

Análisis comparativo entre protocolo Ib vs Ib aumentado (Aug) en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgos intermedio y alto (RI y RA)

Comparative analysis between protocol Ib vs increased Ib (Aug) in pediatric patients with intermediate and high risk (IR and HR) acute lymphoblastic leukemia

Morán L¹, Wittmund L¹, Ferraro C¹, Prada S¹, Aversa L¹

¹Unidad de Hematología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires.

Trabajo pre-seleccionado a premio en el marco del XXII Congreso de la Sociedad Argentina de Hematología

lorenaemoran@gmail.com

Fecha de recepción: 02/06/2016
Fecha de aprobación: 10/07/2016



ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA
Volumen 20 n° 2: 165 - 173
Mayo - Agosto 2016

Palabras clave: Leucemia linfoblástica aguda, grupo de riesgo, infancia.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, risk group, childhood.

Resumen

La intensificación post-inducción ha probado ser una estrategia útil en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA).

Se evaluaron las características clínicas, hematológicas, pronóstico y toxicidad en 96 pacientes (p) con LLA de riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) randomizados para protocolo Ib vs. IbAug ingresados entre 06/2010 y 31/12/2014, que finalizaron protocolo I.

No se hallaron diferencias significativas entre Ib/IbAug al comparar toxicidades hematológica, pancreática y neurológica, hiperglucemia, infecciones, neutropenia febril, hemorragias, trombosis, mucositis y alergia a L-asparaginasa. Se observó diferen-

cia significativa en cuanto a la toxicidad hepática y reacción alérgica secundaria a peg-asparaginasa en Ib vs. IbAug (15 p/32 p, $p < 0,01$; 4 p/13 p, $p < 0,01$, respectivamente). Dentro del grupo de AR los pacientes que realizaron Ib presentaron menor supervivencia global (SG) (50% vs 80%, $p = 0,09$).

Pese a la intensificación de la terapia, no se observaron diferencias entre protocolos Ib y IbAug en cuanto a duración y retraso hasta inicio de la siguiente fase. Sólo hubo diferencia significativa por una mayor tasa de reacciones alérgicas secundarias al uso de peg-asparaginasa y toxicidad hepática en protocolo IbAug.

Abstract

The outcome for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has improved with the use of post-induction intensive chemotherapy regimens.

We evaluate clinical and hematological features, outcome and toxicities developed in 96 patients (p) with intermediate (IR) and high risk (HR) ALL that randomized to Ib vs IbAug protocol between 06/2010 and 31/12/2014, that completed protocol I. No differences were found in expected time protocol duration when we compared Ib vs IbAug. There were no differences in hematological, pancreatic and neurological toxicities, hyperglycemia, infections,

febrile neutropenia, bleeding episodes, thrombosis, stomatitis and L-asparaginase allergy. We found significant differences in hepatic toxicity and allergic reactions to peg-asparaginase in Ib vs IbAug (15 p/32 p, $p < 0,01$; 4 p/13 p, $p < 0,01$, respectively). When we analyze HR group, the patients that received Ib had lower overall survival (OS) (50% vs 80%, $p = 0.09$).

Despite therapy intensification, there were no differences between Ib and IbAug in duration and delay to next phase. We found a higher incidence of allergic reaction to peg-asparaginase and hepatic toxicity in patients that received IbAug.

Introducción

La LLA es la neoplasia más frecuente en pediatría. La estratificación en riesgos ha permitido adaptar el tratamiento quimioterápico, intensificándolo en los pacientes de riesgo intermedio y alto, y disminuyendo toxicidad en los casos de riesgo bajo. La intensificación post-inducción aumentó la sobrevida libre de eventos (SLE)⁽¹⁾.

El Grupo Argentino de Tratamiento de la Leucemia Aguda (G.A.T.L.A.), siguiendo el protocolo ALL IC BFM 2009, propone la intensificación postinducción para los pacientes de riesgo intermedio y alto, quienes randomizan para protocolo Ib vs Ib Aumentado (IbAug)⁽²⁾.

El objetivo de este trabajo fue evaluar características clínicas, hematológicas, pronóstico y toxicidad en pacientes con LLA de RI y RA randomizados para protocolo Ib vs. IbAug.

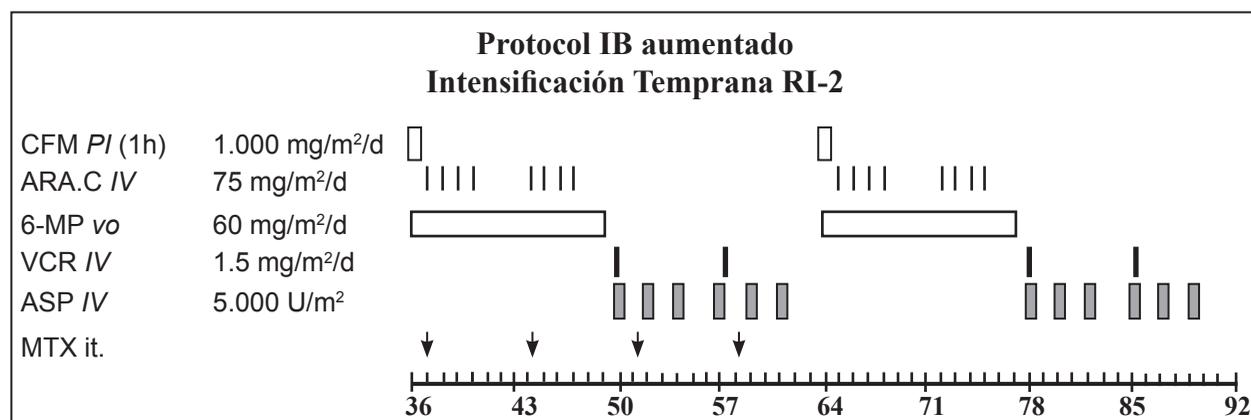
Material y métodos

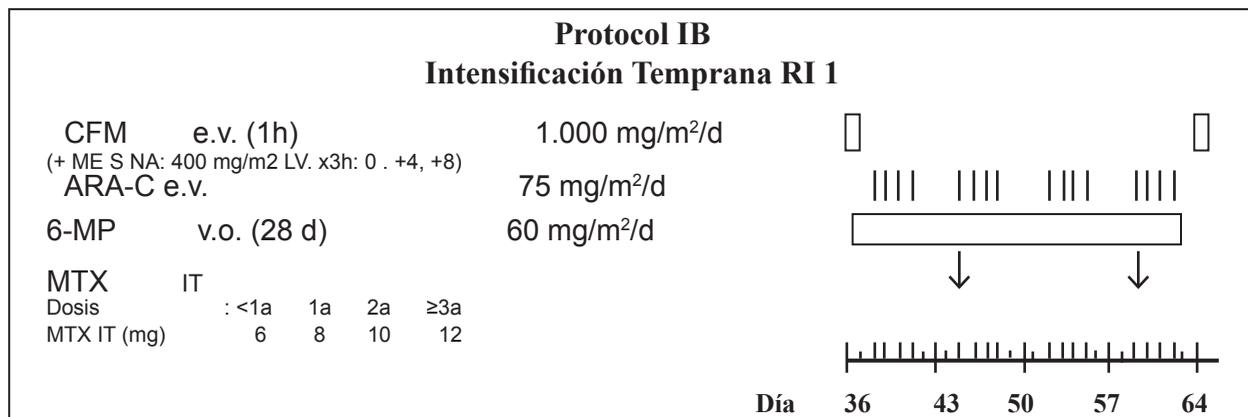
Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo.

Se evaluaron pacientes con diagnóstico de LLA ingresados en la Unidad de Hematología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez entre 06/2010 y 12/2014, que realizaron tratamiento quimioterápico según protocolo ALLIC GATLA BFM 2009 habiendo finalizado la fase de inducción al momento del estudio. Los pacientes de RI y RA luego de la misma fueron randomizados para Protocolo Ib vs IbAug.

En la fase de consolidación el grupo de RI realizó una segunda randomización para recibir Metotrexate a $2\text{g}/\text{m}^2$ vs $5\text{g}/\text{m}^2$.

Para el análisis de los datos se utilizó el software SPSS 22. El análisis univariado se realizó con T test para variables continuas y con X^2 o test de Fisher para variables categóricas. La evaluación de sobrevida se estimó según método de Kaplan Meier. Se consideró estadísticamente significativa a valores de $p < 0.05$.





Resultados

Ingresaron a la Unidad de Hematología 109 pacientes con diagnóstico de LLA en el período del estudio. Fueron evaluables 96 pacientes. Trece pacientes fueron excluidos: 2 p con pérdida de seguimiento, 4 p fallecidos en inducción y 7 p con diagnóstico de LLA Phi⁺.

La media de edad fue de 7.1 años (r: 1.05-16 años). Se demostró un predominio del sexo masculino (71.9%) y fenotipo B (92.7%). Las características epidemiológicas se describen en la **Tabla 1**.

Pudo realizarse el estudio citogenético en el 79% de los pacientes. El 90.5% presentó buena respuesta a la prednisona y el 95.1% logró la remisión completa evaluada al día 33 del tratamiento.

Al dividir a los pacientes en grupos de riesgo se observó que el 25.3% correspondían a riesgo estándar, 51.6% a RI y 23.2% a RA.

La media de seguimiento fue de 28,43 meses (r: 4.47-61,17 meses). Presentaron recaída 9 pacientes (9,8%).

De los pacientes randomizados para protocolo Ib vs IbAug, fueron evaluables para el estudio 68 p, correspondiendo a RI el 70,5% (48 p) y a RA el 29,5% (20 p). De los 68 p, el 48.5% (33 p) realizó protocolo Ib y 51.5% (35 p) realizó IbAug. La media de edad fue de 6.74 años (r: 4.7-8.7 años) para el grupo Ib y de 10 años (r: 7.7-12.2 años) para IbAug. Las características epidemiológicas, clínicas y hematológicas de ambos grupos se describen en las **Tablas 2 y 3**. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

La SG de los 68 p fue de 82.4% y la SLE de 78% (media de seguimiento 28.4 meses).

El tiempo medio que demandó completar el protocolo Ib fue de 4.6 semanas, y de 8.4 semanas para

el IbAug, para un tiempo medio esperado de 4 y 8 semanas respectivamente. No se observaron diferencias en la duración de la fase de tratamiento en relación al tiempo teórico según el protocolo. Los pacientes que realizaron IbAug presentaron menor retraso a la siguiente fase: Ib 3.43 semanas (r: 1.42-5.57 semanas) vs IbAug 2.84 semanas (r: 1.1-5.5 semanas), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p= 0.018).

No se observaron diferencias significativas entre Ib/IbAug al comparar toxicidad hematológica, neurológica, hiperglucemia, infecciones, neutropenia febril, hemorragias, trombosis, pancreatitis y alergia a L-asparaginasa. Se observaron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de toxicidad hepática (evaluada por aumento de transaminasas y bilirrubina), mucositis y reacción alérgica secundaria a peg-asparaginasa en Ib vs. IbAug (15 p/32 p, p<0,01; 4 p/13 p, p<0,01, respectivamente), siendo más frecuentes en los que realizaron IbAug (Ver **Tabla 4**).

Tabla 1. Características epidemiológicas de los 96 pacientes con diagnóstico de LLA.

Característica	N pacientes
Sexo masculino	69 (71.9%)
Fenotipo B común	73 (76%)
Fenotipo Pre B	13 (16.7%)
Fenotipo T	7 (7.3%)
Bifenotípica	1 (1%)
Riesgo Estándar	24 (25.3%)
Riesgo Intermedio	49 (51.6%)
Riesgo Alto	22 (23.2%)
Recaída	9 (9.7%)
Muerte	18 (18.8%)

Tabla 2. Características epidemiológicas y hematológicas de los pacientes evaluados.

Característica	Ib (33 p, 48.5%)	IbAug (35 p, 51.5%)	p
Masculino	26 (78.7%)	26 (74.2%)	0.44
Femenino	7 (21.3%)	9 (25.8%)	0.44
Edad 1-6 años	14 (42.4%)	11 (31.4%)	0.24
Edad > 6 años	19 (57.6%)	24 (68.6%)	0.24
Hepatomegalia	13 (39.4%)	16 (48.5%)	0.38
Esplenomegalia	13 (39.4%)	16 (48.5%)	0.38
GB <20000/ μ l	22 (66.7%)	23 (65.7%)	0.56
GB >20000/ μ l	11(33.3%)	12 (34.3%)	0.39
Hb <7.9 g/dl	12 (36.4%)	11 (31.4%)	0.71
Hb 8-10 g/dl	14 (42.4%)	17 (48.6%)	0.71
Hb >10 g/dl	6 (18.2%)	6 (20%)	0.71
Plaquetas <50000/ μ l	14 (42.4%)	20 (57.1%)	0.11
Plaquetas 50000-149000/ μ l	7 (21.2%)	10 (28.5%)	0.11
Plaquetas > 150000/ μ l	12 (36.4%)	5 (14.4%)	0.11

Tabla 3. Características y respuesta hematológica de los pacientes evaluados.

Característica	Ib	IbAug	p
B común	20 (60.6 %)	30 (85.7%)	0.019
PreB	9 (27.3%)	3 (8.5%)	0.043
T	4 (12.1%)	2 (5.8%)	0.3
Hipodiploide	1 (3%)	1 (2.8%)	0.55
Hiperdiploide	8 (24.2%)	7 (20%)	0.55
Pseudodiploide	3 (9.1%)	5 (14.2%)	0.62
Euploide	17 (48.6%)	13 (62.7%)	0.41
MLL	1 (3%)	0	0.22
TEL AML 1	3 (9.1%)	6 (17.1%)	0.34
E2aPBX1	3 (9.1%)	2 (5.7%)	0.34
SNC 1	31 (94%)	27 (80%)	0.05
SNC2	1 (3%)	5 (14.3%)	0.11
SNC3	1 (3%)	2 (5.7%)	0.24
Buena respuesta D8	29 (87.9%)	32 (91.4%)	0.46

RC	31(93.9%)	35(100%)	0.23
Día 15 M1	20 (60.6%)	19 (54.3%)	0.38
Día 15 M2	5 (15.2 %)	4 (11.4%)	0.46
Día 15 M3	6 (18.2%)	7 (20%)	0.54
Día 15 aplásica	2 (6%)	5 (14.3%)	0.23
Día 33 M1	29 (87.9%)	29 (82.9%)	0.4
Día 33 M2	2 (6.05%)	3 (8.5%)	0.52
Día 33 M3	0	0	
Día 33 aplásica	2 (6.05%)	3 (8.5%)	0.52
EMR Día 15 positiva	21 (63.6%)	27 (77.1%)	0.45
EMR Día 33 positiva	7 (21.2%)	7 (20%)	0.57
Recaída	3 (9.1%)	4 (11.4%)	0.53
Muerte	8 (24.2%)	4 (11.4%)	0.14

Tabla 4. Comparación de toxicidad entre los pacientes según protocolo realizado.

Toxicidad	Ib	IbAug	p
Alergia L-Asa	18 (54.2%)	21 (60%)	0.41
Alergia Peg Asparaginasa	4 (12.1%)	13 (37.1%)	0.01
Alergia Erwinia	0	0	
Pancreatitis	0	0	
Mucositis	6 (18%)	15 (42.8%)	0.025
Neurotoxicidad	12 (36.4%)	16 (45.7%)	0.27
Hepática	15 (45.4%)	32 (91.4%)	0.001
Infección y neuropatía	23 (69.7%)	28 (80%)	0.24
Trombosis	1 (3%)	0	0.48
Hipertrigliceridemia	3 (9.1%)	7 (20%)	0.21
Hipercolesterolemia	5 (15%)	12 (34.3%)	0.06

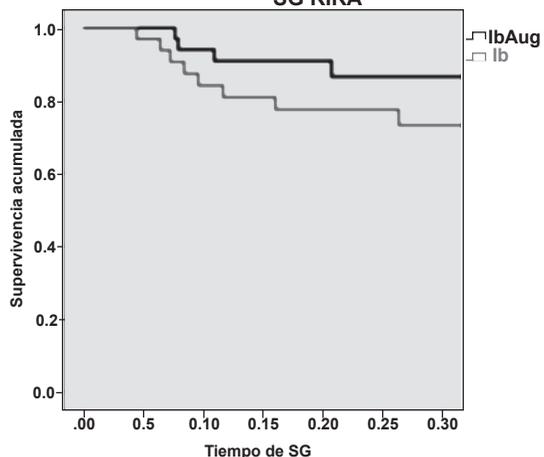
Al analizar el pronóstico de ambos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG y SLE. Se destaca que al evaluar separadamente a los pacientes de alto riesgo y comparar la supervivencia según protocolo realizado, los del Ib presentaron menor SG (50% vs 80%, $p=0.09$).

Cuando se analizan los pacientes de RI que randomizaron a MTX 2 y 5 gramos/m² no se observaron diferencias significativas en cuanto a SG y SLE comparando ambos grupos, siendo estos datos poco concluyentes dado el corto tiempo de seguimiento.

COMPARACIÓN SOBREVIDA Ib vs IbAug

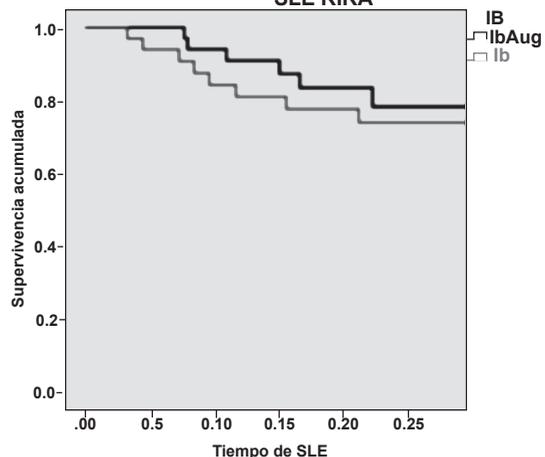
SG 76% vs 88.6% (p 0.19)

SG RIRA



SLE 76% vs 80% (p 0.17)

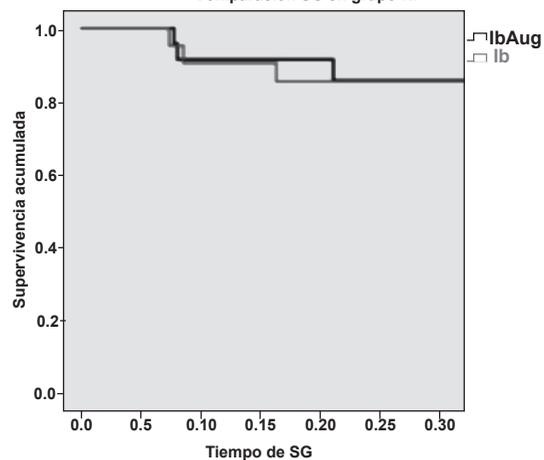
SLE RIRA



COMPARACIÓN SOBREVIDA RI Ib vs IbAug

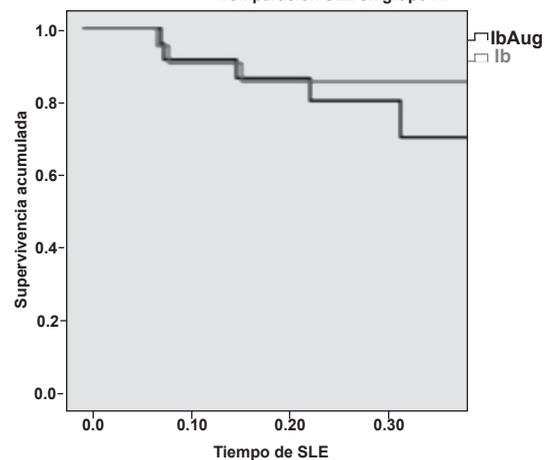
SG 87% vs 88% (p 0.9)

Comparación SG en grupo RI



SLE 87% vs 80% (p 0.53)

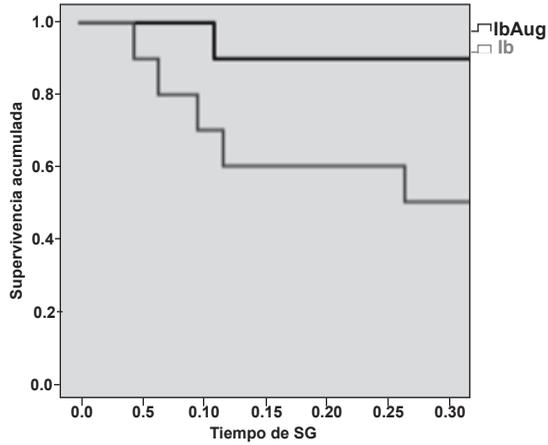
Comparación SLE en grupo RI



COMPARACIÓN SOBREVIDA AR Ib vs IbAug

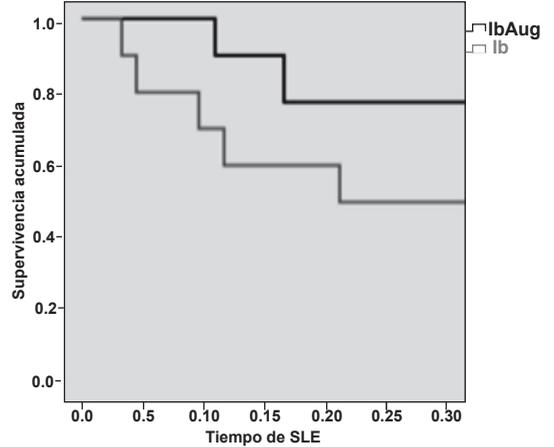
SG 50% vs 90% (p 0.09)

Comparación SG en grupo RA



SLE 50% vs 80% (p 0.19)

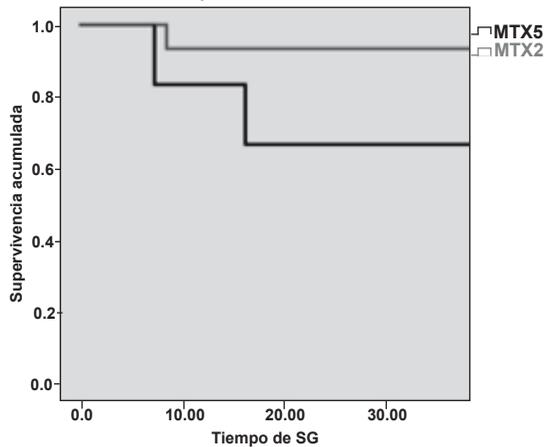
Comparación SLE en grupo RA



COMPARACIÓN GRUPO Ib: MTX 2g/m² vs 5g/m²

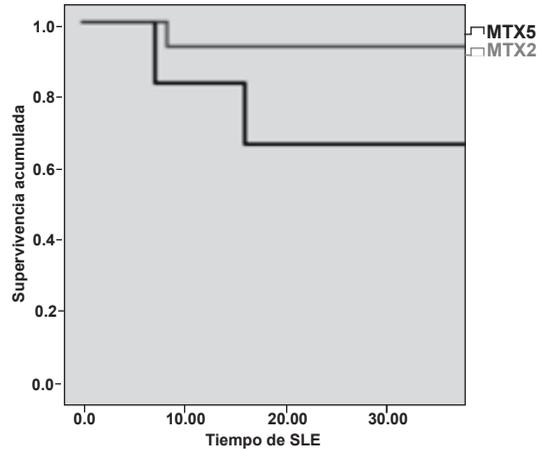
SG Ib+MTX2 93% vs Ib+MTX5 75% (p0.12)

Comparación SG Ib+MTX2 vs Ib+MTX5



SLE Ib+MTX2 93% vs Ib+MTX5 75% (p0.112)

Comparación SLE Ib+MTX2 vs Ib+MTX5



Discusión

Con el objetivo de mejorar el pronóstico de los pacientes de riesgo intermedio y alto se han desarrollado varios estudios que proponen a la intensificación de la terapia postinducción como una posibilidad prometedora. En 1998 Nachmann y col. publicaron un estudio en el cual compararon el uso de una terapia post inducción estándar con una intensificada en pacientes pediátricos de alto riesgo que lograron la remisión pero en forma más retardada. Observaron que el pronóstico fue mejor en aquellos pacientes que recibieron el tratamiento intensificado (SLE a 5 años 75% vs 55%, $p < 0.001$)⁽¹⁾. Destacaron el efecto del aumento de dosis de quimioterapia y la duración más prolongada: cursos repetidos de vincristina, metotrexato y asparaginasa.

En 1996 el Children's Cancer Group (CCG) inició el estudio CCG 1961 con el objetivo de evaluar si la intensificación post inducción mejoraba el pronóstico en pacientes con diagnóstico de LLA, mayores de 10 años o con recuento de glóbulos blancos mayor a 50000/ul, que lograban la remisión en forma temprana. Demostró que estos pacientes presentaron mejor SLE en comparación a los que recibieron la terapia estándar (81.2% vs 71.7%, $p < 0.001$)^(5,6).

Si lo comparamos con nuestros resultados, en nuestro análisis se observa también una tendencia a presentar mejor pronóstico en los pacientes que recibieron tratamiento intensificado, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa, probablemente por el bajo número de pacientes y el corto tiempo de seguimiento de los mismos.

La L-asparaginasa es un componente esencial en el tratamiento de la LLA. Sin embargo, las complicaciones asociadas a su uso incluidas las reacciones alérgicas sintomáticas y la inactivación silente, constituyen un desafío a superar. Los pacientes que reciben un curso inadecuado de terapia con asparaginasa por dichos motivos han demostrado tener peores resultados en comparación con aquellos pacientes que reciben la casi totalidad de las dosis planificadas. La exposición a la asparaginasa, siendo ésta una proteína extraña al organismo, desencadena el desarrollo de anticuerpos anti-asparaginasa que pueden neutralizar la actividad de esta enzima y generar en algunos casos reacciones alérgicas clínicamente manifiestas, y en otros inactivación silente. De continuar el tratamiento con la misma formulación de asparaginasa se reduce drásticamente su eficacia, con

probable impacto negativo en el pronóstico de estos pacientes. Se han desarrollado recomendaciones de expertos en las cuales se propone la medición de la actividad de asparaginasa para todos los pacientes con el objetivo de determinar su eficacia en forma más objetiva, y asegurar así un nivel adecuado de la droga (>0.1 UI/ml). En los casos en los que se desarrolla una reacción alérgica o una inactivación silente se recomienda el cambio a otra formulación de asparaginasa⁽⁷⁾.

Conclusiones

En el análisis realizado en nuestro estudio no se observaron diferencias significativas en las características hematológicas y demográficas de la población que realizó protocolo Ib vs IbAug.

Los pacientes que realizaron IbAug presentaron más reacciones alérgicas secundarias a peg-asparaginasa y mayor toxicidad hepática y mucositis, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Si bien se observó una diferencia en la SG y SLE a favor del Protocolo IbAug, ésta no fue estadísticamente significativa.

Según lo referido en las publicaciones sobre asparaginasa, una propuesta interesante sería incluir dentro del seguimiento del paciente a lo largo de su tratamiento, la evaluación de la actividad de asparaginasa que podría estar disminuida en pacientes con inactivación silente, en la cual la eficacia de la droga se ve afectada. De esta manera se podría asegurar un tratamiento completamente eficaz.

Cabe destacar que las falencias de nuestro estudio consisten en el bajo número de pacientes y el corto período de seguimiento para poder extraer conclusiones con mayor poder estadístico.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

Bibliografía

1. Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented postinduction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy. *N Engl J Med.* 1998; 338:1663-1671.
2. Protocolo ALL IC GATLA BFM 2009.

3. Seibel NL, Steinherz PG, Sather HN, et al: Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Blood* 111:2548-2555, 2008.
4. Rahman ATMA, Gupta SK, Mannan MA, Nahar K. Augmented Post-Induction Therapy for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia and a Slow Response to Initial Therapy. *Kathmandu Univ Med J.* 2012; 10(3):53-59.
5. Nachman James B. Young adults with acute lymphoblastic leukemia have an excellent outcome with chemotherapy alone and benefit from intensive postinduction treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology.* 2009; 27:5189-5194.
6. Stary Jan. Intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *Journal of Clinical Oncology.* 2014; 32:174-184.
7. Sluis Inge et al. Consensus expert recommendations for identification and management of asparaginase hypersensitivity and silent inactivation. *Haematologica* 2016. Volume 100 (3): 279-285.