

Leucemia Promielocítica Aguda en Pediatría. Experiencia del Grupo Cooperativo de Tratamiento de Leucemia Aguda (GATLA).

Acute Promyelocytic Leukemia in children.
Experience of an Argentine Cooperative Group
for the Treatment of Acute Leukemia (GATLA)

¹Moran L, ²Deana A, ³Fynn A,
⁴Alonso C, ⁵Freigeiro D

1. Unidad de Hematología, Hospital de Niños R. Gutiérrez, CABA.
2. Servicio de Hematología, Hospital Nacional A. Posadas, Bs As.
3. Servicio de Hematología, Hospital Sor María Ludovica, La Plata.
4. Servicio de Biología Molecular, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.
5. Unidad de Hematología, Hospital de Niños R. Gutiérrez.
Chairman General Pediátrico, Grupo GATLA.

lorenaemoran@gmail.com

Fecha de recepción: 14/11/2014
Fecha de aprobación: 21/11/2014



PEDIATRÍA
ARTÍCULO ORIGINAL

HEMATOLOGÍA Volumen 18 n° 3: 267-271
Septiembre-Diciembre 2014

Resumen

La Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), es un subtipo distinto de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) con características clínicas y biológicas que le son propias, cuya incidencia real se desconoce, aunque se observan variaciones de acuerdo a las distintas áreas geográficas. Mientras en Estados Unidos y Europa (excepto Italia y España) la incidencia oscila entre el 5-7% de las LMA, su frecuencia en pacientes pediátricos latinos puede llegar al 20%.^(11,13,14)

El propósito de la siguiente presentación es comunicar los resultados del Protocolo Pediátrico BFM-LPA-07 del Grupo Argentino de Tratamiento de Leucemia Aguda (GATLA). En LPA pediátrica, la República Argentina presenta una incidencia anual aumentada con 8.2 casos nuevos por año, teniendo en cuenta los casos reportados al GATLA. Dicha frecuencia coincide con la del grupo BFM que registra entre 8 y 10 nuevos casos/año y los valores de OS y EFS son comparables a los publicados por otros grupos.

Palabras claves: LPA,
resultados Protocolo,
GATLA.

Abstract

Acute Promyelocytic Leukemia (APL) is a subtype of Acute Myeloid Leukemia (AML) that has clinical and biologic characteristics. The real incidence is unknown, with a different frequency according geographic areas. While in the United States and Europe (except Italy and Spain) the incidence ranges are 5-7% of patients with AML, its frequency in Latin America is almost 20%.

The purpose of our report is analyzed the results of the GATLA Pediatric Protocol BFM - LPA- 07. In pediatric APL, Argentine Republic has an annual incidence increased of 8.2 new cases per year, reported to GATLA. This frequency is similar to BFM group that reported between 8 and 10 new cases / year. The Overall Survival (OS) and Event Free Survival (EFS) are comparable to those published by other groups.

Key words: APL,
Protocol Results,
GATLA.

Introducción

La LPA es un subtipo distinto de LMA con características clínicas y biológicas que le son propias⁽¹⁾. Los rasgos distintivos son: a) Hallazgos morfológicos característicos: células con citoplasma cubierto de gránulos y bastones de Auer que enmascaran al núcleo (M3 hipergranular); o células monocitoides con escasos gránulos (M3 variante). Peroxidasa intensamente positiva en ambas variedades. b) La presencia, al diagnóstico, en un 80% de los pacientes de síndrome hemorrágico debido a coagulopatía, cuya patogénesis es compleja^(2,3). c) Presencia de una translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, t(15;17) con su correspondiente rearrreglo molecular⁽⁴⁾.

La translocación no ha sido observada en otros tipos de leucemias, siendo un marcador citogenético específico de LPA. El sitio de ruptura en el cromosoma 17 ha sido localizado en el gen del receptor α del ácido retinoico (RAR α) mientras que el del cromosoma 15 en el gen de la leucemia promielocítica (PML)^(5,6). Como consecuencia de esta translocación se produce un gen quimérico PML/RAR α cuyas secuencias son activamente transcritas^(6,7,8,9).

El uso de sondas específicas para las secuencias de RAR α y PML permiten la identificación del rearrreglo en casi el 100% de LPA incluyendo M3v⁽¹⁰⁾, aún en aquellos casos en los cuáles no se encuentra la translocación por estudio citogenético. El desarrollo de la técnica de PCR ha permitido la detección de enfermedad mínima residual constituyendo una herramienta de diagnóstico y evaluación de la respuesta al tratamiento con ATRA^(11,12).

Los rearrreglos a nivel del PML se pueden dar en distintos puntos (BCR1, BCR2, BCR3), aunque la influencia de los distintos puntos de corte en la sobrevivencia del paciente se desconoce⁽²³⁾.

La LPA pediátrica raramente se diagnostica en menores de un año, siendo más frecuente en mayores de 10 años (65% en Protocolos BFM). Otras características son: predominio de sexo femenino, mayor frecuencia de hiperleucocitosis, FAB M3 variante e isoformas BCR2 y BCR3 en comparación de la presentación en los adultos. Las mutaciones del gen FLT3 le confieren al gen RAR α una ventaja proliferativa a las células en arresto madurativo, tanto al momento del desarrollo como de la progresión. A pesar de esto, la prevalencia y significancia del FLT3 no han sido aun definidas en Pediatría^(15,16).

Desde el punto de vista clínico, los pacientes suelen presentarse al momento del diagnóstico con organomegalias, coagulopatía en el 80% de los casos (aumento de productos de degradación del fibrinógeno [PDF]; fibrinógeno bajo) y trombocitopenia, lo que se asocia con hemorragias. Desde la introducción del ATRA (ácido transretinoico) como parte del tratamiento de la LPA se ha notado una importante reducción de la muerte temprana secundaria a sangrados^(12,17,20).

El compromiso de SNC es alrededor del 2%, por lo cual, sumado a la coagulopatía, no se recomienda la punción lumbar al momento del diagnóstico.

Los protocolos pediátricos actuales toman al recuento inicial de glóbulos blancos como factor pronóstico importante y factor predictivo de riesgo de recaída. También basan su eficacia en el uso de terapia combinada con altas dosis de Citarabina y reducción de la dosis acumulada de antraciclínicos, combinadas con el ATRA en distintas consolidaciones^(21,22). Dichas estrategias han logrado disminuir la incidencia de recaídas y la toxicidad asociada al tratamiento. Actualmente se encuentra en estudio el uso del Trióxido de Arsénico (ATO) en pacientes pediátricos, recaídos y en primera línea, cuyos beneficios deben aún ser confirmados^(18,19).

Resultados

Desde enero de 2007 a septiembre de 2014, ingresaron al Protocolo Pediátrico LMA-BFM/GATLA 07, 297 pacientes con Leucemia Mieloide Aguda de novo, de los cuales 58 (20%) pacientes tuvieron diagnóstico de LPA.

Son evaluables 49 pacientes (ptes). De los pacientes excluidos, las causas son: 1 paciente por 2º enfermedad, 2 pacientes fallecen al inicio del tratamiento, 2 pacientes por falta de información, 2 pacientes por estar en tratamiento reciente y 1 paciente por violación al tratamiento. No hubo predominancia por sexo (F/M 25/24). Los pacientes ingresados se dividieron de acuerdo al recuento de glóbulos blancos (GB) inicial en riesgo estándar (RS) $\leq 10 \times 10^9/l$ y riesgo alto (RA) con GB $\geq 10 \times 10^9/l$, 24 y 25 pacientes respectivamente. En cuanto a la edad, los pacientes de RS presentaron una media de edad de 10.3 años y los RA, una media de 9 años, sin ser ésta una diferencia significativa. La media de glóbulos blancos al debut fue para el RS de 4100/mm³ y para el RA de 34.700/mm³, sin diferencias para los

distintos riesgos en la media de hemoglobina (RS 7.9gr/dl y RA 7.7gr/dl), y con media de plaquetas de 21.100/mm³ para el RS y de 34.100/mm³ para el RA. El compromiso inicial del SNC lo presentó solo un paciente del RA, con sangrado al momento del diagnóstico (2% del total de pacientes evaluables). Desde el punto de vista clínico, el 20% de los pacientes presentó hepatomegalia (RA 7/25 y RS 3/24) y el 6% esplenomegalia (RA 3/25) al momento del diagnóstico. En relación a sangrados, 4 pacientes presentaron al momento del diagnóstico.

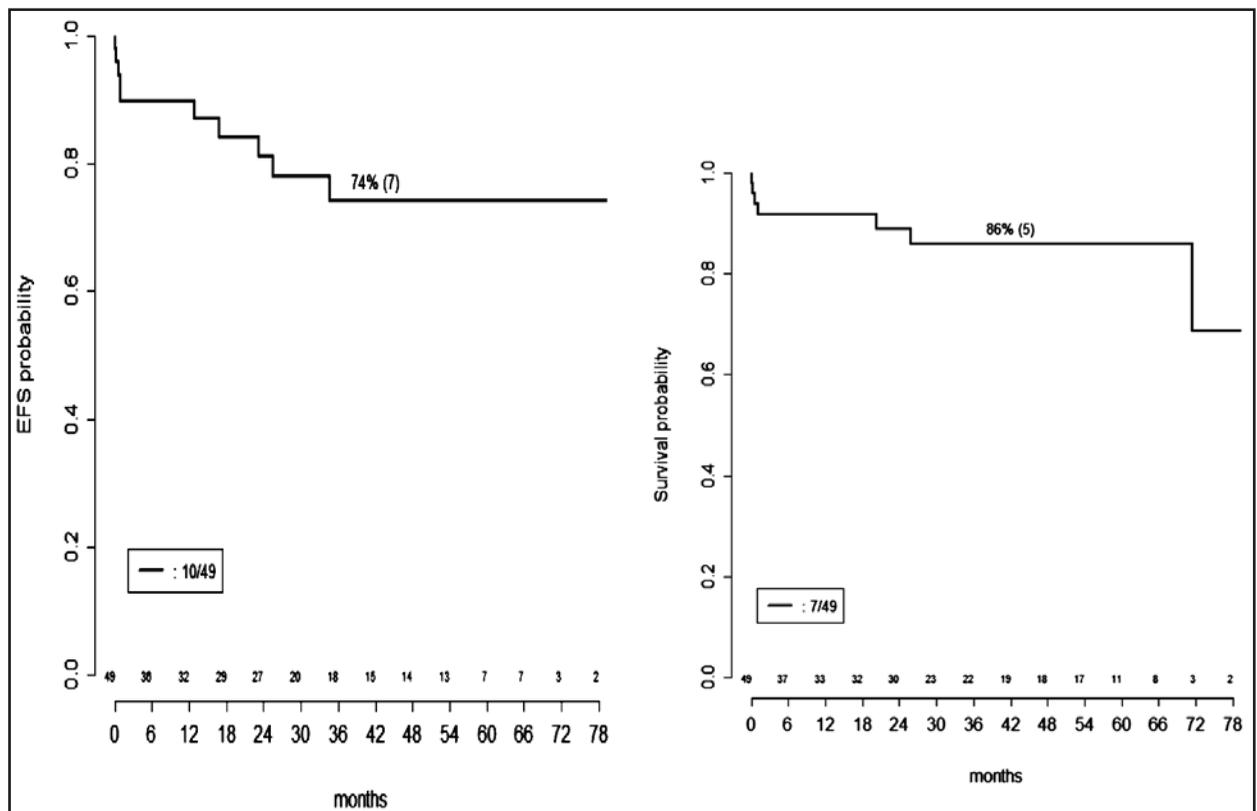
Desde el punto de vista hematológico, 3 pacientes, todos del RA, presentaron FAB M3v.

El estudio citogenético fue positivo para la t(15,17) en 23 pacientes (46.9%) y el gen de fusión PML/

RAR α en 39 ptes (79.5%). Todos los pacientes con diagnóstico de LPA tuvieron por lo menos uno de los dos resultados que confirmaron el diagnóstico.

La Remisión Completa se obtuvo en el 90% de los pacientes (RS 92%, RA 88%). De los pacientes que no lo hicieron solo uno fue evaluado como no respondedor. A la fecha, 5 pacientes presentaron recaída (10%): uno en medula ósea, dos recaídas moleculares, una combinada en MO y SNC y otra como otra enfermedad (LLA). Fallecieron 7 pacientes (14%).

Debido al tiempo de seguimiento del protocolo y al número de pacientes, se realizó el análisis de la sobrevida global (OS) y la sobrevida libre de eventos (EFS) de ambos riesgos en conjunto, siendo la EFS 74% y la OS 86% (ver curvas).



Discusión

En LPA pediátrica, Argentina presenta una incidencia anual aumentada con 8.2 casos nuevos por año, teniendo en cuenta los casos reportados al GATLA. Dicha frecuencia coincide con la del grupo BFM que registra entre 8 y 10 nuevos casos/año. En cuanto a los resultados obtenidos en el análisis de los datos del grupo, hemos notado coincidencia con la literatura en cuanto a la edad de presentación, pero no hemos obtenidos más casos en el sexo femenino

tal cual se ha descrito anteriormente. Tampoco hay diferencias en cuanto a los riesgos al momento del debut, y el subtipo FAB M3v se presenta en un bajo porcentaje de niños con esta patología.

El país ha logrado, gracias al trabajo colaborativo de las diferentes instituciones, el diagnóstico citogenético y/o molecular del 100% de los pacientes enrolados, utilizando además la técnica de la RQ-PCR para el seguimiento de la enfermedad míni-

ma residual intratamiento y los dos años subsiguientes al finalizar el mismo. El estudio actual de las mutaciones del FLT3 en nuestro Protocolo no es obligatorio y queda a criterio de cada investigador su realización.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes del presente estudio no han reportado alta incidencia de complicaciones tales como sangrados, Pseudotumor Cerebri ni Síndrome de Diferenciación. Sin embargo, se trabaja arduamente en el marco del GATLA para mejorar el relevamiento de datos. La frecuencia de presentación de pacientes con organomegalias es más baja que la reportada en la literatura.

El protocolo actual, basado en la estrategia BFM, divide a los pacientes en RS y RA según los GB al debut y la respuesta en los RS al finalizar la 2 consolidación según RQ-PCR, sin diferencias entre lo esperable por el Protocolo original y los datos hallados. El uso de ATRA en la inducción y las consolidaciones, en combinación con Citarabina y dosis reducidas de antraciclinicos han logrado mejorar los resultados de OS y EFS, y reducir las toxicidades. Los valores de OS y EFS son comparables a los publicados por otros grupos^(12,17).

Queda para un análisis futuro el uso de ATRA-ATO en primera línea para pacientes pediátricos con LPA, al igual que otras opciones como inhibidores de FLT3 para pacientes de alto riesgo o recaídos/refractarios.

En nuestro país, uno de los objetivos primordiales es el trabajo sincronizado entre los distintos centros de diagnóstico y tratamiento, siendo en algunos casos necesaria la derivación del paciente a centros de mayor complejidad con el fin de realizar un diagnóstico precoz que le permita un rápido tratamiento en pos de disminuir la incidencia de complicaciones y muerte relacionada a la enfermedad.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a los colegas, citogenetistas, biólogos moleculares y Data Manager que participan desinteresadamente desde sus puestos de trabajo, cooperando y permitiendo mejorar día a día la vida de pacientes.

Declaración de conflictos de interés

La autora declara no tener conflicto de interés.

Bibliografía

1. Avvisati, G., ten Cate, J.W.; Mandelli F. (1992) Acute Promyelocytic Leukaemia. *British Journal of Haematology*, 81,315-320.
2. Avvisati, G., ten Cate, J.W.; Mandelli F. (1987) The coagulopathy in acute promyelocytic leukaemia: DIC. In *Hemostasis and Cancer* edited by Muszbek L., pp. 91-100. Boca Raton: CRC Press.
3. Tallman, M.S., Kwaan, H.C. (1992) Reassessing the hemostatic disorder associated with acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 79, 543-553 .
4. San Miguel, J.F., Gonzales, M., Cañizo, M.C., Auta, J.P., Zola, H. & Lopez-Borrascas, A. (1986) Surface marker analysis in acute myeloid leukaemia and correlation with FAB classification. *British Journal of Haematology* , 64, 547-560.
5. Stone, R.M., Maguire, M., Goldberg, M.A, Antin, J.H., Rosenthal, D.S., Mayer, R.J. (1988) Complete remission in acute promyelocytic leukemia despite persistence of abnormal bone marrow promyelocytes during induction therapy: experience in 34 patients. *Blood* , 71:690-696.
6. De Rossi, G., Avvisati, G., Coluzzi, S., Fenu, S., Lo Coco, F., Lopez, M., Nanni, M., Pasqualetti, D.; Mandelli, F. (1990) Immunological definition of acute promyelocytic leukemia (FAB M3): a study of 39 cases. *European Journal of Haematology* , 67, 168-171.
7. Lo Coco, F., Avvisati, G., Diverio, D., Biondi, A., Pandolfi, P.P., Alcalay, M., De Rossi, G., Petti, M.C., Cantù Rajnoldi, A., Pasqualetti, D., Nanni, M., Fenu, S., Frontani, M.; Mandelli, F. (1991) Rearrangements of the RAR- α gene in acute promyelocytic leukaemia: correlations with morphology and immunophenotype. *British Journal of Haematology* , 78, 494-499.
8. Larson, R.A., Kondo, K., Vardiman, J.W., Butler, A.E., Golomb, H.M. & Rowley, J.D. (1984) Evidence for a 15;17 translocation in every patient with acute promyelocytic leukemia. *American Journal of Medicine* , 76, 827-841.
9. De Thè, H., Chomienne, C., Lanotte, M., Degos, L.; Dejean, A. (1990) The t(5;17) translocation of acute promyelocytic leukaemia fuses the retinoic acid receptor gene to a novel transcribed locus. *Nature* , 347, 558-561.
10. Kakizuka, A., Miller, W. H., jr, Umesono, K., Warrel, R.P., jr, Frankel, S.R., Murty, V.V.V.S., Dmitrovsky, E. & Evans, R.M. (1991) Chromosomal translo-

- cation t(15;17) in human acute promyelocytic leukemia fuses RAR α with a novel putative transcription factor, PML. *Cell*, 66, 663-674.
11. Testi AM, Biondi A, Lo Coco F, Paoloni FP, et al. AIDA0493 protocol for newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children. *Blood*. 2005; 106 (2): 447-453.
 12. Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Haematology. Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 147-155.
 13. Feusner JH, Gregory J. Acute promyelocytic leukemia in children. *ASCO Educ book* 2006; 1: 577-581.
 14. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, et al. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latin Americans with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87: 308-313.
 15. Kutny MA, Moser BK, Laumann K, et al. FLT3 mutation status is a predictor of early death in pediatric acute promyelocytic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 89-92.
 16. Arrigoni P, Beretta C, Silvestri D, et al. FLT3 internal tandem duplication in childhood acute myeloid leukemia: association with hyperleucocytosis in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* 2003; 120 (1): 89-92.
 17. Abla O, Ribeiro RC. How I treat children and adolescents with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013; Sep 30.
 18. Lo Coco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoid acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013; 369 (2): 111-121.
 19. Au WY, Li Ck, Lee V, et al. Oral arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58: 630-632.
 20. Sanz MA, Grimwade D, Tallmann MS, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009; 113(9): 1875-1891.
 21. Ades L, Guerci A, Raffoux E, et al. Very long-term outcome of acute promyelocytic leukemia after treatment with all-trans retinoic acid and chemotherapy: the European APL Group experience. *Blood* 2010; 115(9): 1690-6.
 22. Testi AM, Foa R, Tomei G, et al. GIMEMA-AIEOP AIDA protocols for the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) in children: analysis of 247 patients enrolled in two sequential Italian multicenter trials. *Blood (ASH Annual Meeting abstracts)* 2010: 116: Abstract 871.
 23. Jurcic J, Nimer S, Scheinberg D, et al. Prognostic significance of minimal residual disease detection and PML/RAR α isoform type: long-term follow-up in acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2001; 98(9) 2650-2656.