

Avances en la leucemia aguda linfoblástica infantil

F. J. A. GUIASOLA, M. MEDRANO, D. ASENSIO, ANA BLANCO y C. VALBUENA

INTRODUCCIÓN

Las leucemias, agudas constituyen el grupo de enfermedades neoplásicas más frecuente en la edad infantil y aproximadamente suponen el 40 % del total de cánceres en menores de 14 años. Se calcula que la incidencia anual de nuevos casos es de 4 por cada 100.000 niños menores de 14 años (1). Dentro de las leucemias, la linfoblástica aguda (L.A.L.) representa el 80 % del total de leucemias infantiles y han sido éstas, afortunadamente, las que mejor han evolucionado en relación con la moderna terapéutica.

Antes de la época de los tratamientos quimioterápicos, las leucemias agudas en cualquiera de sus formas eran enfermedades de evolución rápidamente fatal. Desde el descubrimiento por SIDNEY FARBER (1948) de la acción antileucémica de un antifólico, la aminopterina, se inicia un lento pero constante avance en la lucha contra esta enfermedad. En éste, han jugado un papel importante por una parte el descubrimiento de todo un arsenal de drogas antileucémicas del tipo de antimetabólicos (metotrexate, mercaptopurina, citarabina, tioguanina), esteroides (prednisona, dexametaxona), alquilantes (ciclofosfamida), antibióticos antraciclínicos (daunorrubicina) y enzimas (asparaginasa) y por otra, la elaboración de protocolos tera-

péuticos combinando de forma científica dichas drogas y evaluando los resultados en estudios cooperativos a nivel nacional e internacional (2).

Ello ha hecho que en la L.A.L. se obtengan en el momento actual remisiones completas en casi el 100 % de los casos y que la supervivencia libre de enfermedad a los 30 meses sea del 86 % (TEHEMA 17/84) (3). Si comparamos estos resultados con los obtenidos hace no más de 20 años sólo el 34 % de los pacientes alcanzaban remisiones libres de enfermedad de larga duración (4). Estos avances en el pronóstico de la L.A.L. hacen considerar al pasado como histórico y al futuro como esperanzador en la obtención de la total curación de los casos.

Los factores que han condicionado la favorable evolución de la L.A.L. en los últimos años los podemos concretar en:

1. Individualización del proceso
2. Establecimiento de factores pronósticos
3. Tiempo en el que se obtiene la remisión completa
4. Nuevas medidas terapéuticas.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL PROCESO LEUCÉMICO

Desde el inicio de la aplicación de medidas terapéuticas con bases científicas, se

observó, que las L.A.L. no constituía un grupo homogéneo, existiendo diferencias significativas en cuanto a la respuesta terapéutica y al pronóstico. Por una parte existían L.A.L. en los que la remisión completa se obtenía con gran dificultad o incluso no se lograba, o bien en otros casos, a ésta se llegaba con facilidad pero las recidivas eran la regla. Se establecía pues un grupo de L.A.L. de mal pronóstico en los estudios retrospectivos. Estos hechos condicionaron que se dirigieran las investigaciones a tratar de diferenciar dentro de las L.A.L. al diagnóstico, aquellas que iban a responder mal a la terapia, de las que se comportarían de forma favorable.

La individualización del proceso leucémico se basa en la actualidad en la valoración de criterios clínicos, morfológicos, citoquímicos, inmunológicos, inmunológicos y citogenéticos.

Criterios clínicos. La evaluación clínica constituye un dato importante para establecer el pronóstico de la L.A.L. Los factores reconocidos como influyentes en éste, son:

Edad. Los niños con edades inferiores al año y superiores a los 10 años evolucionan de forma desfavorable en relación con los del grupo de edad entre 1 y 10 años. En el primer grupo, que constituye entre el 1 a 5 % del total, el mal pronóstico se encuentra ligado a una mayor infiltración del SNC al diagnóstico y una mayor frecuencia de el fenotipo inmunológico «null» (5).

Raza. Los negros evolucionan de forma más desfavorable en relación con los blancos, debido quizás, a una mayor frecuencia de L.A.L.-T (6).

Sexo. Los varones tienen un menor tiempo de supervivencia libre de enfermedad en relación con las hembras. Ello es debido a la incidencia de varios factores

entre ellos la mayor frecuencia de formas T y la posibilidad de infiltración testicular (7).

Visceromegalia y adenomegalia. Las esplenomegalias superiores a 5 cm. así como las nefromegalias bilaterales o poliadenopatías superiores en diámetro a los 3 cm. se asocian a mal pronóstico, ya que ello es expresión de un mayor índice mitótico asociándose generalmente a una hiperleucocitosis (8). La existencia de masa mediastínica asocia más frecuentemente leucemias tipo T.

Infiltración de S.N.C. La infiltración de este órgano al inicio de la enfermedad, eventualidad que ocurre en un 5-10 % de los casos, entraña un mal pronóstico (9).

Número de leucocitos. Cifras superiores a 50.000/mm³ entrañan un mal pronóstico. Ello ocurre en el 20 % de los casos (10).

Citomorfoloía. Atendiendo a la clasificación FAB se pueden diferenciar tres tipos morfológicos de L.A.L.: L-1, L-2 y L-3. De ellas la de mejor pronóstico es la L-1 y la de peor la L-3 pues esta última se asocia a la leucemia B. La L-2 es más frecuente por encima de los 10 años de edad (11).

Citoquímica. De utilidad para el diagnóstico diferencial entre leucemias linfoblásticas y no linfoblásticas, ha influido poco como factor pronóstico. Quizás la excepción lo constituye la fosfatasa ácida propia de las células T.

Fenotipo inmunológico. La utilización de anticuerpos monoclonales para caracterizar inmunológicamente a las L.A.L. a su puesto un avance importante en la catalogación de la estirpe celular y establecer el pronóstico de cada tipo (12). Podemos en la actualidad establecer el siguiente orden pronóstico de mejor a peor: células B inmaduras - células «null» - células T - células pre-B - células B. (13) (Tabla I).

TABLA I. FENOTIPO INMUNOLÓGICO DE LAS L.L.A. INFANTILES

TIPO DE LEUCEMIA	MARCADORES
L.L.A. a células T	CD-2; CD-5; CD-7
L.L.A. a células B	IsSuper
L.L.A. a células pre-B	IgCito
L.L.A. a células B inmaduras (early pre-B)	Ia; CD-10; CD-19; CD-20; TdT +
L.L.A. a células nulas	TdT +; Ia \mp

Citogenética. Los estudios genéticos pueden realizarse o bien mediante el cariotipo en el momento del diagnóstico o mediante la identificación de secuencias de DNA (Tabla II). El cariotipo es en la actualidad considerado como un importante factor pronóstico. Se ha visto que las hiperploidias y número diploide tienen un mejor pronóstico que las pseudodiploidias e hipoploidias. Dentro de las anomalías cromosómicas son las translocaciones las que entrañan un peor pronóstico. Además de ello los estudios cromosómicos son útiles para identificar ciertos clones celulares, pues algunas anomalías son específicas de fenotipos inmunológicos (13, 14, 15). Así tenemos que:

- Leucemia B . . . t (8, 14); t (2, 8); t (8, 22)
- Leucemia T . . . t (10, 14); t (11, 14); t (14, 14); t (12, 14); t (1, 14)
- Leucemia «null» t (4; 11)6q-
- Stem cells t (9, 22)
- Leucemia mieloblástica secundaria . . - 5

Los estudios de análisis de DNA mediante la técnica de PCR o hibridación permiten avanzar en el diagnóstico y pronóstico de la L.A.L. (16, 17). Merced a la identificación de los fragmentos resultantes del reordenamiento genético podemos determinar:

1. El fenotipo de la célula leucémica antes de que esta exprese ningún marcador inmunológico.
2. Establecer el carácter mono o policlonal del proceso.
3. Determinar la existencia de oncogenes como factor pronóstico.
4. Diagnosticar con gran precisión la existencia de leucemias residuales.

TABLA II. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS EN LA L.A.L.

HIPERPLOIDIAS (> de 50 cromosomas)
DIPLOIDIAS (46 cromosomas normales)
SEUDODIPLOIDIAS (46 cromosomas anormales)
HIPERDIPLOIDIA MARGINAL (47-49 cromosomas)
HIPOPLOIDIA (< 45 cromosomas)

ESTABLECIMIENTO DE FACTORES PRONÓSTICOS

Con la finalidad de diferenciar los grupos de riesgo dentro de las L.A.L. se adopta el sistema de puntuación o «score» en base a determinar la influencia que tiene cada factor pronóstico de forma individual. (Tabla III).

Existen múltiples scores pronósticos en los que con ligeras diferencias los factores

a evaluar son muy similares. Las Secciones de Hematología y Oncología de la AEP en su Grupo Cooperativo para el tratamiento de la L.A.L. han establecido el valorar los siguientes factores: Edad, número de leucocitos, masas tumorales, infiltración de sistema nervioso central, fenotipo inmunológico y anomalías cromosómicas. Se considera enfermo de *alto riesgo* cuando la puntuación final es igual o superior a 3 y de *bajo riesgo* cuando ésta es inferior.

OBTENCIÓN DE LA REMISIÓN COMPLETA.
RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Recientemente y como resultado de los estudios del Berlin-Frankfurt-Munster Group (BFM) se ha considerado la respuesta inicial al tratamiento como un factor pronóstico en la evolución de la L.A.L. infantil. Según este grupo de estudio la disminución de la blastemia (menos 1.000 blastos mm³ en sangre periférica) tras un

TABLA III. VALORACIÓN DE FACTORES RIESGO

FACTOR		PUNTUACIÓN
EDAD	De 1 a 9 años	0
	De 10 a 14 años	1
	Mayores de 14 años	2
NÚMERO DE LEUCOCITOS	Igual o superior a $50 \cdot 10^9/L$	3
	Entre $20-50 \cdot 10^9/L$	1
	Entre $0-20 \cdot 10^9/L$	0
MASA TUMORAL	Bazo mayor 5 cm	1
	Hígado mayor 5 cm	1
	Masa mediastínica	1
	Adenomegalia mayor de 3 cm o paquete adiabopático mayor de 5 cm	1
	Otras masas tumorales	1
INFILTRACIÓN S.N.C.		3
FENOTIPO INMUNOLÓGICO	Marcadores T más 50 % células	2
	Marcadores pre-B mas de 10 % cels	2
	Marcadores B inmaduros más 20 %	0
	Células nulas	3
ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS	Translocaciones (9; 22); (4; 11); (1; 19)	3
RESPUESTA TRATAMIENTO	Cifra de blastos en M.O igual o superior al 25 % en el día 14	3

ALTO RIESGO 3 puntos o más

BAJO RIESGO menos de 3

tratamiento de con prednisona de 7 días imprime un mejor pronóstico (largo período libre de enfermedad en el 80 % de los casos) que aquellos casos con cifras superiores (43 % de largo período libre de enfermedad). Dicha respuesta a los corticoides no guarda correlación con el número de receptores celulares a dicho fármaco (18).

Otros grupos valoran como factor pronóstico el número de blastos en médula ósea tras el tratamiento de inducción al 15 día de este. En los casos en que la infiltración sea superior al 25 % se les considera de mal pronóstico e inferior de bueno o riesgo estandar (8). Se considera igualmente de alto riesgo los que tras 30 días de tratamiento de inducción no han alcanzado la remisión completa.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Tras el establecimiento de los factores de riesgo y una vez individualizados los casos de L.A.L. de alto riesgo, el siguiente paso es el utilizar tratamientos diferenciados para alto y bajo riesgo.

Junto a los tratamientos diferenciados para los distintos grupos de riesgo el empleo de *tratamientos iniciales más intensivos* con la finalidad de conseguir remisiones iniciales más rápidas fue uno de los primeros avances en el tratamiento de la leucemia. Fue el grupo cooperativo alemán BFM quien inició esta terapéutica con resultados espectaculares ya que se obtenía una remisión a largo plazo libre de enfermedad entre el 65-70 %. Estos resultados iniciales han sido confirmados por otros grupos en Austria, Polonia, Estados Unidos y España llegándose a índices de remisión a largo plazo del 86 %. Por otro lado las recidivas acaecidas dentro del primer año tras la supresión del tratamiento se reducen de forma significativa con dichos tratamientos (19, 20).

La intensificación terapéutica de la inducción se basa por una parte en el empleo de consolidaciones de la remisión en las que se utilizan fármacos como la citarabina, asparriginasa o metotrexate a altas dosis con la finalidad de alcanzar concentraciones intracelulares en las células blásticas letales.

Últimamente se está evaluando la utilidad de los tratamientos con dosis elevadas en la profilaxis de la infiltración testicular.

Podemos decir que si bien la terapéutica intensiva de inducción es crucial en el tratamiento de la L.A.L., no obstante los fracasos cosechados por algunos estudios, ligados fundamentalmente a la toxicidad obligan a perfeccionar estas terapéuticas en lo que se refiere a la dosis, intervalos y secuencia.

En relación al *tratamiento preventivo de la recaída del sistema nervioso central* tras la eficacia terapéutica de la combinación de radioterapia (24 Gy) y metotrexate intratecal inicial se comprobó la toxicidad de dicho tratamiento al aparecer lesiones cerebrales que van desde las más graves (leucoencefalitis necrotizante) a las más leves como transtornos psicointelectivos (21, 22). Para evitar estos problemas se han por una parte reducido las dosis de radioterapia (18 Gy) y por otra a la introducción de metotrexate a altas dosis se asocia la poliquimioterapia intratecal con metotrexate, arabinósido de citosina e hidrocortisona consiguiéndose los mismos resultados terapéuticos con mínimos efectos tóxicos (23). La tendencia actual es eliminar la radioterapia craneal de los protocolos de bajo riesgo, reservando esta para los de riesgo elevado y una vez completada la fase de inducción y consolidación.

Dos han sido las modificaciones introducidas en los *tratamientos de mantenimiento*, por una parte se demostró la ine-

ficacia de las reinducciones y por otra se acortó el tiempo de estos de 32 a 18 meses siempre que la inducción se realice de forma intensiva. Ultimamente se está ensayando el realizar una fase de inducción igual que la primera al final del tratamiento de mantenimiento para de esta forma reducir las recaídas tardías.

Para las recidivas precoces tanto medulares como extramedulares, el *trasplante de médula ósea* HLA compatible constituye el tratamiento de elección en la actualidad, con la probabilidad de rescatar del

30-40 % de los pacientes. El trasplante de médula ósea en primera remisión solo debe de considerarse en casos con muy mal pronóstico: infiltración de SNC inicial, leucemias B o la existencia de t (9; 22). (23).

En los casos en que no sea posible el trasplante alogénico por falta de donante se está utilizando con éxito creciente el autotrasplante tras limpieza de la médula ósea con anticuerpos monoclonales o citostáticos con resultados esperanzadores.

BIBLIOGRAFIA

1. IVERSEN, T.: *Leukemia in infancy and childhood*. A material of 570 Danish cases. Acta. Paediatr. Scand. 1976; 177 (Suppl) 55.
2. ORTEGA, J. J.: *Tratamiento de las leucemias agudas del niño y enfermedades afines*. Anales Nestlé. 1983; 60: 1-30.
3. ORTEGA, J. J.; on BEHALF OF PETHEMA: *Intensive induction-consolidation therapy in childhood and adult acute lymphoblastic leukemia* (protocol LAL 17/84), 4.º th International Symposium on Therapy of Acute Leukemias. Roma 1987, 7-12 (abstract): 583, p. 439.
4. ORTEGA, J. J.; JAVIER, G.; MONTAGUT, J. M.; TORAN, N.: *Leucemias agudas linfoblásticas en niños. Largas supervivencias obtenidas con los protocolos C₂-72 y D-74. 1972-1977*; An. Esp. Pediatr. 1986; 2: 87-97.
5. SATHER, H.: *Age at diagnosis in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Med. Pediatr. Oncol. 1986; 14: 166-172.
6. SIMONE, J. V.; VERZOSA, M. S.; RUDY, J. A.: *Initial features and prognosis in 363 childrens with acute lymphocytic leukemia* Cáncer 1975; 36: 2099.
7. SATHER, H.; MILLER, D.; NESBIT, M.; HEYN, R.; HAMMOND, D.: *Differences in prognosis for boys and girls with acute lymphoblastic leukemia*. Lancet 1981; 1: 739-743.
8. DONFRANCESCO, A.: *Prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia of childhood*. An. Esp. Pediatr. 1988; (Suppl. 29) 5-12.
9. NESBIT, M. E.; D'ANGIO, G. J.; SATHER, H. N.; ROBISON, L.; ORTEGA, J.; DONALDSON, M.; HAMMOND, G. D.: *Effect of isolated central nervous system leukemia on bone marrow remission and survival in childhood acute lymphoblastic leukemia*. Lancet. 1981; 1: 1386-1389.
10. MASTRANGELO, R.; POPLACK, D.; BLEYER, A.; RICCARDI, R.; SATHER, H.; D'ANGIO, G.: *Report and recommendations of the Rome Workshop Concerning Poor-Prognosis Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: Biologic Bases for Staging, Stratification and Treatment*. Med. Pediatr. Oncol. 1986; 14: 1041-1049.
11. BENNET, J. M.; CATOVSKY, D.; DANIEL, M. T.; FLANDRIN, G.; DALTON, D. A. G.; GRALNICK, H. R.; SULTAN, C.: *The French-American-British (FAB) Co-operative Group. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations*.
12. CRIST, W.; BOYETT, J.; ROPER, M.; PULLEN, J.; METZGAR, R.; VAN EYES, J.; RAGAB, A.; STARLING, K.; VIETTL, T.; COPPER, M.: *Pre B cell leukemia responds poorly to treatment: a Pediatric Oncology Group study*. Blood. 1984; 63: 407-414.
13. CRIST, W.; FIRMAN, W.; ROBERTS, M.; PUI, C.-H.: *Clinical and biological features predict relapse hazard in childhood acute lymphoid leukemia*. An. Esp. Pediatr. 1987; (Suppl. 34) 29: 12-19.
14. BLOOMFIELD, C. D.; GOLDMAN, A. y COLS.: *Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia*. Blood 1986; 67: 415-420.

15. LOOK, A. T.: *The emerging genetics of acute lymphoblastic leukemia: clinical and biological implications*. Seminars in Oncology 1985; 12: 92.
16. GRIESSER, H.; TKACHUK, D.; REIS, M. D.; MAK, T. W.: *Gene rearrangements and translocations in lymphoproliferative diseases*. Blood 1989; 73: 1402-1415.
17. LEE, M. S.; CHANG, K. S.; CABANILLAS, F.; FREIREICH, E. J.; TRUJILLO, J. M.; STASS, S. A.: *Detection of minimal residual cells carrying the t(14:18) by DNA sequence amplification*. Science 1987; 237: 175-180.
18. SCHRAPPE, M.; HENZE, G.; LUDWIG, R.; REITER, A.; RITTER, J.; WEHINGER, H.; RIEHM, H.: *The in vivo corticosteroid response and its prediction for early therapy failure in childhood ALL: areport from the BFM Study Group. 4th International Symposium on therapy of acute leukemias*. Rome 1987.
19. RIEHM, M.; FEICKERT, H. J.; LAMPERT, F.: *Acute lymphoblastic leukemia*. En Voute, P. A.; Barret, A.; Bloom, H. J. G.; Lemerle, J. y Neidhardt, M. K. (eds.) 2.º ed. Springer Verlag Berlin 1986; pp. 101-118.
20. RACIL SANTOS, F. J.; BERNACER, M. B.; LÓPEZ, J. P.; MELERO, C. M.; VALVERDE, F.; GIL, G.; CONTRA, G.; MARTÍN, R.: *Tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica infantil con el protocolo ALL-BFM 83*. An. Esp. Pediatr. 1989; 31: 362-367.
21. MOE, P. J.; SEIP, M.; FINNE, P. H.; KOLMANN-SKOG, S.: *Intermediate dose methotrexate in childhood acute lymphocitic leukemia*. Eur. Paediatr. Hematiol. Oncol. 1984; 1: 113-118.
22. NESBIT, M. E.; SATHER, H. N.; ROBINSON, L.; ORTEGA, J.; LITTMAN, P.; D'ANGIO, G.; HAMMOND, D.: *Presymptomatic central nervous system therapy in previously untreated childhood lymphoblastic leukemia*. Comparison of 1.800 rad: A report for Children's Cancer Study Group. Lancet. 1981; 1: 461-466.
23. ORTEGA, J. J. A.: *Tratamiento de las leucemias agudas*. Estado actual y perspectivas. An. Esp. Pediatr. 1987; 27: 319-322.

Petición de Separatas:

Prof. F. J. ALVAREZ GUIASOLA
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina.
C/ Ramón y Cajal, 5
47005 VALLADOLID