



# DETERMINACION DE LA ENFERMEDAD RESIDUAL MINIMA COMO FACTOR PRONOSTICO PARA LA ESTRATIFICACION DE RIESGO EN LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS INFANTILES

Samudio A ; Ayala- Lugo A<sup>1</sup>; Figueredo D<sup>1</sup>; Mattio I<sup>1</sup>; Irupé S<sup>1</sup>; Servín J<sup>1</sup>; Bernal R<sup>1</sup>, Garozzo, O<sup>1</sup>, Zelada O<sup>1</sup>  
email: [zeladaofe@gmail.com](mailto:zeladaofe@gmail.com)

*1. Departamento de Hemato Oncología Pediátrica (HoPe) – Hospital de Clínicas- Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.*



# INTRODUCCIÓN

- ❑ La Enfermedad Residual Mínima (ERM) es el método utilizado para la detección de blastos en pacientes morfológicamente en remisión completa
- ❑ En pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), se considera un factor de riesgo independiente asociado con la sobrevida libre de eventos (SLE)
- ❑ En las últimas décadas se profundizó el estudio de la cinética de la respuesta temprana al tratamiento en pacientes con LLA, para predecir el riesgo de recaída, sin embargo alrededor del 25% de pacientes que responden inicialmente al tratamiento y morfológicamente no presentan blastos en médula ósea, recaen durante el tratamiento o luego de finalizar del mismo
- ❑ La presencia de ERM en la LLA es un marcador pronóstico significativo para la detección temprana de recaídas

# INTRODUCCIÓN

- ❑ La determinación de la ERM puede realizarse por Citometria de flujo, identificando las características inmunofenotípicas distintivas que permiten distinguir las células anormales de las células de la hematopoyesis normal
- ❑ El inmunofenotipo asociado a la leucemia se identifica en el 95% de los casos al momento de diagnóstico y se utiliza para determinar la ERM durante el tratamiento con una sensibilidad de **0,01 %** o sea de 1 blasto en 10.000 células normales
- ❑ La identificación de factores clínicos ,biológicos y la respuesta al tratamiento determinan la estrategia ajustada al riesgo
- ❑ El análisis cuantitativo de ERM en niños con LLA es el factor pronóstico más importante para determinar la posibilidad de recaída. Permite intensificar el tratamiento en niños con respuesta inadecuada a la quimioterapia y disminuir la toxicidad asociada al mismo en pacientes de bajo riesgo.

# OBJETIVOS

## 1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar de la Enfermedad Residual Mínima como factor pronóstico en las leucemias Infantiles agudas para una correcta estratificación de pacientes en grupos de riesgo que permitan adecuar el tratamiento y lograr a si una mejor sobrevida del paciente

## 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Determinar la Enfermedad Residual Mínima por citometría de flujo en pacientes del Departamento de Hematooncología Pediátrica de la FCM UNA, afectados de Leucemias linfoblástica agudas
- b. Desarrollar un laboratorio especializado en nuevas tecnologías que permita establecer un nuevo concepto de remisión completa y conocer su significado pronóstico en pacientes afectados de Leucemia Linfoblástica Aguda
- c. Participar en grupos cooperativos para el tratamiento de leucemia linfoblástica infantil en Paraguay con cooperación científica entre las diferentes instituciones a nivel nacional e internacional .

# Metodología

## Población en estudio

- Pacientes pediátricos portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) que acudan al Departamento de Hemato-oncología Pediátrica del Hospital de Clínicas de la FCM- UNA e ingresen al protocolo de tratamiento de LLA entre abril del 2016 y diciembre de 2017.
- Se evalúa la ERM por citometría de flujo en médula ósea (los días 15 y 33 de la inducción), en niños con diagnóstico de LLA

## Variables estudiadas

VARIABLES HEMATOLOGICAS
Hemoglobina
Recuento de Globulos blancos
Recuento de Plaquetas
Citomorfoloía de la médula ósea

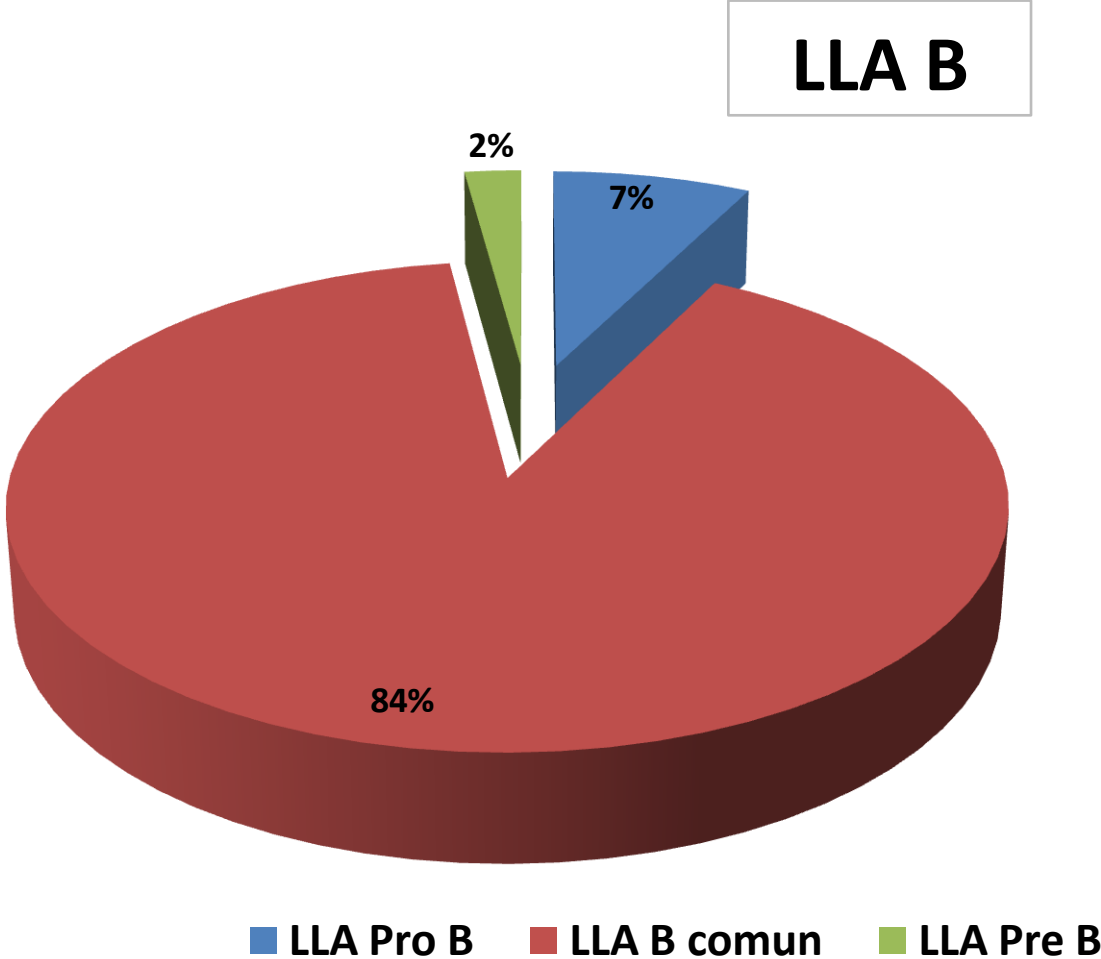
INMUNOFENOTIPO DE DIAGNOSTICO
Panel de Ac para células de linaje B
Panel de Ac para células de linaje T

RESPUESTA TERAPEUTICA AL TRATAMIENTO
Respuesta a la prednisona D+8
Respuesta al tratamiento D+15
Respuesta al tratamiento D+33

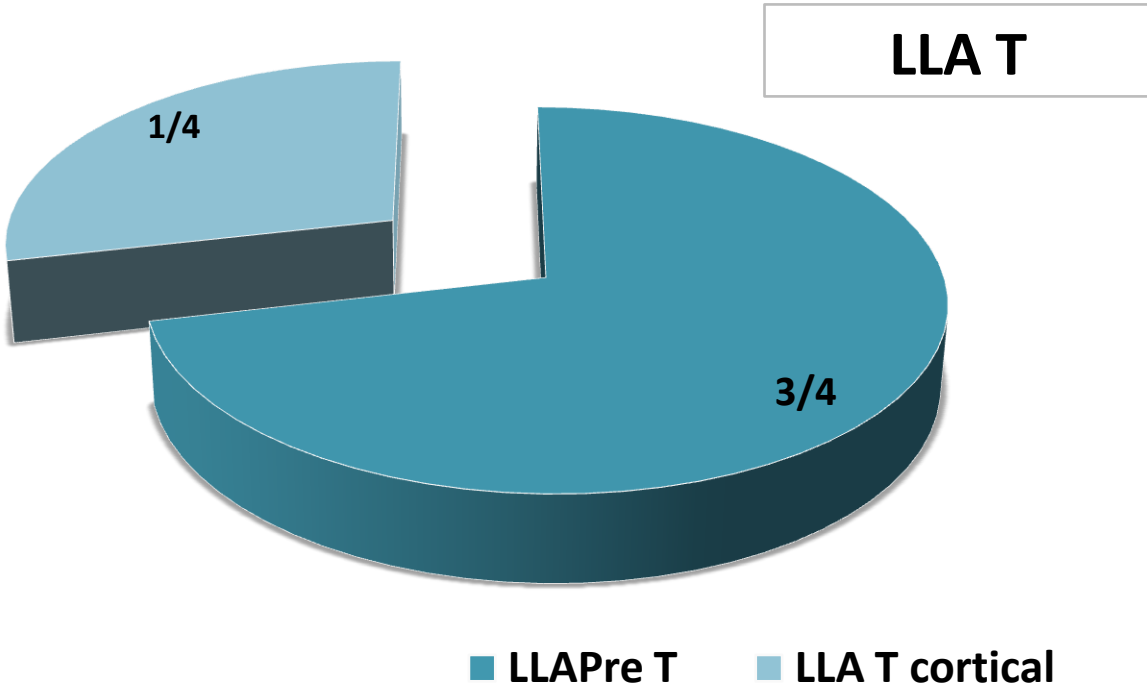
# Resultados Parciales

- ❑ Se evaluaron hasta la fecha( agosto) 56 pacientes con diagnostico de LLA
- ❑ Media de edad al diagnostico de 6.9 años (r: 1 – 17 años)
- ❑ 24 (55%) sexo femenino, 32(45%) sexo masculino
- ❑ **61% de los padres sin ingresos fijo**
- ❑ **44% de los padres con educación primaria sola**

# LLA B 52 (93%) pacientes



# LLA T 4 (7%) pacientes



# Criterios de clasificación de Riesgo

## Riesgo Estándar

- Buena respuesta a la prednisona en el D+8 -  $< 1000$  blastos en sangre periférica
- Edad  $>$  de 1 año y  $< 16$  años
- Medula ósea del D+15 M1 o M2
- Medula ósea del D+33 M1

**Deben cumplirse todos los criterios**

## Riesgo Alto

- Pobre respuesta a la prednisona en el D+8  $> 1000$  blastos en Sangre periférica
- Medula ósea D+15 M3
- Medula ósea D+33 M3
- Traslocación 9:22 y 4:11

**Al menos 1 criterio debe cumplirse**

RIESGO	
<b>ESTANDAR</b>	43 (77%)
<b>ALTO</b>	13 (23%)



# Citomorfolología de medula ósea

- Medula ósea M1 – Menos de 5 % de blastos en medula ósea
- Medula ósea M2 - Mas de 5 % de blastos en medula ósea
- Medula ósea M3 – Mas de 15 % de blastos en medula ósea

# Resultados

RESPUESTA DEL D+8	
<b>BUENA RESP</b>	48 (86%)
<b>MALA RESP</b>	8 (14%)

MEDULA OSEA D+15	
<b>M1</b>	45 (80%)
<b>M2</b>	5 (9%)
<b>M3</b>	6 (11%)

MEDULA OSEA D+33	
<b>M1</b>	48 (86%)
<b>M3</b>	1 (2%)
<b>NO EVALUABLE</b>	7 (12%)

ERM D+15	
<b>NEGATIVAS (&gt; 0,01)</b>	19 (34 %)
<b>POSITIVAS (0,01 &lt;0,1)</b>	17(30 %)
<b>POSITIVAS (&gt;0,1 &lt;1)</b>	8(14 %)
<b>POSITIVAS (&gt;1 &lt;5)</b>	5(9 %)
<b>POSITIVAS (&gt;5 )</b>	6 (11%)
<b>No evaluable</b>	1 obito

ERM D+33	
<b>NEGATIVAS (&gt; 0,01)</b>	46 (82 %)
<b>POSITIVAS (0,01 &lt;0,1)</b>	2 (4%)
<b>POSITIVAS (&gt;0,1 &lt;1)</b>	1 (2%)
<b>POSITIVAS (&gt;1 &lt;5)</b>	1 (2%)
<b>No evaluable</b>	6 (10 %)

# Resultados

- ❑ Los resultados concuerdan con la literatura en lo referente a una mayor sensibilidad de la ERM para estratificar los pacientes en grupo de riesgo
- ❑ En el D+15 , permite determinar un grupo de pacientes ( ERM positiva) que al intensificar el tratamiento podrían beneficiarse con mejores resultados
- ❑ En el D+33, existe buena correlación entre la medula ósea y la ERM del mismo día
- ❑ Aquellos pacientes que presentan una ERM negativa al D+15, podrían beneficiarse con un tratamiento menos intenso y por tanto menos toxico.

# Resultados

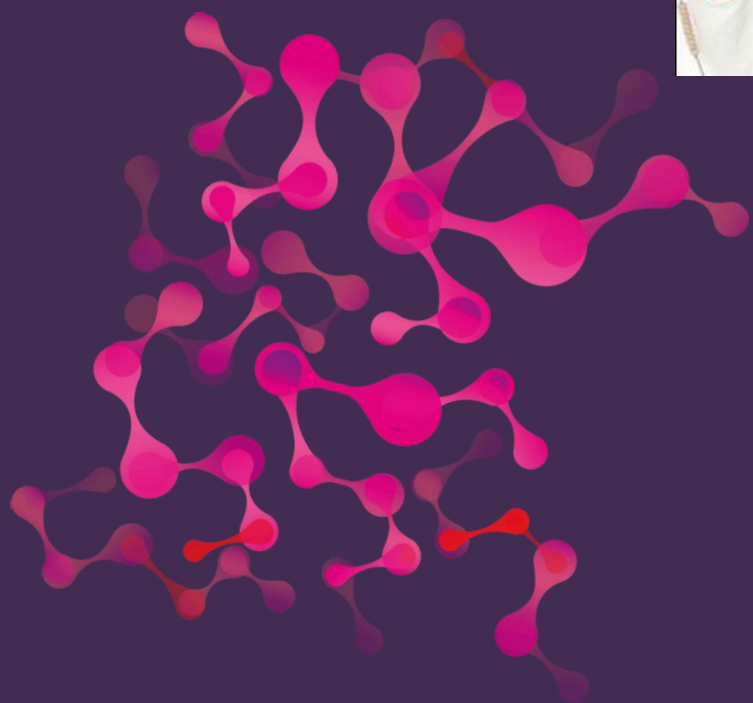
- ❑ De los pacientes que presentaron ERM  $>1$  y  $<5$  en el D15, 1 es de inmunofenotipo T (cortical) y 4 son de inmunofenotipo B presentando 1 de ellos el transcripto BCR ABL P190
- ❑ De los pacientes con ERM  $>5$  en el D 15, 2 son de inmunofenotipo T( Pre T) y 4 son de inmunofenotipo B, uno con transcripto BCR ABL P190 , uno con E2A-PBX y uno con TEL-AML1
- ❑ En el D+33, los dos pacientes que presentaron ERM positiva presentaron en inmunofenotipo T( Pre T)

# Discusión

- ❑ La definición de remisión completa en pacientes con leucemias agudas se realiza por Citomorfología y ERM.
- ❑ El conocimiento del inmunofenotipo de células normales es fundamental para poder identificar células patológicas y así establecer los fenotipos asociados a leucemias agudas
- ❑ Es importante también conocer las modulaciones producidas por la quimioterapia en células blásticas para cuantificar correctamente la ERM.
- ❑ Numerosos estudios han demostrado que la detección de ERM al final de la inducción y al inicio de la consolidación constituye un factor pronóstico importante para predecir recaídas

# Perspectivas

- ❑ Con estos datos, obtener mayor información sobre la eficacia del tratamiento empleado, la sobrevida libre de eventos, las recaídas
- ❑ Conocer el pronóstico de los pacientes pediátricos con Leucemias Linfoblásticas Agudas en base a la determinación de la ERM
- ❑ Predecir las recaídas previamente a las manifestaciones clínicas
- ❑ Adoptar decisiones terapéuticas en base a las mismas
- ❑ Incorporar a Paraguay en protocolos de tratamientos internacionales y grupos cooperativos para el tratamiento de las leucemias infantiles



*Muchas gracias !!*