

Tratamiento de la recaída de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en la Argentina: resultados de un ensayo clínico y una cohorte prospectiva*

Mónica L. Makiya¹, Eduardo Dibar¹, Diana Altuna¹, Guillermo Arbesú², María E. Arrieta³, Julieta Bietti⁴, Alejandra Cédola⁵, María F. Cuello⁶, Graciela Elena⁷, Marcela Gutiérrez⁸, Elizabeth Hiramatsu⁹, Carlos Hollman¹⁰, María C. Murray¹¹, Pedro Negri¹², Paola Reichel¹³, Cecilia Riccheri¹⁴, Sandra Zirone¹⁵, Nicolás Montagnoli¹ y Sergio Terrasa¹⁶

1. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina
2. Servicio de Hematología. Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti. Mendoza, Argentina
3. Unidad de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson. San Juan, Argentina
4. Servicio de Hematología. Hospital José Bernardo Iturraspe. Santa Fe, Argentina
5. Servicio de Oncohematología. Clínica Pediátrica San Lucas. Neuquén, Argentina
6. Servicio de Hematología. Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica. Buenos Aires, Argentina
7. Servicio de Hemato-oncología Pediátrica. Hospital General de Niños Pedro Elizalde. Buenos Aires, Argentina
8. Hospital General de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina
9. Servicio de Oncohematología. Hospital Infantil Municipal. Córdoba, Argentina
10. Servicio de Oncohematología. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba, Argentina
11. Servicio de Oncología. Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil Don Victorio Tetamanti. Buenos Aires, Argentina
12. Servicio de Hematología. Instituto Privado de Hematología y Oncología. Entre Ríos, Argentina
13. Servicio de Hemato-oncología. CePSI Eva Perón. Santiago del Estero, Argentina
14. Sección Oncología Pediátrica. Hospital Nacional Dr. Alejandro Posadas. Buenos Aires, Argentina
15. Servicio de Hemato-Oncología. Hospital Provincial de Rosario. Santa Fe, Argentina
16. Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: desde 2002, el Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) implementa protocolos del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) como tratamiento estándar de las recaídas de la leucemia linfoblástica aguda (LLA). En 2010, el BFM generó el protocolo IntReALL 10, que en la Argentina se implementó con las limitaciones propias de la región.

Población y métodos: 180 pacientes menores de 18 años fueron tratados entre 2010 y 2015 por una LLA recaída de alto riesgo en la Argentina siguiendo un protocolo de recaída del BFM que comparó en forma abierta el tratamiento estándar con una terapéutica innovadora (experimental); esta incluyó el fármaco clofarabina. Se evaluaron 171 pacientes, de los cuales 78 pacientes fueron aleatorizados en forma centralizada (ensayo clínico) y 93 fueron asignados a una de las ramas según el criterio del grupo tratante (cohorte prospectiva). La cohorte donde la asignación del tratamiento no fue aleatorizada fue analizada realizando un ajuste por sexo, edad y por la presencia o no de síndrome de Down, cromosoma Philadelphia e inmunofenotipo T.

Autor de correspondencia: monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar, Makiya ML.

Recibido: 28/02/23 Aceptado: 21/02/24 En línea: 23/02/2024

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v44i1.256>

Cómo citar: Makiya ML, Dibar E, Altuna D, Arbesú G, Arrieta ME, Bietti J, Cédola A, Cuello MF, Elena G, Gutiérrez M, Hiramatsu E, Hollman C, Murray MC, Negri P, Reichel P, Riccheri C, Zirone S, Montagnoli N, Terrasa S. Tratamiento de la recaída de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en la Argentina: resultados de un ensayo clínico y una cohorte prospectiva. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires.* 2024;44(1):e0000256

*Presentado como comunicación Oral en el XXV Congreso de Hematología, 2021. Buenos Aires, Argentina.

Resultados: los pacientes que recibieron el tratamiento experimental tuvieron peores resultados (el doble de mortalidad a cinco años) que los que recibieron tratamiento estándar. Esta diferencia alcanzó significancia estadística tanto en el ensayo clínico ($p=0,001$) como en la cohorte prospectiva ($p=0,0009$).

Conclusiones: nuestros resultados avalan continuar con la rama estándar de los protocolos tipo BFM para el tratamiento de las recaídas de la LLA y fueron concordantes con las conclusiones del grupo ALLIC-REC.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, recaída, tratamiento, Argentina

Treatment of Relapse in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia in Argentina: Results from a Clinical Trial and a Prospective Cohort

ABSTRACT

Introduction: since 2002, the Grupo Argentino para el Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA) has been implementing protocols from the Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) group as the standard treatment for relapses of acute lymphoblastic leukemia (ALL). In 2010, BFM developed the IntReALL 10 protocol, implemented in Argentina with the inherent limitations of the region.

Population and Methods: we treated a total of 180 patients under 18 years of age between 2010 and 2015 for high-risk relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in Argentina following a BFM relapse protocol. This protocol openly compared standard treatment with an innovative (experimental) therapeutic approach that included Clofarabine. Out of these, 171 patients were assessable, with 78 patients being centrally randomized in a clinical trial, and 93 were assigned to one of the arms based on the treating group's criteria (prospective cohort). The cohort where the treatment assignment had not been randomized, was analyzed with adjustments for gender, age, and the presence or absence of Down Syndrome, Philadelphia Chromosome, and T-cell immunophenotype.

Results: patients who received the experimental treatment had worse outcomes (double the five-year mortality) compared to those who received the standard treatment. This difference reached statistical significance in the clinical trial ($p=0.001$) and the prospective cohort ($p=0.0009$).

Conclusions: our results support the continuation of the standard arm in BFM-type protocols for relapsed ALL treatment and were consistent with the conclusions of the ALLIC-REC group.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, treatment, Argentina

INTRODUCCIÓN

En 2002 se creó el grupo *Colaborativo Intercontinental para el Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda* (en inglés *BFM-ALLIC*), según el abordaje terapéutico europeo liderado por el grupo nacido en Berlín-Frankfurt-Münster (*BFM Study Group*). Constituye un buen ejemplo de trabajo cooperativo entre profesionales de naciones de distintos continentes con problemáticas semejantes¹. Su primer protocolo fue el BFM-ALLIC-2002 y estuvo destinado a sistematizar el tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) primaria (*de novo*).

A través del *Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (GATLA)*, la Argentina integra esta colaboración internacional (BFM-ALLIC) desde su inicio, junto con otros 22 países que se encuentran fuera del marco regulatorio de la Agencia Europea de Medicina (en inglés *European Medicines Agency*). Este grupo está conformado por todos los de Europa del Este más Grecia, Turquía, Irán, Uruguay, Chile y la Argentina. Vale destacar que antes de la creación de la colaboración *BFM-ALLIC*, los

tratamientos de los pacientes pediátricos con LLA fuera de los países europeos centrales eran implementados de acuerdo con las limitaciones propias de la realidad sociosanitaria de cada uno de ellos^{2,3}. Por un lado, la implementación de los protocolos *BFM-ALLIC* homogeneizó el tratamiento de los pacientes con LLA y, por otro, el informe centralizado de los datos contribuyó a generar un marco de control y seguridad.

La LLA es la enfermedad maligna más frecuente en pediatría⁴. La recaída continúa siendo la principal causa de fracaso terapéutico (15 a 20%) y, aun con los mejores tratamientos actuales⁵⁻⁷, la supervivencia de los pacientes que recaen no supera el 50% a cinco años⁸. Con el intento de encontrar terapias más eficaces para las recaídas de LLA, 20 grupos nacionales, 2 instituciones y 4 empresas de Europa central generaron un consorcio denominado IntReALL (*International Relapse Acute Lymphoblastic Leukemia*)⁹ en el marco del *International BFM Study Group*, creando una plataforma de ensayos clínicos con nuevas estrategias de tratamiento e introducción de fármacos innovadores.

Estas nuevas estrategias terapéuticas comenzaron a ser usadas en nuestros países¹⁰ pero fuera del marco de control de los protocolos IntReALL, ya que estos no se implementaron en nuestra región. Fue en este contexto que, en 2010, el GATLA comenzó en la Argentina el registro prospectivo de las recaídas de LLA y la ejecución de un ensayo clínico con diseño similar al IntReALL, pero llevado adelante en forma independiente por los profesionales locales del GATLA.

El propósito de este artículo es comunicar los resultados de tal experiencia en la Argentina que, junto con otros resultados internacionales, conduciría posteriormente al desarrollo de los protocolos BFM-ALLIC para recaída (BFM-ALLIC-REL) actuales.

OBJETIVOS

Describir la evolución de los pacientes menores de 18 años con una LLA recaída de alto riesgo tratados en la Argentina con protocolos tipo BFM-IntReALL entre 2010 y 2015, comparando los resultados de dos estrategias terapéuticas: el estándar de tratamiento y una rama experimental.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Presentamos los resultados de un ensayo clínico abierto de grupos paralelos (adaptación local del ensayo clínico propuesto por el consorcio internacional IntReALL) con asignación aleatoria de la intervención, y los de una cohorte prospectiva que incluyó a los pacientes que fueron atendidos en los centros donde no se realizó asignación aleatoria del tratamiento.

Población

Fueron invitados a participar todos los pacientes elegibles atendidos en todos los centros adheridos al *Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda* (GATLA) (Tabla 1).

Criterios de elegibilidad

Pacientes menores de 18 años con una primera recaída de alto riesgo de LLA (sobrevida a 5 años inferior a 40%) definida de acuerdo con los criterios BFM¹¹ (al menos uno de los siguientes): inmunofenotipo T, recaída medular temprana o muy temprana, o recaída muy temprana en forma aislada o combinada.

Criterios de exclusión

Negativa del paciente o de sus padres o tutores a participar de la investigación.

Procesos de asignación del tratamiento

En cada uno de los Centros de la Argentina que integraron esta colaboración, el paciente firmó el asentimiento y sus padres o tutores, el consentimiento. Luego de este paso, hubo dos procesos de asignación del tratamiento.

Asignación aleatoria: el profesional a cargo de cada Centro llamó a la oficina del GATLA en Buenos Aires, donde

el paciente fue aleatorizado en forma computarizada a nivel central a alguna de las siguientes dos ramas como tratamiento de inducción: 1) Rama de tratamiento *estándar* tipo BFM: dexametasona 20 mg/m²/d (días 1 a 5 y 15 a 19); vincristina 1,5 mg/m²/d (días 1, 8, 15 y 22); asparaginasa 1000 U/m²/d (días 3 y 17); metotrexato 1000 mg/m²/d (go-teo durante 36 horas en día 1); dos dosis de 3000 mg/m²/d de citarabina (días 15 y 16); 2) Rama de tratamiento *experimental* CICLET: clofarabina 40 mg/m² (5 días); etopósido 100 mg/m² (5 días); ciclofosfamida 440 mg/m² (5 días).

Asignación definida por el equipo tratante de alguno de los mismos tratamientos que en el ensayo clínico: 1) BFM (tratamiento *estándar*); 2) CICLET (tratamiento *experimental*).

Análisis

El análisis de los pacientes que participaron del ensayo clínico abierto de asignación aleatoria de la rama de tratamiento fue realizado por intención de tratar de acuerdo con la asignación realizada en el momento de la aleatorización, comparando la supervivencia de ambas ramas de tratamiento. Dado que no hubo cruces entre las ramas de tratamiento, no realizamos análisis por protocolo.

El análisis de la cohorte prospectiva que incluyó a los pacientes atendidos en los Centros donde no se realizó asignación aleatoria del tratamiento también comparó la supervivencia de ambas ramas. Para su análisis fue realizado un puntaje de propensión (del inglés *propensity score*: PS)¹², que incluyó las variables contempladas en la estructura de confusión hipotetizada por el equipo investigador (Fig. 1). A partir de los resultados de PS se realizó un análisis condicionando por la inversa de la probabilidad ponderada de recibir tratamiento (del inglés *Inverse Probability Treatment Weighting*: IPTW)¹², que permitió crear dos pseudopoblaciones lo más parecidas posible entre sí respecto de las variables que integran la estructura de confusión hipotetizada en la figura 1.

En un primer paso fue chequeado el grado de superposición de las distribuciones de las probabilidades estimadas mediante el PS y, posteriormente, la distribución de las diferentes covariables (diferencias estandarizadas) entre las dos pseudopoblaciones, antes y después de realizar el ajuste mediante la inversa de la probabilidad (PS) de recibir tratamiento. Las variables que luego de dicho ajuste no quedaron balanceadas en ambas pseudopoblaciones (diferencias estandarizadas superiores a +0,1 o inferiores a -0,1 desvío estándar) fueron además incluidas por separado en un ajuste doblemente robusto.

Para evaluar la robustez de este efecto causal estimado realizamos dos análisis de sensibilidad. El primero de ellos fue efectuado excluyendo a los pacientes con síndrome de Down de la muestra, dado que este subgrupo suele tener mayor vulnerabilidad a la toxicidad de los tratamientos. El segundo análisis de sensibilidad fue realizado de acuerdo con lo propuesto por Vander Weele y cols.¹³, a través del cálculo del coeficiente "E" y el límite inferior de su intervalo de confianza de 95%, que representan la fuerza mínima de asociación que un eventual factor de confusión no medido necesitaría tener tanto con la exposición (el tratamiento recibido) como con el

Tabla 1. Instituciones argentinas adheridas al Grupo argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda que implementaron protocolo tipo In-tReALL, y número de participantes en cada institución

CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (n=14) Hospital General de Niños Pedro Elizalde (n=10) Hospital Italiano de Buenos Aires (n=28)	FORMOSA Hospital de la Madre y el Niño (n=6)
PROVINCIA DE BUENOS AIRES Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica. La Plata (n=23) Hospital Interzonal Especializado Materno-Infantil Don Vitorio-Tetamanti. Mar del Plata (n=7) Hospital Nacional Prof. A. Posadas (n=11) Hospital Italiano Regional del Sur (n=1) Hospital Dr. J. Penna. Bahía Blanca (n=1) Hospital Universitario Austral (n=1)	JUJUY Hospital de Niños H. Quintana (n=8)
CATAMARCA Hospital de Pediatría Eva Perón (n=1)	MENDOZA Hospital Pediátrico Dr. Humberto Notti. Mendoza (n=8)
CHUBUT Clínica Rivadavia (n=1)	MISIONES Hospital Pediátrico (n=2)
CÓRDOBA Hospital Privado (n=8) Hospital Infantil Municipal Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (n=4)	NEUQUÉN Clínica Pediátrica San Lucas (n=5)
ENTRE RÍOS Instituto Privado de Hematología y Oncología. Paraná. (n=5)	RÍO NEGRO Hospital Zonal R. Carrillo (n=1)
	SAN JUAN Hospital Público Descentralizado Dr. Guillermo Rawson (n=2)
	SANTA FE Hospital Provincial de Rosario (n=5) Hospital Provincial del Centenario (n=5) Hospital José Bernardo Iturraspe (n=8)
	SANTIAGO DEL ESTERO CePSI Eva Perón (n=5)
	SALTA Hospital Oñativia (n=1)

resultado evaluado (la sobrevida), también condicionado a las covariables incluidas en el modelo de ajuste, para explicar completamente una asociación específica entre la exposición y el resultado evaluados.

Aspectos éticos

El protocolo de esta investigación fue aprobado por el Comité de Ética de Protocolos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires con el N.º 3091.

RESULTADOS

De un total de 249 pacientes recaídos, 180 (72,3%) presentaron una recaída de alto riesgo y, de estos, 171 (95%) fueron evaluables. Del total de pacientes de alto riesgo (n=171) que cumplieron criterios de inclusión, 78 participaron del ensayo clínico aleatorizado. El resto (n=93) fue incluido en un estudio observacional de tipo cohorte prospectiva, ya que la intervención no había sido aleatorizada. Las características de los pacientes recaídos de alto riesgo incluidos en esta investigación se detallan en la tabla 2.

Resultados del ensayo clínico aleatorizado

En la rama de pacientes aleatorizados a recibir tratamiento tipo BFM, la mediana de sobrevida fue 670 días, mientras que en la rama aleatorizada a CICLET fue 275 días (p=0,0008; Log Rank Test) (Fig. 2a).

Como lo muestra la tabla 3, el análisis realizado a través de una regresión de Cox informó que la mortalidad de los pacientes asignados al tratamiento experimental (CICLET) fue más del doble (HR 2,52; IC 95%: 1,44 a 4,41; p=0,001) que la de los asignados al tratamiento estándar (BFM). En la tabla 4 se muestran las causas de muerte, el porcentaje de los pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas y el tipo de trasplante administrado según el donante.

Resultados de la cohorte prospectiva que incluyó a los pacientes atendidos en Centros donde no se realizó asignación aleatoria

En la rama de pacientes que recibieron tratamiento tipo BFM, la mediana de sobrevida fue 212,5 días, mientras que en quienes recibieron CICLET, fue 140,5 días (p=0,0034; Log Rank Test) (Fig. 2b). Al igual que en

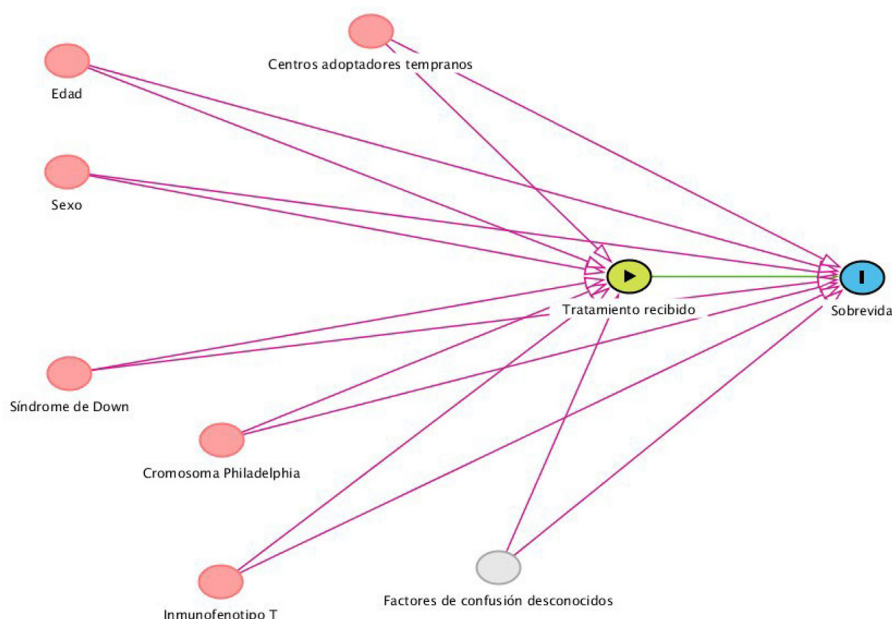


Figura 1. Estructura de confusión hipotetizada por el equipo investigador para realizar el análisis de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva sin asignación aleatoria del tratamiento recibido. Nota: la edad a la recaída fue modelada en forma dicotómica (recaída antes o después de los 13 años). Centros adoptadores tempranos: cada Centro tratante fue clasificado en forma consensuada durante una reunión de los Coordinadores del GATLA respecto de su predisposición a adoptar en forma temprana nuevas estrategias terapéuticas (adoptadores tempranos y no adoptadores tempranos).

Tabla 2. Características de los pacientes que ingresaron en el ensayo clínico y los pacientes del estudio observacional

		Ensayo clínico n=78		Cohorte prospectiva n=93	
		BFM	CICLET*	BFM	CICLET*
Número de participantes (%)		37 (47,5)	41 (52,5)	36 (38,7)	57 (61,3)
Sexo masculino (%)		22 (53,7)	26 (60)	20 (55,6)	37 (64,9)
Edad a la recaída en años (DE)		8,4 (4,36)	11,1 (4,36)	9,6 (5,19)	11,1(4,36)
Síndrome de Down (%)		3 (8,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cromosoma Philadelphia positivo (%)		1 (2,5)	5 (13,5)	3 (5,2)	5 (13,9)
Inmunofenotipo T (%)		5 (13,5)	5 (12,2)	3 (8,3)	8 (14)
Riesgo inicial (enfermedad primaria) (%)	Alto	17 (45,9)	21 (51,2)	18 (31,5)	9 (25)
	Intermedio	17 (45,9)	20 (48,7)	37 (64,9)	26 (72,2)
	Estándar	3 (8,1)	0 (0)	2 (3)	1 (2,7)
Tratamiento en Centros con tendencia a adoptar tempranamente nuevos tratamientos (<i>early adopters</i>)		NA		5 (13,9%)	30 (52%)

INTERFANT: protocolo de tratamiento para menores de 1 año¹⁸. LLA-2010: protocolo GATLA basado en el BFM-ALLIC 2009.

LLA-2002: protocolo GATLA basado en el BFM-ALLIC 2002¹.

*CICLET: Ciclofosfamida, Clofarabina, Etopósido¹⁹.

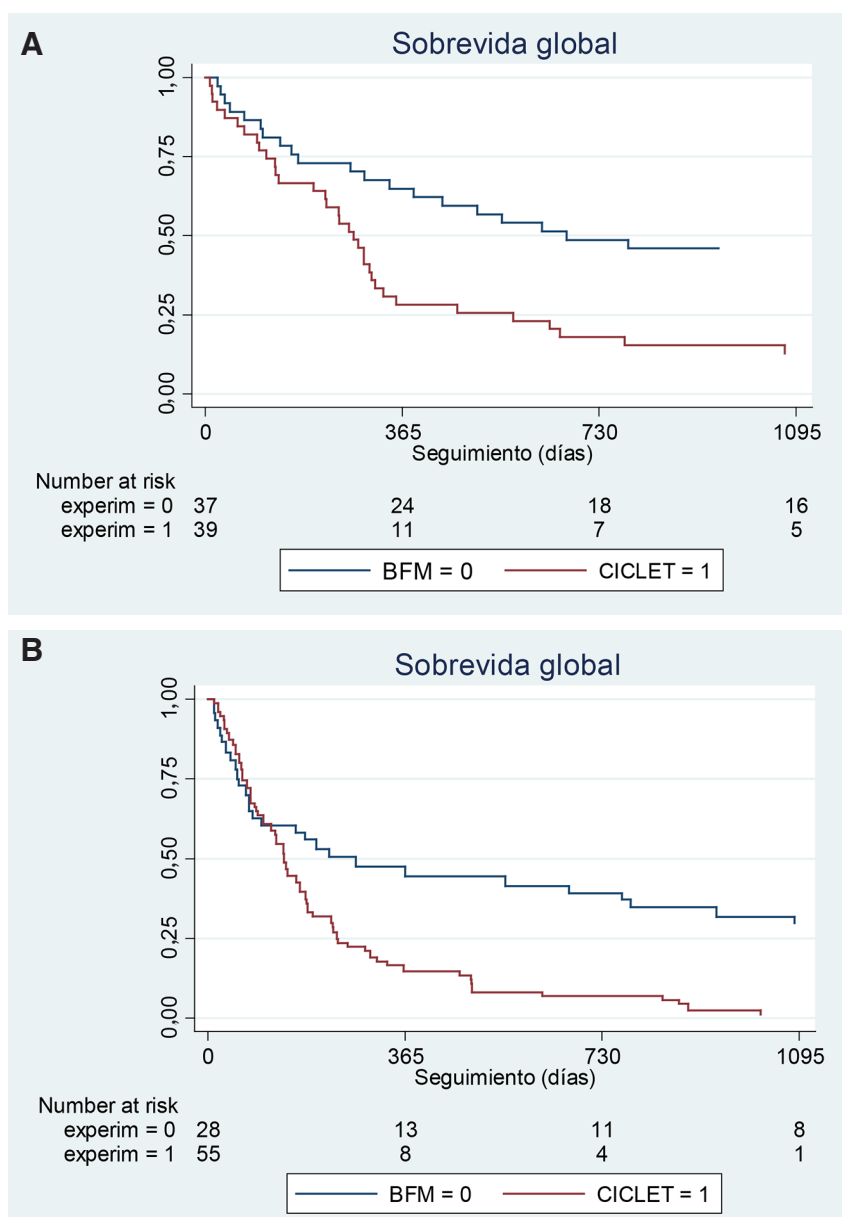


Figura 2. Sobrevida global a 5 años de pacientes recaídos con características de alto riesgo comparando los resultados del tratamiento estándar (BFM) con la rama de tratamiento experimental (CICLET). A: pacientes incluidos en el ensayo clínico aleatorizado ($p=0,0008$). B: pacientes incluidos en la cohorte con asignación no aleatorizada ($p=0,0034$).

los pacientes de ensayo clínico que figuran en la tabla 4, se muestran las causas de muerte, el porcentaje de los pacientes que recibieron trasplante de células hematopoyéticas y el tipo de trasplante administrado según el donante.

La figura 3 muestra la distribución de las diferentes covariables entre las dos pseudopoblaciones, antes y después de realizar el ajuste mediante la inversa de la probabilidad ponderada de recibir tratamiento experimental. Dado que hubo tres variables para las que las dos pseudopoblaciones no quedaron balanceadas luego de realizar el ajuste por la inversa de la probabilidad

ponderada de recibir el tratamiento experimental (el haber sido atendido en Centros con tendencia a la adopción temprana de nuevos tratamientos, la presencia de cromosoma Philadelphia, y la interacción del sexo y la presencia de dicho cromosoma), decidimos realizar un ajuste doblemente robusto: mediante la inversa de la probabilidad ponderada de recibir tratamiento experimental y además cada una de las tres covariables que habían quedado desbalanceadas en las dos pseudopoblaciones.

Como lo muestra la tabla 3, luego de condicionar por la estructura de confusión hipotetizada¹⁴⁻¹⁷ mediante una estrategia de análisis doblemente robusto, los pacientes

Tabla 3. Efecto del tratamiento (estándar: BFM vs. experimental: CICLET) sobre la mortalidad de pacientes con recaída de leucemia linfática aguda evaluado a través de los resultados crudos de un ensayo clínico aleatorizado y los resultados ajustados de una cohorte con asignación no aleatorizada del tratamiento (ambos con tres años de seguimiento)

Rama de tratamiento		Mortalidad HR (IC 95 %)	p
Estándar (BFM)		1 (referencia)	NA
Tratamiento experimental (CICLET)			
	ECA analizando el total de los pacientes (n=78)	2,52 (1,4 a 4,4) ^a	0,001
	ECA excluyendo a los pacientes con Síndrome de Down (n=75)	2,66 (1,5 a 4,7) ^a	0,001
	Cohorte con asignación no aleatoria (n=93)	2,99 (1,6 a 5,6) ^b	0,001

NA: no aplica. ECA: ensayo clínico aleatorizado. ^aResultados crudos. ^bResultados ajustados por sexo, edad a la recaída, síndrome de Down, inmunofenotipo T y tipo de centro tratante (centro adoptador temprano vs. tardío de los nuevos tratamientos).

Tabla 4. Tipo de trasplante y causas de muerte de los pacientes que participaron del ensayo clínico aleatorizado y de la cohorte prospectiva

TRASPLANTE	Estándar				Experimental			
	Trasplant.	Tipo de TMO			Trasplant.	Tipo de TMO		
		Relac.	NR	Haplo		Relac.	NR	Haplo
ECA(n=78)	22/38 (58%)	12 (55%)	8 (36%)	2 (9%)	15/40 (38%)	7 (47%)	5 (33%)	3 (20%)
Asignación no aleatoria (n=93)	5/35 (14%)	2 (40%)	3 (60%)	0 (0%)	12/57 (21%)	2 (16%)	4 (33%)	6 (50%)
MUERTE	Fallecidos	Causa de muerte			Fallecidos	Causa de muerte		
		PROG	MRT	EICH		PROG	MRT	EICH
ECA (n=78)	22/38 (58%)	12 (55%)	8 (36%)	2 (9%)	37/40 (93%)	15 (38%)	29 (78%)	3 (8%)
Asignación no aleatoria (n=93)	27/35 (77%)	13 (48%)	13 (48%)	1 (4%)	55/57 (96%)	20 (36%)	35 (64%)	0 (0%)

ECA: ensayo clínico aleatorizado. PROG: progresión de la enfermedad. MRT: muerte relacionada con el tratamiento. EICH: enfermedad de injerto contra huésped. Transpl.: trasplante. Relac: relacionado. NR: no relacionado. HAPLO: haplídico

que recibieron el tratamiento experimental (CICLET) tuvieron el triple de mortalidad (HR 2,99; IC 95%: 1,6 a 5,6; $p=0,001$) que quienes recibieron el tratamiento estándar (protocolos tipo BFM).

El primer análisis de sensibilidad fue realizado excluyendo a los tres pacientes con síndrome de Down que habían participado en el ensayo clínico aleatorizado. Luego de dicha exclusión, los estimadores de efecto no mostraron diferencias clínicamente relevantes (HR 2,66; IC 95%: 1,51 a 4,7).

Respecto del segundo análisis de sensibilidad, el resultado estimado del valor “E” fue 3,66 (límite inferior de su IC 95%: 2,11), lo que representa la fuerza mínima de asociación que un eventual factor de confusión no medido necesitaría tener tanto con la exposición (el tratamiento recibido) como con el resultado (la sobrevida), también condicionado a las covariables incluidas en el modelo de ajuste, para explicar completamente

la asociación observada entre el tratamiento realizado y la sobrevida. Cada punto a lo largo de la curva que mostramos en la figura 4 define una relación conjunta entre los dos parámetros estimados a través del análisis de sensibilidad que podrían potencialmente haber explicado en forma alternativa el efecto estimado entre la exposición (tratamiento recibido) y el resultado (sobrevida). Si uno de los parámetros fuera menor que el *E-value* estimado (cuyo límite inferior del IC 95% fue de 2,11), el otro parámetro debería tener un valor mayor, tal como lo representa la curva.

DISCUSIÓN

Presentamos los resultados de un ensayo clínico (78 pacientes) y una cohorte prospectiva (93 pacientes) de menores de 18 años tratados entre 2010 y 2015 por una LLA recaída de alto riesgo en la Argentina por el GATLA; siguiendo el esquema BFM-IntReALL y comparando el

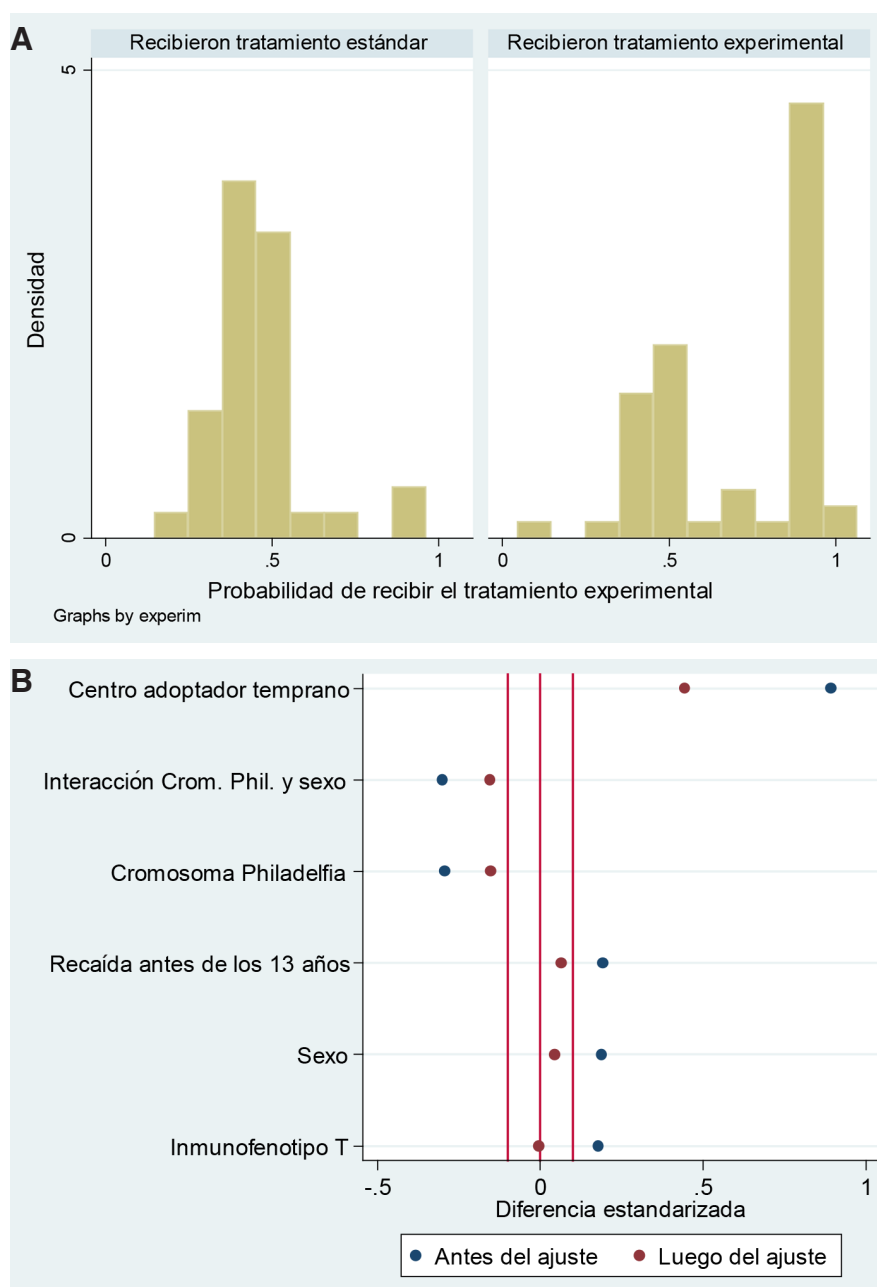


Figura 3. Chequeo de las asunciones del modelo de ajuste para realizar un análisis condicionado por la estructura de confusión hipotetizada (Fig. 1). A: verificación de la superposición de las probabilidades estimadas por índice de propensión (PS del inglés *propensity score*) de recibir el tratamiento experimental entre ambos grupos (el que efectivamente recibió el tratamiento experimental y el que no lo hizo). B: descripción de la distribución de las diferentes covariables entre las dos pseudopoblaciones, antes y después de realizar el ajuste mediante la inversa de la probabilidad de recibir tratamiento.

tratamiento estándar (BFM) con una terapéutica innovadora (CICLET), que incluyó el fármaco clofarabina.

Nuestros resultados muestran que los pacientes que recibieron el tratamiento experimental (CICLET) tuvieron peores resultados (entre el doble y el triple de mortalidad a cinco años) que los que recibieron tratamiento estándar. Esta diferencia tuvo significancia estadística tanto

en el ensayo clínico como en la cohorte prospectiva luego de ajustar por la estructura de confusión hipotetizada.

Nuestra experiencia es la primera en el ámbito regional y concuerda con la toxicidad inaceptable observada en los pacientes que recibieron esquemas CICLET tratados por el Grupo Oncológico de Niños de Estados Unidos (en inglés *Children's Oncology Group*,

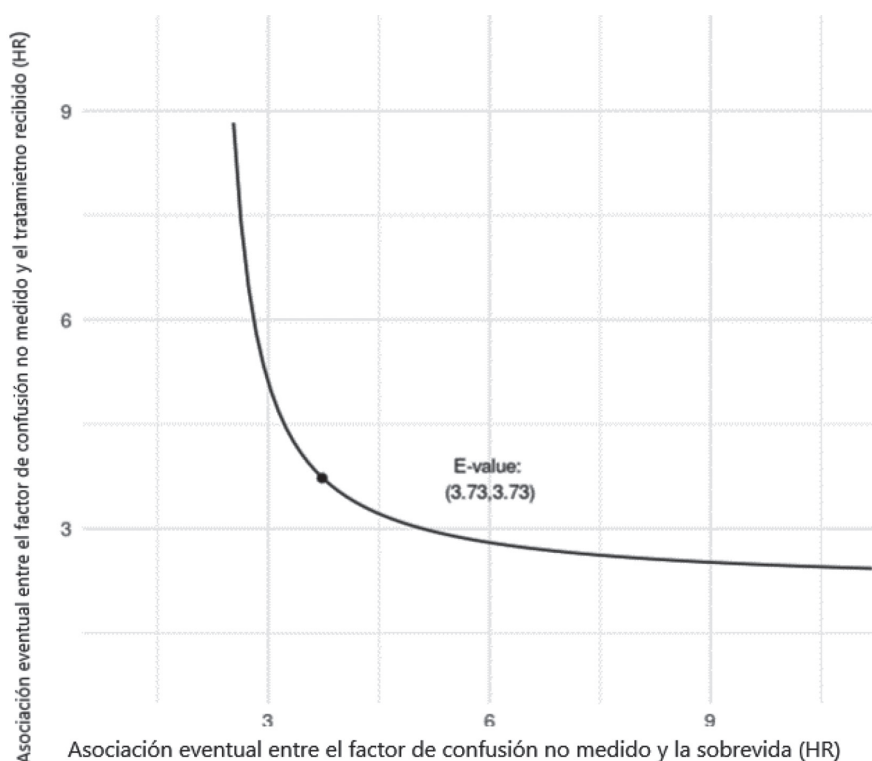


Figura 4. Relación conjunta entre los dos parámetros estimados a través del análisis de sensibilidad que podrían potencialmente haber explicado en forma alternativa el efecto estimado entre la exposición (tratamiento recibido) y el resultado (sobrevida). Si uno de los parámetros fuera menor que el **E-value** estimado (cuyo límite inferior del IC 95% fue de 2,11), el otro parámetro debería tener un valor mayor, tal como lo representa la curva. Graficado a partir de la propuesta de Mathur MB, et al. Website and R package for computing E-values. Epidemiology. 2018; 29(5):e45-e47. Disponible en URL: <https://www.evalue-calculator.com/>

estudios AALL0932/AALL113) publicada por Salzer¹⁸. Esta investigadora comunicó en 2018 el resultado de dos ensayos clínicos que habían aleatorizado a los pacientes a recibir terapia estándar versus esquema CICLET. Uno de ellos (n=135) había empleado una dosis de clofarabina de 30 mg/m² (la misma que en nuestro trabajo) y el otro (n=115), una de 20 mg/m². En noviembre de 2013 y luego del análisis interino de los primeros dos años del ensayo clínico que estaba evaluando la eficacia de la rama experimental con clofarabina en pacientes recaídos de alto riesgo, el consorcio de tratamiento IntReALL-10 decidió el cierre de esta la rama por su mayor toxicidad que aquella de la rama estándar¹⁹.

Entre las limitaciones de nuestra investigación mencionamos que el análisis de una cohorte de asignación no aleatoria de la intervención podría introducir sesgos que relativicen las conclusiones globales. Sin embargo, dichos resultados fueron concordantes con los del ensayo clínico aleatorizado, lo que hace suponer que la estrategia

de análisis permitió obtener un aceptable control de los potenciales sesgos de indicación del tratamiento en la cohorte de asignación no aleatoria de los tratamientos.

CONCLUSIÓN

Nuestros hallazgos, provenientes de la práctica clínica real implementada en la Argentina, suman argumentos que refuerzan el respaldo de los esquemas basados en los protocolos tipo BFM como la mejor opción terapéutica para los pacientes pediátricos con recaída de LLA de alto riesgo.

Contribuciones de los autores: Concepción y redacción del manuscrito, recolección de datos, análisis e interpretación: MM. Redacción del manuscrito, análisis e interpretación datos, diseño del análisis estadístico: ST. Diseño del sistema informatizado de recolección de datos: NP. Redacción del manuscrito, análisis e interpretación de datos: ED. Recolección de datos, lectura y aprobación del manuscrito: DA, GA, MEA, JB, AC, MFC, GE, MG, EH, CH, MCM, PN, PR, CR, SZ.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Stary J, Zimmermann M, Campbell M, et al. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the randomized intercontinental trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol*. 2014;32(3):174-184. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.48.6522>.
2. Volejnikova J, Jarosova M, Pospisilova D, et al. Treatment and prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia on protocols ALL-BFM 90, 95 and ALL IC-BFM 2002: a retrospective single-center study from Olomouc, Czech Republic. *Neoplasma*. 2016;63(3):456-461. https://doi.org/10.4149/316_150910N482.
3. Makiya ML, Dibar E, Riccheri C, et al. Pattern of relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL), 25 years of experience of the Argentine Group of Acute Leukemia (GATLA) with BFM type protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(6):1027-1028. <https://doi.org/10.1002/pbc.24295>.
4. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):719-731. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30186-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30186-9). Errata en: *Lancet Oncol*. 2017;18(6):e301. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30369-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30369-8).
5. Pui CH, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012;120(6):1165-1174. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-378943>.
6. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, et al. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-2816. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-265884>.
7. Hossain MJ, Xie L, McCahan SM. Characterization of pediatric acute lymphoblastic leukemia survival patterns by age at diagnosis. *J Cancer Epidemiol*. 2014;2014:865979. <https://doi.org/10.1155/2014/865979>.
8. von Stackelberg A, Völzke E, Köhl JS, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer*. 2011;47(1):90-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.020>.
9. von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, et al. Phase I/phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2016;34(36):4381-4389. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.3301>.
10. Makiya M. Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda pediátrica recaída. *Hematología*. 2013;17(No. Extraord.): 82-88.
11. Henze G, v Stackelberg A, Eckert C. ALL-REZ BFM--the consecutive trials for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Klin Padiatr*. 2013;225 Suppl 1:S73-8. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1337967>.
12. Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in observational studies. *Stat Med*. 2015;34(28):3661-3679. <https://doi.org/10.1002/sim.6607>.
13. VanderWeele TJ, Ding P. Sensitivity analysis in observational research: introducing the e-value. *Ann Intern Med*. 2017;167(4):268-274. <https://doi.org/10.7326/M16-2607>.
14. Ng MH, Lau KM, Hawkins BR, et al. HLA-B67 may be a male-specific HLA marker of susceptibility to relapsed childhood ALL in Hong Kong Chinese and HLA-A33 or HLA-B17 signifies a higher presentation leukocytosis: a retrospective analysis on 53 transplant candidates (1989-2003). *Ann Hematol*. 2006;85(8):535-341. <https://doi.org/10.1007/s00277-006-0118-0>.
15. Meeske KA, Ji L, Freyer DR, et al. Comparative toxicity by sex among children treated for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(12):2140-2149. <https://doi.org/10.1002/pbc.25628>.
16. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):e26909. <https://doi.org/10.1002/pbc.26909>.
17. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, et al. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):14-19. <https://doi.org/10.1002/pbc.21737>.
18. Salzer WL, Burke MJ, Devidas M, et al. Toxicity associated with intensive postinduction therapy incorporating clofarabine in the very high-risk stratum of patients with newly diagnosed high-risk B-lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Errata en: *Cancer*. 2021;127(21):4106-4107. <https://doi.org/10.1002/cncr.33597>.
19. Final report summary - INTREALL (International study for treatment of childhood relapsed ALL 2010 with standard therapy, systematic integration of new agents, and establishment of standardized diagnostic and research) [Internet]. Berlín: IntReALL Consortium; 2018 mayo 2 [citado 2023 feb 27]. Disponible en: <https://cordis.europa.eu/project/id/278514/reporting>.