

Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda

Low doses of rituximab are not effective in the treatment of children with acute lymphocytic leukemia.

Julia Esther Colunga-Pedraza, Perla Rocío Colunga-Pedraza, Yajaira Valentine Jiménez-Antolinez, Daniel Gómez-González, Marcela Lizeth Morales-López, José Ernesto Sánchez-Rendón, Carlos Eugenio González-Martínez, José Eduardo Mares-Gil, Emma Lizeth Estrada-Rivera, Óscar González-Llano

Resumen

ANTECEDENTES: El rituximab, anticuerpo monoclonal (AcM) dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, provoca disminución de linfocitos normales y malignos.

OBJETIVO: Evaluar la efectividad de rituximab al incorporarlo a dosis reducidas en el esquema de tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda de células B CD20+.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio piloto, experimental, sin distribución al azar, no ciego, de un brazo, realizado de septiembre de 2016 a marzo de 2018. Se agregaron al tratamiento de quimioterapia cuatro dosis de rituximab de 100 mg/m² de superficie corporal. Se comparó con un grupo control histórico y se evaluó la remisión completa, la supervivencia global y libre de eventos.

RESULTADOS: Se incluyeron 14 pacientes en el esquema de dosis bajas de rituximab y 33 en el control histórico. Se valoró la remisión completa por enfermedad mínima residual (EMR), 4 pacientes (30%) tuvieron EMR+ y 11 (70%) EMR- posinducción, ninguno persistió con EMR+ posconsolidación. En el control histórico encontramos 6 pacientes (20%) con EMR+ y 24 (80%) EMR- posinducción, 4 (13%) persistieron con EMR+. Las tasas de remisión completa posinducción fueron similares en ambos grupos, se observó tendencia de mejores tasas de remisión completa posconsolidación en el grupo con dosis bajas de rituximab sin diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia global y libre de eventos a 2 años fue de 61.9 y 61.9% versus 72.5 y 69.1%, respectivamente, sin significación estadística.

CONCLUSIÓN: La administración de dosis reducidas de rituximab no mejoró las tasas de remisión completa, supervivencia global y libre de eventos.

PALABRAS CLAVE: Rituximab; leucemia linfoblástica aguda; pediatría.

Abstract

BACKGROUND: Rituximab is a chimeric monoclonal antibody (cAb) directed against the CD20 antigen of B lymphocytes that causes a decrease in normal and malignant lymphocytes.

OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness of incorporating reduced doses of rituximab in the treatment scheme of children with B-cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) CD20+.

MATERIAL AND METHOD: A pilot, experimental, non-randomized, non-blind, single-arm trial was done from September 2016 to March 2018, in which a total of 4 doses of rituximab at 100mg/m² was incorporated into the chemotherapy treatment scheme. It was compared with a historical control group, and we evaluated the complete response (CR), global survival (GS) and events-free survival (EFS).

RESULTS: Fourteen patients were included in the low dose scheme of rituximab and 33 patients in the historical control. CR to the treatment for minimal residual disease (MRD) was assessed, 4 patients (30%) presented MRD+ and 11 (70%) MRD- post-induction, no patient persisted with MRD+ post-consolidation. While in the historical control we found 6 patients (20%) with MRD+ and 24 (80%) MRD- post-induction, 4

Servicio de Hematología, Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 29 de noviembre 2019

Aceptado: 10 de enero 2020

Correspondencia

Julia E Colunga Pedraza
julia_eep@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Colunga-Pedraza JE, Colunga-Pedraza PR, Jiménez-Antolinez YV, Gómez-González D y col. Las dosis bajas de rituximab no son efectivas en el tratamiento de niños con leucemia linfocítica aguda. Hematol Mex. 2020 abril-junio;21(2):86-91. https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3722

patients (13%) persisted with MRD+. The rates of CR post-induction were similar in both groups; a trend was observed of better rates of CR post-consolidation in the group with low doses of rituximab with no statistically significant differences. The GS and EFS at 2 years were 61.9% and 61.9% versus 72.5% and 69.1%, respectively with no statistical significance.

CONCLUSION: The use of reduced doses of rituximab didn't improve the rates of GS, EFS and CR.

KEYWORDS: Rituximab; Acute lymphoblastic leukemia; Pediatrics.

ANTECEDENTES

Los protocolos de tratamiento actuales en leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos han permitido aumentar de manera notable la supervivencia global, alcanzando tasas de, incluso, 90% a 5 años en países industrializados.¹⁻³ Sin embargo, en México, por razones epigenéticas, socioculturales y de acceso a terapias de soporte, entre otros factores, la supervivencia global a 5 años reportada por diversos centros varía entre 40 y 60%. Por ello continuamos adaptando protocolos internacionales de acuerdo con las necesidades particulares de cada centro con la intención de mejorar el pronóstico.^{4,5}

Se estima que 30 a 40% de las leucemias linfoblásticas agudas B expresan el antígeno CD20.^{6,7} El rituximab es un anticuerpo monoclonal (AcM) quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, cuyo mecanismo de acción se basa en la depleción de la célula B, por este mecanismo la administración de dosis bajas de rituximab ha surgido como opción terapéutica en niños con enfermedades autoinmunitarias graves y resistentes con resultados favorables.⁸ Sin embargo, la dosis establecida en neoplasias hematológicas es de 375 mg/m².⁹⁻¹¹ No existen estudios en pacientes pediátricos con enfermedades neoplásicas en los que se prescriban dosis bajas de rituximab.

El esquema de primera línea actual en nuestro centro cubierto por el Seguro Popular no incluye la administración de rituximab en primera línea en pacientes con CD20+.

En nuestro trabajo analizamos de manera prospectiva el efecto y seguridad de la incorporación de dosis bajas de rituximab en nuestras tasas de remisión completa, supervivencia global y libre de eventos, se trata de un tratamiento dirigido que podemos aplicar de manera ambulatoria, económicamente factible en dosis bajas y representa una opción atractiva para nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio piloto, prospectivo, experimental, sin distribución al azar, no ciego, de un solo brazo, realizado de septiembre de 2016 a marzo de 2018. Se incluyó un grupo retrospectivo como control histórico.

El protocolo de investigación lo aprobó el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González. Todos los procedimientos del estudio se realizaron después de que los participantes estuvieron de acuerdo en participar y firmaron un consentimiento informado en apego a las buenas prácticas clínicas.

Se incluyeron pacientes de 0 a 16 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda-B por citometría de flujo en el servicio de Hematología del Hospital Universitario José E González o referidos a nuestro centro sin haber recibido previamente quimioterapia con expresión del antígeno CD20 en más de 20% de las células.

Tratamiento

En el estudio piloto prospectivo los pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda B CD20+ que aceptaron participar iniciaron el protocolo de inducción a la remisión de nuestra institución, con prednisona 60 mg/m²/día (los días 1-29), vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV (días 8, 15, 22, 29), L-asparaginasa 6000 UI/m²/dosis IM 3 veces por semana (9 dosis), doxorubicina 25 mg/m²/día IV (1-4 dosis según el riesgo) y quimioterapia intratecal triple. Agregando durante la inducción a la remisión en el día 8 y en el día 22 una dosis de 100 mg/m² de rituximab. Durante la fase de intensificación se aplicó nuevamente rituximab los días 8 y 22 del protocolo de 100 mg/m². Se valoró la respuesta a esteroides el día 8 del tratamiento y la respuesta por enfermedad mínima residual por citometría de flujo el día 36 del protocolo.

En el grupo control, se analizaron de manera retrospectiva los pacientes menores de 16 años diagnosticados de enero de 2013 a diciembre de 2016 en nuestro centro y que expresaban el antígeno CD20 en más de 20% de la población de blastos. Los datos se obtuvieron de registros electrónicos y del expediente clínico. Estos pacientes recibieron el esquema de quimioterapia señalado anteriormente sin las cuatro dosis de rituximab.

Análisis estadístico

Se usó el paquete estadístico SPSS v.20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo se obtuvieron medias con desviación estándar

y medianas con rangos según correspondiera. Se comparó mediante la prueba exacta de Fisher la proporción de remisión completa y la existencia de toxicidades entre ambos grupos. Para las variables cuantitativas se realizó la comparación entre grupos mediante t de Student o U de Mann-Whitney según correspondió. Se calculó la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier comparando los grupos mediante el estadístico de log-rank.

RESULTADOS

De manera retrospectiva se analizaron 81 pacientes, de los que 33 (39%) expresaban el antígeno CD20, conformando el grupo control; con mediana de seguimiento de 33 meses, 18 mujeres y 15 hombres, con mediana de edad de 5 años (2-14 años). Para el diagnóstico 13 pacientes se clasificaron como en riesgo habitual (40%), 11 en riesgo intermedio (34%) y 8 en riesgo alto (25%).

Durante la fase de inducción, tres pacientes (9%) fallecieron sin evaluar la respuesta al tratamiento. En los 30 pacientes restantes, se determinó la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo después de la inducción a la remisión, que se encontró positiva en 6 pacientes (20%) y se obtuvo respuesta completa por EMR en 24 pacientes (80%). Después de la fase de consolidación 4 pacientes (13%) continuaron con EMR positiva.

Se incluyeron 14 pacientes en el protocolo de dosis bajas de rituximab más quimioterapia convencional, 5 mujeres y 9 hombres, con mediana de edad de 4 años (2-13 años). Se clasificó para el diagnóstico a 4 pacientes como riesgo habitual (28%), 7 riesgo intermedio (50%) y 3 riesgo alto (21%).

Durante la fase de inducción un paciente (7%) falleció sin que se evaluara su respuesta al

tratamiento. A los 13 pacientes restantes se les determinó la enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo para valorar la respuesta al tratamiento, el día 36 del protocolo se encontraron cuatro pacientes (30%) con EMR positiva posinducción y 11 pacientes (70%) en respuesta completa con EMR negativa posinducción. Ningún paciente persistió con EMR positiva posconsolidación.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las características demográficas de los grupos comparados. Las tasas de remisión completa medidas por EMR posinducción fueron similares en ambos grupos, se observó una tendencia en mejores tasas de remisión completa posconsolidación en el grupo con dosis bajas de rituximab; sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los resultados se muestran en el **Cuadro 1**.

La supervivencia global a 2 años fue de 61.9% en el grupo en el que se adicionaron dosis bajas de rituximab al protocolo de inducción contra

72.5% en el control histórico, esta diferencia no mostró significación estadística ($p = 0.49$).

La supervivencia libre de eventos a 2 años fue de 61.9% en el grupo con dosis bajas de rituximab contra 69.1% en el control histórico, esta diferencia no tuvo significación estadística ($p = 0.77$).

Los principales efectos adversos ocurrieron durante la primera infusión del medicamento (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

En México se documentan tasas de supervivencia global y libre de eventos a 5 años entre 40 y 60%, además de altas tasas de mortalidad temprana durante la fase de inducción a la remisión de hasta 15-20%.^{2,4} Lograr adaptar los protocolos de tratamiento buscando mayor efectividad con una razonable toxicidad con la terapia de soporte con la que contamos en cada centro es actualmente el reto más importante en el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda en México.

A pesar de los esfuerzos actuales en nuestro centro la tasa de supervivencia global y supervivencia libre de eventos en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda continúa siendo inferior a la reportada en países industrializados, reportándose recientemente una tasa de supervivencia global a 5 años de 67% y libre de enfermedad de 58%.^{12,13}

Cuadro 1. Comparación de las características demográficas, tasa de respuesta y desenlaces de los pacientes

	Dosis bajas de rituximab N = 14 (%)	Grupo histórico N = 33 (%)	p
Mediana de edad	4 (2-13 años)	5 (2-14 años)	0.81
Riesgo alto al diagnóstico	3/14 (21)	8/33 (25)	0.17
Muerte de inducción	1/14 (7)	3/33 (9)	0.48
EMR positiva posinducción	4/13 (30)	6/30 (20)	0.21
EMR positiva posconsolidación	0/13 (0)	4/30 (13)	0.08
Recaída	1/14 (7.1)	8/33 (24)	0.17
Muerte	10/33 (30.3)	2/14 (14.3)	0.27
Mediana de seguimiento	14 meses	33 meses	

EMR: enfermedad mínima residual.

Cuadro 2. Efectos adversos en los pacientes que recibieron rituximab

Síntoma	Núm. (%)
Exantema	6 (42)
Escalofrío	3 (21)
Fiebre	1 (7)
Dolor abdominal	1 (7)

Se ha demostrado que la administración de rituximab mejora las tasas de respuesta en pacientes con neoplasias linfoides, además de ser una terapia segura para pacientes pediátricos.

Por motivos económicos, hay información de la administración de dosis reducidas de rituximab efectivas en otras enfermedades, como la trombocitopenia inmunitaria, artritis idiopática juvenil, síndrome de Evans, síndrome nefrótico y otras enfermedades autoinmunitarias; por lo que buscamos medir la efectividad de incorporar dosis reducidas (100 mg/m²) al esquema de quimioterapia convencional en niños con leucemia linfoblástica aguda B CD20+. ^{14,15}

En este estudio no encontramos que con la administración de dosis reducidas de rituximab se hayan mejorado las tasas de respuesta completa, supervivencia global ni libre de eventos en nuestra población.

No existen estudios de la administración de dosis bajas de rituximab en leucemia linfoblástica aguda. La naturaleza de nuestro estudio piloto y el número reducido de pacientes incluidos (14 pacientes) dificultan llegar a conclusiones definitivas; sin embargo, se observa una tendencia de que no existe un beneficio clínico que justifique su administración en dosis bajas.

Idealmente debería realizarse un estudio que compare distintas dosis en distintos momentos de la quimioterapia buscando la dosis y el momento de aplicación con el que se logre la mejor respuesta; sin embargo, este tipo de estudios es difícil de realizar por cuestiones logísticas y económicas, por lo que se propone seguir las recomendaciones internacionales, valorando el beneficio de agregar rituximab a 375 mg/m² por dosis a nuestro esquema actual en niños CD20+, ya que no se encontró toxicidad importante con la administración de rituximab en

dosis bajas y continúa siendo una terapia blanco prometedor.

CONCLUSIONES

Incluir dosis reducidas de rituximab al esquema de quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda no demostró mejorar las tasas de respuesta, ni la supervivencia global; a pesar de tratarse de un estudio piloto con un número limitado de pacientes, los datos obtenidos apoyan la administración de dosis completas de rituximab en enfermedades neoplásicas.

REFERENCIAS

1. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006;354(2):166-178. DOI: 10.1056/NEJMr052603.
2. Martín-Trejo JA, Núñez-Enríquez JC, Fajardo-Gutiérrez A, et al. Early mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in a developing country: the role of malnutrition at diagnosis. A multicenter cohort MIGIC-CL study. *Leuk Lymphoma* 2017;58(4):898-908. doi: 10.1080/10428194.2016.1219904.
3. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265-284. doi: 10.1038/leu.2009.257.
4. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int* 2015;2015:1-9. <https://doi.org/10.1155/2015/576950>.
5. Aguilar-Hernández M, Fernández-Castillo G, Núñez-Villegas NN, Pérez-Casillas RX, Núñez-Enríquez JC. [Leading causes of death during the induction therapy in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55(3):286-291.
6. Dworzak MN, Schumich A, Printz D, et al. CD20 up-regulation in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction treatment: setting the stage for anti-CD20 directed immunotherapy. *Blood* 2008;112(10):3982-3988. doi: 10.1182/blood-2008-06-164129.
7. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373(16):1541-1552. DOI: 10.1056/NEJMr1400972.
8. Rao A, Kelly M, Musselman M, et al. Safety, efficacy, and immune reconstitution after rituximab therapy in pediatric

- patients with chronic or refractory hematologic autoimmune cytopenias. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50(4):822-825. DOI: 10.1002/pbc.21264.
9. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, et al. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2006;106(7):1569-1580. DOI: 10.1002/cncr.21776.
 10. Tazi I, Mahmal L, Nafil H. Monoclonal antibodies in hematological malignancies: Past, present and future. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):399. doi: 10.4103/0973-1482.91999.
 11. Barth MJ, Goldman S, Smith L, et al. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with *de novo* intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2013;162(5):678-683. doi: 10.1111/bjh.12434.
 12. Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, García-Arellano G, et al. Results of treating childhood acute lymphoblastic leukemia in a low-middle income country: 10 year experience in Northeast Mexico. *Arch Med Res* 2016;47(8):668-676. doi: 10.1016/j.arcmed.2017.01.004.
 13. Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. *Hematology* 2018;23(1):1-9. <https://doi.org/10.1080/10245332.2017.1333294>.
 14. Gómez-Almaguer D, Tarín-Arzaga L, Moreno-Jaime B, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2013;90(6):494-500. doi: 10.1111/ejh.12102.
 15. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, et al. Effectiveness of two different doses of rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis in an international cohort: data from the CERERRA collaboration. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):50. doi: 10.1186/s13075-016-0951-z.