

Valoración de la aptitud física en la leucemia linfática crónica

Fitness in chronic lymphocytic leukemia

Riveros D

Servicio de Hematología. Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas
"Norberto Quirno" (CEMIC)

dardoriveros@hotmail.com



VALORACIÓN DE LA
APTITUD FÍSICA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 110-116
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: edad,
comorbilidades,
estado funcional.

Keywords: age,
comorbidities,
performance status.

1. Introducción

La leucemia linfática crónica (LLC) es la variante leucémica más común del mundo occidental, estimándose que se producen aproximadamente 5 nuevos casos cada 100.000 habitantes anualmente. Es más frecuente en varones y la mediana de edad al momento del diagnóstico es 72 años, con una supervivencia relativa a los 5 años de 81% en mujeres y 76% en hombres, según datos del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*) y de registros canadienses⁽¹⁾.

Estudios recientes han demostrado resultados clínicos muy satisfactorios por la eficacia de tratamientos introducidos a partir de los primeros años del

siglo XXI, pero la supervivencia para pacientes mayores de 70 años no ha mejorado en forma significativa cuando se la compara con períodos anteriores⁽²⁾. Este hecho se ha atribuido al efecto negativo que ejerce la toxicidad por inmunoterapia (IQT) en esa población vulnerable, aunque también puede jugar un rol la mayor resistencia de la neoplasia a los agentes oncológicos en la edad avanzada. Por esta razón, los adultos maduros deben recibir terapéuticas personalizadas, más apropiadas para una condición en la que coexisten otras enfermedades y un estado funcional deficitario⁽³⁾. Sin embargo, contra este objetivo conspira el hecho de que los

pacientes añosos están pobremente representados en la mayoría de los estudios clínicos en los que se apoyan las recomendaciones terapéuticas, ya que la mediana de edad en ellos es 10-15 años inferior a la observada en la clínica diaria.

Desde esta perspectiva es necesario identificar los factores asociados a la edad que definen a un paciente como no apto para recibir tratamiento con la IQT estándar: esto se consigue aplicando una serie de procedimientos formales tendientes a valorar su aptitud física. Finalmente debe precisarse cuál es la terapia más apropiada para su condición.

2. ¿Qué factores afectan la elección de la terapia?

Un estudio internacional analizó 26 factores clínicos, biológicos y genéticos en pacientes con LLC vírgenes de tratamiento, con enfermedad temprana o avanzada y una mediana de edad de 61 años (rango 27-86). Validado externamente con 845 pacientes de la Clínica Mayo, el estudio identificó 5 factores independientes para supervivencia global (SG) luego de una mediana de observación de 80 meses: estadio clínico (Binet A/Rai 0 vs Binet B-C/Rai I-IV), edad (corte en 65 años), 17p-/mutP53, estado de la mutación IGHV y B2MG (corte en 3,5 mg/L).

A partir de ellos se derivó el Índice Pronóstico Internacional (CLL-IPI), que separó 4 grupos con diferencias significativas tanto en la SG como en el tiempo para iniciar el primer tratamiento. Así se confirmó que la edad mayor de 65 años es un factor de mal pronóstico de significado independiente, y que, junto a otros, integra un conjunto con valor predictivo robusto y fácil aplicabilidad, características que lo transforman en un instrumento útil para el diseño de ensayos clínicos y para la toma de decisiones en la práctica diaria⁽⁴⁾.

Sin embargo, y dado que la población de pacientes incorporados al estudio era muy seleccionada además de heterogénea en cuanto al tipo e intensidad del tratamiento recibido luego de la progresión, es necesario que el CLL-IPI sea validado en grupos poblacionales de mayor edad tratados con IQT^(5,6). Esto es relevante, porque lo que interesa es reconocer los factores limitantes para la utilización de la terapéutica considerada estándar, sin olvidar que en la práctica clínica el 75% de los pacientes tienen más de 65 años y que el 89% de ellos tienen otras enfermedades asociadas que los hacen vulnerables o frágiles.

Es bajo esta mirada que cobra importancia el concepto de “edad biológica”, en el que la presencia de comorbilidades genera vulnerabilidad orgánica con mal pronóstico clínico, independientemente de los otros factores del CLL-IPI⁽⁷⁾.

Existen varios procedimientos formales para evaluar el impacto de las comorbilidades: uno de ellos es el índice de Charlson, que toma en cuenta la existencia y severidad de 19 afectaciones orgánicas y relaciona el resultado final con la mortalidad al año. Por engorroso, es muy poco utilizado en la práctica actualmente⁽⁸⁾.

El índice CRASH también ha sido desarrollado con el objetivo de evaluar el impacto de la quimioterapia en pacientes añosos⁽⁹⁾, pero es el CIRS (*Cumulative Illness Rating Scale*, por sus siglas en inglés) el que ha ganado popularidad entre los hematólogos clínicos para ser utilizado en la práctica, con la finalidad de identificar a los pacientes con LLC que mejor reproduzcan el perfil de los que fueron incorporados en los estudios con IQT^(10,11). El CIRS evalúa el estado de 14 sistemas orgánicos, asignándoles un puntaje a cada uno de ellos según la severidad de la alteración (0 a 4): si la suma de toda la puntuación es mayor de 6, el significado pronóstico del índice es malo. Recientemente se ha habilitado una aplicación que facilita su uso práctico (**CIRS-GAPP**).

Otro dato de importancia junto con el CIRS es la valoración de la depuración de creatinina (CICr), especialmente cuando se utiliza fludarabina en el esquema terapéutico, ya que este agente se elimina por vía renal. En los estudios clínicos con fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) se exigió como criterio de inclusión un CICr ≥ 70 mL/min junto a un CIRS ≤ 6 ⁽¹²⁾.

Para terminar de definir el bienestar psicofísico de un paciente con LLC debe comprobarse su estado funcional en el escenario cotidiano. La evaluación formal más empleada es conocida como ECOG PS (*Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*, según siglas en inglés) debido a la facilidad de su uso y a su presencia histórica en los estudios clínicos. Su diseño está dirigido al impacto que produce la enfermedad en la vida diaria⁽¹³⁾. Finalmente, una evaluación geriátrica debe explorar la presencia de demencia, depresión, limitaciones en la movilidad, problemas de nutrición y situación social precaria.

Así, y no disponiendo de un único instrumento obje-

tivo que sea útil para la definición del estado de bienestar físico de un paciente determinado, el clínico cuenta en la práctica con un sistema integrado por 4 variables principales (edad, estado funcional, CIRS y ClCr) que lo pueden orientar para caracterizar al individuo que no es apto para recibir la IQT estándar (FCR) o que tiene tal grado de fragilidad que solamente puede ser tratado en forma paliativa⁽¹⁾. Para cada una de esas situaciones los objetivos del tratamiento son diferentes y deben ser consensuados con el paciente y su entorno familiar (**Tabla 1**).

También deben ser tomados en cuenta algunos factores adicionales que, sumados a los anteriores, pueden ser de utilidad al momento de iniciar el tratamiento. Uno de ellos es la distancia que debe recorrer el paciente para concurrir al centro asistencial, ya sea para la aplicación de la IQT como para el manejo de las toxicidades asociadas a ella. Otro es la presencia de la *17p- / mutP53*⁽¹⁸⁾. La evaluación de estos datos puede ayudar en la decisión de elegir terapéuticas menos intensas en el paciente añoso y con comorbilidades

Tabla 1. Niveles de estado físico

Tipo	Variables	Descripción general	Objetivo terapéutico
Apto	ECOG PS 0-2 y CIRS \leq 6 y ClCr \geq 70 mL/min	● \leq 65 con alguna comorbilidad ● $>$ 65 sin comorbilidades	SLP y SG
No apto	ECOG PS 3-4 o CIRS $>$ 6 o ClCr $<$ 70 mL/min	$>$ 65 con comorbilidades	Respuestas y SLP
Frágil	ECOG PS 3-4 y CIRS $>$ 6 y ClCr $<$ 70 mL/min	● $>$ 65 con múltiples comorbilidades ● $>$ 75 con comorbilidades	Calidad de vida

Modificado de MacDonald y col. *New Evidence in Oncology* 2013.

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status. CIRS: Cumulative Illness Rating Scale. ClCr: Depuración de creatinina. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

3. ¿Cuál es el tratamiento apropiado para adultos mayores?

Varios estudios aleatorizados han establecido las bases del tratamiento inicial actual de la LLC, y algunos de ellos nos permiten extraer conclusiones para el tratamiento de pacientes no totalmente calificados para recibir tratamiento intensivo (**Tabla 2**).

En el estudio CLL8 del GCLLSG (*German CLL Study Group*) se demostró por primera vez en la historia de la LLC que un tratamiento experimental mejoraba la SG cuando se lo comparaba con el régimen considerado estándar en ese momento, excepto en casos con *p17- / mutP53*⁽¹²⁾. De esa manera la combinación FCR (fludarabina-ciclofosfamida-rituximab) se convirtió en el tratamiento de elección para pacientes relativamente jóvenes (mediana de edad 60 años) con un buen estado físico expresado por un CIRS $<$ 6 y ClCr $>$ 70 mL/min. Pero este tratamiento no está exento de complicaciones, con una tasa de mielosupresión de 56% comparada con la de 39% producida por la combinación FC (fludara-

bina-ciclofosfamida). Dicha toxicidad puede generar inconvenientes, tales como falta de adherencia o alteraciones en la administración de los ciclos en tiempo y forma, lo que por supuesto impacta en la eficacia. Y esto puede ser más crítico en pacientes de mayor edad, como se comprobó recientemente en una cohorte poblacional⁽¹⁹⁾.

En este sentido son interesantes los resultados del estudio CLL10 del mismo grupo alemán, en el que se pretendió demostrar la no inferioridad de la combinación de bendamustina-rituximab (BR) con respecto a FCR en pacientes con buen estado físico⁽¹⁵⁾. Los resultados finales evidenciaron que FCR es superior a BR en la tasa de respuestas y en la duración de las mismas, pero neutropenia e infección severa prevalecieron en la rama tratada con FCR (87,7% vs 67,8% y 48,4% vs 26,8% respectivamente). Además, y muy relevante para el tema de la seguridad de los tratamientos, la SLP fue igual en ambas ramas

cuando se consideraba solamente a los pacientes mayores de 65 años. Puede concluirse entonces que FCR es el estándar para pacientes sin *17p- / mutP53* y con buen estado físico, pero que en mayores de 65 años la combinación BR es una alternativa posible. Es evidente que estos esfuerzos experimentales consiguieron resultados muy exitosos, con eficacias notables incluso a nivel de la eliminación de la enfermedad mínima residual (EMR), lo que tiene un valor predictivo singular^(20,21). Pero todos estaban dirigidos a grupos de edad que no son representativos de la población real de pacientes con esta patología. ¿Cuáles son las evidencias que se desprenden de estudios con poblaciones añosas?

En el año 2009 se publicaron los resultados del CLL5, un ensayo fase 3 multicéntrico que incorporó pacientes mayores de 65 años (mediana 70) y comparó clorambucilo con fludarabina como primera línea terapéutica⁽¹⁴⁾. Fludarabina fue superior en cuanto a respuestas globales y completas, pero no hubo diferencias entre ambas ramas terapéuticas en lo que se refiere a SLP y SG.

Estos resultados marcaron la conducta durante muchos años, y clorambucilo fue usado extensamente en pacientes frágiles con estado funcional pobre, en ausencia de otros agentes más efectivos y seguros en ese contexto.

Técnicas biológicas innovadoras permitieron el desarrollo de nuevos anticuerpos monoclonales con perfiles de seguridad más apropiados para ser usados en pacientes vulnerables considerados como de alto riesgo para recibir IQT (FCR o BR). Uno de esos anticuerpos es el ofatumumab, que en combinación con clorambucilo se comparó con clorambucilo como monoterapia en pacientes con una mediana de edad de 69 años. La combinación fue superior en términos de SLP (22,4 vs 13,1 meses) produciendo mayor cantidad de efectos adversos grado 3-4 (50 vs 43%) y más neutropenia (26 vs 14%), aunque la tasa de infecciones y de mortalidad fue similar para ambas modalidades⁽²²⁾.

Otro anticuerpo monoclonal es el obinutuzumab que, por ser un anti-CD20 tipo 2, es más efectivo que rituximab y ofatumumab para inducir apoptosis y muerte celular directa en células leucémicas y linfomatosas⁽²³⁾. En el estudio CLL11 se lo combinó con clorambucilo para compararlo con rituximab-clorambucilo y con clorambucilo como monoterapia⁽¹⁶⁾. Los criterios de selección eran CIRS

≥6 y ClCr 30-60 mL/min en pacientes que requirieran tratamiento. Se eligieron 781 pacientes con una mediana de edad de 73 años (el 40% tenía más de 75 años). El análisis general mostró la superioridad significativa de las dos ramas que utilizaron uno de los anticuerpos combinado con el clorambucilo versus la rama con el alquilante como monoterapia, tanto en la profundidad de las respuestas como en la duración de ellas. Para destacar son los siguientes hallazgos: obinutuzumab-clorambucilo fue más efectivo que rituximab-clorambucilo en conseguir la EMR negativa (37,3 vs 3,3% en sangre periférica, 19,5 vs 2,6% en médula ósea) y en prolongar la SLP (26,7 vs 15,2 meses, mediana). Además, rituximab-clorambucilo no prolongó la SG con respecto a clorambucilo, como sí lo hizo la combinación obinutuzumab-clorambucilo, instalando por primera vez la evidencia de que hay un tratamiento más efectivo que clorambucilo para esa población (ver **Tabla 2**). Ninguna de las combinaciones fue efectiva para casos de alto riesgo citogenético.

Por otra parte, obinutuzumab-clorambucilo produjo más efectos adversos grado 3 que rituximab-clorambucilo, especialmente 20% de reacciones por infusión, por lo que es necesario realizar procedimientos preventivos estrictos comunes a otros anticuerpos monoclonales. La mielosupresión también fue más frecuente con obinutuzumab (10-30%), aunque las infecciones fueron similares en ambos grupos.

Otro avance importante en el desarrollo de nuevos agentes fue el diseño de antagonistas de la señalización a partir del receptor de células B, entre ellos el ibrutinib, un inhibidor de la tirosina kinasa de Bruton. Habiéndose demostrado su superioridad sobre ofatumumab en pacientes recaídos/refractarios en el estudio RESONATE⁽²⁴⁾, también fue muy efectivo en un estudio fase 2 en casos vírgenes de tratamiento mayores de 65 años, además de activo para los de alto riesgo citogenético^(25,26,27). Con estos antecedentes se llevó a cabo el RESONATE-2, un estudio fase 3 para comparar ibrutinib con clorambucilo en pacientes mayores de 65 años vírgenes de tratamiento y sin *17p- / mutP53*. Luego de un seguimiento de 24 meses ibrutinib fue superior en forma significativa para las variables analizadas (respuestas, SLP, SG, mejoría de los parámetros hematológicos) con 84% de reducción en el riesgo de muerte y 87% de continuidad del tratamiento.

El efecto adverso más frecuente fue diarrea (40%),

y otros menores fueron náuseas, fatiga y mielosupresión pero a una tasa inferior a la observada en la rama tratada con clorambucilo. Hipertensión arterial (14%), fibrilación auricular (6%) y hemorragias

(4%) son fenómenos ya conocidos en las experiencias previas con ibrutinib, poco frecuentes y manejables clínicamente.

Tabla 2. Resultados de algunos estudios en el tratamiento inicial

Referencia	Tratamiento	N° de pacientes	SLP (meses)	SG
Eichhorst ⁽¹⁴⁾	CLB	100	18	64 meses
	F	93	19 ($p=0,7$)	46 meses ($p=0,15$)
Hallek ⁽¹²⁾	FC	409	32,8	83%
	FCR	408	51,8 ($p<0,0001$)	87% ($p<0,001$)
Eichhorst ⁽¹⁵⁾	FCR	274	55,2	90,6%
	BR	273	41,7 ($p<0,001$)	92,2% ($p=0,9$)
Hillmen ⁽²²⁾	CBL	226	13,1	—
	OFA-CBL	221	22,4	—
Goede ⁽¹⁶⁾	CBL	118	11,1	78%
	R-CBL	330	16,3	88%
	O-CBL	333	26,7 *	91% **
Burger ⁽¹⁷⁾	CBL	133	18,9	85%
	IBR	136	NA ($p<0,001$)	98% ($p<0,001$)

SLP: supervivencia libre de progresión. **SG:** supervivencia global. **CBL:** clorambucilo.

FC: fludarabina-ciclofosfamida. **FCR:** fludarabina-ciclofosfamida- rituximab.

BR: bendamustina-rituximab. **OFA-CBL:** ofatumumab-clorambucilo.

R-CBL: rituximab-clorambucilo. **O-CBL:** obinutuzumab-clorambucilo. **IBR:** ibrutinib.

NA: no alcanzada.

* $p < 0,001$ en R-CBL / O-CBL vs CBL /// $p < 0,001$ en O-CBL vs R-CBL

** $p = 0,002$ en O-CBL vs CBL /// $p = 0,11$ en R-CBL vs CBL /// $p = 0,08$ en O-CBL vs R-CBL

4. Conclusiones

El clínico dispone de una serie de procedimientos formales que permiten valorar la aptitud física de los pacientes con LLC, facilitando la toma de decisiones basadas en las evidencias de varios estudios terapéuticos. Para el tratamiento inicial en casos sin 17p- / mutP53 son varias las alternativas de acuerdo a los objetivos perseguidos (**Tabla 3**), mientras que para pacientes pertenecientes a la categoría de alto riesgo citogenético la opción es ibrutinib, aunque debe plantearse la posibilidad de medidas paliativas cuando exista fragilidad manifiesta.

Tabla 3. Tratamiento inicial según estado físico (sin 17p- / mutP53)

Clase	Tratamiento	Objetivo
Apto	FCR (<65 BR) Ibrutinib	SLP y SG
No apto	BR / O-CBL / R-CBL Ofat-CBL / Ofat-B Ibrutinib	Respuestas y SLP
Frágil	Paliativo	Calidad de vida

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. MacDonald D, Lachance S y Larratt L. A Canadian Perspective on the Treatment of Unfit Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Evidence in Oncology*. April 2013: 119-135.
2. Pulte D, Castro FA, Jansen L y col. Trends in survival of CLL patients in Germany and the USA in the first decade of the twenty-first century. *Journal of Hematology & Oncology*. 2016; 9(28):1-8.
3. Woyach JA, Ruppert AS, Rai K y col. Impact of Age on Outcomes After Initial Therapy With Chemotherapy and Different Immunotherapy Regimens in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Results of Sequential Cancer and Leukemia Group B Studies. *J Clin Oncol*. 2012; 31: 440-447.
4. Bahlo J, Kutsch N, Bergmann M y col. The International Prognostic Index for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL-IPI). An International Meta-Analysis. *Hematol Oncol*. 2015; 33: 127-128 (abst 054).
5. Tam C y Seymour J. A new prognostic score for CLL. *Blood*. 2014;124 (1):1-2.
6. da Cunha-Bang C, Christiansen I y Utoft Niemann C. The CLL-IPI applied in a population-based cohort. *Blood*. 2016; 128(17): 2181-2183.
7. Rigolin GM, Cavallari M, Quaglia FM y col. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood*. 2017; 129(26): 3495-3498.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987; 40:373-383.
9. Extermann M, Boler I, Reich RR y col. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012; 118:3377-3386.
10. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc*. 1968; 16:622-626.
11. Hudon C, Fortin M, Soubhi H. Abbreviated guidelines for scoring the Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) in family practice. *J Clin Epidemiol*. 2007; 60:212.
12. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G y col. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1164-1174.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, y col. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.
14. Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced CLL. *Blood*. 2009; 114:3382-3391.
15. Eichhorst B, Fink A, Busch R, y col. Front-line chemoimmunotherapy with fludarabine (F), cyclophosphamide (C), and rituximab (R) (FCR) shows superior efficacy in comparison to bendamustine (B) and rituximab (BR) in previously untreated and physically fit patients (pts) with advanced chronic lymphocytic leukemia (CLL): final analysis of an international, randomized study of the German CLL Study Group (GCLLSG) (CLL10 Study). *Blood*. 2014; 124 (21):19.
16. Goede V, Fischer K, Busch R, y col. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12):1101-1110.
17. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM y col. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2425-2437.
18. O'Brien S, Jones JA, Coutre S, y col. Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the phase II RESONATE-17 Trial [abstract]. *Blood*. 2014; 124 (21):Abstract 327.

19. Herishanu Y, Goldschmidt N, Bairey O, y col. Efficacy and safety of front-line therapy with fludarabine-cyclophosphamide-rituximab regimen for chronic lymphocytic leukemia outside clinical trials: the Israeli CLL Study Group experience. *Haematologica*. 2015; 100(5): 662-669.
20. Little RF y Mc Shane LM. Measure for measure: minimal residual disease in CLL. *Blood*. 2016; 128(24): 2747-2748.
21. Kwok M, Rawstron AC, Varghese A et al. Minimal residual disease is an independent predictor for 10-year survival in CLL. *Blood*. 2016; 128 (24):2770-2773.
22. Hillmen P, Robak T, Janssens A y col. Chlornambucil plus ofatumumab versus chlornambucil alone in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia (COMPLEMENT 1): a randomised, multi-centre, open-label phase 3 trial. *Lancet*. 2015; 385 (9980):1873-1883.
23. Molica S. Progress in the treatment of elderly/unfit chronic lymphocytic leukemia patients: results of the German CLL-11 trial. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2015; 15(1): 9-15.
24. Byrd JC, Brown JR, O'Brien S et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014; 371: 213-223.
25. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CL and SLL receiving single-agent ibrutinib. *Blood*. 2015; 125: 2497-2506.
26. Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:169-176.
27. O'Brien S, Jones JA, Coutre S y col. Efficacy and safety of ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the phase II RESONATE-17 Trial [abstract]. *Blood*. 2014; 124 (21):Abstract 327.