

## A propósito de un adulto joven con leucemia linfoblástica en tercera recaída: no todo está perdido

Márquez-Pinedo O, Gómez-De León A, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D

### Resumen

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en el adolescente y adulto joven tiene un pronóstico inferior en comparación con los diagnosticados en la edad pediátrica, con mayores tasas de recaída y menor probabilidad de supervivencia a largo plazo. En este artículo discutimos el caso de una paciente de 21 años con leucemia linfoblástica-B Ph-negativa en tercera recaída, que acudió a nuestro centro buscando una segunda opinión. Describimos su tratamiento, evolución y estado actual, reflexionando sobre las diferentes opciones disponibles. Existe controversia acerca de cuál es la mejor combinación inicial para estos pacientes; los esquemas pediátricos que incluyen L-asparaginasa han emergido como una estrategia con altas tasas de éxito. Asimismo, el rituximab ha demostrado ser coadyuvante útil en pacientes con LLA-B CD20<sup>+</sup>. Sin embargo, independientemente del tratamiento elegido, una proporción significativa de pacientes tendrá una recaída y pronóstico sombrío. La única medida terapéutica con posibilidad de curación en este contexto, disponible en nuestro país, es un trasplante alogénico. Hace poco el trasplante haploidéntico surgió como alternativa realista para aumentar las probabilidades de supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica en recaída que no tienen un donador HLA-identico y recursos limitados.

**PALABRAS CLAVE:** leucemia linfoblástica, L-asparaginasa, adultos jóvenes, recaída.

Rev Hematol Mex. 2017 July;18(3):127-133.

## Apropos of a young adult with acute lymphoblastic leukemia in third relapse: not everything is lost.

Márquez-Pinedo O, Gómez-De León A, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D

### Abstract

Adolescents and young adults diagnosed with acute lymphoblastic leukemia (ALL) have an inferior outcome in comparison to those in a pediatric age, with a higher relapse rate and lower probability for long term survival. In this article we describe the case of a 21-year old female patient with Ph-negative B-cell ALL seeking a second opinion

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

**Recibido:** 11 de septiembre 2017

**Aceptado:** 20 de septiembre 2017

### Correspondencia

Dr. David Gómez Almaguer  
dgomezalmaguer@gmail.com

### Este artículo debe citarse como

Márquez-Pinedo O, Gómez-De León A, Méndez-Ramírez N, Gómez-Almaguer D. A propósito de un adulto joven con leucemia linfoblástica en tercera recaída: no todo está perdido. Hematol Méx. 2017 jul;18(3):127-133.

after her third relapse. We discuss her treatment, evolution, and current status, reflecting on different available options. There is ongoing discussion as to which is the ideal initial combination for these patients; pediatric-inspired regimens, which include L-asparaginase, have emerged as a highly successful strategy. Furthermore, rituximab has proven to be a useful adjunct for patients with CD20<sup>+</sup> ALL. However, in spite of treatment received, a significant proportion of patients will relapse and have a dismal prognosis. The only therapeutic measure with the possibility for cure in this context available in our country is an allogeneic transplant. Recently, haploidentical transplantation has risen as a realistic alternative to increase the probability of survival in relapsed patients with ALL without an HLA-identical donor in resource-limited settings.

**KEYWORDS:** lymphoblastic leukemia; L-asparaginase; young adults; relapse

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

#### Correspondence

Dr. David Gómez Almaguer  
dgomezalmaguer@gmail.com

## ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica (LLA) es una neoplasia frecuente y causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país, que afecta particularmente a pacientes jóvenes.<sup>1,2</sup> Desde hace más de 50 años, los primeros agentes quimioterapéuticos lograron inducir la remisión, restableciendo la hematopoyesis normal en 80 a 90% de los pacientes pediátricos, aunque con escasa probabilidad de supervivencia a largo plazo.<sup>3</sup> La administración de quimioterapia combinada, que incluye diversos agentes, como esteroides, antraciclinas, alcaloides de la vinca, L-asparaginasa, metotrexato, quimioterapia intratecal y radiación, logró mejorar los desenlaces alcanzando supervivencias a largo plazo mayores a 90%.<sup>3</sup> Sin embargo, a pesar de este logro, la edad de los pacientes ha permanecido como un factor adverso importante e ineludible; los pacientes adolescentes y adultos jóvenes tienen pronóstico inferior, logrando supervivencia de 60 a 70% en países industrializados.<sup>4</sup> Este hecho también se ha documentado en nuestro país.<sup>5</sup> Existe controversia acerca de cuál es el mejor esquema

para tratar a estos pacientes entre las diversas opciones disponibles, incluyendo esquemas pediátricos o los similares a hiper-CVAD.<sup>6</sup> Sin embargo, no hay duda de que debemos utilizar todas las armas a nuestro alcance con el objetivo de aumentar las posibilidades de curación en la primera línea, porque los pacientes con recaída tienen pocas opciones y, por tanto, pronóstico sombrío.<sup>7-10</sup> Por esta razón comunicamos nuestra experiencia en un caso particular que ilustra la importancia de la prescripción racional de quimioterapéuticos en un escenario difícil.

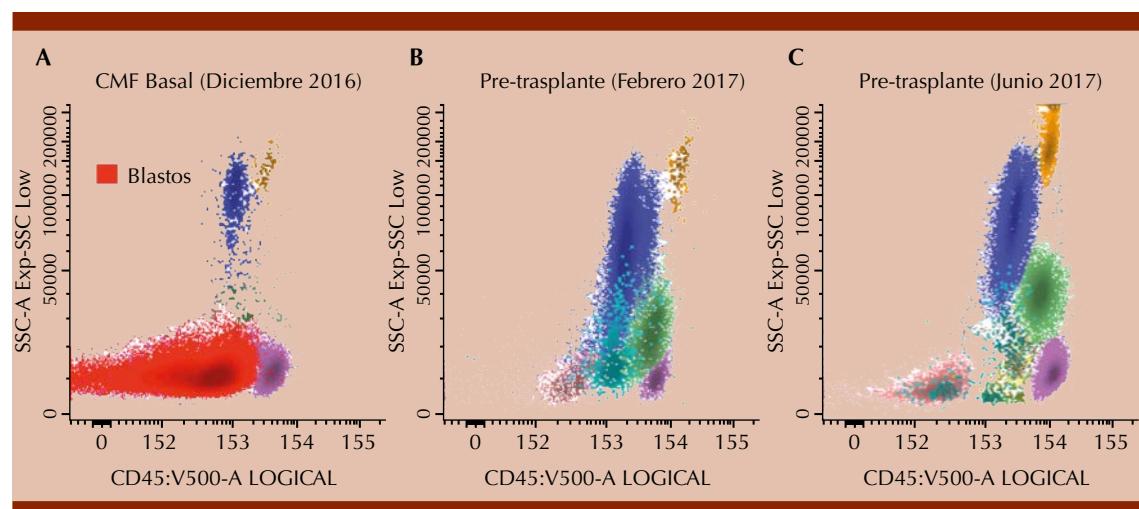
## CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 21 años de edad, previamente sana, que fue diagnosticada con leucemia linfoblástica aguda B L2 negativa para BCR/ABL por hibridación *in situ* en diciembre de 2015, fuera de nuestra institución. Recibió un esquema de inducción a la remisión que incluyó ciclofosfamida, daunorrubicina y prednisona, logrando la remisión completa (RC1); se consolidó con citarabina y etopósido a dosis no especificadas. En mayo de 2016 tuvo una recaída aislada a

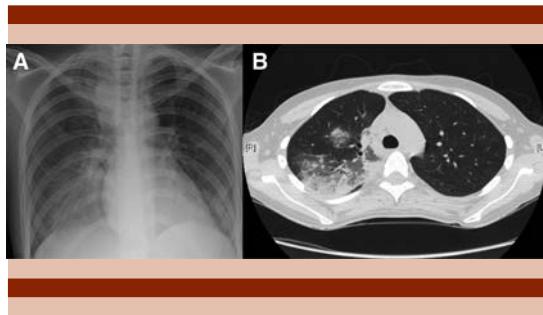
médula ósea, recibió hiper-CVAD por cuatro ciclos logrando remisión completa nuevamente (RC2). En diciembre de 2016 tuvo la segunda recaída a médula ósea y fue referida a cuidados paliativos. Hasta ese momento había recibido cuatro aplicaciones de quimioterapia intratecal profiláctica. No se documentó la administración previa de rituximab ni L-asparaginasa.

Acudió por primera vez a nuestra institución en diciembre de 2016 solicitando una segunda opinión; la encontramos con Hb 9.3 g/dL, leucocitos  $11.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ , neutrófilos  $0 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos  $9.1 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas  $127 \times 10^3/\mu\text{L}$  y  $> 90\%$  de blastos linfoides en sangre periférica. La citometría de flujo confirmó una población clonal de 81%, consistente con blastos linfoides B-común (EGIL-BII) con el siguiente inmunofenotipo: CD10<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup> débil y CD66c<sup>+</sup> (**Figura 1**). Decidimos ofrecer un nuevo esquema de inducción en nuestro

centro, con la meta de lograr RC3 y realizar potencialmente un trasplante alogénico. Recibió L-asparaginasa intramuscular 10,000 UI tres veces por semana (12 dosis planeadas), vincristina  $1.4 \text{ mg/m}^2$  semanal (4 dosis planeadas, dosis máxima 2 mg) y dos aplicaciones de rituximab  $375 \text{ mg/m}^2$  quincenal en 28 días únicamente, sin prescribir antraciclinas ni esteroideos, con el objetivo de disminuir mielotoxicidad e inmunosupresión adicional. Fue hospitalizada por neumonía en el día +24 del esquema; se encontraron datos sugerentes de aspergilosis pulmonar por tomografía (**Figura 2**), con positividad para galactomanano en lavado bronquio-alveolar. Recibió antibióticos de amplio espectro y voriconazol oral durante tres semanas. Completó el esquema de inducción a la remisión de manera intrahospitalaria; sin embargo, continuaba con pancitopenia grave y dependencia transfusional. Recibió consolidación con el esquema diseñado por Capizzi y su grupo;<sup>11</sup> metotrexato  $50 \text{ mg/m}^2$ ,



**Figura 1.** **A.** Análisis por citometría de flujo de sangre periférica reportada al ingreso de la paciente a nuestra institución en el que se observa una población de 81% de blastos linfoides con inmunofenotipo B-común (EGIL-BII) CD20<sup>+</sup> realizado en un equipo FACS Canto II (3 láser, 8 colores; BD Biosciences, San José California, Estados Unidos) en diciembre de 2016. **B.** Análisis de enfermedad mínima residual en médula ósea realizado posterior a alcanzar la tercera remisión morfológica completa con un esquema de tratamiento de baja intensidad y pretrasplante haploidéntico con resultado negativo (tubo 1 panel B Euroflow® 3,207,341 eventos; límite de detección 0.0006%, límite de cuantificación 0.0012%; febrero de 2017). **C.** Enfermedad mínima residual en médula ósea postrasplante (día +100) con resultado negativo (panel EMR NGF Euroflow® con citometría de nueva generación; 8,577,583 eventos; límite de detección 0.0002%, límite de cuantificación 0.0005%).



**Figura 2.** Radiografía de tórax (A) y tomografía axial computada (B) de la paciente que muestran neumonía diagnosticada en nuestro centro de presunto origen fúngico durante la inducción a la remisión posterior a la tercera recaída (día +24). Recibió antibióticos de amplio espectro y voriconazol oral de manera exitosa.

seguido de L-asparaginasa a las 24 horas, escalando la dosis de metotrexato a 150 mg/m<sup>2</sup>, además de una dosis adicional de rituximab. Se realizaron dos aplicaciones de quimioterapia intratecal profiláctica. La paciente tuvo mejoría lenta y progresiva en las cuentas celulares, con disminución en los requisitos transfusionales y alivio del cuadro infeccioso; egresó después de 42 días de hospitalización.

De manera ambulatoria se observó la recuperación hematológica espontánea, se encontró hemoglobina 10 g/dL, leucocitos  $2.6 \times 10^3/\mu\text{L}$ , linfocitos  $0.47 \times 10^3/\mu\text{L}$ , plaquetas  $307 \times 10^3/\mu\text{L}$  en febrero de 2017. El aspirado de médula ósea se consideró en remisión morfológica completa. La enfermedad mínima residual por citometría de flujo (panel B de EuroFlow<sup>®</sup>) fue negativa. Completó tratamiento con voriconazol durante 12 semanas, continuó con el esquema Capizzi por dos aplicaciones más. En marzo de 2017 se realizó un trasplante haploidéntico de progenitores hematopoyéticos (HLA 5/8) obtenidos de la sangre periférica de su hermana, movilizados con filgrastim a 10 µg/kg. El acondicionamiento fue mieloablativo, utilizando ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> con fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> (días -5 al -3) y melfalán oral 100 mg/m<sup>2</sup> (días -2 y -1).

Se infundieron  $9.5 \times 10^6$  células CD34<sup>+</sup>/kg sin complicaciones. La profilaxis contra enfermedad de injerto contra huésped prescrita fue ciclofosfamida postrasplante 50 mg/kg (días +3 y +4), ciclosporina A y ácido micofenólico. El trasplante inició de manera ambulatoria, transcurrió sin necesidad de hospitalización con prendimiento de neutrófilos y plaquetas en el día +13. Permaneció con enfermedad mínima residual negativa en médula ósea en el día +30, mantenida al +100 (**Figura 1**); asimismo, los análisis de quimerismo por PCR en estos puntos fueron del 100%. Padeció enfermedad de injerto contra huésped aguda en piel grado I que se alivió sin complicaciones adicionales. No se ha documentado la aparición de enfermedad de injerto contra huésped crónica. A pesar de lidiar una enfermedad en tercera remisión, al día +175 de seguimiento postrasplante y 10 meses posteriores a su consulta en cuidados paliativos no se han observado datos sugerentes de recaída.

## DISCUSIÓN

Desde su introducción en 1961 la L-asparaginasa ha demostrado ser un agente útil en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. Este fármaco disminuye las concentraciones de asparagina en las células leucémicas que no pueden producirla, provocando apoptosis.<sup>12</sup> Su utilidad en pacientes pediátricos la ha establecido como parte esencial de los esquemas de inducción basados en el régimen Berlin-Frankfurt-Münster (BFM). Los efectos adversos asociados, que incluyen hepatotoxicidad, pancreatitis y trombosis, ocurren con mayor frecuencia en adultos. Este hecho limitó inicialmente el entusiasmo para su prescripción en esta población; sin embargo, su seguridad y efectividad en adolescentes y adultos jóvenes se probó recientemente.<sup>13</sup> Las formulaciones provenientes de *Erwinia chrysanthemi* o en su variedad pegilada son sustituciones adecuadas para los pacientes con hipersensibilidad o desarrollo de anticuerpos, o que requieren menor

frecuencia de administración y mayor tolerancia, respectivamente, aunque aún no están disponibles en México.<sup>13</sup> En contraste, los esquemas diseñados para adultos típicamente consistían en la administración de agentes mielosupresores, como antraciclinas, citarabina y ciclofosfamida, además del trasplante alogénico en primera remisión, evitando la L-asparaginasa.<sup>4</sup> Hace poco se publicaron diversas comparaciones retrospectivas y estudios prospectivos de grupos cooperativos en países industrializados en adolescentes y adultos jóvenes que reportan supervivencias mayores a las históricas utilizando esquemas pediátricos, que incluyen la L-asparaginasa, logrando supervivencia libre de evento y supervivencia global cercanas a 70%.<sup>14-16</sup> La comparación del régimen BFM contra hiper-CVAD, combinado con L-asparaginasa y rituximab en intensificaciones (a diferencia del protocolo original) mostró resultados similares en un centro de amplia experiencia, aunque con mayor mielotoxicidad y necesidad de hospitalización para su administración.<sup>6</sup> En nuestro centro, el esquema basado en el régimen BFM se utiliza hasta la edad de 40 años e incluye nueve dosis de L-asparaginasa en la inducción (de *Escherichia coli*, no pegilada), administrada de manera ambulatoria en primera línea. Por estas razones consideramos su administración una oportunidad para lograr la remisión en nuestra paciente, diseñando el esquema de quimioterapia alrededor de este fármaco, inicialmente de manera ambulatoria, y se evitó mielotoxicidad adicional.

Asimismo, el rituximab, anticuerpo dirigido contra el antígeno CD20 presente en alrededor de 30-50% de precursores de células B neoplásicas, ha demostrado ser un arma útil en leucemia linfoblástica aguda. En un estudio reciente de fase III se administró durante todas las fases del tratamiento (16-18 infusiones) en adultos con expresión de CD20 mayor a 20%, con lo que mejoraron los desenlaces en todos los subgrupos sin agregar toxicidad adicional y se observaron

menos reacciones alérgicas a L-asparaginasa.<sup>17</sup> Por esta razón, el anticuerpo debe prescribirse en la medida de lo posible para tratar a estos pacientes, en ocasiones de difícil alcance por su costo considerable en comparación con los fármacos "clásicos". Afortunadamente fue posible prescribir rituximab en esta paciente, quien recibió tres dosis desde su inducción, si bien no queda clara su verdadera importancia en este contexto, no se observó toxicidad adicional de acuerdo con lo previamente reportado.

A pesar de estos logros en el tratamiento, una proporción importante de pacientes tendrá una recaída; las tasas de RC2 alcanzadas en este grupo de edad con quimioterapia son cercanas a 40% con diversos esquemas de quimioterapia intensiva, incluyendo hiperCVAD y FLAG-IDA, entre otros, lo que disminuye notablemente con cada recaída posterior y es aún menor en los casos con remisiones menores a un año.<sup>18</sup> En nuestra opinión, es evidente que la quimiosensibilidad a agentes no prescritos previamente (L-asparaginasa y rituximab) fue clave para lograr una enfermedad mínima residual negativa en este escenario difícil, a pesar de prescribir un esquema no mielotóxico de baja intensidad. Esta oportunidad no es del todo frecuente y reconocemos que lograr esta respuesta profunda en pacientes con recaídas tempranas cuando reciben fármacos repetidos o con mecanismos de acción similares es poco probable. Esta baja tasa de respuesta a quimioterapia convencional ha estimulado la búsqueda de nuevas terapias dirigidas y probadas en estudios de fase 3 de manera exitosa, particularmente anticuerpos nuevos como blinatumomab y terapia celular (CART).<sup>19</sup> Desafortunadamente, debido a su alto costo, estas alternativas están fuera de la realidad para la mayoría de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en nuestro país.

Con quimioterapia intensiva, la probabilidad de supervivencia a largo plazo de este grupo de

pacientes es prácticamente nula si no se realiza un trasplante alogénico, a pesar de lograr RC2.<sup>7,8</sup> Este hecho se resaltó en un estudio retrospectivo del grupo GMALL efectuado en 547 adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda en recaída en el que ni un solo paciente sobrevivió más de un año sin trasplante, incluidos los respondedores a quimioterapia.<sup>9</sup> En contraste 56% de pacientes trasplantados en RC2 sobrevivió, seguidos de los pacientes en quienes se realizó el procedimiento en remisiones ulteriores (39%) y con enfermedad activa (20%). La supervivencia a largo plazo en esta cohorte fue de 28%, lo que demuestra que la leucemia linfoblástica aguda en recaída no es incurable.<sup>9</sup> En consecuencia, la supervivencia después de la recaída en nuestro contexto depende de la capacidad para alcanzar un trasplante alogénico, de ser posible en RC2 e idealmente con enfermedad mínima residual negativa, aunque no indispensable.<sup>10,20</sup> Desafortunadamente, la probabilidad de realizar un trasplante en este escenario no es la ideal –aun en países industrializados– donde se reportan números variables (17-75%) a pesar de una estrategia agresiva y acceso a donadores no emparentados.<sup>9,21</sup> Es esperable que en nuestro país esta cifra desconocida sea mucho menor. El uso de donadores relacionados haploidénticos con ciclofosfamida postrasplante representa una estrategia realista y alcanzable para mejorar el acceso a esta terapia en países en desarrollo, por lo menos con resultados similares a los obtenidos con un donador idéntico. Esta alternativa ofrece tasas aceptables de mortalidad y de enfermedad de injerto contra huésped, con supervivencias a largo plazo de 30% en RC2 y probablemente aún mayores para sujetos con enfermedad mínima residual negativa.<sup>22</sup> En la actualidad en nuestro centro consideramos que todos los adultos con hallazgos de riesgo alto sin donador idéntico son aptos para recibir trasplante haploidéntico aun en RC1. Naturalmente, en ausencia de otras opciones, el trasplante es nuestra meta terapéutica para pacientes después de cualquier recaída, aunque no siempre alcanzable.

Este caso es un buen ejemplo del optimismo y positividad que debe estar presente en la mente del hematólogo, la paciente no se consideró desahuciada al notar que el tratamiento recibido, por lo menos en nuestra opinión, no era el ideal. Se actuó con creatividad para prescribir medicamentos menos tóxicos pero efectivos y a nuestro alcance. Por último, contamos con perseverancia para superar complicaciones infecciosas y finalmente poder trasplantar a esta joven paciente, ofreciéndole una posibilidad de curación.

## CONCLUSIONES

La leucemia linfoblástica en adultos jóvenes debe tratarse con esquemas pediátricos; la L-asparaginasa es un fármaco esencial que está a nuestro alcance y debe prescribirse. El rituximab debe incorporarse en pacientes con positividad para el antígeno CD20 porque mejora los desenlaces sin agregar toxicidad. En la actualidad, el trasplante alogénico es la única estrategia con potencial curativo para pacientes en recaída, disponible en nuestro país. El trasplante haploidéntico es una alternativa realista para aumentar la accesibilidad al trasplante en nuestro contexto.

## REFERENCIAS

1. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS): Base de datos defunciones. Secretaría de Salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx/2012>
2. Gómez-Almaguer D, et al. Acute leukemia characteristics are different around the world: the Mexican perspective. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:46-51.
3. Hunger SP, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med* 2015;373:1541-52.
4. Curran E, Stock W. How I treat acute lymphoblastic leukemia in older adolescents and young adults. *Blood* 2015;125:3702-10.
5. Jaime-Pérez JC, et al. Age acts as an adverse independent variable for survival in acute lymphoblastic leukemia: data from a cohort in northeast Mexico. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:590-94.
6. Ryting ME, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Munster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute

- lymphoblastic leukemia (ALL). *Cancer* 2014;120:3660-3668.
- 7. Fielding AK, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-50.
  - 8. Oriol A, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. *Haematologica* 2010;95:589-96.
  - 9. Gökbüget N, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:2032-41.
  - 10. Tavernier E, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007;21:1907-14.
  - 11. Lobel JS, et al. Methotrexate and asparaginase combination chemotherapy in refractory acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1979;43:1089-94.
  - 12. Nandy P, et al. The synergy of 6-mercaptopurine plus cytosine arabinoside followed by PEG-asparaginase in human leukemia cell lines (CCRF/CEM/0 and CCR/CEM/ara-C/7A) is due to increased cellular apoptosis. *Anticancer Res* 1998;17:727-37.
  - 13. Boisel N, et al. Best practices in adolescent and young adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a focus on asparaginase. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015;4:118-28.
  - 14. Stock W, et al. Favorable outcomes for older adolescents and young adults (AYA) with acute lymphoblastic leukemia (ALL): early results of US Intergroup Trial C10403. *Blood* 2014;124. Abstract 796.
  - 15. Hough R, et al. Efficacy and toxicity of a paediatric protocol in teenagers and young adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia: results from UKALL 2003. *Br J Hematol* 2016;172:439-51.
  - 16. DeAngelo DJ, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29:526-34.
  - 17. Maury S, et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375:1044-53.
  - 18. Garcia-Manero G, Thomas DA. Salvage therapy for refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:163-205.
  - 19. Blum S, et al. Immunotherapy in adult acute leukemia. *Leuk Res* 2017;60:63-73.
  - 20. 20-Jabbour E, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2017;123:294-302.
  - 21. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood* 2013;121:1077-1082.
  - 22. Srour SA, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017;23:318-324.