

# Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída

Mónica Makiya

*Servicio de Hematología y Oncología Pediátrica  
Trasplante de Medula Ósea - Hospital Italiano de Buenos Aires*

*E-mail: monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar*



I Simposio Conjunto  
EHA - SAH

HEMATOLOGÍA, Vol. 17  
Número Extraordinario  
XXI CONGRESO  
Octubre 2013

## Introducción:

La historia del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica, dentro del espectro de patologías malignas de la infancia es una historia de éxitos escalonados que llevaron a que en la actualidad aproximadamente el 80% - 85% de los niños tuvieran posibilidades de curación.

Los grandes avances fueron: la concepción de la poliquimioterapia de inducción, el reconocimiento de grupos pronóstico, la prevención temprana de la enfermedad en sistema nervioso central (SNC), el concepto de re-inducción (protocolo II), y últimamente la adecuación del tratamiento a la respuesta medida con la enfermedad residual mínima (ERM).

Con la implementación de tratamientos adecuados, terapias de soporte confiables y definición correcta de factores pronóstico, es posible que se haya llegado a una meseta en la curva que expresa la sobrevida global de la enfermedad.

La recaída continúa siendo la causa más común de

fracaso del tratamiento, que ocurre aproximadamente en el 15% - 20% de los pacientes, lo que representa una incidencia tan elevada de casos que la convierte como patología independiente en el cuarto cáncer más común en los niños. El número de niños con LLA que sufren el fracaso del tratamiento cada año es mayor al número de niños con diagnóstico reciente de leucemia mieloide aguda o neuroblastoma. (Pui. Ch)

Los tratamientos de recaída con quimioterapia intensa y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) no superan globalmente el 50% de sobrevida. Por lo tanto, la mayoría de los niños que recaen siguen muriendo a pesar de los enfoques de quimio-radioterapia agresivos, incluyendo el TCPH, y se necesitan nuevos regímenes de rescate surgidos de la investigación básica de nuevas drogas y la experimentación clínica dentro de grupos cooperativos que permitan homogenizar, validar y mejorar los resultados.

**Fisiopatología de la recaída:**

La mayoría de las recaídas se producen durante el tratamiento o dentro de los dos primeros años después de la finalización del mismo, aunque se han reportado recaídas después de 10 años, estos casos resultan anecdóticos. (Gaynon PS)

La mayor parte de las recaídas se producen en la médula ósea, ya sea en forma aislada o combinada con la participación de otro sitio, más frecuentemente en SNC o testículos, siendo raras en otros sitios extra medulares.

La leucemia recaída puede representar la consecuencia de una proliferación clonal de una célula que no fue eliminada con el tratamiento, por lo tanto se trata de un clon resistente. Análisis sofisticados sobre reordenamientos de inmunoglobulina o receptor de células T (TCR) pueden ayudar a aclarar el origen de la recurrencia de leucemia. En efecto, en cada leucemia existen células con un reordenamiento único de inmunoglobulina o genes del TCR. Se han detectado cambios fenotípicos entre las células del diagnóstico y las de la recaída, pero varios estudios han demostrado, especialmente en leucemias que recurren tempranamente, que el clon recidivante ya se encontraba presente en la leucemia inicial con un menor número de copias, lo que indica la selección de un clon preexistente resistente a la terapia administrada. (Szczepanski T).

Por el contrario, en las recaídas tardías, puede conjeturarse que el origen es el desarrollo de una segunda leucemia a partir de una alteración premaligna. Esta conjetura surge a partir de la demostración de que un 1% de los recién nacidos normales tienen la translocación TEL-AML1, este clon que lleva la mutación se agota en la mayoría de estos niños entre los 2 y 10 años de vida, a este respecto, las recaídas tardías en una leucemia TEL/AML1-positivo, pueden representar un nuevo evento que se produce en una célula que alberga un gen de fusión premaligno (mutación en línea germinal) adquirida en la vida intrauterina que se mantiene quiescente luego de haberse erradicado la leucemia inicial. (Ford AM)

En los pocos casos de LLA-T recaídas en forma tardía, en el reordenamiento de la secuencia de genes del TCR se han encontrado cambios entre el diagnóstico y la recaída en más de un tercio de los casos, lo que sugiere que estas recurrencias deben ser considerados como segunda leucemia, a expensas de un clon premaligno. (Yang JJ)

Un enfoque reciente, para clarificar el origen de las recaídas de la LLA se basa en el uso de copias de ADN en todo el genoma de la leucemia de origen que se aparea con copias de ADN de la leucemia recaída.

Se distinguen así dos categorías de recaídas definidas genéticamente: las recaídas tempranas (antes de los 30 meses del diagnóstico) y las recaídas tardías. Se demostró que la mayoría de las células de las recaídas tempranas tenían características clonales presentes en la leucemia del diagnóstico y sólo en un pequeño número de casos (6%), el clon de la recaída representaba la aparición de una segunda leucemia genéticamente distinta. (Bailey LC. Mullighan) En la mayoría de los casos la recaída temprana representa la evolución clonal de la una célula leucémica presente en el diagnóstico, pudiendo incluso adquirir nuevas lesiones como genes implicados en la resistencia a drogas, por ejemplo el CDKN2A / B y IKZF1. (Hogan LE)

Los factores pronóstico para la estratificación de los pacientes incluye el momento de la recaída y el sitio que involucra la misma. Esto permitió la adecuación de las terapéuticas a las posibilidades de supervivencia, implementando terapias agresivas como el TCPH en el grupo de pacientes de alto riesgo. (Mullighan CG)

**Papel de la enfermedad residual mínima:**

La persistencia de la ERM, evaluado con técnicas moleculares o citometría de flujo, después de la inducción a la segunda remisión, también influye en el pronóstico en niños con recaída (Paganin M. Coustan - Smith E)

Si la ERM se puede detectar en un nivel  $>0,01\%$ , las posibilidades de reaparición de la enfermedad son altas aún en los riesgos bajos.

Si ésta es  $<0,01\%$  en el alto riesgo, parece significar una mejor evolución del TCPH pero no es indicio de que el paciente podrá curarse sin el trasplante.

**Tratamientos actuales:**

Desde hace más de tres décadas los mismos agentes quimioterápicos utilizados en la enfermedad primaria fueron utilizados en los tratamientos de recaídas, a diferentes dosis, con distintas estrategias: en bloques con periodos de recuperación (estrategia BFM) o en administración continua (estrategia COG - UK).

En cuanto a la protección del SNC también los distintos grupos han empleado estrategias diferentes respecto a la administración de la radioterapia: craneal o cráneo espinal y la quimioterapia intratecal: monodroga o triple combinación.

Hasta el presente, los distintos esquemas utilizados han logrado la segunda remisión en el 70% de las recaídas tempranas y en hasta el 96% de las recaídas tardías. Las terceras y subsiguientes remisiones se logran escasamente en el 40%, pero estas remisiones suelen tener muy corta duración.

Respecto a los estudios que intentaron mejorar los resultados en base a la variación de la intensidad terapéutica con el aumento de las dosis administradas: el Pediatric Oncology Group (POG) demostró aumento en la RC con el aumento de los niveles de Asparaginasa utilizando la presentación pegilada. (Abshire TC). El grupo BFM en diversos estudios aleatorizó las dosis y la duración de la infusión de Metotrexate demostrando resultados similares entre dosis intermedia (1 g/m<sup>2</sup> en 36 horas) y dosis alta (5 g/m<sup>2</sup> en 24 horas) (von Stackelberg A)

Respecto a los estudios que intentaron introducir agentes no tradicionales en el tratamiento de la LLA: el grupo Italiano comparó la efectividad de la Idarrubicina vs. la tradicional Daunorrubicina, este estudio demostró la superioridad de la Idarrubicina a altas dosis (40 mg/m<sup>2</sup>) combinada con Citarabina en pacientes con recaída de alto riesgo. Sin embargo, no resultó ser superior a la Daunorrubicina cuando se utilizó en dosis más baja (10 a 12,5 mg/m<sup>2</sup>) (Testi AM). Tanto el COG (250 pacientes) como el Kingdom Children's Cancer Group (239 pacientes) realizaron estudios comparando la efectividad de la Idarrubicina vs. Mitoxantrona concluyendo que el grupo de pacientes que había recibido Mitoxantrona tenía ventajas significativas en la sobrevida global a 3 años.

#### **Trasplante de CPH en LLA recaída:**

Varios estudios han documentado que el TCPH alogénico de dador relacionado histocompatible ofrece ventajas en recaídas tempranas. Por el contrario el estudio del COG-CCG-1941 no pudo demostrar una ventaja significativa en recaídas tardías para los pacientes que recibieron TPH sobre los tratados con quimioterapia.

El estudio ALL-BFM-02 ha demostrado que los pacientes que recaen en forma temprana y con com-

promiso medular tienen una sobrevida cercana al 0% a 5 años sin TCPH.

Por lo que la indicación de TCPH en recaídas de alto riesgo es una indicación mandatoria, sea éste de un dador relacionado o no relacionado. En la actualidad el 70% de los pacientes que carecen de dador relacionado tienen posibilidades de acceder a un TCPH no relacionado (Borgmann A) A través de la tipificación en alta resolución del HLA el TCPH ofrece mínimas o posiblemente ninguna desventaja significativa con los TCPH de dador relacionado. (Dini G)

Los bancos de cordón han ampliado considerablemente la oportunidad de realizar un TCPH en pacientes que carecen de un donante HLA compatible. Los informes publicados que comparan los resultados del trasplante de sangre del cordón umbilical y el de dador no relacionado muestran que la incidencia de recaídas es la misma.

Otra opción para aquellos que carecen de un donante compatible o un cordón adecuado es el TCPH haploidéntico con depleción selectiva de células T. (Smith AR)

El grupo Europeo de trasplante de médula ósea (E-BMT) y el Registro Internacional de Trasplante de Médula han analizado los resultados de 127 niños con LLA recaída que recibieron un TCPH haploidéntico. Considerando que la sobrevida de los niños no trasplantados en segunda remisión con recaída temprana es cercana a 0%, la de los niños con segundas y terceras remisiones fue de 34% y 22%, respectivamente luego de un TCPH haploidéntico. Por lo tanto, el TCPH haploidéntico debe ser incluido en el algoritmo de tratamiento como una valiosa opción para los pacientes que carecen de un donante compatible.

Cualquiera que sea el tipo de trasplante, éste debería realizarse en aquellos que logren la segunda remisión después de 2 o 3 ciclos de quimioterapia de consolidación, dirigidos a obtener baja ERM ya que esto implica un mejor pronóstico. (Leung W)

Aunque la irradiación corporal total representa todavía el tratamiento estándar, regímenes alternativos de quimioterapia están siendo probados en ensayos controlados.

#### **Nuevos fármacos:**

Después de muchos años en los que los agentes eficaces para el tratamiento de la leucemia recaída se han mantenido sin cambios, la última década ha

sido testigo del desarrollo de nuevos agentes farmacológicos. Incluyendo los análogos de nucleósidos, anticuerpos monoclonales, nuevas formulaciones de agentes quimioterapéuticos existentes y moléculas específicas, como inhibidores de la tirosinquinasa y FLT3.

**Análogos de nucleósidos:** La Clofarabina es un análogo de la purina de segunda generación capaz de interferir en la síntesis y reparación del ADN y la inducción de la apoptosis. (Jeha S) Clofarabina demostró actividad significativa como agente único en los niños refractarios o recidivantes, con una toxicidad hepática limitada e importante neurotoxicidad, el tratamiento también se asocia a una profunda y duradera mielosupresión, con la dosis máxima tolerada como agente único: 52 mg/m<sup>2</sup> por día durante 5 días consecutivos. (O'Connor D) En combinación con agentes como la Ciclofosfamida y Etopósido se espera un efecto sinérgico. En estos estudios se utiliza a una dosis máxima de 40 mg/m<sup>2</sup> al día durante 5 días consecutivos. En todos estos estudios, la probabilidad de alcanzar la remisión completa o remisión sin recuperación de plaquetas fue notable (40 % - 60 %) con un perfil de seguridad aceptable, aunque se informaron eventos adversos, incluyendo infecciones mortales y los casos de enfermedad veno oclusiva hepática, especialmente en pacientes previamente trasplantados. La experiencia del Reino Unido con los regímenes basados en la Clofarabina para LLA recaída pediátrica demostró formalmente que la probabilidad de respuesta es mayor en regímenes combinados que como monodroga. En el mismo ensayo, los regímenes basados en la Clofarabina fueron más eficaces cuando se administra en la primera recaída, con una tasa de RC de 86 %, en comparación con el 40 % y el 20 % cuando se administra en segunda y tercera recaída, se observaron respuestas en todos los grupos de edad y en los niños con citogenéticas desfavorables como reordenamiento MLL o cromosoma Ph. (Hijiya N) La actividad de Clofarabina es significativamente mayor en pacientes con LLA de estirpe B que de células T.

Nelarabina es un inhibidor de la purina nucleósido fosforilasa; en un estudio de fase 1, se constataron respuestas notables en pacientes con LLA de linaje T (54% de CR o respuesta parcial después de 1 o 2 cursos). En un estudio de fase 2 restringidos a niños con LLA-T refractaria, Nelarabina a 1200 mg/

m<sup>2</sup> durante 5 días consecutivos indujo una tasa de RC de 35% en 79 pacientes. Una tasa más alta se alcanzó en primera recaída (46%), en comparación con los de segunda recaída (25%) o con niños con enfermedad en SNC (21%). (Cohen MH)

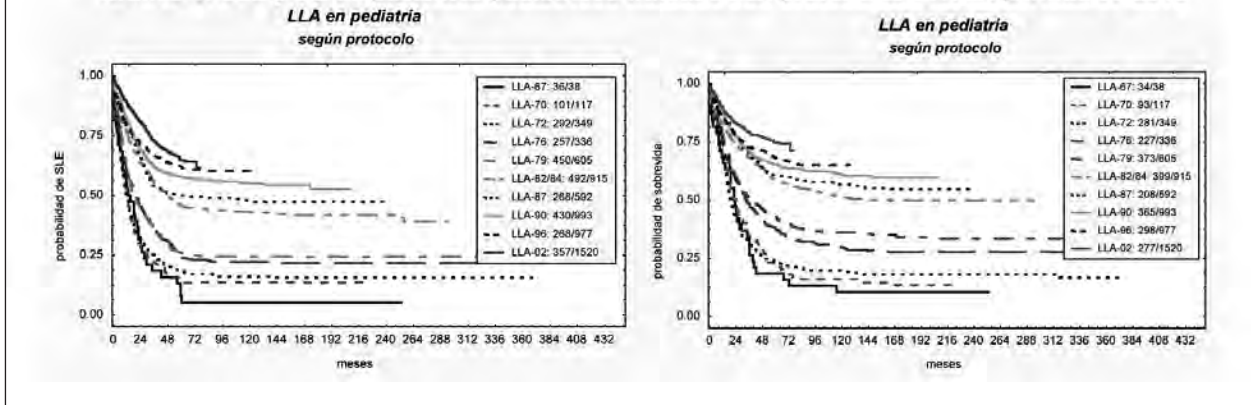
Recientemente, el estudio AALL00P2 COG, un estudio piloto de 2 etapas, evaluó la viabilidad y seguridad de la adición de Nelarabina en el esquema BFM para ALL-T. Este estudio mostró que Nelarabina es bien tolerado y da resultados alentadores en pacientes pediátricos con LLA-T, especialmente aquellos con una respuesta temprana lenta, que históricamente tienen un pobre pronóstico. (Dunsmore KP) Citarabina liposomal: una formulación de liberación sostenida de Citarabina encapsulada en partículas a base de lípidos multivesiculares, administrados por vía intratecal cada 2 semanas, demostró mayor eficacia en pacientes pediátricos con compromiso de SNC en comparación con una administración más frecuente de Citarabina con o sin Metotrexate. Sin embargo, se ha informado neurotoxicidad al usar Citarabina liposomal intratecal asociado con altas dosis MTX. Aunque se necesitan más estudios para definir el papel de la Citarabina liposomal en las recaídas de LLA con afectación del SNC y la resistencia a la terapia convencional, este medicamento podría convertirse en el agente de elección para el tratamiento de la enfermedad en SNC resistente (Parasole R).

### **Experiencia Argentina:**

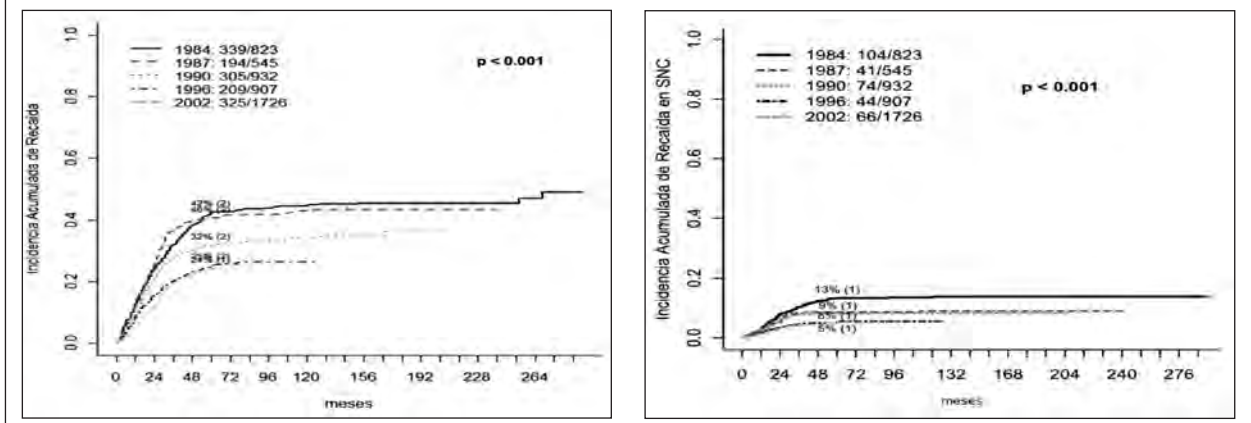
Como en el resto del mundo en Argentina la supervivencia de pacientes pediátricos con LLA fue en aumento, en el Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) desde su creación en el año 1967 se trataron 6442 pacientes pediátricos. Desde 1982 se han introducido tratamientos tipo BFM para el tratamiento de la LLA pediátrica mostrando un aumento de la SLE y SG como se muestra en el **Gráfico 1**.

La recaída de la enfermedad como en el resto del mundo es la principal causa de fracaso, el grupo argentino ha mostrado una tendencia favorable que se evidencia en las curvas del **Gráfico 2**, tanto para la incidencia acumulada de recaídas (IAR) en general como para la IAR en SNC, siendo éste un dato relevante ya que nuestro país es uno de los pioneros en la disminución de la radioterapia para el tratamiento de las leucemias pediátricas.

**Gráfico 1: SLE y SG de pacientes pediátricos tratados con protocolos GATLA período 67-2010**



**Gráfico 2 : IAR globales y SNC en pacientes pediátricos tratados con protocolos GATLA período 67-2010**



Al igual que en enfermedad primaria el GATLA pediátrico implementa desde el protocolo 95 esquemas tipo BFM para el tratamiento de la LLA recaída, siguiendo la estrategia de estratificación de grupos de riesgo según el tiempo y sitio de recaída, inmunofenotipo y marcadores citogenéticos.

El último esquema incorporado semejante al Int-Re-ALL-10 (Gráfico 3) estratifica a los pacientes en dos grupos de riesgo, en el riesgo estándar se aleatorizan los pacientes a una rama tipo BFM (bloques de poliquimioterapia) y otra tipo COG-UK (tratamiento continuo).

Con el intento de mejorar la SLE en el RA, se incorporó clofarabina que demostró interesante actividad y toxicidad aceptable en pacientes refractarios, como monodroga y en esquemas combinados. En este estudio se propone como inducción, en una rama a comparar con el tratamiento de inducción F1/F2 clásico de estudios BFM-ALL-REC precedentes, a pesar de la demostración de que Clofarabina podría tener tasas más elevadas de remisión completa, el

destino final de estos tratamientos es el TCPH, sin el cual no es posible la curación. La aleatorización intenta dilucidar la ventaja de esta droga para llegar en tiempo y forma al trasplante, evaluar si las complicaciones devenida del uso de la misma no retrasan o impiden el mismo y si la toxicidad no acarrea mayores problemas durante y después del TCPH.

**Conclusión:**

Los tratamientos de LLA recaída requieren del trabajo en grupos cooperativos, controlados, aleatorizados y multicéntricos para lograr conclusiones válidas reproducibles y rápidas en el contexto de una enfermedad que representa la cuarta en frecuencia entre las enfermedades malignas de la infancia y que aun el porcentaje de curación continua siendo poco alentador.

Los niños con una segunda recaída o enfermedad refractaria en los que se opta por un tratamiento experimental, deben realizarlo dentro de ensayos clínicos.

El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas plantean una gran promesa para el futuro, y es deseable que así como la enfermedad primaria cuenta con una historia de éxitos escalonados, la historia del tratamiento de la enfermedad resistente comience a andar ese mismo camino.

### Bibliografía:

Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 2000; 96(5):1709-1715

Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2008;9(9):873-883.

Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: a matched-pair analysis. *Blood* 2003;101(10):3835-3839

Cohen MH, Johnson JR, Massie T, et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(18):5329-5335.

Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia* 2004;18(3):499-504.

Dini G, Zecca M, Balduzzi A, et al. No difference in outcome between children and adolescents transplanted for acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Blood* 2011;118(25):6683-6690.

Dunsmore KP, Devidas M, Linda SB, et al. Pilot study of nelarabine in combination with intensive chemotherapy in high-risk T-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(22):2753-2759

Ford AM, Fasching K, Panzer-Grumayer ER, Koenig M, Haas OA, Greaves MF. Origins of "late" relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion genes. *Blood*. 2001;98(3):558-564

Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol* 2005;131(5):579-587.

Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, et al. Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043-6049.

Hogan LE, Meyer JA, Yang J, et al. Integrated genomic analysis of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia reveals therapeutic strategies. *Blood* 2011;118(19):5218-5226.

Jeha S, Gandhi V, Chan KW, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. *Blood* 2004;103(3):784-789.

Leung W, Pui CH, Coustan-Smith E, et al. Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia. *Blood* 2012;120(2):468-472

Mullighan CG, Phillips LA, Su X, et al. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2008;322(5906):1377-1380.

O'Connor D, Sibson K, Caswell M, et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2011;154(4):482-485.

Paganin M, Zecca M, Fabbri G, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(12):2193-2200.

Parasole R, Menna G, Marra N, et al. Efficacy and safety of intrathecal liposomal cytarabine for the treatment of meningeal relapse in acute lymphoblastic leukemia: experience of two pediatric institutions. *Leuk Lymphoma* 2008;49(8):1553-1559.

Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008;371(9617):1030-1043.

Smith AR, Baker KS, Defor TE, Verneris MR, Wagner JE, Macmillan M. Hematopoietic cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: similar outcomes in recipients of unrelated marrow and umbilical cord blood versus marrow from HLA matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 15 (9):1086-1092

Szczepanski T, van der Velden VH, Waanders E, et al. Late recurrence of childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia frequently represents a second leukemia rather than a relapse: first evidence for genetic predisposition. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1643-1649.

Testi AM, Del Giudice I, Arcese W, et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: a study of the AIEOP group. *Br J Haematol* 2002; 118(3):741-747.

von Stackelberg A, Hartmann R, Buhrer C, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 111(5):2573-2580

Yang JJ, Bhojwani D, Yang W, et al. Genomewide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2008; 112(10):4178-4183.