

Supervivencia de Niños con Leucemia Linfoblástica Aguda de Riesgo Intermedio.

Tania Clarisa Larios-Farak*
Homero Rendón-García**
Jesús Rubén Ornelas-Ceballos***
Gilberto Covarrubias-Espinoza****
Candy Guadalupe Ríos-García*
Adrián Morales-Peralta*

RESUMEN

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en pediatría, 40% de toda la patología oncológica. La supervivencia se ha incrementado se estima que alrededor del 80-85% logran una curación. Los factores pronósticos permiten orientar el protocolo de tratamiento adaptado al riesgo de cada individuo. El riesgo intermedio, suele ser difícil de clasificar. Se pretende aumentar la sobrevida intensificando el tratamiento y disminuyendo efectos tóxicos. El objetivo es evaluar la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con protocolo de riesgo intermedio, se estima una supervivencia alrededor de 70%.

Material y Métodos: es un estudio transversal con datos obtenidos del expediente clínico de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, registros clínicos de 4 años de seguimiento con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio con tratamiento de 30 meses de remisión completa continua. El análisis estadístico se realizó con medidas descriptivas, χ^2 , y curvas de sobrevida de Kaplan Meier.

Resultados : La supervivencia libre de enfermedad medida por Kaplan Meier a 3.5 años es de 50%. 10 presentaron recaída 50% de estos 35% tempranas y 15% tardía. los pacientes sin recaída 70% tiene en la actualidad más de 24 meses en vigilancia. El sitio de recaída más frecuente es a médula ósea 30%.

Discusión: La supervivencia está por debajo de lo reportado de la literatura internacional. Un factor es la dificultad para clasificar el riesgo intermedio de acuerdo a criterios clínicos no bien estandarizados. El porcentaje de recaída a médula ósea alerta a una falla en el control sistémico de la enfermedad. Está bien establecido que los niveles de Enfermedad mínima residual durante la inducción es un factor pronóstico importante.

Conclusión: es necesario ampliar el gabinete de estudios con el que contamos en nuestro hospital para definir los criterios de riesgo intermedio y así tener un impacto en la sobrevida. Se requiere intensificar definitivamente el tratamiento de este grupo de pacientes.

Palabras Clave: Leucemia linfoblástica aguda, riesgo intermedio, supervivencia libre de enfermedad.

* Médico Adscrito al Servicio de Oncología, HIES.

** Pediatra Oncólogo.

*** Jefe del Servicio de Oncología, HIES, Profesor Titular de Oncología Pediátrica UNAM.

**** Oncólogo Pediatra, Jefe de Enseñanza, Investigación y Calidad HIES, Profesor Adjunto de Oncología Pediátrica UNAM.

Correspondencia: Dra. Tania Clarisa Larios Farak, tlariosf@hotmail.com. Servicio de Oncología, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Reforma 355 Norte. Colonia Ley 57, CP 83100, Hermosillo, Sonora, México.

OUTCOME

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia is the most common pediatric cancer. (40%) of all cancer pathology. Survival has increased is estimated that about 80-85% achieve a cure. Prognostic factors orient the treatment protocol adapted to the risk of each individual. The intermediate risk, it is often difficult to classify. It aims to increase survival intensifying treatment and reducing toxic effects. The objective is to evaluate the survival of patients with acute lymphoblastic leukemia who were treated with intermediate-risk protocol, survival around 70% is estimated.

Material and Methods: a cross-sectional study with data obtained from clinical records of oncology at Children's Hospital of the State of Sonora, clinical records 4 years of follow up with a diagnosis of acute lymphoblastic leukemia intermediate risk with treatment of 30 months of continuous complete remission. Statistical analysis was performed with descriptive measurements, chi2 and survival curves Kaplan Meier.

Results: Free survival by Kaplan Meier mediated disease 3.5 years is 50%. 10 relapsed (50%) of these 35% were early and 15% late. Patients without relapse 70% currently has more than 24 months in surveillance. The most common site of relapse is bone marrow 30%

Discussion: Survival is below that reported in the international literature. One factor is the difficulty in classifying the intermediate risk according to not well standardized clinical criteria. The percentage of relapse to bone marrow failure alert to systemic disease control. It is well established that the levels of minimal residual disease during induction is an important prognostic factors.

Conclusion: It is necessary to expand the cabinet studies with which we in our hospital to define intermediate risk criteria and thus have an impact on survival. It requires definitely intensify the treatment of this patient group.

Key Words: Acute lymphoblastic leukemia, intermediate risk, disease-free survival.

Introducción

La leucemia aguda es el cáncer infantil más frecuente su prevalencia es de un 40% del total de las patologías oncológicas y de estas aproximadamente 72% corresponde a las leucemias agudas linfoblásticas¹.

Hoy en día la supervivencia de remisión de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se ha incrementado y se estima que alrededor del 80-85% de los pacientes con esta enfermedad logran una curación. Esto se debe a los avances en los factores pronósticos que permiten orientarnos a los protocolos de tratamiento adaptados al riesgo de cada individuo².

Los criterios pronósticos son la base para iniciar tratamiento oncológico y subclasifican en bajo/estándar, alto o muy alto riesgo de acuerdo a características clínicas, inmunológicas, citogenéticas y de respuesta al tratamiento⁴. El grupo de riesgo intermedio, suele ser difícil de clasificar, algunos grupos de colaboradores incluyen las siguientes características linaje de inmunofenotipos B o T, enfermedad extramedular negativa, edad entre 1 y 2 años, no mayor de 6 años, leucocitos > 25.000 leucocitos en la cuenta inicial, buena respuesta a la prednisona el día 8 en frotis de sangre periférica, cariotipo normal diploide e índice de DNA de 1.0⁵. La enfermedad mínima residual < 1% (EMR) como un factor de riesgo relevante para la clasificación de riesgo. Como se ha referido por el grupo alemán Berlín-Frankfurt-München (BFM) y grupo

Protocolo para el estudio y el tratamiento de las hemopatías malignas (PETHEMA) así como en Latinoamérica la sociedad argentina de hematología (SAH)^{5,6}.

La idea con este grupo de pacientes es aumentar la sobrevida intensificando el tratamiento sin tener tantos efectos tóxicos. Se sabe que el número de estos pacientes se estima 66% del total de los niños con LLA, con un 22% de recaída y una sobrevida libre de evento de 79% para este grupo de pacientes⁷.

Por lo tanto el presente trabajo tiene por objetivo evaluar la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con protocolo de riesgo intermedio, se estima una supervivencia deberá estar alrededor de 70%.

Material y Métodos

Se evaluó en un estudio transversal los datos de los pacientes obtenidos del expediente clínico de casos de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, registros clínicos de 4 años de seguimiento con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio con tratamiento de 30 meses de remisión completa continua, 20 casos fueron estudiados con los siguientes criterios de inclusión que se tuvieron en cuenta: pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica por aspirado de médula ósea con 25% de blastos específicamente con las características de estar con una

edad entre 1 y 2 años y de 6 a 9 años, no involucro a órganos santuarios (cerebro, testículos), buena respuesta al día 7 de esteroides, Índice de DNA de 1 y menor de 1.16, glóbulos blancos al diagnóstico de \geq de 20.000 pero $<$ de 50.000, EMR, \leq 1% a la semana 5 de tratamiento, Cariotipo Normal, aquellos tratados como Riesgo Intermedio con protocolo concluido, se excluyeron pacientes con Síndrome de Down o casos con criterios clínicos de riesgo intermedio y criterios desfavorables moleculares de alto riesgo. El análisis estadístico se llevó a cabo con medidas descriptivas, χ^2 , y curvas de supervivencia de Kaplan Meier. En el contexto ético-legal se consideró sin riesgo en materia de investigación científica. El trabajo fue aceptado por el comité de ética e investigación institucional con el número de registro 032/2015.

Resultados

La muestra en total fueron 20 pacientes (100%) con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio en un período de 3 años.

El total de los pacientes y sus características se

describen a continuación en el Cuadro 1.

13 pacientes de sexo masculino 65% y 7 pacientes de sexo femenino 35%, con una relación 1.8:1 a favor de sexo masculino.

El grupo de edad más común fue de 3 a 5 años 40%. Las edades claves como los grupos 1 a 2 años y 6 a 9 años son de un 25% y 35%.

El recuento de leucocitos se dividió en 2 grupos (mayor a 25.000 u/dl y menores a este valor), 17 pacientes (85%) $<$ 25000 u/dl y 3 pacientes (15%) $>$ 25000 u/dl leucocitos $sd = 42.000 \pm 2.200$; la media de leucocitos fue de 12.074.5 mm^3 $sd = \pm 2.645.68$ valores de $p = 1.0$

En el total de los pacientes, el inmunofenotipo reportado fue de linaje B (100%) y morfológicamente 12 tipo L1 (60%) y 8 de tipo L2 (40%) de acuerdo a la FAB.

Se determina cariotipo normal en 14 (70%), anormal en 5 (25%). En un caso no se realizó cariotipo. Su valor de significancia $p = 0.01$

El Índice de DNA, por citometría de flujo, 19 (95%) presentan un IDNA diploide y un caso presenta un IDNA mayor a 1.16. con una $P < 0.01$

La respuesta al tratamiento se evaluó con la

Cuadro 1.- Características clínico-biológicas de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio HIES

Sujetos N=20							
Características	N	%	P	Características	N	%	P
Sexo			0.17	Respuesta a la inducción día 14			0.00
M	13	65		M1	20	100	
F	7	35		Respuesta esteroide			< 0.01
Edad			0.44	Buena	19	95	
1-2 años	5	25		Malo	1	5	
3-5 años	8	40		EMR			< 0.01
6-9 años	7	35		Positiva	2	10	
Leucocitos mm^3			1	Negativa	18	90	
$< 25,000$	17	85		Recaída			< 0.01
$> 25,000$	3	15		Si	10	50	
Linaje leucémico			0.00	No	10	50	
B	20	100		Alergia L aspar			< 0.01
T	0	0		Si	3	15	
Cariotipo			< 0.01	No	17	85	
Normal	14	70		Lugar de Recaída			0.00
Anormal	5	25		Extramedular	3	15	
Sin reporte	1	5		Medular	6	30	
Índice DNA			< 0.01	Mixta	1	5	
1.00-1.15	19	95		Sin recaída	10	50	
> 1.16	1	5		Estado Actual			< 0.01
Morfología			0.37	Recaída	5	25	
L1	12	60		Vivo	11	55	
L2	8	40		Muertos	4	20	

ventana de esteroide, 19 (95%) presentó buena respuesta al esteroide y en un 5% fue catalogada como mala respuesta, con una p significativa <0.01. La médula ósea al día 14 de tratamiento en el 100% fue < a 5% de blastos, catalogada como M1 y una enfermedad mínima residual a la 5ta semana de tratamiento negativa en 18 pacientes 90% y positiva en 2 pacientes 10%. Los valores obtenidos fueron de 0.08% en uno y la otra de 1.2%. (Datos no mostrados en cuadros), el valor de significancia fue p=<0.01.

Se encontraron 3 pacientes con hipersensibilidad a la L asparaginasa, 17 sin reacciones, evaluados como factor adverso de los pacientes de riesgo intermedio (15 vs 85%) obteniendo una p<0.01.

En 10 casos 50% se observó recaída p= 0.01, el sitio más frecuente en 6 casos 30% fue a médula ósea aislada. En el Cuadro 1 se muestra otros sitios de recaída.

El Cuadro 2 muestra los tiempos de recaída clasificados en 3 grupos: muy temprana (<18 meses al diagnóstico); 4 casos 20%; temprana (>18 meses al diagnóstico) y tardía (≥ 6 meses al terminar el tratamiento) 3 casos con 15% cada uno. Los estratos presentaron por Chi2 una < 0.01.

El Cuadro 3 muestra los datos de seguimiento de los pacientes sin recaída, 7 (70%) tienen más de 24 meses en fase de vigilancia, un paciente tiene entre 13 y 24 meses y otros 2 menos de 1 año de haber terminado el tratamiento. P=<0.01.

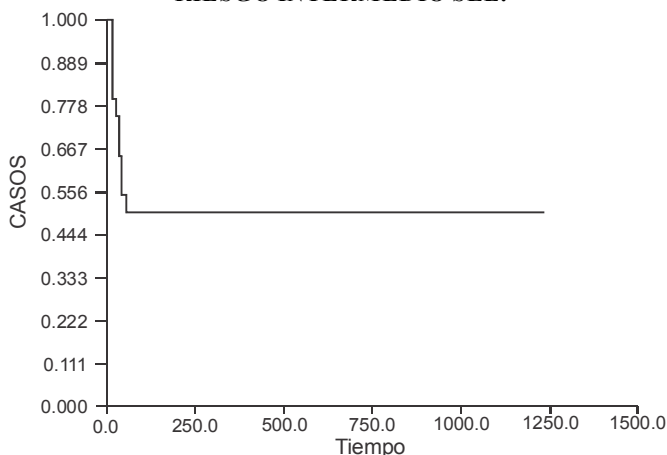
En cuanto a los pacientes de riesgo intermedio y sus factores adversos a la recaída, de acuerdo al estado actual al momento del estudio. Se dividió en vivos y

mueritos: 16 vivos al corte de este estudio 80% y 4 fallecieron 20%. De los vivos 10 pacientes 62.5% tienen edades que corresponden a las de riesgo intermedio y los restantes 6 (37.5%) tienen edades que no se consideran de riesgo intermedio.

Cuatro casos fallecen, bajo las siguientes características; 2 con edad de riesgo intermedio (1 a 2 años y 6 a 9 años), y leucocitos por arriba de 20,000 u/dl. Un caso, interrumpió L asparaginasa (p=0.3). Los cuatro presentaron recaída de temprana (<36 meses a partir del diagnóstico). Sus estudios inmunomoleculares, cariotipo e índice de DNA fueron normales. Y en los 4 la enfermedad mínima residual fue negativa.

La supervivencia libre de enfermedad a 3.5 años por Kaplan Meier fue de 50%, Figura 1.

Figura 1
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
RIESGO INTERMEDIO SLE.



Discusión

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los pacientes de riesgo intermedio (RI) de acuerdo a los grupos colaborativos internacionales registra una sobrevida libre de enfermedad de 82.3%. La supervivencia más alta la han reportado los trabajos del grupo PETHEMA-SEHOP, ALL- IC- BFM 2009, en Tokio (TCCSG) en el protocolo L95-14 o en el protocolo ALL-BFM 95 para riesgo intermedio, estiman una supervivencia de 82.4% y tasa de SLE a 5 años fue de 80.7%^{6,9,10}.

La supervivencia de los casos que fueron estudiados con el criterio de riesgo intermedio está por debajo de lo reportado de la literatura internacional, con una supervivencia de 50% a 3.5 años. Varios factores se han encontrado involucrados en obtener la supervivencia menor. Uno de los principales es la dificultad para catalogar de acuerdo a criterios clínicos no bien estandarizados, la clasificación de riesgo intermedio.

Un problema en esta línea, suele estimarse por la

Cuadro 2.- Tiempos de recaída de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio.			
Sujetos N=20			
Características		%	P
Tiempo de recaída			<0.01
*Muy temprana	4	20	
**Temprana	3	15	
***Tardía	3	15	
Sin recaída	10	50	
* < 18 meses al diagnóstico, ** > 18 meses al diagnóstico hasta 36 meses del diagnóstico *** > de 36 meses al diagnóstico			

Cuadro 3.- Seguimiento de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio sin recaída.			
Sujetos N=20			
Características		%	P
Tiempo de vigilancia			<0.01
0-12 meses	2	20	
13-24 meses	1	10	
> 24 meses	7	70	

heterogeneidad de estos criterios en los protocolos internacionales, es decir, la diversidad de criterios no bien consensados en la clasificación. Estos criterios en las revisiones de la literatura aún no están estandarizados para los diversos grupos colaboradores lo que define el riesgo intermedio, sigue siendo hoy en día difícil para nosotros. Un ejemplo de ello es revisando los expediente vemos pacientes tratados con ventana de esteroide, la cual, es una práctica médica fácil de llevar a cabo en los protocolos de inducción, los estudios han demostrado su predicción de recaída cuando esta es positiva, aun así en los casos evaluados, un caso fue subclassificado, protocolo de RI. Las alteraciones en el cariotipo fueron observadas en 5 casos. Estas lesiones tiene implicación pronostica registramos lesiones como: 46xy, der (3q); 46 xx/ 24- 44(del 5, 16, 17, 19); 45xy (-5, -19, -22); 46xy, 46xy t;(6:14) (p21, q24) (datos no mostrados), lo anterior; implica respuestas terapéuticas que disminuyen claramente la supervivencia.

Está bien establecido que los niveles de enfermedad mínima residual durante la inducción a la remisión es un factor pronóstico importante y representa una implicación decisiva en el tratamiento. Los pacientes catalogados como riesgo intermedio de acuerdo al resultado de EMR son aquellos con 0.01%- 0.99% de acuerdo al grupo de St. Jude con una supervivencia global de 98% y una tasa de recaída del 5.4%¹². Esta prueba por citometría de flujo aún no está estandarizada y no es confiable para evaluar con claridad la respuesta menor a 1% de células malignas residuales.

La recaída se presentó en un 50% de los casos, el

sitio más frecuente se observó en la médula ósea en un 30%, con un registro de recaídas tempranas de 35%. El tipo de recaída alerta a una falla en el control sistémico de la enfermedad, el protocolo utilizado no registra tratamiento intensificado en su fase de consolidación, como en lo reportado por Möricke y colaboradores en su estudio terapia ajustada a riesgo para leucemia linfoblástica aguda donde reporta una supervivencia libre de enfermedad a 6 años de 79.7% con dosis intermedias de Citarabina después de la consolidación⁹.

En el servicio de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora el porcentaje de pacientes de riesgo intermedio es de 26.3% Este grupo de pacientes con el protocolo de tratamiento oncológico (Figuras 2 y 3) logra un 50% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3.5 años.

Como se ha mencionado antes SLE más baja a lo internacional. Por lo anterior se pretende con este estudio definir los criterios de riesgo intermedio para una mejor clasificación. Evaluar estos casos en base a los criterios clínicos, moleculares y terapéuticos internacionalmente estandarizados. (Edad 1 y 2 años y 6-9 años, leucocitos mayores a 20.000 al diagnósticos, traslocaciones moleculares del cromosoma 11 excepto la t: (4;11), EMR al día 15 menor de 10% y al día 33 menor del 1% (0.01%), IDNA 1.0, para incrementar la supervivencia. Por lo cual, será necesario complementar una estrategia para mejorar el resultado de tratamiento de los niños con criterios de riesgo intermedio, la cual; deberá también considerar la evaluación del protocolo actualmente utilizado.

Figura 2
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
BAJO RIESGO

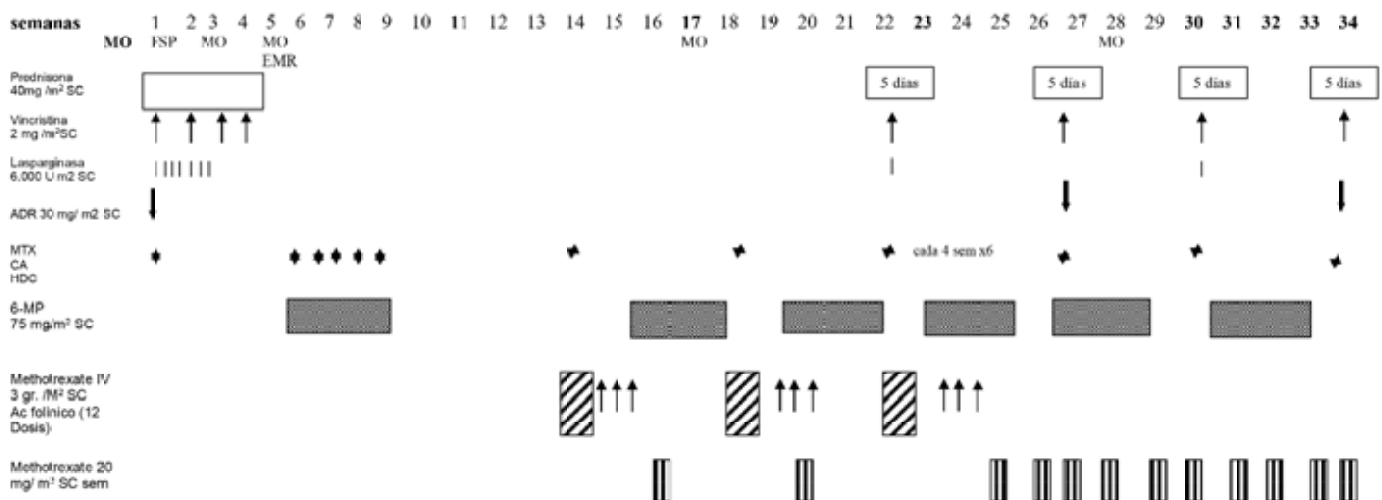
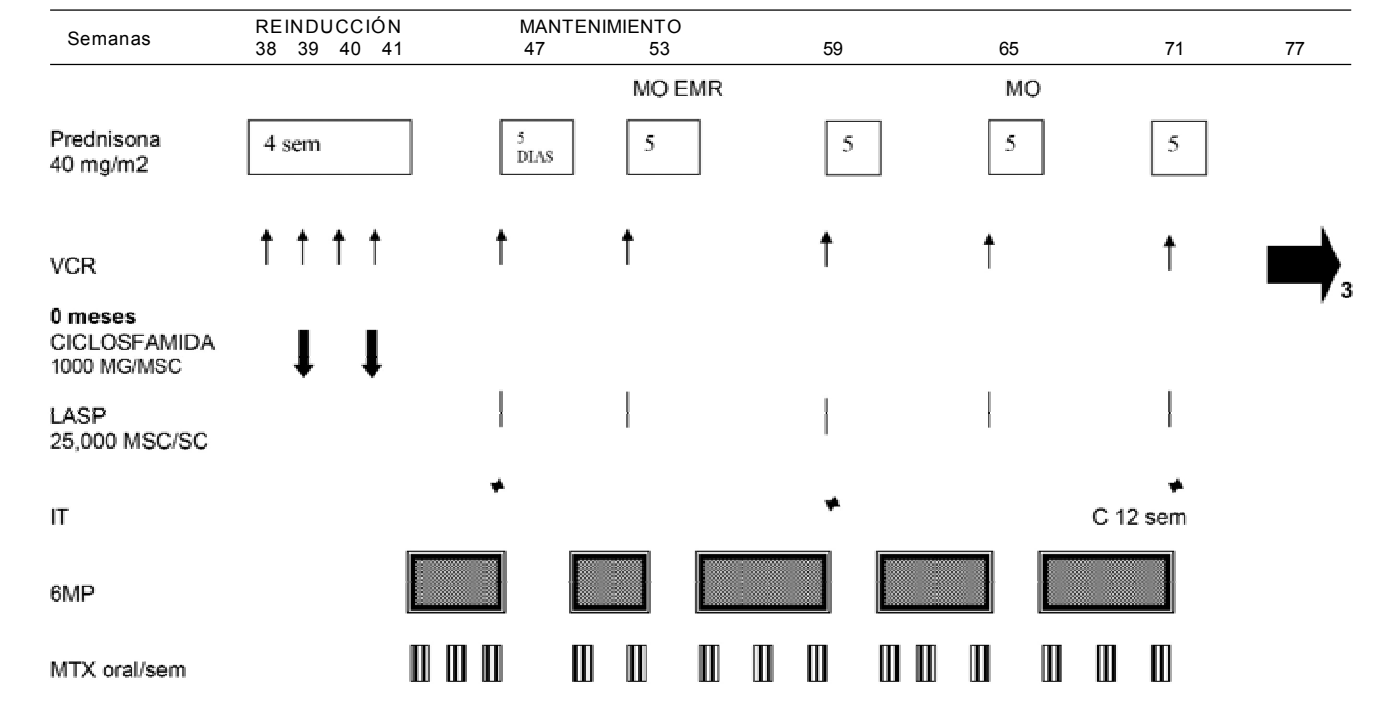


Figura 3
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA
BAJO RIESGO



Conclusión

La supervivencia libre de enfermedad es menor que la registrada en la literatura internacional para este grupo de riesgo, demostrando mayor número de recaídas.

Por lo anterior se pretende con este estudio definir los criterios de riesgo intermedio para una mejor

clasificación. Es prudente ampliar el gabinete de estudio que presentamos a nuestro alcance. Se requiere un cambio de protocolo más intensificado como estrategia para mejorar la supervivencia.

Conflicto de interes: Ninguno, Financiamiento: Ninguno.

REFERENCIAS

- 1.- Pizzo AP, Poplack DG, *Principles and practice of Pediatric Oncology, Leukemia Lymphoblastic Acute* 7th.Ed.Lippincott- Raven. USA. 2015. p. 463-93.
- 2.- Locatelli F, et al, *How I treat relapse childhood acute lymphoblastic leukemia*. Blood Oct 2012 120: 2807-16.
- 3.- Mejía AJ, et al, *epidemiología de las leucemias agudas en niños parte 1*. Revista Médica del IMSS 2005; 43 (4) 323- 33.
- 4.- Sociedad argentina de hematología .Guías de diagnóstico y tratamiento 2012. Leucemia Linfoblástica aguda. 83-115.
- 5.- Arico M , Long-Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Insight on the Prognostic Value of DNA Index in the Framework of Berlin- Frankfurt-Muenster–Based Chemotherapy. Journal Of Clinical Oncology. January 10. 2008; 26(2): 283-9.
- 6.- Protocolo para Leucemia Aguda Linfoblástica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) en colaboración con el grupo PETHEMA. Versión LAL/SEHOP-PETHEMA 2013 Versión 1.0 (1.04.13).
- 7.- Möricke A, 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. 111 (9): 4477-89.
- 8.- Larios FT, Rendón GH. *Evaluacion de los factores de riesgo intermedio en niños con leucemia linfoblastica aguda*

del hospital infantil del estado de sonora. 2010.

9.- Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, et al., “Long-term results of Tokyo children’s cancer study group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984–1999”, *Leukemia*, vol. 24, no. 2: 383–96, 2010.

10.- Koka A, et al, *A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol.* *Leukemia Research*, 2014. 38: 699–705.

11.- López FE, Larios FT, Rendón GH, *Validez de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en la predicción de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIES.* [Tesis]. 2014.

12.- Ching-Hon P, et al, *Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study.* *Lancet Oncology*, 2015. 16: 465-74.

13.- Basso G, et al, *Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow.* *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27 (31): 5168-74.