

Importancia de la enfermedad mínima residual negativa en leucemia linfocítica crónica. Perspectiva mexicana

Ceballos-López AA

Resumen

Aunque la incidencia y prevalencia exacta de la leucemia linfocítica crónica en México se desconocen, de acuerdo con datos epidemiológicos publicados se considera la leucemia menos frecuente tomando en cuenta las leucemias agudas y crónicas. En contraste, en Europa y Estados Unidos la leucemia linfocítica crónica es la leucemia más frecuente. Se han descrito factores de pronóstico y predictivos de la enfermedad, pero en los últimos años existe evidencia que demuestra que lograr una enfermedad mínima residual negativa, sin importar los factores de pronóstico de base o el tratamiento prescrito, es el factor predictivo más importante que repercute en el tiempo libre de progresión y en la supervivencia global. En este artículo se analizan los métodos para evaluar la enfermedad mínima residual, de dónde obtener la muestra para el análisis de la misma y las tasas de enfermedad mínima residual negativas que se obtienen con diferentes esquemas terapéuticos tratando de validarlos en la realidad mexicana.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfocítica crónica; enfermedad mínima residual; alemtuzumab.

Rev Hematol Mex. 2018 January;19(1):17-23.

Importance of the negative minimum residual disease in chronic lymphocytic leukemia. A Mexican perspective.

Ceballos-López AA

Abstract

Although the exact incidence and prevalence of chronic lymphocytic leukemia in Mexico is unknown, in epidemiological reports it is considered the less frequent leukemia between acute and chronic leukemias, unlike in Europe and the United States, where it is the most frequent. There are well known prognostic and predictive fac-

Laboratorio Biomédicos de Mérida, Mérida, Yucatán.

Recibido: 6 de diciembre 2017

Aceptado: 20 de diciembre 2017

Correspondencia

Dr. Adrián Alejandro Ceballos López
ceballosadrian@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Ceballos-López AA. Importancia de la enfermedad mínima residual negativa en leucemia linfocítica crónica. Perspectiva mexicana. Hematol Méx. 2018 ene;19(1):17-23.

tors for the disease, but in recent years there is evidence to support that obtaining a minimum negative residual disease, regardless of the initial prognostic factors or treatment, is the most important predictive factor for progression free and global survival. This article reviews the methods to evaluate the minimum residual disease, the site to obtain the sample for its analysis and the minimum negative residual disease rates obtained with different therapeutic schemes trying to apply them in the Mexican reality.

KEYWORDS: Chronic lymphocytic leukemia; Minimum residual disease; Alemtuzumab.

ANTECEDENTES

La leucemia linfocítica crónica es la leucemia más frecuente en Estados Unidos y Europa, y es muy rara en los países asiáticos.¹ En México existen pocos estudios epidemiológicos, pero en la información publicada representa 2 a 9% de las leucemias en pacientes adultos, de los que 50% son de origen mestizo-mexicano.²⁻⁶ La edad de manifestación de esta leucemia generalmente es de 63.3 a 64.8 años.^{2,5}

En la presente era, el desarrollo y aprobación de nuevos fármacos para el tratamiento de esta enfermedad son mucho más frecuentes. La eficacia de estos nuevos fármacos se basa en obtener una tasa más alta de respuestas completas, mayor supervivencia libre de progresión y menor toxicidad a corto y largo plazos. Como se ha demostrado en muchas neoplasias hematológicas, la enfermedad mínima residual negativa es un factor predictivo de mayor supervivencia global y mayor supervivencia libre de progresión y en la leucemia linfocítica crónica no es la excepción. En un estudio publicado recientemente, con mediana de seguimiento de 10.1 años (intervalo: 7.8-18.6) para los pacientes supervivientes con enfermedad mínima residual negativa (< 0.01%) la mediana de su-

pervivencia libre de progresión fue de 7.6 años, en comparación con 3.3 y 2 años, respectivamente, en individuos con enfermedad mínima residual positiva de 0.01 a 1% y mayor de 1%. La mediana de supervivencia global también fue mayor en pacientes con enfermedad mínima residual negativa (10.6 años) en comparación con pacientes con enfermedad mínima residual entre 0.01 y 1% y mayor a 1% que fue de 5.3 y 3.6 años, respectivamente.⁷

Por primera vez, en las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en 2017 se incluyó la enfermedad mínima residual para valorar la respuesta al tratamiento.⁸ Al encontrarse relacionada la enfermedad mínima residual negativa con la mayor supervivencia global y supervivencia libre de progresión, es lógico que los nuevos fármacos se caractericen por alcanzar tasas más altas de enfermedad mínima residual negativa. Las remisiones con duración de más de 10 años están asociadas con "curación" de la enfermedad y se han obtenido con esquemas con quimioinmunoterapia,⁹ por lo que el primer paso para alcanzar la curación de la enfermedad es alcanzar una enfermedad mínima residual negativa. Otra utilidad de alcanzar la enfermedad mínima residual negativa es disminuir el potencial desarrollo de evolución clonal.¹⁰

En un país en vías de desarrollo como México, el costo de estos fármacos provoca que una sección muy pequeña de la población tenga acceso a estos beneficios y que en este momento no hay fludarabina disponible para venta libre en nuestro país. De acuerdo con la opinión de algunos hematólogos mexicanos, se piensa que en México el curso de esta enfermedad es más indolente que lo reportado en la bibliografía. Sin embargo, aunque existen pocos reportes con datos mexicanos, en una cohorte de 64 pacientes, 20 (31.5%) estaban en estadio temprano que permitió “ver y esperar” por un periodo de 3 a 72 meses (mediana de 25 meses),⁶ en contraste con lo reportado en otras series en donde se ha encontrado hasta 70 u 80%.¹¹

¿Qué método usar para medir la enfermedad mínima residual?

Las técnicas disponibles para esta medición son la citometría de flujo, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación.¹² La citometría de flujo es, por mucho, la técnica más disponible en nuestro país y por medio de la técnica descrita por Rawstron y su grupo,¹³ puede hacerse con un citómetro de cuatro colores, que alcanza sensibilidad de 10^{-4} con 95% de correlación con PCR con cebadores consenso. También puede hacerse en citómetro de 6, 8 y 10 colores, con lo que se alcanza mayor sensibilidad y eficiencia.¹⁴

Las técnicas moleculares, como la PCR en sus variedades con cebadores consenso o anidada tienen la desventaja que no son cuantitativas y su sensibilidad varía de una técnica a otra. La PCR con un oligonucleótido de alelo específico del gen de la cadena pesada variable de la inmunoglobulina (IGVH) y la secuenciación tienen sensibilidades de 10^{-5} a 10^{-6} , son cuantitativas, pero requieren un tiempo de proceso mayor y más laborioso. Asimismo, estas técnicas no están fácilmente disponibles en nuestro país.

Si consideramos que la técnica más factible para medir la enfermedad mínima residual en México es la citometría de flujo, la base del éxito para que sea confiable es la estandarización de la técnica porque tenemos pocos centros que trabajan con Euroflow y los puntos de corte para tomar marcadores positivos como CD38 o ZAP70 varían en los diferentes laboratorios a lo largo del país.

Aunque en las guías NCCN y la del Grupo de Trabajo Internacional en Leucemia Linfocítica Crónica (iwCLL) no estandarizan un método específico para realizar la técnica, sí se considera que se necesita sensibilidad de 10^{-4} para declarar enfermedad mínima residual negativa.^{8,15}

¿Cuándo, a quién y en qué muestra hacer estudio de enfermedad mínima residual?

En el contexto de un ensayo clínico, es frecuente que se solicite determinar la enfermedad mínima residual después de tres a seis meses de haber finalizado el tratamiento.^{15,16} Para fines prácticos se sugiere determinar la enfermedad mínima residual con muestras de sangre periférica en los pacientes con mal pronóstico que pueden beneficiarse al recibir un esquema de consolidación o mantenimiento y con muestras de médula ósea si la intención del tratamiento es curativa, como ocurre en pacientes que han recibido un trasplante de médula ósea o que participan en ensayos con nuevas combinaciones terapéuticas.¹⁷

Hay varias consideraciones a tomar en cuenta para realizar este estudio. Debido a la naturaleza de la leucemia linfocítica crónica, que es multi-compartamental, hay que tener presente que la recaída puede originarse del hígado, el bazo y los ganglios linfáticos y que las pruebas de enfermedad mínima residual no valoran estos sitios.^{18,19} Al agruparse muestras de varios regímenes de tratamiento se encontró discordancia de 15% entre

muestras de sangre periférica y de médula ósea. En el caso de pacientes tratados con fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR), se encontró que hasta 20% de los casos de enfermedad mínima residual negativa en sangre periférica ésta era positiva en médula ósea.¹⁹ Aunque parece lógico que tener enfermedad mínima residual negativa en médula ósea es de mejor pronóstico que en sangre periférica, existen pocos datos en este momento que lo avalen.²⁰

Enfermedad mínima residual y los diferentes tratamientos

En el sector público de nuestro país, las dos instituciones con mayor número de derechohabientes, el Instituto Mexicano del Seguro Social y Seguro Popular, no tienen acceso a los fármacos de nueva generación para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, aunado a que en este momento no hay disponibilidad de fludarabina en el país. Debido a esto, los esquemas administrados en estas instituciones se basan en clorambucilo, ciclofosfamida y rituximab. En el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Petróleos Mexicanos y la Secretaría de la Defensa Nacional puede conseguirse obinutuzumab y bendamustina en algunos casos. Aunque comercialmente no está disponible en México, es factible conseguir alemtuzumab por medio de un programa de uso compasivo y, si hubiera dificultad para obtener los medicamentos indicados para delección o mutación del p53 como ibrutinib y venetoclax, alemtuzumab es una opción a considerar en estos pacientes.

Es importante conocer las tasas de enfermedad mínima residual que alcanzan los diferentes tratamientos, porque si prescribimos tratamientos que alcanzan mínimas tasas de enfermedad mínima residual negativa, no tiene beneficio medirla. En el **Cuadro 1** se resumen las tasas de enfermedad mínima residual negativa que alcan-

zan los esquemas terapéuticos más prescritos y algunos de los más recientes.

Debido al mecanismo de acción de los inhibidores del receptor de linfocito B (BCR), que provoca la redistribución de los linfocitos del ganglio hacia la sangre periférica, es difícil alcanzar un enfermedad mínima residual negativa. Esta linfocitosis por redistribución no ha demostrado tener consecuencias adversas a largo plazo y frecuentemente estas células fallecen por falta de señales de supervivencia.²¹ Se ha descrito que las tasas de respuesta completa de estos medicamentos aumentan a medida que pasa el tiempo y se continúa su administración ininterrumpida.²²

Una de las utilidades a considerar al medir la enfermedad mínima residual en los pacientes mexicanos es para tomar decisiones clínicas que ayuden a optimizar el uso de recursos. En esquemas con fludarabina y ciclofosfamida con o sin rituximab, se ha demostrado que independientemente del esquema terapéutico, alcanzar enfermedad mínima residual negativa prolonga significativamente la supervivencia libre de evento.²³ Asimismo, existe evidencia de que si alcanzamos enfermedad mínima residual negativa a los tres ciclos de tratamiento, se obtendrán los mismos resultados que si completamos los seis ciclos, de esta manera se disminuye significativamente la posibilidad de eventos adversos y el costo económico.²⁴

Algo que ha caracterizado al inhibidor de BCL-2, venetoclax, en los estudios publicados es su capacidad de alcanzar tasas significativas de enfermedad mínima residual negativa en monoterapia o en combinación con otros fármacos^{25,26} que, incluso, ha provocado enmiendas en los protocolos con opción a suspender el tratamiento si se alcanza una enfermedad mínima residual negativa,²⁷ lo que hace viable utilizarlo en un país con recursos limitados a pesar de su costo.

Cuadro 1. Esquemas terapéuticos prescritos en leucemia linfocítica crónica y tasa de enfermedad mínima residual alcanzable con cada uno de ellos

Esquema terapéutico	Esquema de tratamiento	Tasa de enfermedad mínima residual negativa en sangre periférica (%)	Tasa de enfermedad mínima residual negativa en médula ósea (%)
Fludarabina + ciclofosfamida	1ª línea	35 ³¹	28 ³¹
Fludarabina + ciclofosfamida + rituximab	1ª línea	49-63 ^{23,31}	27-44 ^{23,31}
Bendamustina + rituximab	1ª línea	38 ³²	11 ³²
Bendamustina + obinutuzumab	1ª línea	75.5 ³³	60.8 ³³
Rituximab + clorambucilo	1ª línea	3.3 ³⁴	2.6 ³⁴
Obinutuzumab + clorambucilo	1ª línea	37.7 ³⁴	19.5 ³⁴
Idelalisib	1ª línea	0 ¹⁹	0 ¹⁹
Ibrutinib	1ª línea y R/R	0 ¹⁹	0 ¹⁹
Ibrutinib + bendamustina	R/R	5 ³⁵	5 ³⁵
Ibrutinib + bendamustina + rituximab	R/R	18 ³⁵	18 ³⁵
Alemtuzumab	Consolidación de una a tres líneas previas	ND	41 ²⁹
Venetoclax	R/R incluyendo del 17	33-35 ^{27,36}	21-44 ²⁶
Venetoclax + rituximab	R/R incluyendo del 17		57 ²⁵

R/R: recaída o resistente.

La consolidación en leucemia linfocítica crónica se ha intentado con diferentes tratamientos, como ciclofosfamida a dosis altas,²⁸ alemtuzumab²⁹ y recientemente con lenalidomida,³⁰ que en la actualidad está indicada⁸ para pacientes considerados en riesgo alto, definidos como los que alcanzaron una enfermedad mínima residual $\geq 10^{-2}$ o pacientes que obtuvieron una enfermedad mínima residual $\geq 10^{-4}$ a $< 10^{-2}$ combinado con IGVH no mutada, del (17p) o mutación del TP53.

CONCLUSIONES

La enfermedad mínima residual es una herramienta disponible en México que tiene utilidad clínica en diferentes escenarios, como predecir mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, limitar el número de ciclos de terapia (que tiene como beneficio disminuir la toxicidad acumulada de fármacos y los gastos económicos) y decidir si es necesario conso-

lidar o dar mantenimiento en pacientes con riesgo alto. El sitio recomendado para tomar la muestra para el estudio de enfermedad mínima residual es en sangre periférica, la médula ósea se reserva para pacientes postrasplantados o en protocolos de investigación. En México se requiere mayor información epidemiológica y grupos colaborativos nacionales para realizar estudios multicéntricos con el fin de conocer con mayor exactitud la dinámica de la enfermedad y su respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Houlston RS, Catovsky D, Yuille MR. Genetic susceptibility to chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2002;16(6):1008-14.
2. Aleman-Hoey DD, Ruiz-Argüelles GJ, Verduzco-Rodríguez L, López-Ariza B, Labardini JR. Chronic lymphocytic leukemia 1. Thirty five years experience at the Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran. *Rev Invest Clin* 1982;34(2):151-6.
3. Ruiz-Argüelles GJ. Advances in the diagnosis and treatment of acute and chronic leukemia in Mexico. *Salud Pública Méx* 2016;58(2):291-5.

4. Ruiz-Argüelles G, Velázquez B, Apreza-Molina M, Pérez-Romano B, Ruiz-Reyes G, Ruiz-Argüelles A. Chronic lymphocytic leukemia is infrequent in Mexican mestizos. *Int J Hematol* 1999;69(4):253-5.
5. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñaflor CO, Saavedra-González A, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Méd Méx* 2017;153(1):44-8.
6. Gómez-Almaguer D. Leucemia linfocítica crónica en México. *Rev Hematol Mex* 2017;Supl 1(18):51-52.
7. 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):2770-3.
8. Davis RS, Fletcher CD, Hill B, et al. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. 2018.
9. Thompson PA, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in IGHV-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127(3):303-9.
10. Edelmann J, Tausch E, Landau DA, et al. Frequent evolution of copy number alterations in CLL following first-line treatment with FC(R) is enriched with TP53 alterations: Results from the CLL8 trial. *Leukemia* 2017;31(3):734-8.
11. Castellanos RC, Ibarra MA, Pantoja EÁ, et al. Primer consenso en leucemia linfocítica crónica de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. *Med Univ* 2008;10(40):159-67.
12. Thompson M, Brander D, Nabhan C, Mato A. Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukemia in the era of novel agents. *JAMA Oncol* 2017.
13. Rawstron AC, Villamor N, Ritgen M, et al. International standardized approach for flow cytometric residual disease monitoring in chronic lymphocytic leukaemia. *Leukemia* 2007;21(5):956-64.
14. Rawstron A, Fazi C, Agathangelidis A, et al. A complementary role of multiparameter flow cytometry and high-throughput sequencing for minimal residual disease detection in chronic lymphocytic leukemia: an European Research Initiative on CLL study. *Leukemia* 2016;30:929-36.
15. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
16. Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol e Hemoter* 2016;38:346-57.
17. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)* 2017.
18. Thompson PA, Wierda WG. Eliminating minimal residual disease as a therapeutic end point: working toward cure for patients with CLL. *Blood* 2016;127(3):279-86.
19. Rawstron AC, Howard D, McParland L, et al. Compartment effect on the prognostic significance of MRD detection in CLL: Impact of treatment type and duration of follow-up. *Blood* 2016;128(22):3226.
20. Fischer K, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3209-16.
21. Woyach JA, Smucker K, Smith LL, et al. Prolonged lymphocytosis during ibrutinib therapy is associated with distinct molecular characteristics and does not indicate a suboptimal response to therapy. *Blood* 2014;123(12):1810-17.
22. O'Brien SM, Furman RR, Coutre SE, et al. Five-Year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;128(22):233.
23. Kovacs G, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: Comprehensive analysis of two phase III Studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3758-65.
24. Strati P, Keating MJ, O'Brien SM, et al. Eradication of bone marrow minimal residual disease may prompt early treatment discontinuation in CLL. *Blood* 2014;123(24):3727-32.
25. Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study. *Lancet Oncol* 2017;18(2):230-40.
26. Roberts AW, Seymour JF, Eichhorst B, et al. Pooled multi-trial analysis of venetoclax efficacy in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;128(22):3230.
27. Jones J, Choi MY, Mato AR, et al. Venetoclax (VEN) Monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) Who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. *Blood* 2016;128(22):637.
28. Weiss MA, Glenn M, Maslak P, et al. Consolidation therapy with high-dose cyclophosphamide improves the quality of response in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine as induction therapy. *Leukemia* 2000;14(9):1577-82.
29. Schweighofer CD, Ritgen M, Eichhorst BF, et al. Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission - Long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG). *Br J Haematol* 2009;144(1):95-8.
30. Fink AM, Bahlo J, Sandra R, et al. Lenalidomide maintenance after front line therapy substantially prolongs

- progression free survival in high risk CLL: Interim results of a phase 3 study (CLL M1 study of the German CLL Study Group). *Blood* 2016;128(22):229.
31. Böttcher S, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: A multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):980-8.
 32. Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928-42.
 33. Sharman JP, Yimer HA, Boxer M, et al. Results of a phase II multicenter study of obinutuzumab plus bendamustine in pts with previously untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl 15):7523.
 34. Goede V, Fischer K, Bosch F, et al. Updated survival analysis from the CLL11 study: Obinutuzumab *versus* rituximab in chemoimmunotherapy-treated patients with chronic lymphocytic leukemia. *ASH* 2015;126:1733.
 35. Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017;17(2):200-11.
 36. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, et al. Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(6):768-78.