

Leucemia de células vellosas: estrategia terapéutica

Solessi M. Soledad, Ledesma L. Ignacio, Aliano Romina,
Bezares R. Fernando

Hospital Dr. Teodoro Alvarez
mail: msolessi@gmail.com

Fecha de recepción: 06/03/2012
Fecha de aprobación: 13/03/2012



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA, Vol. 16 N° 1: 33-41
Enero-Abril, 2012

RESUMEN

La Leucemia de Células Vellosas es una enfermedad linfoproliferativa de curso indolente que se ubica dentro del grupo de neoplasias de células B maduras (clasificación de la OMS del año 2008)¹. En la actualidad se ha convertido en una patología crónica de excelente pronóstico debido a la introducción de los análogos de purinas, especialmente pentostatin y cladribine, con los cuales se logró alcanzar tasas de remisiones completas de alrededor del 90% con una supervivencia media de aproximadamente 16 años³. Las tasas de recaída oscilan entre el 25-30% a los 5 años de seguimiento y si bien diversos estudios demostraron que los esquemas con rituximab a 375 mg/m² por 4 u 8 ciclos son altamente efectivos en la erradicación de EMR a fin de tratamiento, el impacto en la predicción de recaída y la supervivencia libre de enfermedad aún es motivo de controversia. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los distintos recursos terapéuticos disponibles, tratando de dilucidar cuál es la mejor estrategia en estos pacientes tanto al diagnóstico como en la recaída, las opciones en aquellos resistentes y el momento adecuado para el inicio de tratamiento.

Palabras claves: LCV, tratamiento, análogos de purinas

INTRODUCCIÓN

La Leucemia de Células Vellosas (LCV) es una enfermedad linfoproliferativa de curso indolente que se caracteriza por citopenias, esplenomegalia y presencia de células vellosas en sangre periférica y médula ósea. Se ubica dentro del grupo de neoplasias de células B maduras (clasificación de la OMS del año 2008)¹ originada por células pequeñas activadas que presentan prolongaciones citoplasmáticas las cuales dan origen a su nombre. Constituye el 2% de las leucemias linfoides y predomina en varones adultos (relación varón/mujer 5:1), con una mediana de edad de 50 años (rango desde 23 a 80 años).

El diagnóstico se realiza en base a la sospecha clínica (esplenomegalia, citopenias y punción aspirativa de médula ósea seca), a la morfología (de sangre

periférica y médula ósea), y al hallazgo del perfil inmunofenotípico característico mediante citometría de flujo y/o técnicas de inmunohistoquímica. El inmunofenotipo clásico de la LCV comprende: intensa expresión de inmunoglobulina de superficie, intensa coexpresión de CD20, CD22 y CD11c, y expresión de CD103, CD25, CD123, T-bet, Anexina A1 (ANXA 1), CD72 (DBA.44), FMC7 y ciclina D1 débil¹.

Un largo camino se ha recorrido desde que Ewald describió en 1923 esta patología a la que denominó reticuloendoteliosis leucémica. En ese entonces, las opciones terapéuticas estaban limitadas al uso de agentes alquilantes y esplenectomía, siendo la supervivencia media desde el diagnóstico de 4 años. En la actualidad se ha convertido en una patología crónica de excelente pronóstico, debiendo este cambio principalmente a 2 puntos de inflexión:

- El primero en 1984, cuando se publica el primer paciente tratado exitosamente con interferón alfa (Quesada et al)².
- El segundo y el más relevante, se sitúa a inicios de 1990 con la difusión de los análogos de purinas (AP), especialmente pentostatin y cladribine con los cuales se lograron alcanzar tasas de remisiones completas de alrededor del 90% modificando el pronóstico de la enfermedad, siendo en la actualidad la supervivencia media de aproximadamente 16 años³.

Los AP cladribine (2-clorodeoxiadenosina) y pentostatin (2'-deoxicoformicina) son agentes citotóxicos estructuralmente similares a la deoxiadenosina y adenosina respectivamente, que se han convertido en el tratamiento de elección con respuestas completas (ausencia de síntomas, normalización del hemograma y ausencia de enfermedad tanto en la anatomía patológica como en la citometría de flujo de médula ósea) que oscilan entre el 80 y el 95%, según las series, y tasas de recaída del 25-30% a 5 años de seguimiento. Asimismo, las recaídas presentan un alto porcentaje de

remisión completa tras un nuevo curso de cladribine o pentostatin^{3, 4, 5}. Si bien no se dispone de estudios prospectivos comparando la eficacia de estas dos drogas, múltiples estudios retrospectivos concluyen en tasas similares para ambas tanto en lo que se refiere a respuesta inicial como a sobrevida libre de eventos en seguimientos de más de 10 años, no obstante el cladribine es el único disponible en nuestro país^{3, 4, 6}. A pesar de estos avances, no se han visto similares cambios en las tasas de sobrevida libre de enfermedad, pudiendo ser la persistencia de enfermedad mínima residual un factor de riesgo para la recaída.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los distintos recursos terapéuticos disponibles, tratando de dilucidar cuál es la mejor estrategia en estos pacientes tanto al diagnóstico como en la recaída, las opciones en aquellos resistentes y el momento adecuado para el inicio de tratamiento.

INDICACIONES DE INICIO DEL TRATAMIENTO

Debido al curso crónico y carácter indolente de esta patología sólo hay ciertas situaciones clínicas en las que debería considerarse el inicio del tratamiento. Las mismas comprenden a aquellos pacientes con astenia o síntomas relacionados a la enfermedad que interfieran con su actividad diaria; esplenomegalia sintomática; fallo medular expresado como anemia (Hemoglobina menor a 12g/L), plaquetopenia (menos de $10^9 \times l$) o neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos menor a $10^6 \times l$); y la presencia de infecciones recurrentes. Aquellos pacientes que no cumplen criterios para iniciar tratamiento deben ser seguidos con mayor frecuencia a fin de detectar precozmente la caída en los valores del hemograma. Esto es particularmente importante durante el inicio de la terapia con análogos de purinas ya que la neutropenia suele profundizarse antes de mejorar los valores periféricos, por lo que el criterio clínico es determinante para que la terapia sea iniciada antes de que los recuentos sean extremadamente bajos. Si durante los controles los recuentos se mantuvieran dentro de valores seguros y estables la conducta conservadora es considerada como la más apropiada.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA: ANALOGOS DE PURINAS

Los nucleósidos son estructuras precursoras del ADN y ARN que para su activación, deben ser fosforilados intracelularmente por la enzima deoxitimidina kinas. El cladribine es un análogo de la deoxiadenosina^{7, 4, 8}. Esta prodroga una vez fosforilada es sustrato de múltiples enzimas que se encuentran

involucradas en procesos de reparación y división del ADN, así como también es incorporada al ADN de las células en división generando el efecto citotóxico. El cladribine es también tóxico en las células que se encuentran en reposo, siendo esto interpretado en parte como un fenómeno secundario a la acumulación de cadenas rotas de ADN por la inactivación de enzimas encargadas de la reparación del mismo⁷.

Los esquemas clásicos basados en la infusión continua de siete días estaban fundamentados en estudios que determinaban niveles de cladribine no detectables en plasma más allá de las dos horas de la administración de la droga. Estudios más modernos, basados en métodos cromatográficos más sensibles que los anteriores, demostraron que la vida media de la droga es de 10 horas y que sigue siendo detectable en plasma 24 horas luego de su administración, situación que permitió la introducción de los esquemas endovenosos y subcutáneos semanales.

El cladribine muestra biodisponibilidad completa después de su administración parenteral; los valores medios situados bajo la curva concentración/tiempo en el plasma son comparables después de la infusión endovenosa continua o intermitente o después de una inyección subcutánea. La eliminación del cladribine se produce fundamentalmente a nivel renal por lo que su evaluación debe hacerse previamente y durante el tratamiento^{7, 8}.

En cuanto a los efectos adversos, el más importante es la mielosupresión, siendo más frecuente la neutropenia que se puede observar hasta en el 70% de los casos, seguida de trombocitopenia y anemia. La linfopenia se observa en más del 30% de los pacientes. Con menor importancia otros efectos adversos son: fiebre, náuseas, vómitos, y reacciones en el sitio de inyección en caso de administración subcutánea⁸.

Múltiples estudios demostraron que las respuestas citadas anteriormente con cladribine se obtienen tras un único pulso de medicación que puede administrarse tanto en forma endovenosa continua a 0.1mg/kg/día a lo largo de 7 días como en infusión endovenosa de 2 horas de duración diaria por 5 días a una dosis de 0,14 mg/kg/día. Si bien los esquemas anteriormente descritos corresponden a las formas clásicas de administración de la droga, múltiples estudios avalan la administración endovenosa semanal en infusión de dos horas por 6 semanas a una dosis de 0,12-0,15 mg/kg/dosis con tasas similares de remisión completa y sobrevida libre de eventos^{6, 7, 9}.

Por otro lado se realizaron distintos estudios donde se demostró que los esquemas subcutáneos son tan efectivos como los endovenosos, permitiendo una administración más sencilla y el manejo ambulatorio de los pacientes por lo que en la actualidad, esta vía de administración es la más utilizada^{4, 8, 9, 10, 11}.

Enfermedad mínima residual

Dado que desde la introducción de los AP como drogas de primera elección en el tratamiento de la LCV la enfermedad es considerada como potencialmente curable, la detección de enfermedad mínima residual (EMR) después del primer curso de cladribine y su relación con la posibilidad de recaídas fue y es motivo de numerosos estudios. Si bien la EMR puede ser pesquisada mediante técnicas de inmunohistoquímica en biopsia de médula ósea, el método que ofrece mayor sensibilidad para la detección de la misma es la citometría de flujo¹³.

Diversos estudios, como el realizado por Ravandi et al, demostraron que los esquemas con rituximab a 375 mg/m² por 4 u 8 ciclos son altamente efectivos en la erradicación de EMR a fin de tratamiento, pero el impacto en la predicción de recaída y la supervivencia libre de enfermedad aún es motivo de controversia ya que si bien algunos autores afirman que la detección de EMR es predictiva de recaída y postulan que el erradicarla retrasaría la recurrencia de la misma, otros como Bengió et al no coinciden en este punto y no hay hasta la fecha estudios randomizados que demuestren que el tratamiento de la EMR presente ventajas en la supervivencia con respecto a la conducta conservadora^{14, 15, 16, 25}.

En resumen, si bien no quedan dudas sobre la eficacia del rituximab en la eliminación de EMR a fin del tratamiento, no hay estudios concluyentes y existen resultados dispares en cuanto a la efectividad en la predicción de recaída o en la mejoría de la supervivencia en los pacientes con EMR negativa luego del tratamiento con cladribine. Por lo tanto, a la luz de los resultados actuales, son necesarios ensayos clínicos que determinen hasta que punto es beneficioso tratar de alcanzar EMR negativa tras la inducción, y si así lo fuera, cual es el esquema más apropiado para lograrlo.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes tratados con cladribine debe ser continuado por varios meses, principalmente para tratar las complicaciones infecciosas secundarias a la mielosupresión. La mejoría en los recuentos de sangre periférica pueden verse semanas y hasta meses luego de finalizada la medicación, siendo habitualmente el recuento plaquetario el primero en recuperarse⁶.

Es aconsejable esperar 3 o 4 meses antes de reevaluar la biopsia que confirme si se ha alcanzado la remisión completa luego del tratamiento. Dado que esta es alcanzada en más del 90% de los casos, muchos autores como Grever recomiendan reevaluar el diagnóstico si persistiera enfermedad tras el tratamiento con cladribine. Esto es principalmente aplicable a la

forma variante de la enfermedad en la cual es más probable un fracaso en la obtención de la remisión completa y una recaída más temprana.⁶ La biopsia de fin de tratamiento es un elemento muy valioso para el seguimiento del paciente dado que, a la luz de los resultados actuales, se sabe que aproximadamente entre un 30-40% de los pacientes presentará una recaída que requerirá un nuevo tratamiento con análogos de purinas. Si la remisión completa ha sido alcanzada, Greever recomienda controlar mensualmente o quincenalmente a los pacientes, dependiendo de los valores del hemograma. Es importante recordar que los pacientes que recibieron tratamiento con análogos de purinas presentan una importante disminución en la inmunidad celular que dura aproximadamente 9-12 meses luego de finalizado el tratamiento⁶.

Indicaciones de esplenectomía y de Interferón alfa

En la actualidad, la remoción quirúrgica del bazo puede ser apropiada en pacientes con esplenomegalia masiva sintomática resistente, o con citopenias severas luego del tratamiento con cladribine⁴. En casos excepcionales de pacientes añosos que no fueran candidatos para la esplenectomía, podría plantearse la irradiación del bazo seguida o no de quimioterapia¹⁷. La mujer gestante con una enfermedad progresiva que requiera tratamiento constituye una indicación de tratamiento con interferón en primera línea⁴. Por último, la esplenectomía de urgencia se reserva para los raros casos de ruptura esplénica espontánea o sangrado activo con plaquetopenia severa⁴.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

Si bien la supervivencia global luego del tratamiento de primera línea con AP es del 89-90%, la detección de recurrencia con el seguimiento a largo plazo demuestra que dicha terapia no sería suficiente para erradicar la enfermedad¹⁸. Los pacientes que presentan recaída al tratamiento de primera línea constituyen el 20-30% a los 5 años y más del 48% a los 10 años^{19, 20, 21, 22}.

Se considera recaída a la reaparición de células vellosas en sangre periférica o médula ósea junto con el desarrollo de citopenias y/o esplenomegalia. Los criterios de tratamiento en la recaída son los mismos que los que se utilizan al diagnóstico de la enfermedad.

El tratamiento de la recaída es frecuentemente efectivo, siendo factores predictores de ello la calidad (remisión completa versus remisión parcial) y duración de la respuesta al tratamiento de primera línea^{23, 24}. Por otro lado, el lograr una respuesta completa con el tratamiento de segunda línea se correlaciona con un tiempo libre de recaída prolongado.

Dentro de las opciones terapéuticas se incluye el re-tratamiento con otro AP, ya que si bien comparten similitudes en la estructura molecular y mecanismo de acción, no poseen resistencia cruzada significativa^{26, 27, 28}. Grever en su reciente publicación, considera que si la recaída es temprana (menor a 1 año) no sería adecuado repetir el tratamiento inicial, ya que es menos probable obtener una segunda remisión prolongada y además, en el caso de los AP, esto podría producir importante toxicidad medular e inmunodeficiencia. Por el contrario en aquellos que lograron una respuesta completa prolongada (mayor a 1 año), sería adecuado considerar un nuevo ciclo de tratamiento con el mismo AP u otro alternativo⁶.

La respuesta global de los pacientes que reciben un segundo ciclo de AP en recaída oscila entre el 70-90%, con aproximadamente un 69% de respuestas completas y con una duración media de las mismas de 35 meses^{13, 29, 30, 31, 32}. Si bien también es posible lograr remisiones completas en posteriores recaídas utilizando el mismo o un AP alternativo, el porcentaje de remisiones logradas y la duración de las mismas disminuye proporcionalmente al número de tratamientos recibidos con monoterapia^{3, 33, 34, 35, 36, 37}. Además se debe considerar los riesgos de la administración repetitiva de estos agentes entre los cuales se incluyen la depleción persistente de linfocitos T CD4, la aplasia medular con citopenias prolongadas con alto requerimiento transfusional, episodios de neutropenia febril, interurrencias infecciosas y neurotoxicidad^{5, 38, 39, 40, 41}.

El rituximab ha demostrado tener gran efectividad en el tratamiento de neoplasias que expresan CD20 al inducir apoptosis, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y mediada por complemento. Ginaldi et al demostraron que la LCV es la neoplasia con mayor densidad de expresión del CD20 (312+/-10⁹/L moléculas de CD20 por célula vellosa en comparación con 65+/-10⁹/L en linfocitos de la LLC), lo que la convirtió en una candidata ideal para el tratamiento con este anticuerpo monoclonal quimérico⁴². Pero si bien la monoterapia con rituximab en pacientes recaídos no ha demostrado mejores resultados que los obtenidos con monoterapia con AP, es importante considerar que este anticuerpo monoclonal presenta ventajas en los perfiles de seguridad, tolerabilidad y desde ya, no presenta resistencia cruzada con los otros agentes. En los trabajos publicados, la mayoría de los efectos adversos reportados han sido grado 1 o 2 ocurriendo con mayor frecuencia durante la primera infusión (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, y con menor frecuencia broncoespasmo, hipotensión, rush y palpitations)³⁷. Esto, sumado a la baja toxicidad medular registrada y la menor inmunosupresión

producida, lo convierten en una opción atractiva para aquellos pacientes que presentan escasa reserva medular o infecciones recurrentes^{37, 43, 44, 45, 46, 57}.

Del análisis de estos resultados surgió la necesidad de considerar la combinación de tratamientos tolerables de inmunoterapia con quimioterapia. Se han realizado varios estudios donde se probó que la inmunoquimioterapia combinando AP y rituximab ha demostrado un efecto sinérgico eficaz en pacientes recaídos, debiendo ser considerada sobre todo en pacientes con corta duración de la remisión^{3, 48, 49}. En un estudio retrospectivo realizado por Else et al fueron evaluados 8 pacientes a los que se les administró pentostatin o cladribine combinado en forma secuencial o concurrente con rituximab como tratamiento en primera o sucesivas recaídas⁴⁸. Obtuvieron 87,7% de respuestas completas (100% como tratamiento de segunda línea y 80% como tercera, cuarta o quinta línea) con mínima toxicidad. Los pacientes que alcanzaron la respuesta completa obtuvieron en el 100% EMR negativa. La recurrencia calculada a los 2 años fue del 0% en los que se utilizó en primera recaída y del 25% en subsecuentes. Estos resultados mostraron ventajas significativas a los reportados con tratamientos de monoterapia standard para primera y ulteriores recaídas. Por otro lado también demuestran que el rituximab tiene efecto sobre la eliminación de la EMR^{20, 48, 50, 51, 52}.

Por último, un tratamiento que en el pasado constituyó el standard como lo es el interferón, actualmente presentan indicaciones limitadas en el paciente recaído. El uso de interferón se debe considerar como un posible tratamiento inicial en aquellos pacientes recaídos con compromiso de la inmunidad que presenten fiebre de origen desconocido o infección documentada por una micobacteria atípica, debido a las propiedades que posee de permitir la recuperación hematológica y por lo tanto, el restablecimiento de la respuesta inmune⁵³.

ENFERMEDAD REFRACTARIA O CON RECAIDAS MULTIPLES

El paciente con LCV que presenta recaída, excesiva toxicidad luego de varios ciclos de análogos de purina o que directamente nunca alcanza remisión hematológica a pesar de los diversos tratamientos expuestos con anterioridad, representa un desafío hasta para el más experimentado de los hematólogos. En primera instancia, es mandatario revisar el diagnóstico inicial a fin de descartar que no se trate de una LCV variante¹, que a diferencia de la forma clásica presenta menor tasa de remisiones completas y pobre sobrevida libre de enfermedad. Los pacientes con enfermedad refractaria corres-

ponden a un muy pequeño subgrupo de LCV, y es en éstos casos donde sería de utilidad la detección de ciertos parámetros biológicos como la delección de la P53 y la mutación de la porción variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas, que presentan relación directa con la falla al tratamiento y rápida progresión de la enfermedad^{54,55}.

Inmunotoxinas. Estas moléculas son el resultado de la conjugación de una exotoxina (PE38) de *pseudomona aeruginosa* con un epítipo específico que expresa la célula tumoral. El anticuerpo se une al cluster en cuestión facilitando el ingreso de la toxina por endocitosis, la cual por medio de la vía de las caspasas induce apoptosis de las células tumorales por un mecanismo que involucra el daño mitocondrial. Actualmente se dispone de varias inmunotoxinas utilizadas en diversos ensayos clínicos.

La primera en desarrollarse fue la llamada **LMB-2** o Anti-Tac (Fv)-PE38, que está dirigida contra el receptor de Interleukina-2 (CD25), cluster expresado intensamente en aproximadamente el 80% de las LCV. Fue utilizada por Kreitman et al en pacientes con neoplasias linfoides que presentaban expresión de CD25 mayor al 10% en sus células, lográndose una prometedora respuesta en 4 pacientes con LCV, con disminución de las células vellosas circulantes y de médula ósea en más del 98%, constatándose remisión completa en un paciente aunque con EMR persistente^{56,57}.

Actualmente la atención ha virado a los antiCD-22, ya que dicho epítipo se encuentra en la totalidad de las células neoplásicas de LCV y las respuestas obtenidas en los estudios iniciales son más alentadoras. Como principal exponente de éste grupo aparece el **BL-22** (CAT-3888 o GCR-3888), que fue empleado por Kreitman en 16 pacientes con LCV refractaria (3 de ellos con LCV variante) en dosis que variaban de 20 a 40 ug/kg 3 veces por semana⁵⁸. De los 16 pacientes tratados, 11 obtuvieron remisión completa (10 obtuvieron EMR negativa por citometría de flujo, inmunohistoquímica y PCR) 2 obtuvieron respuestas parciales y 3 pacientes se mostraron refractarios. En los pacientes que respondieron, se observó desaparición de la esplenomegalia e importante mejora en el hemograma. Tres pacientes presentaron recaída antes del año y respondieron a un segundo curso de medicación. En cuanto a los efectos adversos la complicación más importante la presentaron 2 pacientes que padecieron síndrome urémico hemolítico y fueron tratados con plasmaféresis. No obstante pese a dicha intercurencia, los buenos resultados obtenidos con el BL-22 fomentaron su empleo en nuevos ensayos

clínicos en pacientes resistentes/refractarios con mal pronóstico. Es por eso que en el año 2006 Kreitman et al presentaron un trabajo en fase I que tomó 31 pacientes con LCV que habían realizado tratamiento con análogos de purina sin obtener respuesta o con duración de remisión menor a un año, infundiendo la antitoxina en dosis de 30 a 50 µg/kg tres veces por semana en días alternos obteniendo remisión completa en 19 pacientes(61%), de los cuales 11 la lograron con un solo ciclo, necesitándose de 2 a 14 ciclos para que el resto de los pacientes que alcanzaran la remisión⁵⁹. El síndrome urémico hemolítico se mostró de nuevo como la complicación más severa, con 4 (13%) pacientes que requirieron plasmaféresis. Posteriormente los mismos autores realizan un ensayo en fase II que agrupa 36 pacientes divididos en 3 categorías: los que tuvieron respuesta a cladribine menor a un año, los que respondieron entre 1 y 4 años y los que no obtuvieron respuesta y presentaban infecciones a repetición⁶⁰. La dosis de BL-22 se fijó en 40 µg/kg tres veces por semana. Un 25% de los pacientes obtuvieron remisión completa y otro 25% remisión parcial con el primer ciclo. Con la aplicación de los ciclos subsiguientes se obtuvo una respuesta global del 72%. En cuanto a la duración de la respuesta, éste trabajo se basó en la remisión hematológica que fue obtenida en el 61% de los pacientes, presentando en un seguimiento de 26 meses un 27% (6 pacientes) de recaídas. Otro dato importante se desprende de las diferencias de respuesta global en pacientes con esplenomegalia menor a 200 mm (64%) versus los pacientes con bazo mayor 200 mm o esplenectomizados (21%), por lo que esto constituiría un factor predictivo de respuesta más importante que el tiempo de recaída desde la aplicación de cladribine. De manera similar a los trabajos anteriores, en cuanto al perfil de toxicidad presentó hipoalbuminemia, edemas, mialgias, náuseas, fiebre y elevación de transaminasas hepáticas. El temido síndrome urémico hemolítico se presentó en 3 pacientes (8%) que no requirieron plasmaféresis⁶⁰. Para concluir con esta interesante molécula, recientemente Kreitman et al presentaron en ASH un resumen donde se analiza la respuesta a largo plazo con la inmunotoxina BL-22, mostrando una tasa de respuesta global del 72-81% en 67 pacientes y 36 remisiones completas, con una sobrevida libre de enfermedad de 33 meses con 15 pacientes que se mantienen con EMR negativa (42%). Como se mencionó anteriormente, en los pacientes con bazo < a 200 mm la respuesta global fue considerablemente superior (95% vs 48%) que en los esplenectomizados o con bazo > 200 mm. También se registró la aparición de síndrome urémico hemolítico en el 12% de los pacientes, quienes con

un seguimiento de 80 meses mantuvieron valores normales de urea y creatinina⁶¹.

Para finalizar con las inmunotoxinas es necesario comentar al HA22 (CAT-8015), un derivado de el BL-22 con tres mutaciones puntuales inducidas por ingeniería genética aumenta su potencia citotóxica a más del doble en células CD22⁺^{62, 63}. Recientemente Kreitman et al presentaron su ensayo en Fase I que utiliza esta prometedora molécula en pacientes con LCV previamente tratados que habían realizado en promedio tres drogas diferentes antes de ingresar al ensayo clínico⁶⁴. El CAT-8015 se administró tres veces en días alternos en 30 minutos por una semana, repitiendo los ciclos cada 28 días, hasta un total de 10 ciclos. La dosificación fue escalada, con dosis máximas de 50 ug/kg sin obtener toxicidad limitante de dosis. Dos pacientes presentaron síndrome urémico hemolítico reversible grado II. En algunos pacientes (44%) se detectaron anticuerpos neutralizantes contra la inmunotoxina lo que limitó su efectividad. La tasa de respuesta global fue del 79% incluyendo 12 pacientes (43%) que alcanzaron remisión completa, de los cuales 11 la mantienen con un seguimiento promedio de 21 meses⁶⁴.

Alemtuzumab (Campath). Es sabido que la expresión de CD52 es heterogénea en las neoplasias linfoides, variando incluso su concentración en diferentes pacientes con la misma patología⁶⁵. En el caso de la LCV, la expresión varía entre el 92 al 100%, por lo que se postula que el Alemtuzumab podría ser útil en pacientes refractarios⁶⁶.

Fietz et al publicaron la utilización de Alemtuzumab en un paciente previamente tratado con cladribine, interferón, esplenectomía y rituximab con escasa respuesta, con persistencia de importante infiltración en médula ósea con alto requerimiento transfusional de glóbulos rojos y plaquetas. La dosis empleada fue de 30 mg tres veces por semana por 36 dosis, lográndose independencia transfusional aunque persistiendo la infiltración en MO⁶⁷.

De ésta manera el Alemtuzumab se suma a la lista de posibilidades terapéuticas que se pueden ofrecer a los casos refractarios de LCV típica y variante, que habitualmente no responde a los tratamientos disponibles.

Interferón. Existiría un pequeño grupo de pacientes donde constituiría una opción terapéutica a considerar: aquellos con recaída temprana al tratamiento con AP; reserva medular disminuida; respuesta pobre o intolerancia al rituximab y aquellos no candidatos al BL-22 por presentar alteraciones en la función renal y/o hepática y/o marcada esplenomegalia^{70, 71}.

CONCLUSIÓN

El advenimiento del pentostatin y el cladribine en la década del '80 modificó espectacularmente la expectativa de vida de la LCV desplazando al interferón y a la esplenectomía, que hasta ese momento eran los únicos tratamientos disponibles. Con estos AP se logró obtener más del 90% de remisiones completas duraderas, lo cual se tradujo en una sobrevida global que a los 10 años supera el 90%. A la luz de estos resultados, el cladribine constituye el tratamiento de primera línea indiscutido en nuestro país, dado que el pentostatin no se encuentra disponible en el mercado. En cuanto a la forma de administración, diferentes trabajos demuestran la eficacia del cladribine en esquemas con aplicación subcutánea que son comparables a los de administración endovenosa, y si bien no existen revisiones retrospectivas que evidencien la misma tasa de sobrevida que con los esquemas clásicos, la mayoría de los autores coinciden en que esta debería ser la misma.

Una vez lograda la remisión completa, los trabajos realizados arrojan resultados dispares en cuanto a la relevancia de alcanzar EMR negativa a fin del tratamiento y su impacto en las tasas de recaída y sobrevida global.

A pesar de los excelentes resultados logrados con un único ciclo de cladribine, es una realidad que alrededor del 40% de los pacientes recaerán con una media de 5 años desde la remisión completa. Frente al paciente recaído se deberán evaluar los mismos criterios de inicio de tratamiento que al diagnóstico. Hemos observado que por la falta de estudios prospectivos randomizados no existen guías que estandaricen la conducta terapéutica a tomar, si bien la mayoría de los estudios retrospectivos arrojan coincidencias en algunos aspectos. Hay cierto grado de consenso en repetir tratamiento con el mismo u otro AP en aquellos pacientes recaídos que lograron una respuesta mantenida por más de 12-18 meses, y que no presentaron ulterior hipoplasia medular significativa. Es importante considerar que con cada ciclo de tratamiento disminuyen los porcentajes de respuesta y de sobrevida libre de enfermedad. Por otro lado, no es aconsejable el retratamiento en aquellos pacientes que recaen en un tiempo mayor a los 12 meses con escasa reserva medular o que desarrollaron infecciones oportunistas severas. Tampoco son candidatos al retratamiento aquellos que recaen en menos de un año, ya que esto conlleva un riesgo potencial de desarrollar toxicidad medular acumulativa.

La llegada del rituximab representó una opción más que atractiva para el tratamiento de pacientes recaídos dada la alta expresión de CD20 en las células

vellosas, pero debido a las modestas respuestas que se obtuvieron con este agente utilizado como monoterapia, serían necesarios mayores estudios que investiguen los potenciales beneficios de la combinación del mismo con análogos de purinas (ya sea en forma concurrente o diferida), lo cual actualmente se perfila como el tratamiento de elección en estos casos.

Por último aquellos pacientes que no responden a varios ciclos de cladribine, los que recaen antes del año, los que presentan hipoplasia medular severa secundaria al tratamiento, los que no mejoran tras el empleo de rituximab (como monoterapia o asociado a un AP) y no se benefician con las terapéuticas más tradicionales como la esplenectomía o el interferón, son candidatos ideales para ingresar a un ensayo clínico con inmunotoxinas. La toxina conjugada con el anti CD25 LMB2 ha sido desplazada por las dirigidas al CD22, como el BL-22 y el HA-22. De éstas últimas, aunque el HA-22 ofrece un mayor efecto citotóxico sobre las células neoplásicas, la mayor cantidad de trabajos y el seguimiento de pacientes a largo plazo que presentaron una respuesta global mayor al 70% hacen del BL-22 la opción más atractiva. Si no hay posibilidades de ingresar al paciente en un ensayo clínico, el tratamiento con alemtuzumab sería una opción interesante para mejorar las citopenias y disminuir los síntomas de progresión de enfermedad.

Por lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la estrategia terapéutica en LCV cuenta con una primera línea indiscutida hasta el momento, y diversas opciones para el tratamiento de los pacientes recaídos o refractarios, que el médico tratante deberá seleccionar según las características clínicas del paciente, el grado de compromiso por enfermedad y los recursos disponibles. Quedará para un futuro lograr nuevos recursos y/u optimizar los actuales a fin de lograr la curación y no solo el control de la enfermedad.

ABSTRACT

Hairy cell leukemia is an indolent lymphoproliferative disease that is located within the group of mature B cell neoplasms (WHO classification of the year 2008)¹. Today it has become a chronic disease with excellent prognosis due to the introduction of purine analogs, particularly pentostatin and cladribine, making possible to achieve complete remission rates around 90% with a median survival of approximately 16 years.³ Relapse rates range from 25-30% at 5 years follow-up and although several studies showed that schemes with rituximab at 375mg/m² for 4 or 8 cycles are highly effective in eradicating MRD at the end of treatment, the impact on the prediction of relapse and disease-free survival is still controversial. The aim of

this paper is to review the various therapeutic resources available, trying to figure out what is the best strategy in these patients both at diagnosis and at relapse, and correct timing for the start of treatment.

Key words: HCL, treatment, purine analogues

BIBLIOGRAFÍA

1. Swerdlow S, et al. WHO Classification of Tumours of hematopoietic and Lymphoid tissues. **IARC** 2008. Lyon, France.
2. Quesada J, Reuben JR, Manning JT, Hersch EM, Gutterman JU. Alpha interferon for the induction of remission in hairy cell leukemia. **N Engl Med** 310; 1984: 15-18.
3. Else M, Dearden CE, Matutes E. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. **Br J Haematol** 2009; 145(6): 733-740.
4. Robak T. Current treatment options in hairy cell leukemia and hairy cell leukemia variant. **Cancer Treat Rev** 2007; 32(5): 365-376.
5. Else M, Ruchlemer R, Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. **Cancer** 2005; 104: 2442-2448.
6. Grever M.R. How I treat hairy cell leukemia. **Blood** 2010; 115: 21-27.
7. Juliusson G, Liliemark J. Purine Analogues: Rationale for Development, Mechanisms of Action, and Pharmacokinetics in Hairy Cell Leukemia. **Hematol Oncol Clin N Am** 2006; 1087-1097.
8. Juliusson G, Liliemark J. Purine analogues: rationale for development, mechanisms of action, and pharmacokinetics in hairy cell leukemia. **Hematol Oncol Clin North Am** 2006; 20(5): 1087-1097.
9. Lauría F, Bocchia M. Weekly administration of 2-chlorodeoxyadenosine in Patients with hairy-cell leukemia is effective and reduces infectious complications. **Haematologica** 1999; 84: 22-25.
10. Robak T, Jamrozik K. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial **Blood** 2007; 109: 3672-3675.
11. Von Rohr A, Schmitz SF, Tichelli A. et al. Treatment of hairy cell leukemia with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) by subcutaneous bolus injection: a phase II study. **Ann Oncol** 2002; 13: 1641-9.
12. Saven A, Burian C, Adusumalli J, Koziol JA. Filgrastim for cladribine-induced neutropenic fever in patients with hairy cell leukemia. **Blood** 1999; 93(8): 2471-2477.
13. Sausville JE, Salloum R, Sorbara L, et al. Minimal Residual Disease Detection in Hairy Cell Leukemia Comparison of Flow Cytometric Immunophenotyping With Clonal Analysis Using Consensus Primer Polymerase Chain Reaction for the Heavy Chain Gene. **Am J Clin Pathol** 2003; 119: 213-217.
14. Cervetti G, Galimberti S, Andreazzoli F. et al. Rituximab as treatment for minimal residual disease in hairy cell leukaemia. **Eur J Haematol** 2004; 73: 412-7.
15. Bastie JN, Cazals-Hatem D, Daniel MT. et al. Five years follow-up after 2-chloro-deoxyadenosine treatment in thirty patients with hairy cell leukemia: evaluation of minimal residual disease and CD4+ lymphocytopenia after treatment. **Leuk Lymphoma** 1999; 35: 555.
16. Matutes E, Meeus P, McLennan K, Catovsky D. The significance of minimal residual disease in hairy cell leukaemia treated with deoxycoformycin: a long-term follow-up study. **Br J Haematol** 1997; 98: 375-83.

17. Nishii K, Keatyama N, Maeda H. et al. Successful treatment with low-dose splenic irradiation for massive splenomegaly in an elderly patient with hairy-cell leukemia. **Eur J Haematol** 2001; 67: 255-7.
18. Thomas DA, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibody therapy for hairy cell leukemia. **Hematol Oncol N Am** 2006; 1125-1136.
19. Zinzani PL, Tani M, Marchi E. et al. Long-term follow-up of front-line treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine. **Haematologica** 2004; 89: 309-313.
20. Else M, Ruchlemer R, Osuji N. et al. Long remissions in hairy cell leukemia with purine analogs: a report of 219 patients with a median follow-up of 12.5 years. **Cancer** 2005; 104: 2442-2448.
21. Chadha P, Rademaker AW, Mendiratta P. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): long-term follow-up of the Northwestern University experience. **Blood** 2005; 106: 241-246.
22. Tallman MS, Zakarija A. Hairy cell leukemia: survival and relapse. Longterm follow-up of purine analog-based therapy and approach for relapsed disease. **Transfus Apher Sci** 2005; 32: 99-103.
23. Digel W, Porzolt F, Schmid M. et al. High levels of circulating soluble receptors for tumor necrosis factor in hairy cell leukemia and type B chronic lymphocytic leukemia. **J Clin Invest** 1992; 89: 1690-1693.
24. Flandrin G, Sigaux F, Castaigne S. et al. Hairy cell leukemia: study of the development of 211 cases. **Presse Med** 1984; 13: 2795-2799.
25. Bengió R, Narbaitz ML, Sarmiento MA, Palacios MF, Scolnik MP. Comparative analysis of immunophenotypic methods for the assessment of minimal residual disease in Hairy Cell Leukemia. **Haematologica** 2000; 85 (11): 1227-9.
26. Robak T, Korycka A, Kasznicki M. et al. Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: pharmacology and clinical applications. **Curr Cancer Drug Targets** 2005; 5: 421-444.
27. Dearden CE, Matutes E, Hilditch BL. et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukaemia after treatment with pentostatin or cladribine. **Br J Haematol** 1999; 106: 515-519.
28. Piro LD, Ellison DJ, Saven A. The Scripps Clinic experience with 2-chlorodeoxyadenosine in the treatment of hairy cell leukemia. **Leuk Lymphoma** 1994; 14: 121-125.
29. Else M, Dearden CE, Matutes E. et al. Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis. **Br J Haematol** 2009; 145 (6): 733-740.
30. Tallman MS, Hakimian D, Rademaker AW, et al. Relapse of hairy cell leukemia after 2-chlorodeoxyadenosine: long-term follow up of the Northwestern University experience. **Blood** 1996; 88: 1954-1959.
31. Saven A, Binian C, Koziol JA, et al. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after cladribine treatment. **Blood** 1998; 92: 1918-1926.
32. Lauria F, Benfenati D, Raspadori D. et al. Retreatment with 2-CdA of progressed HCL patients. **Leuk Lymphoma** 1994; 14 (suppl 1): 143-145.
33. Goodman GR, Burian C, Koziol JA, Saven A. Extended follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. **J Clin Oncol** 2003; 21(5): 891-896.
34. Jehn U, Bartl R, Dietzfelbinger H, Haferlach T, Heinemann V. An update: 12 year follow-up of patients with hairy cell leukemia following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. **Leukemia** 2004; 18: 1476-1481.
35. Cheson BD, Sorensen JM, Vena DA. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine via the Group C protocol mechanism of the National Cancer Institute: a report of 979 patients. **J Clin Oncol** 1998; 16: 3007-3015.
36. Ho AD, Thaler J, Mandelli F. et al. Response to pentostatin in hairy-cell Leukemia refractory to interferon-alpha. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Cooperative Group. **J Clin Oncol** 1989; 7: 1533-1538.
37. Kraut E, Grever MR, Bouroncle A. Long-term follow-up of patients with hairy cell leukemia after treatment with 2-deoxycoformycin. **Blood** 1994; 84: 4061-4063.
38. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ. et al. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4 lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. **Blood** 1994; 83: 2906-2911.
39. Legrand O, Vekhoff A, Marie JP. et al. Treatment of hairy cell leukemia (HCL) with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA): identification of parameters predictive of adverse effects. **Br J Haematol** 1997; 99: 165-167.
40. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ. et al. 2-Chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4 lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. **Blood** 1994; 83(10): 2906-11.
41. Ravandi F, O'Brien S. Infections associated with purine analogs and monoclonal antibodies. **Blood Rev** 2005; 19(5): 253-73.
42. Ginaldi L, De Martinis M, Matutes E. et al. Levels of expression of CD19 and CD20 in chronic B cell leukaemias. **J Clin Pathol** 1998; 51: 364-369.
43. Bouaffia F, Peaud PY. et al. Long term outcome of patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin. **Cancer** 1999; 85: 65-7.
44. Grever M, Kopecky K, Foucar MK. et al. Randomized comparison of pentostatin versus interferon alfa-2a in previously untreated patients with hairy cell leukemia: an intergroup study. **J Clin Oncol** 1995; 13: 974-982.
45. Johnston JB, Eisenhauer E, Wainman N, Corbett WE, Zaentz S.D., Daeninck P.J. Long-term outcome following treatment of hairy cell leukemia with pentostatin (Nipent): a National Cancer Institute of Canada study. **Semin Oncol** 2000; 27(2 Suppl 5): 32-36.
46. Mercieca J, Puga M, Matutes E, Moskovic E, Salim S, Catovsky D. Incidence and significance of abdominal lymphadenopathy in hairy cell leukemia. **Leuk Lymphoma** 1994; (14 Suppl 1): 79-83.
47. Hakimian D, Tallman MS, Kiley C, Peterson L. Detection of minimal residual disease by immunostaining of bone marrow biopsies after 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. **Blood** 1993; 82: 1798-1802.
48. Else M, Osuji N, Forconi F. et al. The role of rituximab in combination with pentostatin or cladribine for the treatment of recurrent/refractory hairy cell leukemia. **Cancer** 2007; 110(10): 2240-2247.
49. Di Gaetano N, Xiao Y, Erba E et al. Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone. **Br J Haematol** 2001; 114 (4): 800-9.
50. Catovsky D, Matutes E, Talavera JG. et al. Long term results with 2-deoxycoformycin in hairy cell leukemia. **Leuk Lymphoma** 1994; (14 Suppl 1): 109-113.
51. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM. et al. Treatment of hairy cell leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). **Blood** 1992; 79: 882-887.
52. Ravandi-Kashani SOB, Keating M, Jones D. et al. Complete eradication of minimal residual disease (MRD) in patients with hairy cell leukemia (HCL), after cladribine (2CDA) followed by an extended course of rituximab. **Blood** 2005; 106(11): 911.
53. Habermann TM. Splenectomy, Interferon, and Treatments of Historical Interest in Hairy Cell Leukemia. **Hematol Oncol Clin Am** 2006; 20: 1075-1086.
54. Forconi F, Cencini E, Siguranza A, Sozzo E, Lauria F. Molecular insight into the biology and clinical course of Hairy cell leu-

- kemia utilizing immunoglobulin gene análisis. **Leu & lymph** 2011; 52(1): 15-23.
55. Forconi F, Sozzi E, Cencini E. et al. Hairy cell leukemia with unmutated IGVH genes define the minor subset refractory to single-agent cladribine and with more aggressive behavior. **Blood** 2009; 19:(114) 4696-4701.
 56. Kreitman RJ, Wilson WH, Robbins D, Margulies I, Stetler-Stevenson M. et al. Responses in refractory hairy cell leukemia to a recombinant immunotoxin. **Blood** 1999; 15: 94(10): 3340-8.
 57. Kreitman RJ, Wilson WH, White JD, Stetler-Stevenson M, Jaffe E.S, Giardina S. et al. Phase I trial of recombinant immunotoxin anti-Tac(Fv)-PE38 (LMB-2) in patients with hematologic malignancies. **J Clin Oncol** 2000; 18(8): 1622-36.
 58. Kreitman RJ, Wilson WH, Bergeron K, Raggio M. et al. Efficacy of the anti-CD22 recombinant immunotoxin BL22 in chemotherapy-resistant hairy-cell leukemia. **Engl J Med** 2001; 26: 345(4): 241-7.
 59. Kreitman RJ, Squires D, Stetler-Stevenson M, Noel P, David J.P. et al. Phase I Trial of Recombinant Immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in Patients With B-Cell Malignancies **Journal of Clinical Oncology** 2005; Vol 23, N° 27 6719-6729.
 60. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Margulies I, Noel P. et al. Phase II trial of recombinant immunotoxin RFB4(dsFv)-PE38 (BL22) in patients with hairy cell leukemia. **J Clin Oncol** 2009; 27(18): 2983-90.
 61. Kreitman RJ, Stetler-Stevenson M, Noel P. et al. Long Term Results of BL22 (CAT-3888) in **Multiply Relapsed Hairy Cell Leukemia**. Ash 2009 abstract 3442.
 62. Bang S, Kreitman RJ. et al. HA22 (R490A) is a recombinant immunotoxin with increased anti-tumor activity and therapeutic index. Proceedings of the American Association for Cancer Research 2004, Volume 45.
 63. Alderson R, Kreitman RJ, Chen T, Yeung P, Herbst R, Fox J, and Pastan I. CAT-8015: A Second-Generation Pseudomonas Exotoxin A-Based Immunotherapy Targeting CD22-Expressing Hematologic Malignancies. **Clin Cancer Res** 2009 15(3): 832-839.
 64. Kreitman RJ, Tallman MS, Coutre S, Robak T, Wilson W, Stetler-Stevenson M, Noel P, FitzGerald DJ, McDevitt JT, Pastan I. Phase I trial of recombinant immunotoxin CAT-8015 (HA22) in multiply relapsed hairy cell leukemia. **J Clin Oncol** 2010 28: 15s, (suppl; abstr 6523).
 65. Rodig SJ, Abramson JS, Pinkus GS, Treon SP, Dorfman DM, Dong HY, Shipp MA, Kutok JL. Heterogeneous CD52 expression among hematologic neoplasms: implications for the use of alemtuzumab (CAMPATH-1H). **Clin Cancer Res** 2006 1; 12(23): 7174-9.
 66. Quigley MM, Bethel KJ, Sharpe RW, Saven R. et al. CD52 expression in hairy cell leukemia. **Am J Hematol** 2003; 74(4): 227-30.
 67. Fietz T, Rieger K, Schmittel A, Thiel E, Knauf W. Alemtuzumab (Campath 1H) in hairy cell leukaemia relapsing after rituximab treatment. **Hematol J** 2004; 5(5): 451-2.
 68. Telek B, Batár P, Udvardy M. Successful alemtuzumab treatment of a patient with atypical hairy cell leukaemia variant. **Orv Hetil** 23 2007; 148(38): 1805-7.
 69. Sasaki M, Sugimoto K, Mori T, Karasawa K, Oshimi K. Effective treatment of a refractory hairy cell leukemia variant with splenic pre-irradiation and alemtuzumab. **Acta Haematol** 2008; 119(1): 48-53.
 70. Hoffman MA. Interferon-alpha is a very effective salvage therapy for patients with hairy cell leukemia relapsing after cladribine: a report of three cases. **Medical Oncology** 2010.
 71. Seymour JF, Estey EH, Keating MJ, Kurzrock R. Response to interferon-a in patients with hairy cell leukemia relapsing after treatment with 2-chlorodeoxyadenosine. **Leukemia** 1995; 9: 929-32.