

## **PUESTA AL DIA EN HEMATOLOGIA EN 48 HORAS**

### **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA**

Susana Vives Polo

Josep-Maria Ribera Santasusana

#### **Correspondencia**

Dra S Vives

Servicio de Hematología Clínica

ICO-Hospital Germans Trias i Pujol

Institut de Recerca Josep Carreras

Badalona

Universitat Autònoma de Barcelona

Correo electrónico: [svives@iconcologia.net](mailto:svives@iconcologia.net)

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es el cáncer más frecuente en los niños, su incidencia desciende progresivamente en la adolescencia y es una neoplasia relativamente rara en adultos. La respuesta al tratamiento varía notablemente en función de la edad. Así, se consigue curar a algo más de la mitad de los lactantes, al 90% de los niños y adolescentes jóvenes, al 60% de los adultos jóvenes, al 30%-40% de los adultos de más de 45 años y únicamente al 10%-15% de pacientes de más de 65 años.

Por tanto, en la LAL infantil falta poco para llegar a su curación total. Para que ello sea una realidad, cabe mejorar la respuesta al tratamiento en determinados subgrupos, como el de los pacientes con reordenamiento *MLL* (cuya supervivencia no supera el 60%), o con ciertos subgrupos moleculares (minoritarios en esta edad) como la LAL con fenotipo BCR-ABL *like* o con mutaciones de *TP53*, entre otros<sup>1-4</sup>. Por otra parte, es preciso rescatar de forma efectiva al 15% de pacientes que recaen, para los que la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales o con células T CAR ofrece resultados muy prometedores<sup>5</sup>. El éxito en el tratamiento de la mayoría de niños con LAL está planteando la posibilidad de reducir su intensidad para evitar secuelas a largo plazo, y se ha demostrado que es posible y seguro en ciertos subgrupos de muy buen pronóstico que presenten eliminación profunda y sostenida de la enfermedad residual (ER).

Por otra parte, aunque los resultados del tratamiento de los adolescentes han mejorado mucho, en este grupo de edad es importante el control de ciertas toxicidades (como la necrosis avascular, entre otras). También es más frecuente el síndrome metabólico, dislipidemia, elevación de colesterol LDL y pre-hipertensión o hipertensión, todo lo cual puede incidir en complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Asimismo, los adolescentes presentan necesidades psicosociales diferentes de los niños. Todo ello hace necesario implementar programas de cribado e intervenciones para mejorar el estilo de vida de esta población de pacientes y de hecho, en algunos países se han creado unidades específicas de tratamiento de adolescentes en las que se pretende cubrir todas estas necesidades específicas.

La gran asignatura pendiente se halla en la LAL de adulto. No es de extrañar, por tanto, que los avances que innegablemente se están produciendo en el tratamiento de la LAL se estén efectuando sobre todo en este grupo de edad, donde la necesidad de buscar nuevos tratamientos es mucho más acuciante. De una forma esquemática, los avances en el tratamiento de la LAL pueden resumirse en los siguientes aspectos: 1. Aplicación de protocolos pediátricos en adultos jóvenes. 2. Incorporación del estudio de la ER en la toma de decisiones terapéuticas. 3. Empleo de nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas en ciertos subtipos de LAL, y 4. Aplicación de la inmunoterapia en el tratamiento de la LAL.

### **Aplicación de protocolos pediátricos en adultos jóvenes**

Diversos estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado que la aplicación de protocolos pediátricos o de inspiración pediátrica a los adultos jóvenes ha deparado resultados prometedores, con probabilidades de supervivencia prolongada que se sitúan en el 60%-70%. De hecho, esta práctica se lleva a cabo en todos los grupos cooperativos. No está claro cuál es el límite superior de edad para la aplicación de estos protocolos, dado que son intensivos y comportan cierta mortalidad relacionada con el tratamiento (MRT). Por regla general, este límite se sitúa entre los 45 y 55 años, ya que a partir de esta edad la MRT es elevada<sup>6</sup>. Con todo, un estudio reciente del grupo PETHEMA ha demostrado que la supervivencia de los pacientes de edad comprendida entre los 55 y 65 años es más elevada cuando se aplica un protocolo intensivo, de inspiración pediátrica, que uno semi-intensivo, diseñado para pacientes de edad más avanzada<sup>7</sup>. Con todo, los resultados en esta franja de edad son francamente mejorables, incluso si se aplica un protocolo de inspiración pediátrica.

### **Incorporación del estudio de la enfermedad residual en la toma de decisiones terapéuticas**

Un avance de capital importancia ha sido su incorporación a los protocolos de tratamiento de la LAL tanto infantil como del adulto, ya que en ambos grupos de edad constituye el principal factor que determina el pronóstico. En los adultos la principal utilidad del estudio de la ER radica en la

selección de los pacientes en primera RC que deben consolidarse con un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (aloTPH). En efecto, actualmente se acepta que el aloTPH está indicado en los pacientes con mal aclaramiento de la ER, independientemente de los factores de riesgo en el momento del diagnóstico. Por el contrario, su utilidad en adultos con buen aclaramiento de ER durante las fases de inducción a la remisión y consolidación es controvertida y hay en marcha diversos protocolos prospectivos (uno de ellos aleatorizado) que evalúan la utilidad de no trasplantar a este subgrupo de enfermos.

La monitorización de la ER a lo largo del tratamiento ofrece la posibilidad de tratar de forma anticipada a pacientes con menor masa tumoral con modernos tratamientos, eficaces y poco tóxicos. En este sentido, se ha demostrado que los anticuerpos monoclonales como blinatumomab e inotuzumab, y las células T CAR son más eficaces en la fase de ER que cuando la recaída de la LAL es clínicamente evidente. En este sentido la actualización de los datos del ensayo clínico BLAST ha demostrado la persistencia a largo plazo de la respuesta con blinatumomab para pacientes con ER positiva.<sup>8</sup> Por su parte, en la LAL con cromosoma Filadelfia (LAL Ph+) es obligado el tratamiento con inhibidores de tirosinasa si persiste la ER tras el aloTPH<sup>9</sup>.

Por último, la progresiva incorporación de la *next generation sequencing* al estudio de la ER probablemente permitirá tener una información más precisa y clínicamente más útil que la derivada de las técnicas actuales de estudio (citofluorometría y PCR<sup>10</sup>).

### **Empleo de nuevos fármacos dirigidos a dianas terapéuticas en ciertos subtipos de LAL.**

En la LAL Ph+ la incorporación del ponatinib al tratamiento de primera línea ofrece resultados prometedores, tanto en adultos jóvenes como en pacientes de edad avanzada<sup>11</sup>. En efecto, la tasa de respuesta molecular es más elevada, lo que se ha traducido en una probabilidad de supervivencia superior a la observada en controles históricos con imatinib o dasatinib, incluso

sin necesidad de efectuar aloTPH en algunos casos. De confirmarse este hecho en otros estudios prospectivos en marcha (en España se dispone de un ensayo clínico en este sentido) se habrá dado otro paso adelante en el camino a la curación de este subtipo de LAL. En los pacientes de edad avanzada, también los inhibidores de tirosincinasa de segunda generación combinados con quimioterapia de baja intensidad están ofreciendo resultados prometedores en el seno de ensayos clínicos <sup>12</sup>. Por otra parte, hay ensayos clínicos en marcha que evalúan la combinación de inhibidores de tirosincinasa con inmunoterapia con anticuerpos monoclonales en pacientes con LAL Ph+ refractarios o en recaída, con resultados también prometedores, con el objetivo último de intentar la curación de la LAL Ph+ sin necesidad de quimioterapia<sup>13</sup>.

Las terapias dirigidas a dianas moleculares se están empezando a emplear en otros subtipos de LAL con lesiones moleculares específicas. Tal sería el caso de los ITK (como dasatinib) o los inhibidores de *JAK* (como ruxolitinib<sup>14</sup>) en la LAL *BCR-ABL-like*, cuya frecuencia es de alrededor del 20% de casos en adolescentes y adultos y su pronóstico es desfavorable con los tratamientos convencionales. Otros subtipos de LAL donde se están investigando nuevas terapias dirigidas a dianas moleculares son las LAL con reordenamientos de *CRLF2* (inhibidores de *JAK* o de *PI3K/mTOR*) o las LAL con reordenamientos de *MLL* (inhibidores de *DOT1L*). Asimismo, en un subtipo de LAL de precursores T muy inmaduros (LAL *early pre-T*) recientemente identificado se están ensayando inhibidores de *JAK*, agentes modificadores de la cromatina y también venetoclax, entre otros. En un estudio publicado recientemente se ha observado que el aloTPH efectuado de forma sistemática a todos los pacientes con LAL *early pre-T* en primera RC revierte su mal pronóstico<sup>15</sup>. En cambio, la nelarabina, administrada en primera línea, no parece comportar mejora en el pronóstico de estos pacientes<sup>16</sup>, aunque hay estudios aleatorizados en marcha que evalúan esta posibilidad.

### **Aplicación de la inmunoterapia en el tratamiento de la LAL**

Uno de los avances más espectaculares en el tratamiento de la LAL lo constituye la inmunoterapia. Hasta el momento esta nueva estrategia de tratamiento se ha empleado únicamente en la LAL de línea B. Existen dos

modalidades fundamentales de inmunoterapia: la basada en anticuerpos monoclonales (AcMo) y la que emplea los linfocitos T como agentes citolíticos.

Los AcMo empleados hasta el momento en el tratamiento de la LAL son de tres tipos: los no conjugados, los inmunoconjugados y los biespecíficos. Entre los primeros cabe citar el rituximab, ofatumomab, epratuzumab y alemtuzumab. El rituximab se incluye en todos los protocolos de quimioterapia específica para el tratamiento de la LAL B madura (Burkitt). También se ha demostrado una mejoría en la SLE en pacientes con LAL de precursores B que expresan CD20 en más del 20% de los linfoblastos al incorporar rituximab a la quimioterapia convencional. Se está investigando la asociación de ofatumumab con quimioterapia como tratamiento de primera línea en la LAL de precursores B.

Los AcMo inmunoconjugados están aportando resultados prometedores en el tratamiento de la LAL de precursores B. Entre ellos el inotuzumab ozogamicina (anti-CD22 conjugado con calicheamicina) ha demostrado mayor eficacia que la quimioterapia convencional de rescate en términos de RC y supervivencia global en pacientes con LAL refractaria o en recaída (R/R), lo que ha llevado a su aprobación para esta indicación. Estudios recientes han demostrado su eficacia y seguridad en combinación con quimioterapia atenuada en pacientes con LAL de edad avanzada, tanto en situación de R/R como en primera línea<sup>17-19</sup>.

Entre los AcMo biespecíficos el más avanzado en su desarrollo clínico es el blinatumomab<sup>20</sup>. Se ha demostrado la superior eficacia de este fármaco en la LAL de precursores B R/R en comparación con la quimioterapia de rescate, lo que ha llevado a su aprobación para esta indicación. Estudios fase II también han demostrado su eficacia en la LAL con ER positiva (negativización en el 80% de casos)<sup>8</sup> y en LAL Ph+ refractaria o en recaída (RC 30%-40%). En la actualidad se está investigando la eficacia de blinatumomab incorporado a la quimioterapia de primera línea en la LAL Ph-negativa<sup>21</sup>, y también en asociación con inhibidores de tirosinasa en la LAL Ph-positiva<sup>13</sup> y en pacientes de edad avanzada<sup>22</sup>.

Los linfocitos T quiméricos, genéticamente modificados para que expresen la parte de reconocimiento antigénico de anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos presentes en linfoblastos, como el CD19 (y más recientemente el CD22), conocidos como linfocitos T CAR o *CAR T cells*, han demostrado una gran eficacia en pacientes con LAL R/R, con elevadas tasas de RC tanto morfológica (80%) como molecular (70%-80%) en un breve periodo de tiempo (un mes aproximadamente). Asimismo, se ha demostrado su aplicabilidad en ensayos clínicos multicéntricos<sup>5</sup>. Ello ha llevado a la aprobación por parte de la FDA del Tisagenlecleucel (también conocido como Tisa-cel), un CART CD19 de segunda generación, con 41BB como molécula coestimuladora desarrollado en la Universidad de Pensilvania. Otros constructos de segunda generación, que emplean CD28 como molécula coestimuladora, también ofrecen resultados prometedores<sup>23</sup>. En la mayoría de ensayos clínicos las *CAR T-cells* se han empleado como tratamiento puente para el aloTPH, pero en algunos casos se han conseguido RC de larga duración sin necesidad de un ulterior TPH. Por desgracia, con el tiempo se están observando recaídas de la LAL, en algunas de las cuales los blastos no expresan el CD19. Para ello se han desarrollado CART dirigidos frente a CD22, que son eficaces, pero con los cuales también se están observando recaídas<sup>24</sup>. Se está intentando soslayar este hecho con el desarrollo de CART biespecíficos (anti CD19 y anti CD22), cuyos ensayos clínicos están en fase inicial. No cabe duda que esta nueva forma de inmunoterapia, que está en rápida evolución, está constituyendo una verdadera revolución terapéutica cuyo alcance final está todavía por determinar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Heatley SL, Sadras T, Kok CH, Nievergall E, Quek K, Dang P, et al. High prevalence of relapse in children with Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia despite risk-adapted treatment. *Haematologica*. 2017;102:e490-e493
2. Lilljebjörn H, Fioretos T. New oncogenic subtypes in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;130:1395-1401.
3. O'Connor D, Enshaei A, Bartram J, Hancock J, Harrison CJ, Hough R, et al. Genotype-Specific Minimal Residual Disease Interpretation Improves Stratification in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36:34-43.
4. Roberts KG. The biology of Philadelphia chromosome-like ALL. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2017; 30:212-221.
5. Grupp AS, Maude SL, Rives S, Baruchel A, Boyer MW, et al. Updated analysis of the efficacy and safety of Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with relapsed/refractory (r/r) acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018 132:895 (abstract).
6. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: Report of the randomized GRALL-2005 Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:2514-23.
7. Ribera JM, García O, Gil C, Mercadal S, García-Cadenas I, Montesinos P, et al. Comparison of intensive, pediatric-inspired therapy with non-intensive therapy in older adults aged 55-65 years with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2018 68:79-84.
8. Goekbuget N, Dombret H, Zugmaier G, Bonifacio M, Graux C et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL): median overall survival (OS) is not reached in complete MRD responders at median follow-up of 53.1 months. *Blood* 2018 132:554 (abstract).



9. Abou Dalle I, Jabbour E, Short NC, Ravandi F. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Treat options in Oncol* 2019 20:4.
10. Brüggemann M, Kotrova M. Minimal residual disease in adult ALL: technical aspects and implications for correct clinical interpretation. *Blood Adv.* 2017;1:2456-2466.
11. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol.* 2018;5:e618-e627.
12. Ottman OG, Pfeifer H, Cayueal JM, Spiekermann K, Jung W, et al. Nilotinib (Tasigna®) and low intensity chemotherapy for first-line treatment of elderly patients with BCR-ALB1-positive acute lymphoblastic leukemia: Finals results of a prospective multicenter trial (EWALL-PH02). *Blood* 2018 132:31 (abstract).
13. Assi R, Kantarjian H, Short NJ, Daver N, Takahashi K, Garcia-Manero G, et al. Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With a Tyrosine Kinase Inhibitor for the Treatment of Relapsed Philadelphia Chromosome-positive Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2017; 17:897-901.
14. Tasian SK, Assad A, Hunter DS, Du Y and Loh ML. A phase 2 Study of Ruxolitinib with chemotherapy in children with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia (INCB18424-269/AALL1521): Dose-finding results from the part 1 safety phase. *Blood* 2018 132:555 (abstract).
15. Bond J, Graux C, Lhermitte L, Lara D, Cluzeau T, Leguay T, et al. Early Response-Based Therapy Stratification Improves Survival in Adult Early Thymic Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Study. *J Clin Oncol.* 2017; 35:2683-2691.
16. Abaza Y, Kantarjian HM, Faderl S, Jabbour E, Jain N, Thomas D, et al. Hyper-CVAD plus nelarabine in newly diagnosed adult T-cell acute

- lymphoblastic leukemia and T-lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol.* 2018; 93:91-99.
17. Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, Huang X, Short NJ, Thomas D, et al. Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini-Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:230-234.
  18. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia: a single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19:240-248.
  19. Jabbou E, Sasaki K, Ravandi F, Huang X, Short NJ, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-HyperCVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage.. *Cancer.* 2018; 124:4044-55.
  20. Ribera JM. Efficacy and safety of bispecific T-cell engager blinatumomab and the potential to improve leukemia-free survival in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Hematol.* 2017; 10:1057-1067.
  21. Carpentier GR, Kantarjian HM, Short NJ, Ravandi F, Ferrajoli A, et al. A phase II Study of the Hyper-CVAD regimen in sequential combination with blinatumomab as frontline therapy for adults with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *Blood* 2018 132:32 (abstract).
  22. Advani AS, Moseley A, O'Dwyer KM, Wood B, et al. Results of SWOG 1318: A Phase 2 trial of blinatumomab followed by Pomp (prednisone, vincristine, methotrexate, 6-mercaptopurine) maintenance in elderly patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome negative B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018 132:33 (abstract).
  23. Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-Term Follow-up of CD19 CAR Therapy in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018; 378:449-459.
  24. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, Stetler-Stevenson M, Yuan CM, Ramakrishna S, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-

ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. Nat Med. 2018; 24:20-28.