

Rol del trasplante en pacientes con síndrome de Down portadores de una leucemia aguda

Acute Lymphoblastic Leukemia in pediatric patient with Down Syndrome. Role of stem cell transplantation

Makiya, Monica

Hospital Italiano de Buenos Aires

monica.makiya@hospitalitaliano.org.ar



**LEUCEMIA AGUDA
EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE DOWN**

HEMATOLOGÍA

Volumen 26 Numero Extraordinario
4tas Jornadas Latinoamericanas
de la SAH: 59-62
Noviembre 2022

Palabras claves: leucemia linfoblástica aguda, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, Síndrome de Down.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplant, Down syndrome.

Aunque se ha logrado un progreso significativo en el tratamiento de leucemias agudas en niños con síndrome de Down (SD), aun los resultados siguen siendo inferiores que en pacientes sin SD. Antes de la década de 1980, los niños con SD y leucemias mieloblásticas agudas (LMA) no recibían tratamiento suficiente, lo que provocaba una alta tasa de fracaso del tratamiento^[1]. Posteriormente, los pacientes con MLA -DS se registraron en los protocolos utilizados para la LMA sin DS. El aumento de la supervivencia fue evidente, con tasas más bajas de fracaso de la inducción y recaída; sin embargo, la mortalidad relacionada con el tratamiento fue más frecuente, lo que resultó en la adaptación del protocolo para reducir la dosis de quimioterapia o prolongar el intervalo entre los ciclos^[2]. La disminución de la intensidad de tratamiento resultó en una supervivencia libre de eventos significativamente menor^[3] con una mayor cantidad de leucemias recaídas. La experiencia en

leucemia linfoblástica aguda (LLA) fue similar. Los resultados de la leucemia recidivante/refractaria en niños con síndrome de Down son extremadamente malos^[4]. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) se ha asociado con altas tasas de recaída y mortalidad relacionada con el tratamiento en niños con síndrome de Down^[5, 6].

Trasplante de pacientes con SD portadores de una LMA

Los datos sobre los resultados del trasplante alogénico en niños con síndrome de Down y LMA son escasos y contradictorios. Los primeros informes enfatizan la mortalidad relacionada con el tratamiento como la principal barrera; una serie de casos reciente apunta a una recaída posterior al trasplante. El trasplante alogénico de células hematopoyéticas es una parte integral del tratamiento de la LMA de alto riesgo en niños y adolescentes. La SLE para la

LMA pediátrica después de un TCH oscila entre el 40 % y el 60 %, y varía según el donante y la fuente del injerto^[7]. Para los pacientes con SD el papel de TCPH sigue sin estar claro. La LMA en el SD se caracteriza por una edad temprana de inicio, mutaciones somáticas del factor de transcripción hematopoyético GATA1 y excelentes resultados con quimioterapia (SLE 80%) debido a la mayor sensibilidad a los fármacos de los blastos de SD-LMA. En consecuencia, el TCPH normalmente no se considera en la primera remisión.

Se realizó un primer análisis de pares emparejados 28 pacientes con DS-AML,^[5] 7 pacientes fueron excluidos del análisis emparejado. Veintiún casos se emparejaron con 80 controles de una población de 746 controles: 18 pares emparejados 1:4, 2 pares emparejados 1:3 y 1 par emparejado 1:2. Todos los pacientes incluidos en el análisis de pares emparejados recibieron un régimen de acondicionamiento de trasplante mieloablativo. La fuente fue el registro del Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) entre 2000 y 2009.

Estos datos sugieren que los pacientes LMA-SD tienen mayor MRT y mayor incidencia acumulada de recaídas (IAR). Si bien una reducción de la toxicidad es deseable, los datos destacan la importancia de la recurrencia de la leucemia como una de las principales causas del fracaso del tratamiento. Por lo tanto, la decisión de ofrecer un trasplante para estos pacientes debe considerar ese riesgo. Una estrategia para mejorar la supervivencia podría centrarse en seleccionar cuidadosamente a los candidatos a trasplante, como aquellos en remisión morfológica y MRD negativos.

El grupo japonés realizó un análisis retrospectivo del resultado del HSCT alogénico en 15 pacientes con LMA y SD.^[8] 10 pacientes recibieron tratamiento acondicionante mielosupresor (MAC): 7 basados en Busulfan y 3 en radioterapia corporal total y 5 régimen de intensidad reducida (RIC): fludarabine, melfalam. Los cinco pacientes trasplantados con acondicionamiento de intensidad reducida (4 en remisión completa (RC) y 1 en no RC) tuvieron una tasa de supervivencia significativamente mejor que los 10 pacientes trasplantados con acondicionamiento convencional (4 en RC y 6 en no RC) (SLE a 3 años (intervalo de confianza del 95 %): 80,0 % (20,4–96,9 %) frente a 10,0 % (0,6–35,8 %), $P = 0,039$). Este análisis mostró que el régimen RIC

tuvo un efecto positivo en la supervivencia en pacientes con SD-LMA. De los cinco pacientes que recibieron el régimen RIC, uno murió por falla del injerto asociado a una dosis de melfalan de 40 mg/m², el resto recibió 120-180 mg/m².

Trasplante de pacientes con SD portadores de una LLA

El TCPH en la LLA es mandatorio en las recaídas de alto riesgo y en algunos tipos de LLA de alto riesgo genético en 1° RC.

Sin embargo, el rol del TCPH en pacientes SD-LLA no está tan claro, ya que una elevada MRT se ha observado en esta población.

Entre 2000 y 2009, un total de 5.753 TCPH alogénicos fueron informados a CIBMTR, 27 pacientes eran portadores de SD-LLA (<1%)^[6].

Setenta y ocho por ciento de los receptores recibieron acondicionamiento mieloablativo que incluyó irradiación corporal total (TBI).

Todos los pacientes recibieron ciclosporina o tacrolimus como profilaxis de GVHD alrededor de un tercio recibieron metotrexato. El seguimiento medio fue de 3 años.

la incidencia acumulada de MRT fue del 22%: 3 pacientes fallecieron por infección, 1 por EICH, 1 por insuficiencia orgánica y el paciente restante de una neoplasia secundaria. La incidencia acumulada de recaída fue del 54% a los 3 años.

Solo 9 de 27 (33%) pacientes con SD-LLA permanecieron vivos y libres de enfermedad después del TCH.

Un gran análisis retrospectivo multinacional (n = 653) realizado por el consorcio de Ponte di Legno, encontró que más del 99% de la LLA en niños con SD tenían un fenotipo precursor B y que la probabilidad de supervivencia libre de eventos y global fue inferior a la de los niños sin SD.^[9]

Una mayor incidencia acumulada de recaída a los 8 años (26 % ± 2 % frente a 15 % ± 1 %, $p < 0,001$) y mortalidad relacionada con el tratamiento a los 2 años (7 % ± 1 % frente a 2,0 % ± <1 %, $P < 0,0001$). La SLE a 8 años es más baja en SD-LLA (64 % ± 2 % frente a 81 % ± 2 %, $P < 0,0001$) y supervivencia global (74 % ± 2 % frente a 89 % ± 1 %, $p < 0,0001$).

En total, 18 (2,8%) de los pacientes con SD-LLA recibieron un TCPH: 3 en 1°RC y 15 en CR2. De estos pacientes, 6 están vivos en RC continua y 12 pacientes fallecieron (1 enfermedad de injerto contra

huésped, 1 evento tóxico no infeccioso, 1 infección y 9 recaídas).

La causa principal del fracaso del tratamiento fue un aumento del riesgo de 3,5 a 10 veces de mortalidad relacionada con el tratamiento, principalmente debido a infecciones,^[10] mientras que los efectos tardíos del tratamiento no parecen ser más frecuentes^[11].

La mortalidad excesiva relacionada con el tratamiento de los niños con síndrome de Down sigue siendo un desafío incluso en los ensayos contemporáneos de LLA y se exagera enormemente cuando los niños con síndrome de Down son tratados con quimioterapia de rescate intensificada para la LLA recidivante.^[12] Además, la recaída es casi el doble de frecuente en niños con SD.

Los resultados del TCPH son insatisfactorios en niños con síndrome de Down: supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años 24%^[6] en gran parte debido a una alta frecuencia de recaída post-trasplante y mortalidad relacionada con infecciones (MRI). Acondicionamientos intensivos parecieran ser necesarios, pero no factibles para este grupo.

Por lo tanto, el uso de agentes dirigidos es particularmente convincente, para evitar el alto riesgo de MRI asociado con mielo supresores convencionales y quimioterapia inmunosupresora para la LLA.

Sin embargo, los niños con DS están excluidos de muchos estudios de agentes antileucémicos e inmunoterapias en investigación. Algunas excepciones existen, como la elegibilidad de los pacientes con síndrome de Down para un estudio de recaída de Blinatumomab realizado por el International BFM Study Group (NCT01802814), y para un estudio de fase 2 del COG de inotuzumab ozogamicin en pacientes con B-ALL recaída o refractaria (NCT02981628).

En la búsqueda de un tratamiento para la LLA más eficaz y menos tóxico para niños con síndrome de Down, las células CAR-T están emergiendo como una opción particularmente atractiva para los niños con SD.

El perfil de eventos adversos incluye el síndrome de liberación de citoquinas y la neurotoxicidad transitoria, pero evita la MRI alta asociada con la quimioterapia intensiva en niños con SD.

Cabe destacar que los primeros informes de los niños con SD elegibles para estudios de células CAR-T (NCT02435849), indican que ni la eficacia ni el perfil de toxicidad difieren de los niños sin SD.^[13]

Idealmente, construcciones específicas que permitan una larga persistencia de las células CAR-T podrían obviar la necesidad de un TCPH posterior. La cuestión de si la terapia CAR-T puede proporcionar una remisión sostenida y duradera, en lugar de servir como un puente para el trasplante, es importante para estudios futuros, especialmente en pacientes con SD debido al riesgo elevado de morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento en enfermedad recidivante.

Como se discutió anteriormente, los niños con síndrome de Down han sido excluidos de la elegibilidad para muchos estudios de fase I y II de agentes antileucémicos. Este enfoque se ha justificado por las preocupaciones de los investigadores y los patrocinadores de los estudios acerca de poner en peligro el desarrollo de fármacos debido a eventos adversos graves en un subgrupo de pacientes con un riesgo elevado de toxicidad. Como resultado, las familias y los profesionales a menudo enfrentan los desafíos de esperar el informe de los resultados en niños sin síndrome de Down, confiando en casos anecdóticos sobre el uso de un recurso en pacientes con SD fuera de un ensayo clínico.

Los participantes del Consorcio de Ponte di Legno, acordaron que se requería un nuevo pensamiento para abordar las preocupaciones válidas de los diseñadores de ensayos, los patrocinadores del estudio, las familias de los pacientes y sus médicos.

Aunque los participantes coincidieron en que existen claros beneficios de la inclusión de pacientes con SD en estudios fase I/II, también afirmaron la importancia de una evaluación juiciosa de

los perfiles de toxicidad de nuevos agentes para decidir sobre candidatos adecuados

en niños con SD. Específicamente, los agentes que agravarían

efectos adversos ya comunes y severos en niños con síndrome de Down tales como la mucositis

debe evitarse, mientras que las inmunoterapias que carecen de la

toxicidades infecciosas graves de la quimioterapia convencional deben ser

priorizadas. Cualquier paso hacia la inclusión de niños con SD en estudios fase I/II

requerirán discusión y acuerdo con los patrocinadores del estudio en

la industria farmacéutica, se requiere de una colaboración multinacional para desarrollar enfoques

innovadores con el fin de mejorar los deplorables resultados en recaídas de pacientes con DS.

Se evaluó la seguridad de Tisagenlecleucel en 16 pacientes con SD-LLA en dos ensayos de fase 2 (ELIANA [NCT02435849], ENSIGN [NCT02228096]) y un protocolo de acceso administrado de fase 3b (B2001X [NCT03123939]).^[13]

Los pacientes tenían entre 5 y 22 años, una mediana de dos líneas de terapia previas (rango, 1-4) y cuatro (25 %) tenían TCPH previos.

Catorce de 16 pacientes (88%) lograron una RC o RC con recuperación incompleta del hemograma (CRi); 12 de 14 (86 %) con CR/CRi fueron negativos para la enfermedad residual mínima.

Con una mediana de seguimiento de 13,2 meses

(rango, 0,5-49,3 meses), seis pacientes (43 %) recaerón entre 80 y 721 días después de la infusión.

Las remisiones en curso en nueve pacientes oscilaron entre 6 y 48 meses. El 44 % experimentó síndrome de liberación de citoquinas de grado 3/4 y el 13 % experimentó eventos neurológicos de grado 3/4. Se produjeron citopenias prolongadas de grado 3/4 en el 44 % de los pacientes. No se observaron infecciones de grado 3/4. La expansión de Tisagenlecleucel y la persistencia a largo plazo fueron consistentes con los informes anteriores. Comparable a los pacientes con LLA sin SD, Tisagenlecleucel produjo altas tasas de remisión, efectos secundarios manejables y resultados prometedores a largo plazo en pacientes pediátricos/adultos jóvenes con SD-LLA.

Conflictos de interés: La autora declara no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

- Shah, A., et al., Leukaemia survival trends in children with Down's syndrome in Great Britain, 1971-2000: a population-based study. *J Epidemiol Community Health*, 2010. 64(7): p. 604-9.
- Caldwell, J.T., Y. Ge, and J.W. Taub, Prognosis and management of acute myeloid leukemia in patients with Down syndrome. *Expert Rev Hematol*, 2014. 7(6): p. 831-40.
- Hitzler, J.K., et al., High-dose cytarabine is indispensable for the survival of children with myeloid leukemia of down syndrome despite negative minimal residual disease post-induction. *Blood*, 2019. 134: p. 118.
- Taub, J.W., et al., Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood*, 2017. 129(25): p. 3304-3313.
- Hitzler, J.K., et al., Outcome of transplantation for acute myelogenous leukemia in children with Down syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013. 19(6): p. 893-7.
- Hitzler, J.K., et al., Outcome of transplantation for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(6): p. 1126-8.
- Shaw, P.J., et al., Outcomes of pediatric bone marrow transplantation for leukemia and myelodysplasia using matched sibling, mismatched related, or matched unrelated donors. *Blood*, 2010. 116(19): p. 4007-15.
- Muramatsu, H., et al., Reduced intensity conditioning in allogeneic stem cell transplantation for AML with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(5): p. 925-7.
- Buitenkamp, T.D., et al., Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood*, 2014. 123(1): p. 70-7.
- O'Connor, D., et al., Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: an analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*, 2014. 124(7): p. 1056-61.
- Vonasek, J., et al., Late mortality and morbidity among long-term leukemia survivors with Down syndrome: A nationwide population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 2018. 65(9): p. e27249.
- Meyr, F., et al., Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. *Br J Haematol*, 2013. 162(1): p. 98-106.
- Laetsch, T.W., et al., Tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Down syndrome-associated relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 2022. 36(6): p. 1508-1515.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.