



Determinación de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo en tiempo real en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA): análisis de 10 años de experiencia.

Rojas N (*), Lustig N, Del Puerto C, Wietstruck MA, Contreras M, Ocqueteau M, Galleguillos M, Rodríguez I, Barriga F.

Hematología y Oncología pediátricas. Laboratorio de Hematología.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

XVIII Congreso Chileno de Hematología, 3-6 de Octubre de 2012, Coquimbo.



Introducción

- La determinación de EMR es una herramienta que permite monitorizar la respuesta al tratamiento en LLA.
- La medición de EMR ha sido descrita como un factor independiente de pronóstico por numerosos centros y grupos, y varios estudios en curso la han incorporado en la etapificación de los pacientes para efectos de tratamiento (COG, BFM). *Blood* 2010, 115: 3206-3214. *Leukemia* 2009, 23: 528-534.
- La mayoría de los estudios actuales se basan en la medición de EMR mediante citometría de flujo basada en las características inmunofenotípicas de los blastos al diagnóstico.

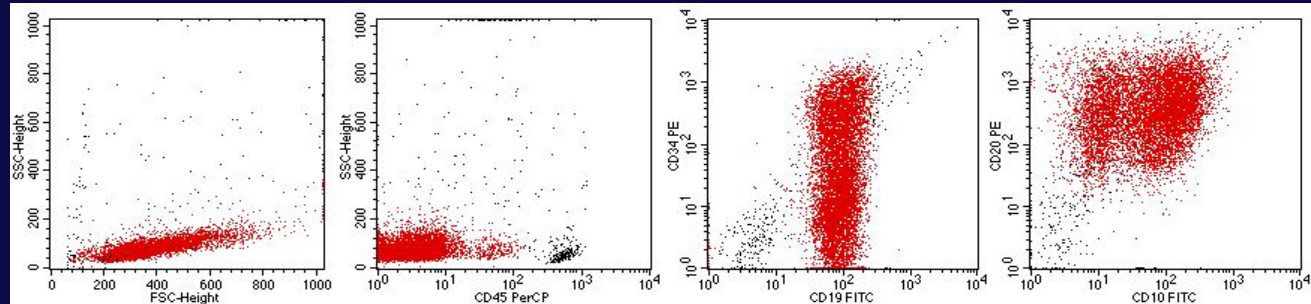
AIEOP n= 815	< 0,1%	0,1 a 10%	> 10%
EMR día 15	42%	47%	11%
Incidencia recaída acum 5 años	7.5%	17.5%	47.2%

MRD in LLA . Campana, D. ASH Hematology Educational Program 2010;2010:7-12.

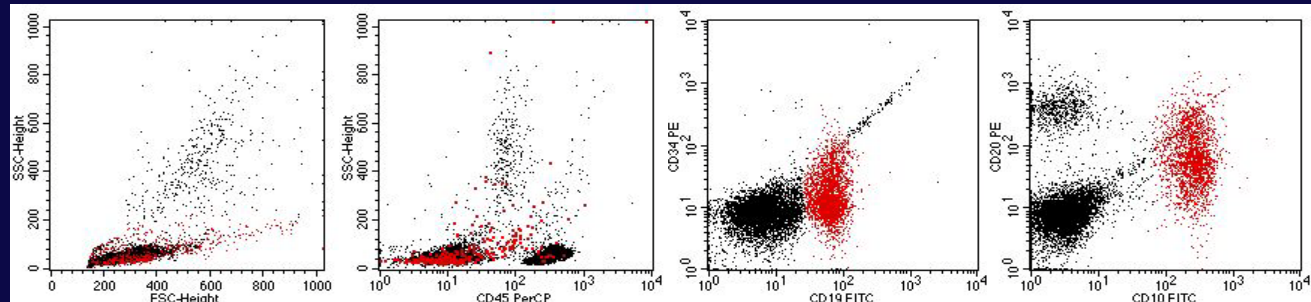


MJO

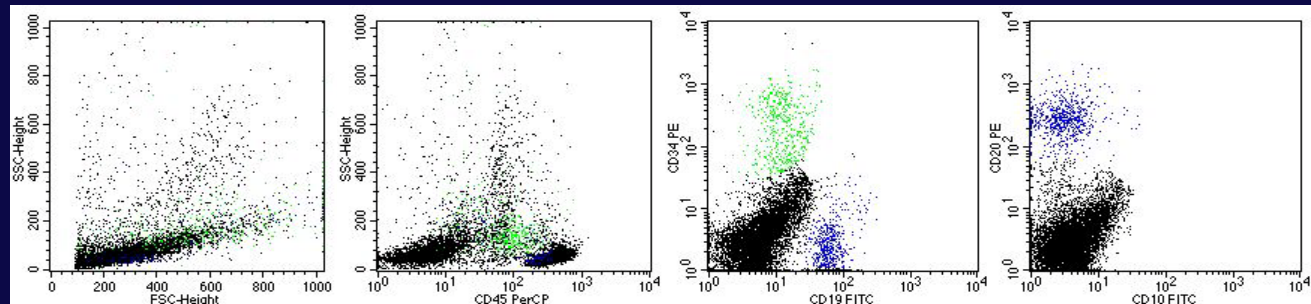
0



+15



+33



Introducción

- El objetivo de los estudios prospectivos de EMR en LLA es detectar a aquellos pacientes con mala respuesta al tratamiento y reasignarlos a un tratamiento más intenso.
- Esta reasignación removería a los “malos actores” de los grupos de riesgo mas favorable y teóricamente mejoraría la sobrevida libre de eventos (SLE) y global (SG) de esos pacientes.

Objetivos

- Presentamos un análisis de la experiencia con medición de EMR en LLA pediátrica en nuestro centro para determinar:
 - ✓ Efecto de EMR en la reasignación de los pacientes a grupos de riesgo alto.
 - ✓ SLE según EMR los días 15 y 33 de nuestro protocolo.
 - ✓ SLE y SG comparadas contra un grupo de pacientes tratados con el mismo protocolo pero sin estudio de EMR.
 - ✓ Utilidad de monitorizar EMR durante la mantención para anticipar recaídas.

Pacientes y método

- Estudio retrospectivo de EMR por citometría de flujo (CF) los días 15 y 33 de la inducción y cada 3 meses durante la mantención, en pacientes con LLA tratados en la UC entre 1999 y 2012.
- Los grupos de riesgo se definieron por: edad, recuento de blastos al diagnóstico, respuesta a prednisona, citogenética y remisión citológica al día 33.
- Protocolo BFM modificado:
 - Protocolo I, fase A y B. Día 15 previo a 3^a dosis de daunorrubicina, día 33 previo a 1^a dosis de ciclofosfamida.
 - Protocolo M con metotrexato 3 a 5 gr. para nivel 24 hrs 50 μ molar.
 - Protocolo II: dexametasona 21 días intercalados.
 - Mantención: pulsos mensuales de vincristina/prednisona e intratecal triple cada 3 meses.

Grupos de riesgo

	RB	RM	RA	RATMO
Edad (años)	2 a 6	<2 a > 7	Cualquiera	Cualquiera
Blastos al Dg	<25.000	>25.000	Cualquiera	Cualquiera
Inmunofenotipo	Común	T, null	Bifenotípica	Cualquiera
Resp Pred	Buena	Buena	Pobre	Cualquiera
Citogenética	TEL-AML1, HIPER> 50	Cualquiera	Hipodiploide	t(9;22), t(4;11)
Remisión D33	SI	SI	SI	NO

Pacientes y método

- Los pacientes con RB y RM se reclasificaron a RA con EMR:
 - Positiva: $\geq 15\%$ blastos al día 15 $\underline{O} \geq 0,1\%$ al día 33
 - Negativa: $< 15\%$ blastos al día 15 $\underline{Y} < 0,1\%$ al día 33
 - Día 15 = 0: sin bastos detectables en mielograma del día 15
- Analizamos :
 - La proporción de pacientes reclasificados de RB/RM a grupo RA.
 - SLE del grupo EMR negativos y positivos, y del subgrupo de pacientes con EMR= 0 en el día 15.
 - La SLE y SG de los pacientes con estudio EMR y un grupo de pacientes tratados con el mismo protocolo sin estudio EMR.
 - Análisis de sobrevida por curvas de Kaplan Meier y test de Log Rank.

Resultados

N= 126 pacientes

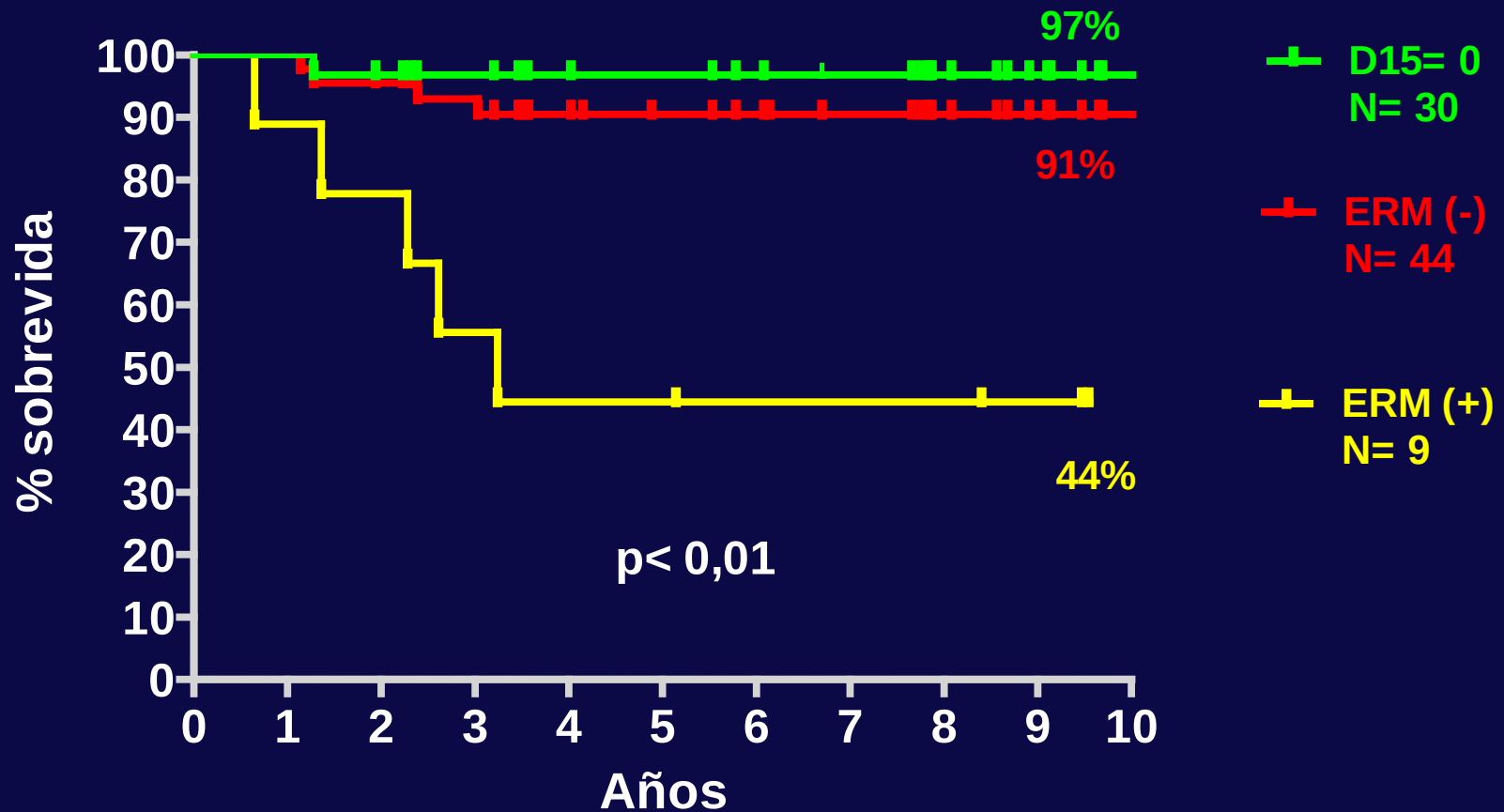
- 62 sin estudio de EMR (1989-2011)
- 64 con estudio de EMR (1999-2012)

Riesgo	Sin estudio ERM	Con estudio ERM	Con estudio (reasignado)	ERM día 15 = 0
R bajo	27	22	19	16
R medio	33	36	28	17
R alto	0	2	13 *	1
RA TMO	2	4	4	
Total	62	64	64	34



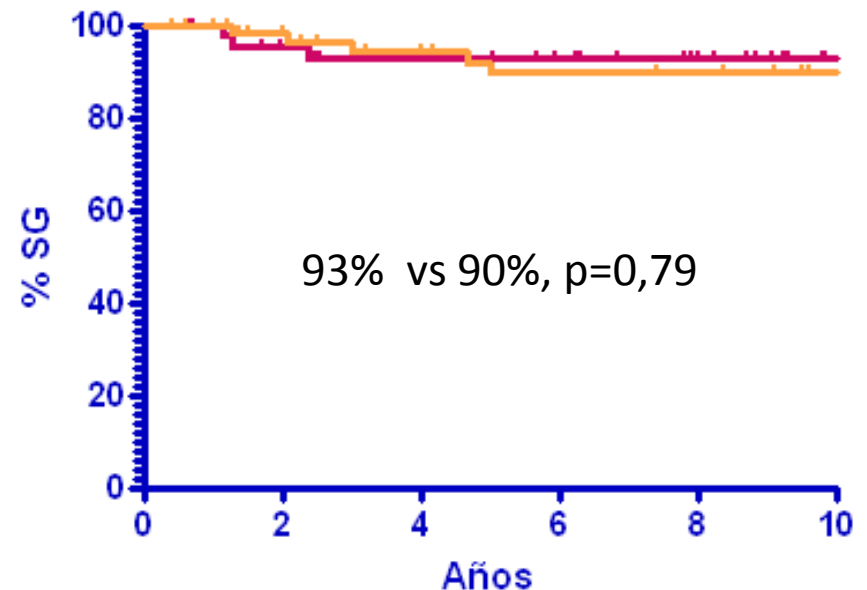
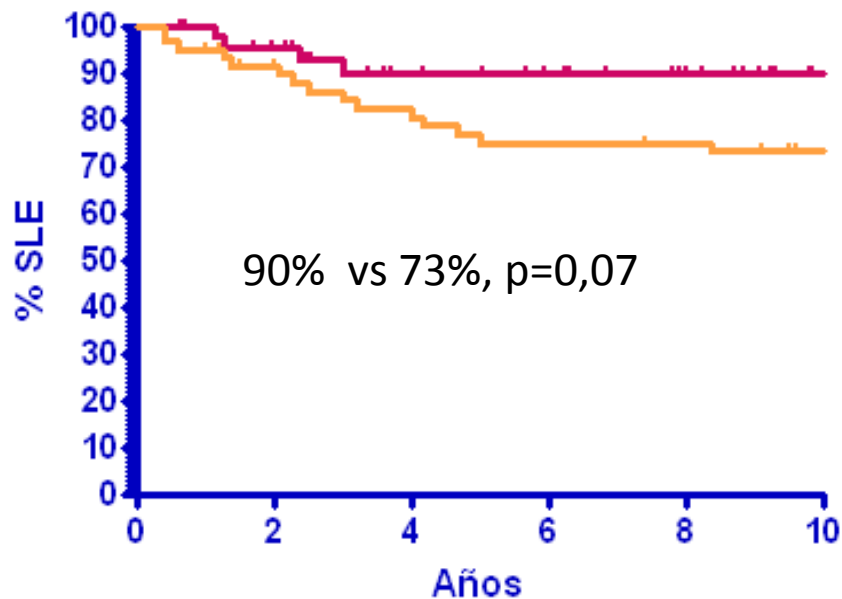
*p=0.015 chi sq ; p=0,0295 fischer exact test (juntando RM/RB versus RA)

SLE por grupos de ERM



Resultados pacientes con v/s sin estudio

- Pacientes con riesgo bajo y medio (reasignados con ERM negativa)
- Pacientes con estudio = 47; sin estudio = 62



Con estudio



Sin estudio



EMR en mantención

- 4 pacientes tuvieron ERM detectable (Rango 0,07-1,8%) durante la mantención, de los cuales sólo 1 recidivó.



Conclusiones

- El análisis de ERM permitió detectar al 13% de pacientes de riesgo bajo y al 22% de pacientes de riesgo medio que tienen una respuesta lenta al tratamiento.
- La presencia de ERM aquí definida tuvo un alto valor pronóstico, lo que justificaría la intensificación de quimioterapia en los pacientes con ERM independiente del riesgo clínico.
- La sobrevida en pacientes sin blastos fue de 97%, lo que los identifica como candidatos a reducción del tratamiento.

Conclusiones

- La medición de ERM en el grupo RB y RM se asoció a una mejoría no significativa de la SLE pero sin repercusión en la sobrevida global de estos pacientes.
- La monitorización de ERM durante la mantención no nos permitió anticipar recaídas.

Muchas gracias.



Determinación de enfermedad mínima residual (EMR) por citometría de flujo en tiempo real en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA): análisis de 10 años de experiencia.

Rojas N (*), Lustig N, Del Puerto C, Wietstruck MA, Contreras M, Ocqueteau M, Galleguillos M, Rodríguez I, Barriga F.

Hematología y Oncología pediátricas. Laboratorio de Hematología.
Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

XVIII Congreso Chileno de Hematología, 3-6 de Octubre de 2012, Coquimbo.

