

En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda del niño

J.J. Ortega Aramburu

Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Con la adecuada aplicación de los esquemas terapéuticos utilizados en los últimos 20 años, el 80% de los niños afectados de leucemia linfoblástica aguda (LLA) han curado de su enfermedad¹⁻⁵ y es probable que con los recursos diagnósticos actuales para identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo de presentar recidivas y la aplicación de tratamientos diferenciados en función del riesgo y cada vez más específicos se alcance la curación hasta un 90% de los pacientes diagnosticados en nuestros días.

En el presente número de *Anales de Pediatría*, A. Pérez Martínez et al⁶ presentan los resultados obtenidos en 232 niños con LLA diagnosticados en el curso de 20 años. La supervivencia libre de episodios fue de 79,4% (cifra comparable a las publicadas por los grupos cooperativos y centros más prestigiosos) y en el análisis multivariable de factores pronósticos la única variable hallada con valor estadístico fue el número de leucocitos superior a $80 \times 10^9/l$.

La evidencia de la heterogeneidad de las LLA en relación a sus características clínicas, inmunológicas y de respuesta a un mismo tratamiento se puso ya de manifiesto hace cerca de 40 años^{7,8} al observarse una mejor respuesta en los niños respecto a los adultos y en los que inicialmente presentaban un número de leucocitos menos elevado. Mediados los años 1970, gracias a los avances en el tratamiento, que dieron lugar a que se alcanzasen supervivencias superiores a 5 años en el 50% de los pacientes, y a los estudios cooperativos en pacientes que recibieron el mismo tratamiento, pudieron realizarse estudios estadísticos que permitieron conocer la influencia pronóstica de una serie de factores presentes al inicio de la enfermedad^{9,10}. Entre ellos destacaban la edad y el número de leucocitos como los principales factores pronósticos. Casi simultáneamente se puso de manifiesto la influencia del subtipo inmunológico, siendo peores los resultados obtenidos en las LLA de blastos con marcadores de células T respecto a las LLA del subtipo llamado entonces "común"¹¹.

Los análisis estadísticos, aplicados al estudio de grandes series de pacientes a principios de la década de 1980 sirvieron de base para identificar factores de riesgo y establecer grupos de pacientes con distinto riesgo de recidivar con el objeto de aplicar posteriormente tratamientos diferenciados, de mayor intensidad y más experimentales en los grupos de alto riesgo. En este sentido, merecen destacarse los estudios realizados por el Children's Cancer Study Group entre 1972 y 1983, en más de 5.000 pacientes y del Pediatric Oncology Group en Norteamérica y de los grupos cooperativos europeos BFM (Berlín-Frankfurt-Münster) y UKALL en Europa^{2,4,12-14}.

En resumen, en estos estudios aparecieron como factores clínicos pronósticos desfavorables los siguientes: edad inferior a un año o superior a 10, sexo masculino, alto número de leucocitos como variable continua con el convenio de considerar las cifras superiores a 50.000 como factor indicativo de alto riesgo, la presencia de grandes visceromegalias, adenomegalias y masa tímica y otras infiltraciones tumorales así como la infiltración del sistema nervioso central (SNC). A ellos se añadían factores biológicos como los fenotipos T, B maduro y nulo (pro-B) y la existencia de ciertas anomalías cromosómicas tanto cuantitativas (hipodiploidía) como estructurales [t(9;22) y t(4;11)]. Así mismo, la respuesta temprana al tratamiento se reveló como un importante factor pronóstico, comprobándose una correlación entre la persistencia de blastos en sangre periférica tras 7 días de tratamiento con prednisona y una dosis intratecal de metotrexato (criterio BFM) o en médula ósea a los 14 días y la aparición de recidivas¹⁵.

La valoración de la presencia o ausencia de los mencionados factores pronósticos permitió establecer tratamientos de diversos grados de intensidad para los grupos de riesgo menor, intermedio o alto.

El tratamiento utilizado ha demostrado ser a lo largo de los años el factor pronóstico de mayor influencia en el

Correspondencia: Dr. J.J. Ortega Aramburu.

Servicio de Hematología y Oncología Pediátricas. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P.^o Vall d'Hebron, 110. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jjortega@vhebron.net

Recibido en julio de 2006.

Aceptado para su publicación en julio de 2006.

curso de la enfermedad y el responsable de que algunos de los factores de riesgo mencionados perdieran su influencia al aumentar la intensidad de la quimioterapia. Entre éstos figuran la presencia de organomegalias abdominales, adenomegalias, masa mediastínica, infiltración del SNC así como el fenotipo T.

La aplicación de quimioterapias de intensificación post-inducción y de reinducción tardía ha beneficiado especialmente a los grupos de riesgo intermedio y alto¹⁵. Así mismo, la aplicación de tratamientos específicos para ciertos subtipos de LLA han significado una importante mejora en los resultados. El ejemplo más claro es el de la LLA de fenotipo B maduro. Este subtipo, poco frecuente (2-3%) va ligado a unas alteraciones citogenéticas características: t(8;14), t(2;8) o t(8;22) y a un tipo morfológico L3. Con los esquemas de tratamiento empleados en el resto de LLA, incluyendo los de alto riesgo, los resultados eran muy pobres y, por tanto, se consideraban como un subtipo de pronóstico altamente desfavorable. Desde que se emplearon tratamientos similares a los del linfoma de Burkitt el pronóstico ha pasado a ser similar al del resto de LLA con una supervivencia superior al 70%^{16,17}.

Los factores que, pese a los avances mantienen su valor pronóstico en la actualidad son los siguientes:

Edad. La edad entre 1 y 9 años confiere el mejor pronóstico seguida por la de 10 a 15 años: la edad inferior a un año confiere un pronóstico más desfavorable. La influencia de la edad es independiente de los otros factores de riesgo.

Número inicial de leucocitos. Se considera, por convenio, como criterio de mayor riesgo los valores por encima de $50 \cdot 10^9/l$ en unos estudios y de $100 \cdot 10^9/l$ en otros, si bien es una variable continua.

Características citogenéticas. Son factores de alto riesgo la hipodiploidía (< 45 cromosomas), la t(4;11) con reordenamiento del gen *MLL*, especialmente en menores de un año, la t(9;22) con gen de fusión *BCR/ABL*, también llamado cromosoma Ph'. Por el contrario, son indicativas de pronóstico favorable las hiperdiploidías de 50 o más cromosomas, en particular si incluyen trisomías 4, 10 y 7, y la t(12;21) con gen de fusión *TEL-AML1*. Con los tratamientos adaptados al riesgo el pronóstico de las LLA de fenotipo T se aproxima a los de las LLA de precursores B y lo mismo puede decirse en cuanto al sexo masculino respecto al femenino.

La calidad y rapidez de la respuesta al tratamiento inicial es un importante factor pronóstico que puede evaluarse de varias formas: una muy utilizada es la persistencia en número igual o superior a $1.000/\mu l$ de blastos circulantes después de 7 días de tratamiento con prednisona y la administración de una inyección de metotrexato intratecal; los pacientes con mala respuesta tienen una probabilidad de supervivencia inferior al 40%². Otro criterio es el de la persistencia de blastos en médula ósea el día 15 de tratamiento; una persistencia de 10% o más blastos es indicativa de alto riesgo¹⁸. Finalmente, la per-

sistencia de 5% o más blastos en médula ósea tras 5 semanas de tratamiento es indicativo de un pronóstico muy pobre^{18,19}.

La introducción de la evaluación de la enfermedad residual mínima (ERM) por citometría de flujo multiparamétrica o por el análisis de los receptores clonales para inmunoglobulinas y para células T han permitido detectar con una alta sensibilidad (10^{-4} - 10^{-5}) el grado de la persistencia de células blásticas en médulas óseas aparentemente en remisión hematológica alterando el concepto clásico de remisión completa y sustituyéndola por el de remisión molecular²⁰ a la evaluación de la respuesta temprana y la correlación observada con la evolución clínica de los pacientes permite precisar mejor el grupo de pacientes de alto riesgo y una nueva clasificación en grupos de riesgo^{19,20}. Según los criterios actuales, el grupo de más alto riesgo (entre 10 y 15% del total) estaría formado por los pacientes con t(9;22) t(4;11) y por aquellos que después del tratamiento de inducción (quinta semana) tienen una ERM igual o superior a uno por cien o igual o superior a uno por mil al final de la consolidación (semanas 12-14). Estos pacientes serían candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o a quimioterapias nuevas. Por el contrario, el grupo de bajo riesgo en la nueva clasificación está formado por aquellos pacientes en los que al finalizar la fase de inducción y la de consolidación, la ERM fuese indetectable (< 1 por 10.000); en éstos la probabilidad de curación es superior al 90%^{1,15,19}.

Recientemente se ha puesto de manifiesto la importancia pronóstica de ciertos factores del huésped que condicionan la farmacocinética y al farmacogenética de los agentes quimioterápicos empleados. En este sentido se conoce la influencia de los polimorfismos en genes que codifican enzimas que actúan en el metabolismo de los fármacos y afectan a las disponibilidades y efectos farmacológicos de mercaptopurina y metotrexato^{1,21}.

En el análisis univariante de factores pronósticos del trabajo de Pérez Martínez et al⁶ sólo alcanza significación estadística el número elevado de leucocitos reproduciendo así resultados publicados hace casi 40 años^{8,9} y confirmando la persistencia del valor pronóstico de este factor pese a los enormes avances registrados en el tratamiento. Otros factores reconocidos como indicativos de mayor riesgo como el fenotipo T, las translocaciones t(9;22) y t(4;11) y la respuesta temprana al tratamiento alcanzan significación en el análisis univariante pero no en el multivariante. Una explicación podría hallarse en el escaso número de pacientes en el caso de las translocaciones y de los pacientes con respuesta inicial pobre. En todas las grandes series, estos factores aparecen con valor pronóstico. En relación a la edad creemos que la clasificación en grupos de edad empleada, que difiere de la comúnmente establecida, puede haber influido en la falta de significación pronóstica. La respuesta al tratamiento como factor pronóstico, medida por los niveles de ERM, no han sido

analizados en este estudio. Actualmente, la respuesta al tratamiento inicial evaluada por la ERM a las 5 y 12 semanas del tratamiento ha demostrado ser el factor pronóstico más valioso en las LLA en niños tratados con regímenes BFM²¹. Dados los buenos resultados que se alcanzan en las LLA, la detección de factores de riesgo con valor pronóstico y terapéutico en el contexto actual, sólo puede hacerse en grandes series que incluyan un número suficiente de pacientes con alteraciones genéticas conocidas y verificando la respuesta temprana al tratamiento con técnicas de estudio de ERM.

Las claves principales de la mejoría progresiva en el pronóstico de las LLA han sido la intensificación y mejor uso de los agentes quimioterápicos, la identificación de factores de riesgo de recidivas, la administración de tratamientos diferenciados en función de los grupos de riesgo y el empleo de tratamientos más específicos en ciertos subtipos como en las LLA de fenotipo B maduro como ya ha sido mencionado y en la actualidad en los lactantes y en el subtipo de LLA, BCR/ABL positivo. En los menores de un año de edad el empleo de arabinósido de citosina y de metotrexato en dosis altas en los tratamientos de consolidación y el uso de reinducciones ha demostrado ser eficaz excepto en los menores de 6 meses de edad, con t(4;11) o fenotipo pro-B y respuesta pobre a la prednisona tras 6 días de tratamiento²². En estos últimos, el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos podría ser el tratamiento de elección²³. En las LLA Ph' positivas, el desarrollo del imatinib mesilato, un inhibidor de la tirosinasa, en combinación con la quimioterapia puede suponer un avance importante si se confirman los buenos resultados publicados en adultos^{1,24}.

BIBLIOGRAFÍA

- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006;354:166-78.
- Schrappé M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. *Blood*. 2000;95:3310-22.
- Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavel LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Dana Farber Consortium Protocol 91-08. *Blood*. 2001;97:1211-8.
- Gustafson G, Schmiegelow K, Forestier E, Clausen N, Glomstein A, Jonmundsson G, et al. Improving outcome through two decades in childhood ALL in the Nordic countries: The impact of high doses methotrexate in the reduction of central nervous system irradiation. *Leukemia*. 2000;14:2267-75.
- Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Campana D, Rivera GK, Ribeiro RC, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: Results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004;104:2690-6.
- Pérez Martínez A, Alonso Ojembarrena A, Ramírez Orellana M, et al. 20 años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Esp (Barc)*. 2006;65:198-204.
- Wolf JA, Brubaker CA, Murphy ML, et al. For the CCSG-A. Prednisone therapy of acute childhood leukemia; prognosis and duration of response in 320 treated children. *J Pediatr*. 1967;70:626-31.
- Hardisty RM, Till MM. Acute leukemia 1959-64: Factors affecting prognosis. *Arch Dis Child*. 1968;43:107-15.
- Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 1975;36:2099-108.
- Javier G, Ortega JJ, Domingo A, et al. Factores pronósticos en la evolución de las leucemias agudas en la infancia. *An Esp Pediatr*. 1976;9 Supl 4:35-40.
- Chessels JM, Hardisty RM, Rapson NT, Greaves MF. Acute Lymphoblastic leukemia in children: Classification and prognosis. *Lancet*. 1977;2:1307-9.
- Hammond D, Sather H, Nesbit M, Miller D, Coccia P, Bleyer A, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Oncology*. 1986;14:124-34.
- Chessels JM. Acute leukemia in children. *Clinics in Hematology*. 1986;15:727-53.
- Ortega JJ. Factores pronósticos en las leucemias agudas del niño. *Sangre (Barc)*. 1991;36 Supl 3:97-107.
- Pui CH. Risk assesment in childhood and adolescent acute lymphoblastic leukemia. En: Brondy WC, Berliner W, Larson RA, editors. *Hematology 2004*. San Diego, California: ASH Educational Book; 2004. p. 119-22.
- Reiter A, Schrappé M, Tiemann M, Ludwig WD, Yakisan E, Zimmermann M, et al. Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL BFM 90. *Blood*. 1999;94:3294-306.
- Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97:3370-9.
- Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1997;80:1717-26.
- Aricó M, Baruchel A, Bertrand Y, Biondi A, Conter V, Eden T, et al. The seventh International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop report: Palermo, Italy, jan 30,2005. *Leukemia*. 2005;19:1145-52.
- Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2000;14:783-5.
- Schrappé M, Cario G, Stanulla M. Clinical impact of pharmacogenetics and microarray studies in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology EHA Educ Program*. 2006;2:132-3.
- Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Arico M, Basso G, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: Results of two consecutive AIEOP studies. *Haematologica*. 2006;91:534-7.
- Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005;105:3749-56.
- Towatari M, Yanada M, Usui N, Takeuchi J, Sugiura I, Takeuchi M, et al. Combination of intensive chemotherapy and Imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR/ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2004;104:3507-12.