciones graves.

Con base en los resultados aquí analizados se puede considerar que el MTX usado como agente pre-inductor es una sustancia terapéutica útil, con toxicidad aceptable, pero que disminuye de manera significativa las posibilidades de muerte temprana secundaria al SLT. Por lo tanto, el número de pacientes que pueden recibir quimioterapia convencional es mayor y eso tiene un impacto directo tanto en la cantidad de pacientes que alcanzan la RC, como en la duración de la misma, repercutiendo también sobre las posibilidades de curación, en vista de que hay mayor supervivencia. En conclusión se considera que este recurso terapéutico se debe

incluir en los esquemas de tratamiento para pacientes con linfoma maligno. En nuestra Unidad es operativo desde la fecha del estudio.

Referencias

1. Coleman M, Gerstein G, Topilow A et al. Advances in chemotherapy for large cell lymphoma. *Sem Hematol* 1987; 24: 8.
2. Miller TP, Dana BW, Welck JK et al. Southwest Oncology Group Clinical Trials for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Sem Hematol* 1988; 25: 17.
3. Feld R, Bodey GP, Rodríguez V, Luna MA. Causes of death in patients with malignant lymphoma. *AM J Med Sci* 1974; 268: 97.
4. Ostrow S, Diggs CH, Sutherland J, Wiernick PH. Causes of death in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1981; 48: 779.
5. Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack D, Ziegler J. Acute tumor lysis syndrome. *Am J Med* 1980; 68: 486.
6. Tsokos GC, Balow JE, Spieger RJ, Magrath IT. Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphoma. *Medicine* 1981; 60: 218.
7. Dahl GV, Rivera G, Pui CH et al. A novel treatment of childhood non-Hodgkin's lymphoma. Early and intermittent use of teniposide and cytarabine. *Blood* 1985; 66: 1110.
8. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. National Cancer Institute Sponsored Study of Classification of Non Hodgkin's Lymphomas. *Cancer* 1982; 49: 2112.
9. Díaz-Maqueo JC, Avilés A, Rodríguez L y col. Establecimiento de riesgo en pacientes con linfoma maligno. *Rev Invest Clin* 1989; 41: 235.
10. Avilés A, Díaz-Maqueo JC, García E et al. Group-risk non-Hodgkin's Lymphoma. *Arch Invest Med* 1990; 21: 11.
11. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimations from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457.
12. Peto R, Pike MC, Armitage P et al. Desing and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer* 1977; 35: 1.
13. Armitage JO, Welsen-Berger DD, Hutchins M et al. Chemotherapy for Diffuse Large Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 160.
14. Sherkenberg TD, Coltman CA. The unclear role of methotrexate in the treatment of diffuse large cell lymphoma. *Cancer Invest* 1986; 4: 149.
15. Klimo P, Connors JM. Updated clinical experience with MACOP-B. *Sem Hematol* 1987; 24: 26.



CAMILO GOLGI
(1843-1926)

Camilo Golgi nació el 9 de julio de 1843, en Corteno (Brescia, Lombardía, Italia). Terminó sus estudios médicos en 1865 en la Universidad de Pavía, donde fue nombrado, en 1875, profesor de histología y, en 1881, profesor de patología general. Más tarde llegó a Rector y Presidente del Consejo Académico, después a Director del Instituto Patológico de la Universidad. Murió en Pavía el 21 de enero de 1926. De 1870 a 1874 publicó sus trabajos sobre las modificaciones patológicas de los vasos linfáticos del cerebro y médula ósea en la viruela. En 1875 describió un método de coloración de las células ganglionares que perfeccionado después, resultó muy interesante para estudiar las estructuras del sistema nervioso; con él pudo probarse la exactitud de la teoría neuronal sostenida por Waldeyer. En 1883 apareció su trabajo sobre la constitución anatómica detallada del sistema nervioso central que en 1906, le valió junto con Ramón y Cajal el Premio Nobel. Entre las estructuras a las que se dio su nombre se cuenta el "Aparato de Golgi" en el protoplasma celular, los "Organos de Golgi", terminaciones nerviosas en los tendones, y los "Corpúsculos de Golgi-Mazzoni", terminaciones nerviosas en el tejido subcutáneo de los dedos. Estudió también el agente trasmisor del paludismo y descubrió sus relaciones con las diversas formas de fiebre intermitente.

J. S. P.

Premio Nobel en Medicina 1906.