

## El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada\*

### The modern treatment of chronic lymphocytic leukemia: An approach of the personalized therapy.

Carlos Best-Aguilera, Alicia Elizabeth Guzmán-Hernández

#### Resumen

En los últimos años hemos pasado de una comprensión limitada de los mecanismos patogénicos de la leucemia linfocítica crónica a un panorama más amplio que incluye diversas vías de señalización para supervivencia y proliferación, lo que nos ha provisto de un número significativo de fármacos novedosos, cuya administración clínica debe ajustarse a las características clínicas del paciente y de su leucemia en particular. De la misma forma, hemos pasado de un tratamiento paliativo a otro ambicioso que idealmente debería buscar el estado de enfermedad mínima residual negativo. En este artículo se revisan estos conceptos con insistencia en las respuestas a las preguntas: cuándo tratar, cómo tratar y el papel de la enfermedad mínima residual como factor pronóstico.

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

#### Abstract

In recent years, we have gone from a limited comprehension of the pathogenic mechanisms of chronic lymphocytic leukemia to a broader picture that includes a myriad of signaling pathways for survival and proliferation, which has provided with a significant number of novel drugs whose clinical use should be tailored to the clinical characteristics of the patient and to his/her particular leukemia. Under the same pattern, we have gone from a palliative treatment to an ambitious one, that ideally should aim towards the negative minimum residual disease status. Here we review the above concepts with emphasis on the answers to key questions that deals with: when to treat, how to treat and the role of the minimum residual disease as an independent prognostic factor.

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

\* Presentado en el LIX Congreso Nacional de Hematología, 25-29 de abril de 2018. Nuevo Vallarta, México. Departamento de Hematología, Hospital General de Occidente, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

**Recibido:** 22 de marzo 2018

**Aceptado:** 27 de marzo 2018

#### Correspondencia

Carlos Best Aguilera  
carlosbest@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Best-Aguilera C, Guzmán-Hernández AE. El tratamiento moderno de la leucemia linfocítica crónica: una aproximación a la terapia personalizada. Hematol Méx. 2018 abril-junio;19(2):77-82.

## ANTECEDENTES

Hasta hace poco los avances terapéuticos en la leucemia linfocítica crónica eran prácticamente inexistentes, salvo la aproximación a observar y esperar que racionalizó la escala pronóstica de Rai<sup>1</sup> y que posteriormente ratificó Binet.<sup>2</sup> Clorambucil fue el tratamiento de los pacientes que lo requerían y, a excepción del conocimiento de que se trata de una condición que ocurre más bien por acumulación paulatina de linfocitos resistentes a la apoptosis, en realidad, poco se agregó al estudio de la patobiología de esta enfermedad.

Hace poco asistimos a una explosión en el entendimiento de los mecanismos moleculares que no sólo permiten la resistencia a la apoptosis, sino que también están implicados en la proliferación, supervivencia e interrelación con el microambiente. Todo esto ocurre en la época de la medicina traslacional, justo cuando es posible sacar ventaja de estos conocimientos y responder con fármacos dirigidos a blancos moleculares capaces de modificar estas variables biológicas.

Asimismo, parte también relevante es la estimación de la reserva funcional orgánica de los pacientes y su capacidad de tolerar las diversas combinaciones de fármacos.

Por último, el papel que juega en el pronóstico el fondo citogenético de la enfermedad, particularmente las alteraciones en los cromosomas 17 y 11, el estado mutacional de los genes que codifican la cadena pesada de la inmunoglobulina (IGHVMS, por sus siglas en inglés)<sup>3</sup> y, por último, el estado de la enfermedad mínima residual (EMR).

Todos estos aspectos serán revisados en este documento y también se abordará la ruta que conduce a la aproximación para el tratamiento personalizado en leucemia linfocítica crónica.

## A quién tratar y a quién no: escalas de pronóstico

En 1975, Rai y colaboradores informaron sus observaciones respecto a la supervivencia relacionada con la carga y actividad tumoral en un grupo de 125 pacientes, los estratificaron en función de la infiltración por linfocitos neoplásicos a los ganglios linfáticos, bazo y médula ósea.<sup>1</sup> Más tarde Binet, en 1977, corroboró los resultados de Rai con datos de 129 pacientes.<sup>2</sup> Estas escalas de pronóstico son simples y fáciles de establecer debido a que los criterios recaen principalmente en la exploración física y estudios de laboratorio habituales. Ambas describen tres grupos de pronóstico con diferencias significativas en la supervivencia de cada uno de ellos.

En la actualidad, el estudio de la leucemia linfocítica crónica se caracteriza por la generación de una plétora de marcadores de pronóstico independientes de la etapa clínica; sobre todo, algunas aberraciones cromosómicas y genéticas que por sí solas confieren mala respuesta al tratamiento y, consecuentemente, supervivencias más cortas.

En un afán de unificar toda la información de pronóstico clínica, biológica y genética disponible, el consorcio internacional del grupo para el estudio de la leucemia linfocítica crónica desarrolló una escala, en la que se identificaron cinco factores de pronóstico independientes: la mutación o delección de p53, IGHVMS,  $\beta$ 2 microglobulina, el estadio clínico y la edad, todos en conjunto llamados Índice Pronóstico Internacional de Leucemia Linfocítica Crónica. Éste separa cuatro grupos de riesgo con diferentes posibilidades de supervivencia global (SG) a cinco años y propone un enfoque terapéutico para los casos en que el tratamiento está indicado.<sup>4</sup>

La decisión más importante se refiere a la necesidad o no de iniciar el tratamiento de un paciente

en particular, especialmente cuando se le han encontrado marcadores moleculares o genéticos ominosos, pero se encuentra en un estadio temprano de la enfermedad y asintomático. Al respecto, la información disponible no apoya el inicio temprano del tratamiento porque no existe evidencia de una modificación favorable del horizonte clínico.<sup>5</sup>

Los criterios para el inicio del tratamiento se basan en características clínicas que reflejan una enfermedad en progresión, sintomática o activa; como lo son: síntomas B, citopenias no causadas por fenómenos autoinmunitarios, síntomas o complicaciones de linfadenopatía, esplenomegalia o hepatomegalia, tiempo de duplicación de linfocitos menor a seis meses (solo en pacientes con más de  $30 \times 10^9/L$  linfocitos), así como anemia, trombocitopenia (o ambas) autoinmunitaria que no han respondido a la administración de esteroides.<sup>6</sup>

### Cómo tratar

En la decisión del tratamiento se considera, además del estadio clínico, el estado funcional del paciente y las variables biológicas de la enfermedad más poderosas: delección/mutación de p53 y el IGHVMS. Vale la pena recordar que el intervalo de edad al diagnóstico de leucemia linfocítica crónica está entre 67 y 72 años. De tal suerte que establecer el estado funcional de acuerdo con las escalas pertinentes<sup>7</sup> resulta el paso inicial. Esto clasificará al paciente como un sujeto en quien su tolerancia al tratamiento es razonable (Go-Go) o, bien, cuando su reserva funcional tiene limitaciones y habrá de proceder en la selección del tratamiento de forma cautelosa (Slow-Go) o simplemente su deterioro es tal que el tratamiento debe ser absolutamente paliativo (No-Go). Con lo anterior en mente, la tercera consideración es el perfil citogenético molecular en el que la delección/mutación del p53 actúa como un selector del tratamiento

a administrar. Además, el IGHVMS ha empezado a ser otro jugador en la toma de decisiones para el tratamiento, no obstante, su disponibilidad es aún limitada. En adición a lo anterior, el estado de la enfermedad, ya sea al diagnóstico o en recaída, es otro factor a tomar en cuenta a fin de implementar la estrategia terapéutica.

En pacientes físicamente activos, con reserva funcional adecuada, función renal normal y sin delección/mutación de p53, fludarabina-ciclofosfamida-rituximab (FCR) administrada en primera línea ha demostrado mejoría de la supervivencia global.<sup>8</sup> Sin embargo, este esquema en pacientes Go-Go pero de edad avanzada demostró mayor tasa de infecciones graves en comparación con bendamustina-rituximab (BR), que mostró no ser inferior en un estudio con distribución al azar, de tal suerte que esta combinación puede considerarse en sujetos mayores de 65 años.<sup>9</sup>

Para los pacientes con un rendimiento menor, es decir, Slow-Go y sin alteraciones en p53 y cuyo objetivo terapéutico será el control de los síntomas, una línea de tratamiento adecuada es la combinación de clorambucil y un anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab u obinutuzumab), lo que ha demostrado mejor supervivencia libre de progresión comparada con clorambucil en monoterapia.<sup>10</sup> Obinutuzumab, comparado con rituximab, resultó también en mejores supervivencias libres de progresión, respuestas completas y enfermedad mínima residual negativa.<sup>11</sup> Ibrutinib en administración única también es una alternativa viable en este tipo de pacientes.

### Delección/mutación p53

Aunque poco común, la delección del brazo corto del cromosoma 17 ocurre en menos de 10% de los pacientes al momento del diagnóstico y se vincula con progresión rápida de la enfermedad, escasa respuesta al tratamiento y supervivencia

corta. Esta delección ocurre en el locus de p53 a nivel del cromosoma 17p13 y está claro que las delecciones y las mutaciones en el gen p53 pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y alterar la sensibilidad de las células de leucemia linfocítica crónica a los agentes quimioterapéuticos.<sup>12</sup>

Los pacientes con esta mutación, a pesar de tener una reserva funcional adecuada, tienen mal pronóstico incluso después de la terapia FCR.<sup>8</sup> Por tanto, se recomienda que los pacientes con delección/mutación p53 sean tratados con ibrutinib en primera línea.<sup>13,14</sup> El inhibidor de fosfatidilinositol 3 cinasa (PI3K): idelalisib, combinado con rituximab solo, se recomienda para la terapia de primera línea en pacientes no adecuados para recibir ibrutinib, en tal caso deberán seguirse las medidas de profilaxis antiinfecciosas adecuadas, esto debido a las complicaciones infecciosas graves vinculadas con este tratamiento. Los pacientes no aptos para recibir inhibidores de receptor de células B pueden tratarse con el inhibidor de BCL2, venetoclax.<sup>15</sup>

#### *Trasplante de médula ósea*

El papel del trasplante de progenitores hematopoyéticos, a pesar de haberse considerado en algún momento el tratamiento de elección en pacientes en riesgo alto, aún puede considerarse para pacientes que no responden, así como ciertos respondedores, principalmente jóvenes, sin comorbilidades y con un buen donante. Hoy día, en la era de la terapia blanco, podemos reservarlo para una primera o segunda recaída, debido a la mayor toxicidad y mortalidad relacionada con el trasplante, a diferencia del mejor perfil de seguridad que ofrecen los medicamentos novedosos.<sup>16,17</sup>

#### *Enfermedad en recaída/resistente*

Dentro del estado de la enfermedad en recaída, un parámetro a considerar es el tiempo de

remisión, esto con la finalidad de implementar una nueva estrategia terapéutica o como regla general reutilizar la primera línea, si la recaída sucedió después de 36 meses de remisión. Nuevamente, los datos de enfermedad activa nos marcarán la pauta para retomar el tratamiento.

En las recaídas que ocurren en los primeros 36 meses o en la enfermedad resistente y habiendo descartado la aparición de la mutación de p53, debe realizarse un cambio en el esquema de inmunquimioterapia, debido a que la duración de las segundas remisiones es más corta. Las opciones de tratamiento incluyen fármacos solos o en combinación, como ibrutinib o idelalisib en combinación con rituximab o venetoclax (de preferencia si hubo fracaso de la terapia con inhibidores del receptor de células B, así como fármacos ya no tan novedosos como alemtuzumab.<sup>13</sup>

Los pacientes Go-Go, principalmente los que tienen la delección/mutación de p53, que alcancen una segunda remisión después de un inhibidor del receptor de células B en segunda línea, en condiciones óptimas deberían considerarse para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, así como los que han fallado a varias líneas de tratamiento.<sup>13</sup>

Por último, los ensayos clínicos son una opción para los pacientes con enfermedad resistente, siempre que sea posible.

#### *El papel de la enfermedad mínima residual*

Hace poco se extendió el concepto de enfermedad mínima residual al tratamiento de la leucemia linfocítica crónica, los primeros ensayos clínicos que explotaron este concepto datan de la muy reciente era de la inmunquimioterapia, principalmente de los ensayos con esquema FCR. En la actualidad se clarifica cada día más la importancia de obtener una enfer-

medad mínima residual negativa en asociación con una respuesta completa, una vez que tal combinación provee supervivencia libre de progresión y supervivencia global significativamente mayores a las de los sujetos que no la obtienen. El método más común para la detección de la enfermedad mínima residual es la citometría de flujo multiparamétrica de cuatro colores que, sin embargo, tiene sensibilidad limitada, pues solamente detecta una célula leucémica entre 10,000 células nucleadas. La sangre periférica suele ser el sitio de evaluación utilizado con más frecuencia, pero cuando se utilizan en el tratamiento anticuerpos monoclonales, también se hace deseable evaluar directamente la médula ósea. Los anticuerpos cargados con fluorocromo utilizados van dirigidos más comúnmente a los siguientes determinantes antigénicos: CD20, CD79b, CD19, CD5, CD43 y CD 81.<sup>18</sup>

Cuando se combina la respuesta clínica con la enfermedad mínima residual, varias categorías pueden clasificarse: respuesta completa con enfermedad mínima residual negativa, respuesta parcial (PR) con enfermedad mínima residual negativa, respuesta completa con enfermedad mínima residual positiva y respuesta parcial con enfermedad mínima residual positiva. En dos estudios fundamentales del grupo German el CLL8 y CLL10, se estableció una diferencia significativa en términos de supervivencia libre de progresión de la siguiente forma: 61, 54, 35 y 21 meses, respectivamente para las categorías enunciadas.<sup>19</sup>

Asimismo, la negatividad de la enfermedad mínima residual se correlaciona con la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, independientemente de la línea de tratamiento y de los factores de pronóstico conocidos, incluida la citogenética adversa. El efecto de alcanzar una enfermedad mínima residual negativa con la primera línea de tratamiento se tradujo en supervivencia libre de progresión a 10 años de 65% contra 10% respecto a los pacientes con

enfermedad mínima residual positiva. Además de supervivencia global a 10 años de 70 vs 30%, respectivamente.

Los ensayos dirigidos al tratamiento de continuación en función del estado de la enfermedad mínima residual están en curso y estudian el efecto de los nuevos fármacos en este contexto.

## CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos pasado de una comprensión limitada de los mecanismos patogénicos de la leucemia linfocítica crónica a un panorama más amplio de diversas vías de señalización para supervivencia y proliferación. Este avance que ocurre en la era de la medicina traslacional nos ha provisto de un número significativo de fármacos novedosos, dirigidos a blancos moleculares. El reto ha pasado a ser la mejor utilización de las combinaciones de estos fármacos en el contexto clínico adecuado y en el tiempo apropiado para cada paciente y su leucemia en particular. Esto constituye una verdadera aproximación al tratamiento personalizado del cáncer que empieza a ser ya, una realidad.

## REFERENCIAS

1. Kanti RR, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219-234.
2. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Am Cancer Society* 1981;48:198-206.
3. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now. *Am J Hematol* 2016;91:330-340.
4. International CLLIPI Working Group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2016;17:779-790.
5. Shustik C, Mick R, Silver R, et al. Treatment of early chronic lymphocytic leukemia: intermittent chlorambucil *versus* observation. *Hematol Oncol* 1988;6:7-12.
6. Cheson BD, et al. National Cancer Institute-sponsored working group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: Revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood* 1996;87:4990-4997.

7. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998 Apr;16(4):1582-7.
8. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukemia: a randomised, open-label, phase III trial. *Lancet* 2010;376:1164-1174.
9. Eichhorst B, Fink AM, Busch R, et al. Frontline 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: Abstract 19.
10. Hillmen P, Robak T, Janssens A, et al. Ofatumumab + chlorambucil *versus* chlorambucil alone in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia (CLL): results of the phase III study complement 1 (OMB110911). *Blood* 2013;122: Abstract 528.
11. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
12. Gribben JG. How I treat CLL up front. *Blood* 2010;115:187-197.
13. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 (suppl 5):v78-v84.
14. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:32-42.
15. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374:311-322.
16. Jaglowski SMT. Transplant for CLL: still an option? *Blood* 2014;124(26):3835-3836.
17. Dreger P, Schetelig J, Andersen N, et al. Managing high-risk CLL during transition to a new treatment era: stem cell transplantation or novel agents? *Blood* 2014;124:3841-3849.
18. García Vela JA, García Marco JA. Enfermedad mínima residual en la leucemia linfocítica crónica. *Med Clin (Barc)* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.06.067>
19. 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.