

## **Impacto de la enfermedad mínima residual tras el tratamiento de primera línea con rituximab en combinación con fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrone (R-FCM) en la duración de la respuesta en pacientes con leucemia linfática crónica en tratamiento de mantenimiento con rituximab**

Julia Montoro<sup>1</sup>, Pau Abrisqueta<sup>1</sup>, Neus Villamor<sup>2</sup>, María José Terol<sup>3</sup>, Eva González-Barca<sup>4</sup>, Marcos González<sup>5</sup>, Christelle Ferrà<sup>6</sup>, Eugenia Abella<sup>7</sup>, Julio Delgado<sup>8</sup>, Jose A Garcia-Marco<sup>9</sup>, Yolanda Gonzalez<sup>10</sup>, Felix Carbonell<sup>11</sup>, Secundino Ferrer<sup>12</sup>, Encarna Monzo<sup>13</sup>, Isidro Jarque<sup>14</sup>, Ana Muntanola<sup>15</sup>, Mireia Constants<sup>16</sup>, Lourdes Escoda<sup>17</sup>, Emili Montserrat<sup>2</sup> y Francesc Bosch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; <sup>2</sup>Hospital Clinic, Barcelona; <sup>3</sup>Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia; <sup>4</sup>Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca; <sup>6</sup>Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>7</sup>Hospital del Mar, Barcelona; <sup>8</sup>Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, Barcelona; <sup>9</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid; <sup>10</sup>Dr. Josep Trueta, Girona; <sup>11</sup>Hospital General Universitario, Valencia; <sup>12</sup>Hospital Universitario Dr Peset, Valencia; <sup>13</sup>Hospital Arnau de Vilanova, Valencia; <sup>14</sup>Hospital Universitario La Fe, Valencia; <sup>15</sup>Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa; <sup>16</sup>Althaia, Xarxa Assistencial de Manresa; <sup>17</sup>Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona; GRUPO ESPAÑOL DE LA LLC (GELLC)

**INTRODUCCIÓN:** La inmunoterapia en el tratamiento de la leucemia linfática crónica (LLC) consigue una alta tasa de respuestas con un alto porcentaje de enfermedad mínima residual (EMR) negativa. La presencia de EMR se correlaciona con una menor duración de la respuesta. En el presente estudio se analizó el impacto de la EMR tras el tratamiento con R-FCM en la duración de la respuesta en pacientes incluidos en el ensayo GELLC-1 que reciben tratamiento de mantenimiento con rituximab.

**MÉTODOS:** Los pacientes que alcanzaron al menos una RP tras 6 ciclos de R-FCM recibieron rituximab de mantenimiento (375 mg/m<sup>2</sup> cada 3 meses, 2 años). La evaluación de la respuesta realizada tres meses después del R-FCM incluyó el análisis de EMR por citometría de flujo de 4 colores tanto en sangre periférica (SP) como en médula ósea (MO).

**RESULTADOS:** Sesenta y cuatro pacientes (mediana de 60 años, 70% hombres) recibieron una mediana de 8 ciclos de rituximab (rango, 1 a 8) y el 76% completó el tratamiento planeado. Tras R-FCM la EMR fue negativa en el 76% y en el 55% de los pacientes en SP y MO, respectivamente. Doce pacientes (28%) presentaban una EMR(-) en SP con EMR(+) en MO. Por el contrario, ningún paciente con EMR(-) en MO resultó EMR(+) en SP. Los pacientes con EMR(-) en SP presentaron una SLP a los 3 años mayor que los pacientes con EMR(+) (91% vs 53%, respectivamente; p<0.01) (Figura 1). En MO, la negativización de la EMR se asoció a una mayor SLP aunque sin alcanzar significación estadística (p=0,056). Al categorizar los pacientes según los niveles de EMR en MO [negativo (<10<sup>-4</sup>) (n=35), intermedio (≥10<sup>-4</sup> a <10<sup>-2</sup>)

(n=20) y alto ( $\geq 10^{-2}$ ) (n=8)], la SLP fue similar entre los grupos con EMR negativa e intermedia, mientras que fue significativamente menor en los pacientes con EMR alta (a los 3 años 84%, 90% y 44% respectivamente,  $p < 0.01$ ) (Figura 2).

Al finalizar el mantenimiento el 41% de los enfermos se hallaba en RC EMR(-), el 40% en RC EMR(+), el 5% en RP, y un 14% se consideraron fracasos. La mediana de tiempo de conversión de la EMR(-) a EMR(+) fue de 45 meses, significativamente mayor a la observada en los pacientes con FCM (45 vs. 16 meses;  $p = 0.01$ ) (Bosch et al. Clin Can Res, 2008).

**CONCLUSIONES:** La EMR obtenida después del tratamiento con RFCM predice la duración de la respuesta en los pacientes tratados posteriormente con rituximab de mantenimiento. La sensibilidad en la detección de la EMR en estos pacientes es mayor en MO que en SP. Finalmente, el mantenimiento con rituximab parece alargar la SLP de los enfermos con EMR positiva, así como minimizar el impacto de la presencia de niveles bajos de EMR tras el tratamiento de inducción.

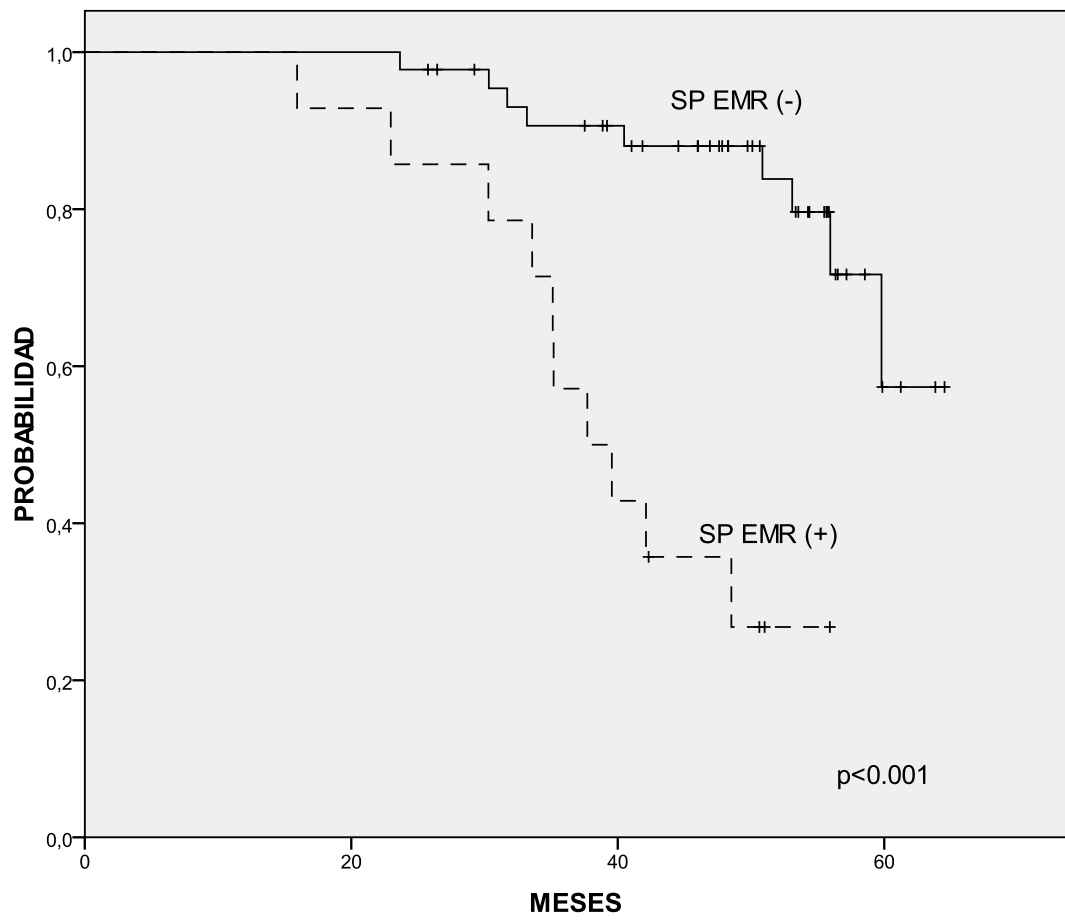


Figura 1. Supervivencia libre de progresión según la EMR en sangre periférica

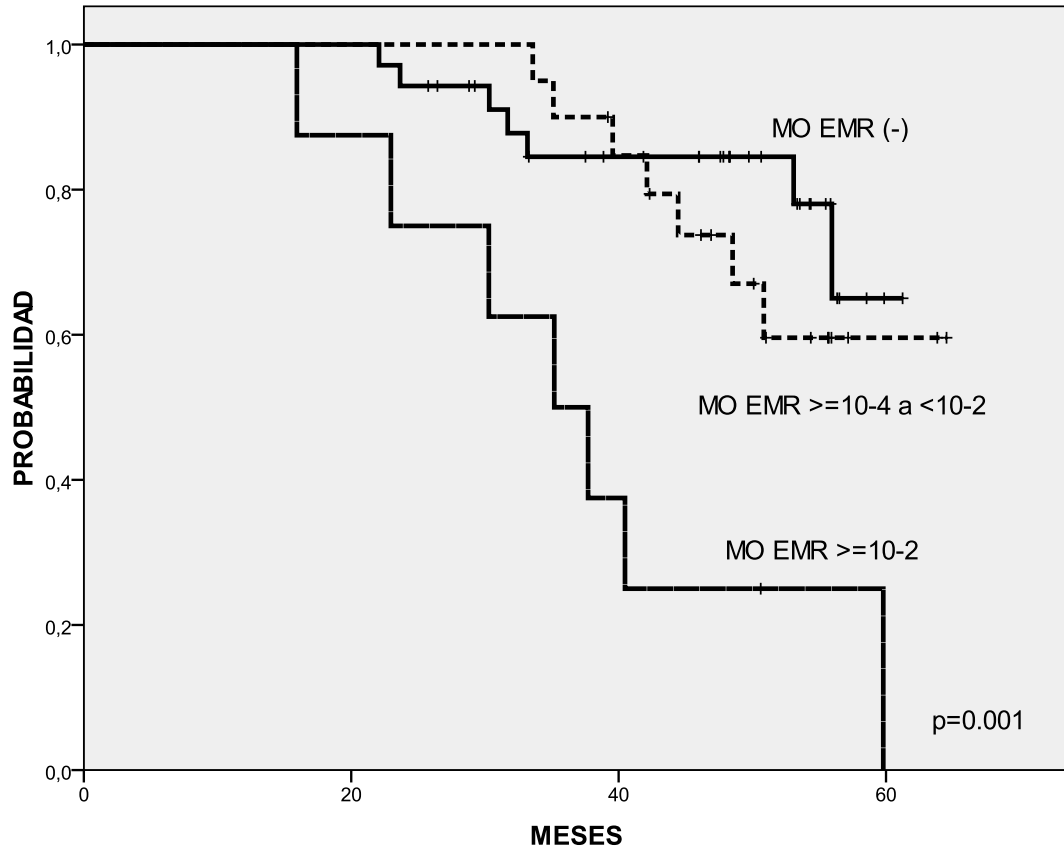


Figura 2. Supervivencia libre de progresión según los niveles de EMR en médula ósea