

Supervivencia en Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica Tratados en Base a Factores de Riesgo Inmunomoleculares.

Adrián Morales-Peralta*
Gilberto Covarrubias-Espinoza**
Homero Rendón-García*
Tania C. Larios-Farak*

RESUMEN

Introducción: En México el cáncer es la segunda causa de muerte en la población de 1 a 19 años. Se estima que anualmente se presentan 7000 casos nuevos de cáncer en menores de 20 años. Siendo las leucemias la enfermedad maligna más frecuente de la infancia (35%).

Objetivo General: Conocer la sobrevida de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) tratados según la estratificación por grupos de riesgo basados en factores pronósticos inmunomoleculares actuales, en el periodo comprendido entre 2008-2010.

Material y Métodos: El presente es un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron los expedientes clínico, de todos los niños con diagnóstico de LAL que ingresaron al servicio de oncología durante el periodo de 2008 al 2010 que cumplan los criterios de inclusión: estudios inmunomoleculares al diagnóstico (inmunofenotipo, cariotipo e índice de DNA, Enfermedad Mínima Residual a la semana 5), factores pronósticos clínicos, de laboratorio y de respuesta al tratamiento, con la finalidad de agruparlos por riesgo y ajustar el tratamiento.

Resultados: Ingresaron 54 pacientes con diagnóstico de LAL. Encontrando una mayor incidencia del sexo masculino 39 niños (72%), con una media 8.3 y desviación estándar 4.8.

De acuerdo a los criterios citomorfológicos el 62% correspondieron a L2. La masa mediastinal se encontró en 9 (16.7%) y la infiltración a SNC en 4 (7.5%).

Una buena respuesta a la prednisona en el día 7 se observó en 46 (85%). La Médula ósea (MO) día 14 en remisión completa en 20 (37%) y 46 (92%) en la semana cinco. El Inmunofenotipo más prevalente fue el de células B en 46 (85%) y solamente 5 (9%) de células T. Igualmente el 85% fueron CALLA positivo. El cariotipo sólo 3 (5.5%) se encontró cromosoma Ph positivo.

Se clasificaron de Riesgo Bajo 22 (40.79%), Riesgo Alto 32 (59.3%).

La supervivencia libre de evento global del grupo estudiado fue de 75% a 5 años y la supervivencia libre de evento por grupos de riesgo fue: para bajo riesgo 95%, y para Alto Riesgo 65% a 5 años.

Discusión: Los factores pronósticos analizados: Inmunofenotipo, cariotipo, índice DNA, CALLA y EMR permitieron realizar una adecuada estratificación del riesgo y ajustar la terapia para un tratamiento más óptimo. Así se intensificó la terapia en pacientes con traslocaciones de alto riesgo, con EMR (+) al final de la inducción, con hipodiploidia o con CALLA (-).

* Oncólogos Pediatras. Adscritos al Servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

** Oncólogo Pediatra. Jefe del Servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Profesor Titular de la Especialización de Oncología Pediátrica UNAM.

*** Oncólogo Pediatra. Profesor Adjunto al Curso de Especialización de Oncología Pediátrica UNAM.

Correspondencia: Dr. Adrián Morales Peralta. ronmperalta@hotmail.com. Servicio de Oncología. Hospital Infantil del Estado de Sonora. Reforma 355 Norte, Colonia Ley 57, CP 85100, Hermosillo Son.

Conclusiones: La terapia administrada en este estudio se considera efectiva, especialmente para los pacientes con índice DNA >1.16, células B, donde se obtuvo el 95% de SLE para el grupo de bajo riesgo, y 65% el grupo de alto riesgo. Cifras superiores a las previamente reportadas.

Palabras Clave: Leucemia Aguda Linfoblástica, Supervivencia y Tratamiento según factores inmunomoleculares.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the second leading cause of death in the population 1-19 years in Mexico. It is estimated that annually 7000 new cancer cases occur in children under 20 years. Leukemia being the most frequent malignant disease of childhood (35%).

Objectives: To know the survival of patients with LAL treated according to the stratification by risk groups based on prognostic factors current immunologic marker, in the period from 2008-2010.

Patients and Methods: This is a retrospective cohort study. Records were reviewed clinically, of all children with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia were admitted in Oncology service during the period of 2008 to 2010 which meet the criteria for inclusion: studies immunologic diagnostics (immune, cytogenetic and DNA index, minimal Residual disease a week 5) characteristics, clinical and laboratory in order to group them according to risk factors.

Results: 54 patients admitted with diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. Finding a higher incidence of male 39 children (72%), with a 8.3 average and deviation standard 4.8. Cytologic morphologic features 62% corresponded to L2.

The mediastinal lymphadenopathy was found in 9 (16.7%) and infiltration to CNS in 4 (7.5%).

The good response to prednisone at day 7 was observed in 46 (85%). The bone marrow (BM) 14 days and week 5 found in complete remission in 20 (37%) and 46 (92%) respectively. The immunophenotype most prevalent was that of B cells in 46 (85%) and only 5 (9%) of T-cells also 85 were positive CALLA. Only 3 karyotype chromosome positive Ph (5.5%) was found were they classified risk low 22 (40.79%), 32 high risk (59.3%).

The group studied global event-free survival was 75% to 5 years and groups according to prognostic factors event-free survival were 95% low-risk and high-risk 65% to 5 years.

Discussion: Analyzed prognostic factors: immune, karyotype, index DNA, CALLA and EMR allowed carrying out adequate risk stratification and adjusting therapy for treatment more optimal. So will intensify therapy in patients with high risk, with translocations unfavorable, EMR(+) at the end of the induction, with hypodiploidy or CALLA (-).

Conclusions: Therapy administered in our study we consider effective, especially for patients with 1.16 DNA index, B-cell, where was the 95 % SLE for the low-risk group, and 65 % the high-risk group.

Key Words: leukemia acute lymphoblastic, survival, and treatment according to factors immunologic

INTRODUCCIÓN

En México el cáncer infantil ocupa la segunda causa de muerte en la población de 1 a 9 años¹.

La leucemia es la enfermedad hematológica maligna más frecuente en niños y constituye una tercera parte de todos los casos de cáncer infantil^{2,3}.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) la prevalencia de leucemias es de 40%, igual a lo reportado en la literatura, siendo la principal causa de cáncer infantil. En el HIES los pacientes que con mayor frecuencia se diagnostican son los de alto riesgo (54%), cuya sobrevida global es de 55%, y 78% para los pacientes de bajo riesgo⁴.

Los progresos obtenidos en el tratamiento de la

Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) en la infancia y la adolescencia, en los últimos sesenta años, son destacados como un área de gran éxito en el contexto de la medicina moderna. De hecho, el aumento en la tasa de supervivencia en niños menores de 15 años de edad ha sido impresionante, pasando de menos del 10% al principio de los años 60 a un 80% a finales de los 90. Este progreso terapéutico es el resultado de avances en diversos aspectos de la oncología: nuevos esquemas de quimioterapia, mejoría en las medidas de sostén y terapia intensiva, desarrollo de factor estimulante de granulocitos y sobre todo al mejor entendimiento de los factores pronósticos que permiten intensificar el tratamiento, según el criterio de alto y bajo riesgo inmunomolecular^{5,6}.

Las características clínicas pronósticas actuales

de la LAL incluyen edad, recuento de leucocitos en el diagnóstico, carga leucémica, enfermedad del SNC y respuesta temprana al tratamiento, mientras que las moleculares son inmunofenotipo, ploidia, alteraciones cromosómicas y genética molecular, índice de DNAY enfermedad mínima residual^{6, 7, 8}.

El presente trabajo estudia la supervivencia de los pacientes por grupos de riesgo basado en las características moleculares al momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente es un estudio de cohorte retrospectivo, donde se incluyeron todos los pacientes tratados con LAL en el periodo de enero 2008 a mayo de 2010, que ingresaron al servicio de Oncología del HIES. Los criterios diagnósticos clínicos fueron: edad, cuenta de leucocitos, masa mediastinal, visceromegalias masivas e infiltración a SNC, y de laboratorio: aspirado de médula ósea con mas 25% linfoblastos, se analizó por citometría de flujo el inmunofenotipo, índice de DNA, cariotipo y, Enfermedad Mínima Residual en médula ósea en la semana 5 de tratamiento. Los pacientes que ingresaron al estudio fueron clasificados en cuatro Grupos de Riesgo de acuerdo a los factores pronósticos clínicos y de laboratorio incluyendo estudios inmuno-moleculares (Cuadro 1)

Cuadro 1.- Factores de Riesgo.

Bajo Riesgo	2 y 6 a Leucocitos <25 000 Inmuno pre B (CALLA +) Índice DNA > 1.16 (Hiperdiploidia)/t(12;21) Ausencia de infiltración extramedular Blastos en MO < 5 % día 14
Riesgo Intermedio	>1 a y <2 a; y >6 a y <9 a leucocitos al dx ≥25 000 Índice DNA <= 1.16 (diploide) s/compromiso SNC Blastos en MO < 5 % día 14
Riesgo Alto	<1 ó >10 a Leucocitos >50 000/ Inmunofenotipo T Hipodiploidia (<1.16)/Cerca de la haploidia Infiltración SNC /Blastos >5% al día 14 en MO
Muy Alto Riesgo	Leucocitos >100 000 t(9;22), t(4;11) EMR (+) día 33

TRATAMIENTO

Todos los pacientes recibieron tratamiento que consistió en 4 fases, igual que en los protocolos

internacionales: inducción a la remisión, profilaxis al SNC, consolidación, reinducción temprana y mantenimiento. Los criterios de riesgo clínicos fueron complementados por estudios moleculares que permitieron intensificar tratamiento en aquellos pacientes con leucemia de células T, alteraciones cromosómicas t(9;22), t(4;11), hipodiploidia, Enfermedad Mínima residual (EMR) positiva. Se suspendió tratamiento al completar 30 meses en remisión completa.

Todos los pacientes fueron tratados con 7 días de monoterapia con esteroide y la aplicación de una quimioterapia triple intratecal (QIT). La fase de inducción para los pacientes de bajo riesgo fue con 3 drogas, mientras que los pacientes de muy alto riesgo recibieron 4 drogas.

La profilaxis al SNC fue con cinco QIT a dosis estándar para la edad con tres drogas, metotrexate, citarabina e hidrocortisona. La fase de consolidación se intensificó en los pacientes con alteraciones cromosómicas de mal pronóstico, EMR positiva o leucemia de células T, con altas dosis de citarabina y metotrexate. La reinducción inducción también se intensificó en los pacientes de alto y muy alto riesgo con 4 drogas.

La terapia de mantenimiento se inició 4 semanas después de la reinducción. El esquema de tratamiento fue con mercaptopurina a 75 mg.m²sc diario y metotrexate a 20 mg.m² semanal, ajustando la dosis de acuerdo al conteo de leucocitos en sangre periférica. Todos los pacientes recibieron QIT cada 12 semanas, quimioterapia sistémica y pulsos de esteroide cada 6 semanas, 5 días de prednisona para los pacientes de BR y RI y 7 días para los de AR y MAR. La quimioterapia sistémica para los de BR fue con vincristina y asparaginasa; el RI alternó vincristina/asparaginasa y vincristina/doxorubicina y para los pacientes de alto y muy alto riesgo se alternó vincristina/doxorubicina con citarabina/etoposido.

CRITERIOS DE RESPUESTA

La presencia de más de 1000/ul blastos en sangre periférica después de la ventana de esteroide se definió como pobre respuesta a la prednisona. La médula ósea al día 14 y día 35 se definió como M1 si presentaba menos 5% blastos, M2 con >5 y <25% de blastos y en M3 con >25% de blastos.

En la semana 5, al final de la inducción a la remisión, se valoró la remisión completa, que incluyó evaluación clínica, hematológica, medular y molecular. Se definió remisión clínica a la desaparición de los datos de infiltración extramedular, LCR sin blastos; remisión hematológica a la recuperación de la biometría hemática; medular al aspirado de médula ósea con <5% de blastos; y a nivel molecular una EMR con <0.01% de células blasticas.

RESULTADOS

Se ingresaron al servicio de oncología 54 pacientes con diagnóstico de LAL, en el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2010.

En relación al sexo fueron 39 masculinos 72% y 15 femeninos, con una relación hombre: mujer 2.6:1. El mayor número de pacientes se ubicó entre 1 y 10 años, 30 casos 55.5% >10 años 23 pacientes 42.5% y un paciente menor de 1 año. La media de la edad fue de 8.3 años, con un rango de 1 a 17 años, una mediana de 8 años, desviación estándar [SD] 4.3 y error estándar [ES] 0.59.

La clasificación morfológica de la FAB ubicó 33 pacientes 62% en L2, 21 pacientes 38% en L1, sin presencia de L3. La manifestación de enfermedad extramedular fue la masa mediastinal en 9 casos 16.7%, viceromegalias masivas 5 pacientes e Infiltración al SNC en 4 pacientes 7.5%.

En cuanto a los parámetros de laboratorio se observó leucocitos >50,000 en 16 pacientes 29.6% presentando en estos casos, hiperleucocitosis 14 pacientes 25.9%. La leucocitosis fue de 25,000-50,000 en 3 pacientes 5.5% y menor a 25,000 en 34 pacientes 64.8%. El conteo de plaquetas fue <de 20,000 en 12 pacientes 22%.

El inmunofenotipo más prevalente fue de cel. B con 46 pacientes 85% y 5 pacientes 9% con inmunofenotipo de Cel T, en 3 casos no se realizó. Cinco pacientes 9% tuvieron CALLA (-), 46 casos 85% fueron CALLA (+). El índice de DNA >1.16 se encontró en 12 pacientes 22.3%, <1.16 en 15 casos 27.7%. El resto no se realizó.

De las translocaciones de mal pronóstico, se encontraron en 3 pacientes 5.6%, con cromosoma Filadelfia. Los 34 cariotipos estudiados fueron normales 64% y no se realizó en 16 pacientes. La EMR a la semana 5 fue positiva en 3 pacientes 5.6%, negativa en 21 casos 39.6%, no se realizó en 29 pacientes 54.4%.

Con los criterios moleculares se cambiaron de riesgo 6 pacientes 11.1% de bajo riesgo a riesgo intermedio; de alto a muy alto riesgo 6 casos 11.1% y de bajo riesgo a muy alto riesgo un caso 1.85%. Reclasificando el riesgo fueron: Bajo riesgo 15, Riesgo Intermedio 6, Alto riesgo 25, Muy alto riesgo 7.

De los 54 pacientes que ingresaron al estudio, en la primer semana dos abandonaron el tratamiento, y dos fallecieron por choque séptico. De los 50 restantes, 46 pacientes 92% entraron en remisión completa, y 4 casos 8% fallecieron por cuadros sépticos.

De los 15 pacientes de bajo riesgo, 14 casos 93.3% continúan en remisión completa, con 36 meses de vigilancia en promedio. De los 25 pacientes de AR, dos de ellos fallecieron por cuadro séptico en la fase de inducción a la

remisión, y 15 pacientes 63% se encuentran en remisión completa continua con un promedio de 36 meses de vigilancia.

Los de riesgos intermedios y muy alto riesgo no fueron analizados ya que corresponden a un grupo muy pequeño.

Se presentó recaída en 9 pacientes 16.9%. La mayoría fue en el grupo de AR, con 8 pacientes y uno en el grupo de BR. Un paciente de bajo riesgo y 8 de alto riesgo. Los sitios de recaída, fueron en médula ósea en 4 casos 7.4%, SNC 6 casos 11.3%, 2 a testículo 3.7%. Tres de ellos con recaídas mixtas.

La supervivencia libre de enfermedad en 54 pacientes fue de 75 % a 5 años. Y la supervivencia libre de evento por grupo de riesgo fue: 95% para el de Bajo Riesgo, y 65% para el grupo de alto riesgo a 5 años, Figuras 1 y 2.

Figura 1.- Supervivencia Global.

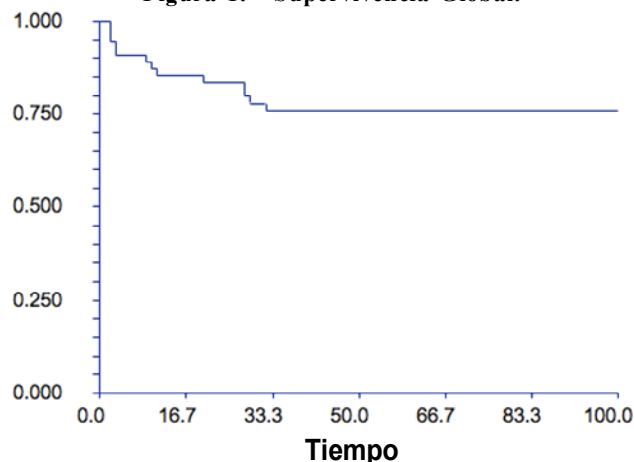
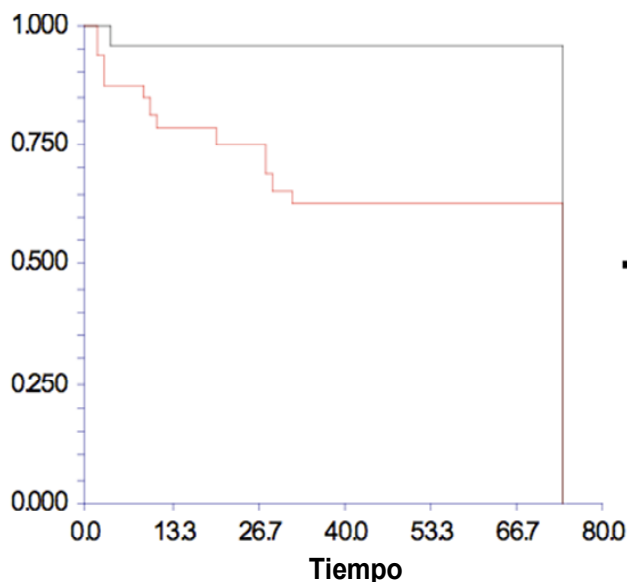


Figura 2. Supervivencia por Grupo de Riesgo



DISCUSIÓN

La supervivencia de pacientes con LAL ha mejorado en los últimos años gracias a la aplicación de regímenes intensivos de quimioterapia, alcanzando porcentajes de supervivencia entre 65 y 86%. Esta supervivencia depende de diferentes factores, clínicos y de laboratorio, y en los últimos años se presta especial interés en factores inmunomoleculares para estratificar el riesgo^{9, 10, 11, 12, 13, 14}.

Mediante el análisis de la EMR en el día 35 de inducción a la remisión ha permitido identificar pacientes que responden rápidamente a la quimioterapia y que tienen excelente pronóstico. Estas predicciones de buen pronóstico fueron confirmadas posteriormente por otras mediciones de EMR en el transcurso del tratamiento, agrupando a estos pacientes en bajo riesgo.

Es evidente la mejora en la supervivencia cuando se compara con los resultados obtenidos antes del 2008,

debido a una mejor estadificación del riesgo al incluir la caracterización molecular del blasto (inmunofenotipo y EMR). Otros factores también importantes son la determinación del Índice DNA, el cariotipo y el CALLA. Cuando se analizan estos factores se observa que el riesgo de mortalidad 2.15 veces mayor con índice DNA <1.16 y 1.91 veces más con Cr Ph (+) lo que obliga a intensificación de la quimioterapia.

Finalmente es importante mencionar que los factores pronósticos analizados (inmunofenotipo, índice DNA, cariotipo, EMR, CALLA) permitieron intensificar el tratamiento en 6 pacientes. La identificación de estos factores consideramos ha contribuido a dar un tratamiento ajustado al riesgo, logrando así una mejor supervivencia^{5, 16, 17, 18, 19, 20, 21}.

Los estudios moleculares se empezaron a realizar en 2005, al inicio existía algunos problemas para el envío y fue en 2008 cuando se facilitó el envío de los estudios completos.

REFERENCIAS

- 1.- Rivera-Luna, R. Los problemas de la hematología pediátrica de México. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2002; pp 125-131.
- 2.-Gurney J. Severson RK, Davis S, Robison L. Incidence of cancer in children in the United State: sex, race and 1 year age specific rate by histologic type. Cancer, 1995; 75: 2186-95.
- 3.- Greenlee R, Murray T, Bolden S, Wingo PA, Simpson J. Cancer statistics, 2000. CA Cancer. J. Clin, 2000; 50: 7-34.
- 4.- Rendón H, Covarrubias G. Leucemia Linfoblástica Aguda. Resultado de tratamiento. Protocolo HIES 06. Bol. Clin.Hosp.Inf.EDO Son. 2003; 20: 24-9.
- 5.- Rivera Luna, R. La importancia de los factores pronósticos en la Leucemia aguda linfoblástica de la población pediátrica en países en vías de desarrollo. Revista del Instituto Nacional de cancerología. 2000; 46 (4): 260-6.
- 6.-Pui CH, William L. Carroll, Soheil Meshinchi, and Robert J. Arceci. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. J ClinOncol, 2011; 259: 551-65.
- 7.- Konior, GS, Leventhal BG. Immunocompetence and prognosis in acute leukemia. Semen Oncog, 1976; 3: 283-8.
- 8.- Faith M. Uckun, Harland Sather, Paul Gaynon, Diane Arthur, James Nachman, Peter Steinherz, et al. Prognostic significance of the CD 10+, CD19+, CD 34+ B progenitor immunophenotype in children with acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. Leuklymphoma. 1997; 27: 445-57.
- 9.- Truworth R, Shuster, T. Look, W. Crist, M. Borowitz, A. Carroll, L. Frankel, M. Harris, H. Wagner, et al. Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: a Pediatric Oncology Group Study. J. Clin. Oncol. 1992; 10: 606-13.
- 10.- Ludwig WD, Seibt-Jung H, B. Komischke, E. OdenwaldA. Gatzke, G. Gassner, et al. Clinicopathological Features and Prognostic Implications of Immunophenotypic Subgroups in Childhood ALL: Experience of the BFM-ALL Study 83. Springer-Verlag, 1989; 51-7.
- 11.- Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Michael DI, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. Blood, 2008 (11); 9: pp 4477-89.
- 12.- Conter V, Bartram C, Valsecchi M, Schrauder A, Renate P. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. Blood. 2010; (22) 115: pp 3206-14.
- 13.- Paulsson K, Panagopoulos I, Knuutila S, Kowan J, Garwicz S. Formation of trisomies and their parental origin in hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 2003; 102: 3010-15.

- 14.- Gajjar A, Ribeiro R, Michael L, Hancock, Rivera G, Pui CH, et al. Persistence of Circulating Blasts After 1 Week of Multiagent Chemotherapy Confers a Poor Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol. Blood*, Vol 86, No 4. 1995: pp 1292-5.
- 15.- Oudot C, Marie-Franc, Auclerc O, Levy V, Raphae I, Porcher L, et al. Prognostic Factors for Leukemic Induction Failure in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Outcome After Salvage Therapy: The FRALLE 93 Study. *J ClinOncog*, 2008; 26: 1496-503.
- 16.- Bayley S. *Paediatric haematology and oncology*. Oxford University Press. 2010, pp 395-404.
- 17.- Lanskowski P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4^a ed. Elsevier academic. 2005, pp 415-52.
- 18.- Pizzo AP, Poplack DG. *Principles and practice of Pediatric Oncology, Leukemia Lymphoblastic Acute*. 4th. Ed. 2006. Lippincott- Raven. USA. pp 538-90.
- 19.- SIOP. *Educational Book*. 2010. pp 151-63.
- 20.- Pui, CH. *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Human press. 2010.
- 21.- Sierrasesumaga, L. *Tratado de oncología pediátrica*. Pearson. 2006. pp: 251-78.