

Tratamiento de recaída de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos

Myriam R. Gutterer[®]

Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C J.P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

Las leucemias agudas representan la enfermedad oncológica más frecuente en pediatría. De acuerdo con el Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) corresponden a un 36% de las neoplasias de la infancia; de ellas un 75% corresponde a leucemias linfoblásticas agudas (LLA) y un 25% a leucemias mieloblásticas agudas (LMA)¹.

La tasa de curación de las LLA en países desarrollados puede llegar al 90%; sin embargo, en nuestro medio alcanza aproximadamente un 70%². La causa más frecuente de fracaso de tratamiento son las recaídas de la enfermedad³.

Las recaídas representan un 15% en los países más desarrollados y un 25-30% en la Argentina. Los factores pronósticos para las recaídas son: el tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial, el sitio de recaída, el inmunofenotipo, el tratamiento previamente instituido y la enfermedad mínima residual (EMR)⁴, es decir, la respuesta al tratamiento administrado. Según el grupo BFM (Berlín-Frankfurt-Münster Study Group)⁵, teniendo en cuenta estos parámetros, las recaídas de alto riesgo (AR) son aquellas que ocurren antes de los 30 meses del diagnóstico (muy tempranas antes de los 18 meses y tempranas entre los 18 y 30 meses del diagnóstico inicial), en médula ósea (MO) o combinadas (cMO), de inmunofenotipo B, siendo también de AR las recaídas de inmunofenotipo T medulares independientemente del tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial. El COG⁶ clasifica las recaídas utilizando el valor de la enfermedad mínima residual (EMR) determinada por citometría de flujo (CF), para las recaídas de bajo riesgo (BR): recaídas medulares y extramedulares tardías con una EMR al final del primer bloque < 0,1%, de riesgo intermedio (RI): recaídas medulares y extramedulares que presentan al final del primer bloque una EMR ≥ 1% y de AR las recaídas precursor B tempranas MO y extramedulares y las de inmunofenotipo T, independientemente del tiempo desde el diagnóstico de la primera enfermedad. En las últimas

décadas, el pronóstico para los pacientes recaídos dentro de los 30 meses desde el diagnóstico no ha superado una sobrevida libre de eventos del 50%⁵, siendo menor aún para segundas y terceras recaídas⁷.

Con respecto a las subpoblaciones analizadas en el artículo de Makiya y col.⁸, vale destacar que son dos subpoblaciones diferentes; si bien se han corregido los posibles sesgos, algunos pacientes fueron expuestos a la clofarabina. Este tratamiento se adoptó inicialmente en la cohorte prospectiva, según el criterio del médico tratante que se ignora cuál fue. Además, el tamaño muestral en ambas poblaciones es pequeño. Estas variables podrían sesgar los resultados obtenidos, y sería importante en todos los pacientes evaluar quiénes se trasplantaron y quiénes no, de manera de tener en cuenta la mortalidad relacionada con el trasplante⁹ en ambos grupos, independientemente del tratamiento recibido. Teniendo en cuenta la situación mencionada podría introducirse la clofarabina en casos muy bien definidos, como en aquellos pacientes con diagnóstico de LLA recaída de AR que luego de un primer ciclo de quimioterapia basada en la estrategia BFM no responden o no negativizan la EMR o en aquellas recaídas de AR de pacientes que han sido tratados según el diagnóstico inicial como LLA de AR, o en pacientes con segundas recaídas/refractarios¹⁰, siempre que se cuente con las medidas de soporte clínico adecuado, y la posibilidad de realizar un trasplante de células progenitoras hemopoyéticas si el paciente lograra una segunda remisión completa. De lo contrario, sería forzoso derivar el paciente a un centro de mayor complejidad.

Las LLA recaídas continúan siendo un problema principalmente en nuestro medio. Nuevas estrategias terapéuticas como blinatumomab¹¹, inotuzumab¹², nelarabina¹³ y CART-T Cells¹⁴ podrían ser de utilidad, pero no todos los centros del país cuentan con los recursos para su emplearlos, y aún es necesario definir su eficacia para

Autora para correspondencia: mguitter@garrahan.gov.ar, Gutterer MR.

Recibido: 20/05/23 Aceptado: 24/05/24 En línea: 27/05/2024

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v44i1.358>

Cómo citar: Gutterer MR. Tratamiento de recaída de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos. Rev. Hosp. Ital. B. Aires. 2024;44(1):e0000358

poder aplicarlos en nuestro medio minimizando el costo de la administración de terapias costosas y sin eficacia definitivamente comprobada.

Es fundamental administrar adecuadamente, en tiempo, forma y según el esquema terapéutico completo, el tratamiento de primera línea para disminuir el riesgo de recaídas y continuar investigando las posibles líneas de tratamiento para las LLA recaídas de acuerdo con las realidades sociales y económicas de la Argentina y otros países con escasos recursos.

Conflictos de intereses: la autora declara no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. Moreno F, Chaplin A. Registro oncopediátrico argentino [Internet]. 7a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2021 [citado 2024 may 5]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2022-07/07-22-Registro-oncopedi%C3%A1trico-argentino.pdf>.
2. Guitter M, Alfaro E, Rossi J, et al. Resultados del tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas recaídas en pediatría: experiencia en una institución. *Hematología*. 2010;14(1): 4-10.
3. Hunger SP, Raetz EA. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia in the pediatric population. *Blood*. 2020;136(16):1803-1812. <https://doi.org/10.1182/blood.2019004043>.
4. Geyer MB, Tallman MS. Digging deeper in relapsed acute lymphoblastic leukemia: impact of MRD status on outcome in second remission. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(2):269-271. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1355971>.
5. Eckert C, Henze G, Seeger K, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. *J Clin Oncol*. 2013;31(21):2736-2742. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5680>.
6. Brown PA, Ji L, Xu X, et al. A randomized phase 3 trial of blinatumomab vs. chemotherapy as post-reinduction therapy in high and intermediate risk (HR/IR) first relapse of B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) in children and adolescents/young adults (AYAs) demonstrates superior efficacy and tolerability of blinatumomab: a report from Children Oncology Group Study AALL1331 [abstract]. *Blood*. 2019;134(Suppl 2):LBA-1. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-132435>.
7. Harned TM, Gaynon P. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: current status and future opportunities. *Curr Oncol Rep*. 2008;10(6):453-458. <https://doi.org/10.1007/s11912-008-0070-3>.
8. Makiya ML, Dibar E, Altuna D, et al. 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. <https://doi.org/10.51987/revhospitalbaire.v44i1.256>.
9. Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4). <https://doi.org/10.1002/pbc.26909>.
10. Harned TM, Gaynon PS. Treating refractory leukemias in childhood, role of clofarabine. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(2):327-336. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s2941>.
11. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836-847. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>.
12. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. *Cancer*. 2019;125(14):2474-2487. <https://doi.org/10.1002/cncr.32116>.
13. Whitlock JA, Malvar J, Dalla-Pozza L, et al. Nelarabine, etoposide, and cyclophosphamide in relapsed pediatric T-acute lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma (study T2008-002 NECTAR). *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(11):e29901. <https://doi.org/10.1002/pbc.29901>.
14. Sterner RC, Sterner RM. CAR-T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood Cancer J*. 2021;11(4):69. <https://doi.org/10.1038/s41408-021-00459-7>.