

Resultados del tratamiento según protocolos BFM del linfoma no Hodgkin B y de la leucemia linfoblástica aguda de células B en pacientes pediátricos por el GOPM*

J.L. Vivanco Martínez, A. García Gscheidle, M.E. Cela de Julián, M.J. Torres Valdivieso, C. Melero Moreno, J. López Pérez, T. Contra Gómez, N. Martín Ramos, M.A. Díaz Pérez, M. Bernácer Borja, C. Gil López, F. Valverde Moreno

Resumen. El objetivo de este estudio fue reproducir los resultados del grupo BFM en el tratamiento de 41 niños con linfoma no Hodgkin B y leucemia linfoblástica aguda de células B según los protocolos BFM 86 y 90. Se trataron 41 niños con edades entre 2 y 16 años en el período comprendido entre noviembre del 87 y octubre del 93. Veinticinco niños recibieron tratamiento según el protocolo BFM 86 (18 linfomas no Hodgkin B y siete leucemias linfoblásticas agudas B), mientras que los restantes 16 se trataron con el BFM 90 (15 linfomas no Hodgkin B y una leucemia linfoblástica aguda B). Se obtuvo remisión completa en el 97,5% de los pacientes, recidivando el 12,5%. Permanecen en remisión completa continuada el 80,4% y un 17% fallecieron. La supervivencia actuarial a los 5 años en los tratados con los protocolos BFM 86 y 90 fue del 79 y 87%, respectivamente, y la supervivencia libre de incidencias en el mismo período fue del 76 y 87%, respectivamente. No hemos encontrado diferencia estadísticamente significativa en los resultados obtenidos con los dos protocolos de tratamiento.

An Esp Pediatr 1996;44:11-16.

Palabras clave: Linfoma no Hodgkin B; Leucemia aguda linfoblástica B; BFM.

RESULTS OF TREATMENT OF NON-HODKIN'S B CELL LYMPHOMA AND ACUTE B CELL LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PEDIATRIC PATIENTS FOLLOWING BFM PROTOCOLS BY THE GOPM

Abstract. The objective of this report is to present the results of the BFM group in the treatment of 41 children with non-Hodkin's B cell lymphoma and acute B cell lymphoblastic leukemia according to the BFM 86 and 90 protocols. Forty-one children, between 2 and 16 years of age, were treated from November 1987 to October 1993. Of these, 25 were treated with the BFM 86 protocol (18 non-Hodgkin's B cell lymphomas and 7 acute B cell lymphoblastic leukemias) and the rest with the BFM 90 protocol (15 non-Hodgkin's B cell lymphomas and 1 acute B cell lymphoblastic leukemia). Complete remission was achieved in 97.5% of the patients. A relapse occurred in 12.5% of the cases. Currently, 80.4% remain in continuous complete remission and 17% have died. The 5 year actuarial survival rate of those treated with the BFM 86 and 90 protocols was 79% and 87%, respectively, and event free survival in the same period was 76% and 87%, respectively. There was no statistically significant difference in the results obtained with the two treatment protocols.

Key words: Non-Hodgkin's B cell lymphoma; Acute B cell lymphoblastic leukemia; BFM.s

Sección de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil. Hospital «Doce de Octubre». Madrid.

Correspondencia: José Luis Vivanco Martínez.

Sección de Hemato-Oncología Pediátrica. Planta 7ª A del Hospital Materno-Infantil, Hospital Doce de Octubre. Ctra. Andalucía, Km 5,400, 28041 Madrid.

Recibido: Junio 1994

Aceptado: Enero 1995

Introducción

Los linfomas no Hodgkin B y las leucemias linfoblásticas agudas de células B (LNH-B/LLA-B) tienen un comportamiento biológico diferente del resto de los linfomas y leucemias, caracterizado por tener una localización preferentemente abdominal, grandes masas tumorales, y un crecimiento muy rápido. También es característico un elevado índice de autólisis.

Se acepta que el LNH-B y la LLA-B son la misma enfermedad con distinta expresión clínica, ya que ambas derivan de la misma célula tumoral y presentan una misma alteración molecular en su genoma: reordenamiento del gen de las inmunoglobulinas y disregulación del oncogén c-myc por la translocación entre el cromosoma 8 y el cromosoma 2, 14 ó 22⁽¹⁾. Debido a esto, los tratamientos son similares para ambas entidades.

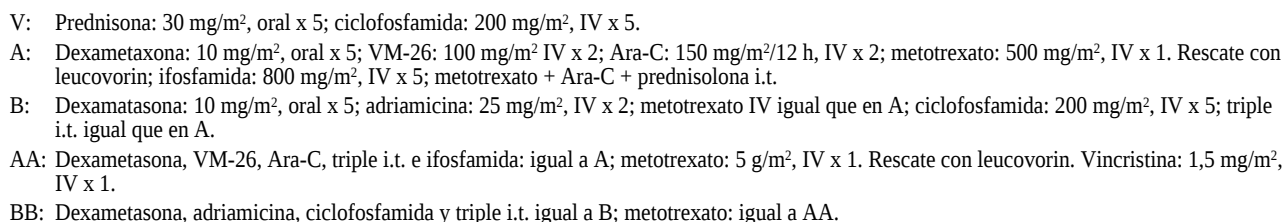
Los linfomas constituyen la tercera neoplasia más frecuente de la infancia, representando los LNH-B entre un 35 y un 50% de los linfomas no Hodgkin⁽²⁾. Su pronóstico ha ido mejorando paulatinamente al incorporarse tratamientos cada vez más agresivos y específicos para los diferentes tipos de linfomas del niño, constituyendo la introducción de altas dosis de alquilantes y metotrexato el mayor avance.

La leucemia es la patología neoplásica más frecuente en niños, representando la de inmunofenotipo B entre un 2-5% de ellas^(3,4).

En la década de los años 70 se inició el tratamiento intensivo de los LNH al emplearse una quimioterapia similar a la utilizada en la leucemia linfoblástica, administrando diez drogas según el protocolo LSA2-L2, con lo que mejoró sustancialmente la supervivencia⁽⁵⁾. En un estudio randomizado del Children Cancer Study Group (CCSG) se demostró que un tratamiento diferente para los LNH-B (COMP) en relación a los no B (LSA2-L2) mejoró claramente su pronóstico⁽⁶⁾. Posteriormente se objetivaron resultados más satisfactorios con la introducción del metotrexato a altas dosis y la ciclofosfamida⁽⁷⁾.

En el año 1981 el grupo cooperativo BFM inició un protocolo quimioterápico para el tratamiento de LNH-B y LLA-B caracterizado por cursos breves de quimioterapia, separados por cortos espacios de tiempo. Posteriormente, los protocolos 83, 86 y 90 modifican esta pauta disminuyendo el número total de ci-

* Grupo de Oncología Pediátrica de Madrid (Hospital Materno-Infantil «Doce de Octubre», Hospital del Niño Jesús, Fundación Jiménez Díaz, Hospital Clínico San Carlos).

[illegible]

V: Prednisona: 30 mg/m², oral x 5; ciclofosfamida: 200 mg/m², IV x 5.

A: Dexametasona: 10 mg/m², oral x 5; etopósido: 100 mg/m², IV x 2; Ara-C: 150 mg/m²/12 h, IV x 2; metotrexato: 500 mg/m², IV x 1. Rescate con leucovorin; ifosfamida: 800 mg/m², IV x 5; metotrexato + Ara-C + prednisolona i.t.

B: Dexametasona: 10 mg/m², oral x 5; adriamicina: 25 mg/m², IV x 2; metotrexato IV igual que en A; ciclofosfamida: 200 mg/m², IV x 5; triple i.t. igual que en A.

AA: Dexametasona, etopósido, triple i.t. e ifosfamida: igual a A; metotrexato: 5 g/m², IV x 1. Rescate con leucovorin. Vincristina: 1,5 mg/m², IV x 1.

BB: Dexametasona, adriamicina, ciclofosfamida y triple i.t., igual a B; metotrexato y vincristina: igual a AA.

CC: Dexametasona: 20 mg/m², oral x 5; vincristina: 3 mg/m², IV x 1; Ara-C: 2 g/m²/12 h, IV x 2; etopósido: 150 mg/m², IV x 3; triple i.t. similar a BB.

Tabla I Distribución de los casos presentados y seguimiento

	<i>BFM 86</i>	<i>BFM 90</i>	<i>Total</i>
LNH-B	18	15	33
LLA-B	7	1	8
Total	25	16	41
Seguimiento medio (meses)	63	22	42,5
Seguimiento mínimo (meses)	42	13	-
Pacientes fuera de tratamiento	25	16	41

Tabla III Distribución de los casos de LNH por estadios y de LLA-B

<i>Estadio</i>	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>
I	4	9,7
II	5	12,1
III	15	36,5
IV	9	21,9
LLA-B	8	19,5

determinación del inmunofenotipo B maduro (presencia de inmunoglobulinas de superficie). En los linfomas se utilizaron los criterios histológicos de la «Working Formulation» del NCI⁽¹³⁾, y cuando fue posible el estudio del inmunofenotipo.

La distribución de los casos en ambos protocolos, así como el seguimiento medio y mínimo de cada uno de ellos queda reflejado en la [tabla I](#).

Estudiamos la edad, sexo, localización inicial, estudio bioquímico (LDH, ácido úrico y parámetros de lisis tumoral), estudio citogenético en médula ósea y estadio según la clasificación de Murphy modificada incluida en el protocolo BFM.

El esquema terapéutico del BFM 86 está reflejado en la [figura 1](#). Se establecieron tres grupos terapéuticos basados en el estadiaje: R1 para los estadios I y II resecado (IIR), R2 para los estadios II no resecados (II noR) y III, y R3 para los estadios IV y LLA-B. El trasplante de médula ósea en la primera remisión completa (RC) se contempla como consolidación para los estadios IV y LLA-B, y también en caso de mala respuesta al tratamiento de inducción sin posibilidad de cirugía.

El BFM 90 introduce las siguientes modificaciones:

- Acorta el tratamiento de los estadios I y IIR.
- Intensifica el tratamiento de los estadios II noR y III, al cambiar los bloques A y B por AA y BB, respectivamente.
- En los estadios II noR, III, IV y LLA-B, si tras el bloque BB no entran en RC, pasan a un tratamiento más agresivo (bloque CC), con la posibilidad posterior de consolidación con nuevos bloques de quimioterapia si se alcanza la RC, o de un trasplante alogénico de hermano histocompatible si no se consigue la RC, encontrándose la médula ósea sin enfermedad ([Fig. 2](#)).

Tabla II Localización al diagnóstico del LNH-B y LLA-B

	<i>Nº</i>	<i>(%)</i>
Abdominal	26	63,4
- Exclusiva	13	
- Más MO	9	
- Más SNC	3	
- Más hueso	1	
Adenomegalias	5	12,1
Amígdala	2	4,6
Otros	8	18,6

Definimos la supervivencia libre de incidencias (SLI) como el período transcurrido desde la obtención de la RC hasta la aparición de un incidente: fallecimiento, recidiva o desarrollo de un segundo tumor. La supervivencia es el período transcurrido desde el diagnóstico hasta el fallecimiento.

Para el cálculo de la probabilidad de supervivencia o SLI utilizamos las curvas actuariales de Kaplan-Meier, para la significación estadística de las curvas la prueba de Mantel Haenszel y para la significación estadística de porcentajes, la prueba de chi cuadrado.

Resultados

La edad media de nuestros pacientes fue de 7,8 años, con un intervalo de 2 a 16. Hubo un predominio de los niños frente a las niñas de 3,1/1 (31 niños/10 niñas).

La determinación del inmunofenotipo B maduro (presencia de inmunoglobulinas de superficie) se realizó en 27 casos (66%), que incluían los 8 casos de leucemias y 19 linfomas. El resto (34%) se diagnosticaron con criterios histológicos.

La localización inicial está reflejada en la [tabla II](#) y los estadios en la [tabla III](#). Existía una LDH superior a 500 UI en 22 casos (53,6%) con una media de 1.253 ± 1.222 UI. El ácido úrico era superior a 6 mg/dl en 11 casos (27%), con una media de $9,1 \pm 2,9$. Existía un síndrome de lisis tumoral antes de iniciarse el tratamiento en 7 casos (17%).

Se realizó estudio citogenético en médula ósea en 8 niños, 5 LLA y 3 LNH, siendo patológicos dos casos: una translocación t(8;14) y una hiperdiploidía con alteraciones estructurales asociadas.

Al finalizar el tratamiento de inducción alcanzaron la RC 40 de 41 pacientes (97,5%). El paciente que no entró en RC presentaba un LNH estadio III de localización abdominal y ósea única, en el que progresó la enfermedad y salió de protocolo falleciendo posteriormente. De los 40 pacientes que alcanzan la RC, en cinco tratados con el BFM 86 (12,5%), se consolida la RC con un trasplante alogénico de hermano histocompatible: 4 LLA-B y uno LNH-B estadio IV. El resto prosiguió la quimioterapia de los diferentes protocolos. No se realizó ningún autotrasplante. En ningún caso se administró radioterapia local.

Tabla IV Resultados globales tras el tratamiento con los protocolos BFM 86 y 90

Resultados	Nº	(%)
RC	40	97,5
Recidivas	5	12,5
RC Continuada	33	80,4
Fallecimientos	7	17
Total de casos	41	

Tabla V Supervivencia y supervivencia libre de incidencias (SLI) actuariales

	BFM-86	BFM-90	Total
Supervivencia (%)	79	87	80
SLI (%)	76	87	79
Seguimiento (meses)	89	38	71

De los 40 pacientes que alcanzaron la RC, recidivaron cinco (12,5%), tres intratratamiento y dos a los 8 y 9 meses de la finalización del tratamiento. El lugar de la recidiva fue:

- Uno en el sistema nervioso central (SNC): un caso estadio IV al diagnóstico sin afectación inicial del SNC.
- Uno en médula ósea, que era un paciente con una LLA-B.
- Tres en la localización primitiva: dos casos eran estadios I y el tercero, un estadio III.

Ninguno de estos cinco pacientes había recibido un trasplante alogénico y sólo uno alcanza una segunda RC: un linfoma cutáneo estadio I con una recidiva local.

De los 41 pacientes, fallecieron 7 (17%): uno sin alcanzar la RC por progresión de la enfermedad, cuatro por recidiva y dos en RC por complicaciones del tratamiento: uno por infección y otro por reacción anafiláctica al metotrexato (tabla IV).

La SLI conjunta de los estadios I y II fue del 74% a los 5 años. La SLI de los estadios III y IV fue del 83%, a los 6 años. La SLI de las leucemias fue del 75% a los 4 años (Fig. 3). La supervivencia actuarial y la SLI globales de los protocolos BFM 86 y 90 se muestran en la tabla V y en la figura 4. no existieron diferencias significativas entre los protocolos BFM 86 y 90 en la obtención de la RC, recidivas, probabilidad actuarial de supervivencia ni de SLI.

Discusión

En el período comprendido entre noviembre de 1987 y octubre de 1993 tratamos un total de 48 LNH, de los cuales el 69% era B, porcentaje superior al encontrado en la literatura⁽²⁾. En el caso de las LLA-B, representan un 5% del total de las leucemias (8 de 162), comparable con lo comunicado por otros autores⁽³⁾.

La localización inicial concuerda con lo descrito clásicamente en las formas no endémicas⁽³⁾, con claro predominio de la abdominal (63,4%), siendo muy rara la afectación inicial del

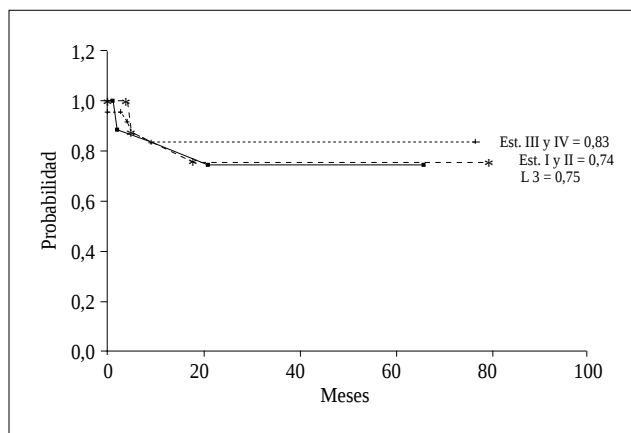


Figura 3. SLI por estadios

SNC (9%). La proporción de estadios avanzados (III y IV) es de un 68%, lo cual podría atribuirse al rápido crecimiento de estos tumores, que dificulta su diagnóstico precoz.

En nuestra casuística, el síndrome de lisis tumoral al diagnóstico se presentó en un 17%, resolviéndose en todos los casos sin secuelas. Estos resultados avalan la eficacia de los tratamientos actuales para dicha eventualidad.

Hoy en día se afirma que las alteraciones citogenéticas en esta patología no constituyen un factor pronóstico ni condicionan el tratamiento. Su principal utilidad radica en el posterior diagnóstico de la enfermedad mínima residual, así como el conocimiento de la patogénesis tumoral⁽⁴⁾. Nuestro grupo sólo ha realizado estudio citogenético en médula ósea, encontrando la translocación patognomónica t(8;14) en un caso de los 8 estudiados.

Hemos obtenido la RC en un 97,5% de los casos, resultado similar al del resto de los grandes grupos publicados^(9,14-17). De ellos, recidivaron un 12,5%, todos precozmente, localizándose de forma mayoritaria en el lugar de la presentación inicial. Sólo un caso recidivó en el SNC, corroborando la eficacia de la quimioprofilaxis sin necesidad de administrar radioterapia holocraneal⁽¹⁸⁾. La localización cutánea está descrita en algunos trabajos como de peor pronóstico⁽¹⁹⁾, por ser considerada como una forma diseminada inicial. Algunos autores encuentran mayor supervivencia y SLI en los linfomas de cabeza y cuello que no afectan al anillo de Waldeyer⁽²⁰⁾. En nuestros casos, los dos pacientes con estadios I de localización cutánea y amigdalal, respectivamente, tuvieron una recidiva local, corroborando el mal pronóstico descrito por estos autores en estas localizaciones.

Permanecen en RC continuada un 80,4% de enfermos, teniendo una supervivencia actuarial del 77% y SLI del 76% a los 5 años.

El protocolo BFM 90 admite el trasplante alogénico o autólogo de médula ósea en segunda RC o si hay un fracaso para conseguir la RC tras el primer bloque CC. En la actualidad, la consolidación con trasplante alogénico de hermano histocompatible en el protocolo BFM, tanto en la LLA-B como en el LNH-

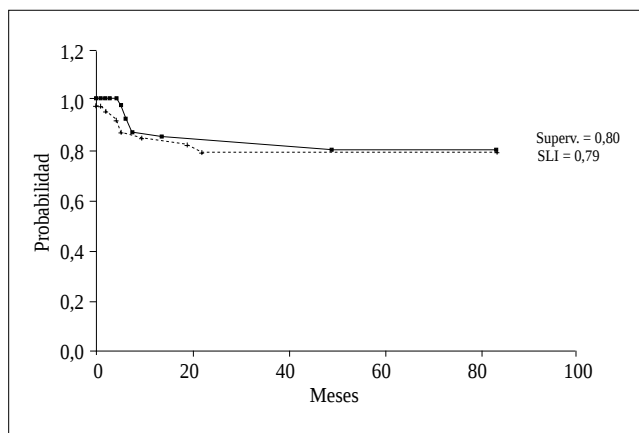


Figura 4. Supervivencia y SLI globales

B, no está indicada en primera RC, por no aportar una mejoría en la supervivencia final de estos pacientes en comparación con los tratamientos quimioterápicos, pero algunos autores consideran esta posibilidad en aquellos casos con peor pronóstico: LLA-B o infiltración de SNC al diagnóstico^(21,22). En los pacientes que son malos respondedores a la quimioterapia inicial y en las recidivas, algunos autores recomiendan el autotrasplante de células progenitoras hematopoyéticas. El trasplante alogénico en la actualidad se utiliza en menos ocasiones debido a que el efecto beneficioso del injerto contra leucemia o tumor es menos eficaz en estas patologías que en los linfomas y leucemias no B, persistiendo el efecto perjudicial del injerto contra huésped⁽²⁵⁾. Nuestra experiencia es limitada, ya que únicamente se realizó trasplante en cinco pacientes tratados con el protocolo BFM 86, el cual contempla el trasplante alogénico en primera RC en estadios IV de LNH-B y LLA-B.

Concluimos, que nuestros resultados son equiparables a los del resto de grupos que utilizan protocolos BFM para el tratamiento de LNH-B y LLA-B, así como a los resultados publicados por otros grupos cooperativos en el tratamiento de estas enfermedades.

Bibliografía

- Magrath IT. The pathogenesis of Burkitt's lymphoma. En: Klein G, Van de Wonde G (eds). *Recent Adv Cancer Res* 1990;**55**:133-270.
- Crist WM, Kelly DR, Radab AH. Predictive ability of Lukes-Collins classification for immunologic phenotypes of childhood non-Hodgkin's lymphoma: an institutional series and literature review. *Cancer* 1981;**48**:2070.
- Buruchel A, Schaison G. Recent advances in B cell acute lymphoblastic leukemia (Burkitt leukemia) therapy in childhood. *Nouv Rev Fr Hematol* 1993;**35**:106-108.
- Magrath IT. Malignant non Hodgkin's lymphomas in children. En: Principles and practice of pediatric oncology. 2nd edition. Pizzo PA, Poplack DG (eds). Philadelphia. Lippincott Company, 1993; 539-541.
- Wollner N, Exelby PR, Lieberman PH. Non-Hodgkin's lymphoma in children: a progress report on the original patients treated with the LSA2-L2 protocol. *Cancer* 1979;**44**:1990.
- Anderson JR, Wilson JF, Derek R. Childhood non-Hodgkin's lymphoma. The results of a Randomized Therapeutic Trial Comparing a 4-drug Regimen (COMP) with a 10-drug Regimen (LAS2-L2). *N Engl J Med* 1983;**308**:559-565.
- Ramírez I, Sullivan MP, Wang Y, Martín RG, Buttler JJ. Effective therapy for Burkitt's lymphoma: high-dose cyclophosphamide and high-dose methotrexate with coordinated intrathecal therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1979;**3**:103.
- Reinter A, Schrappe M, Ludwig WD y cols. Favorable outcome of B cell acute lymphoblastic leukemia in childhood: a report of three consecutive studies of the BFM group. *Blood* 1992;**80**(10):2471-2478.
- Gadner H, Muller WS, Riehm H. Treatment strategies in malignant non-Hodgkin lymphomas in childhood. *Onkologie* 1986;**9**:126-130.
- Murphy SB, Magrath I. Pediatric lymphomas: Current results and prospects. *Ann Oncol* 1991;**2**(Suppl 2):219-223.
- Link MC, Donaldson SS, Berard CW, Shuster JJ, Murphy SB. Results of treatment of childhood localized non-Hodgkin's lymphoma with combination chemotherapy with or without radiotherapy. *N Engl J Med* 1990;**322**:1169-1174.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT y cols. Proposals for the classification of the acute leukemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol* 1976;**33**:451.
- National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982;**9**:2112-2135.
- Muller-Weihrich S, Henze G, Odenwald E. BFM trials for childhood non-Hodgkin's lymphomas. En: Cavalli F, Bonadonna G, Rozensweig M (eds). *Malignant lymphomas and Hodgkin's disease: experimental and therapeutic advances*. Boston: Martinus Nijhoff, 1985; 633.
- Sullivan MP, Ramírez I. Curability of Burkitt's lymphoma with high-dose cyclophosphamide, high-dose methotrexate therapy and intrathecal chemoprophylaxis. *J Clin Oncol* 1985;**3**:627.
- Schwenn MR, Blattner SR, Lynch E, Weinstein HJ, Hi COM: a 2 month intensive chemotherapy regimen for children with stage III and IV Burkitt's lymphoma and B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1991;**9**:133.
- Patte C, Philip T, Rodary CH y cols. High survival rate in advanced stage B cell lymphomas and leukemias without CNS involvement with a short intensive polychemotherapy: results from the French Pediatric Oncology Society of a randomized trial of 216 children. *J Clin Oncol* 1991;**9**:123-132.
- Murphy SB, Bleyer A. Cranial irradiation is not necessary for central nervous system prophylaxis in pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1987;**13**:467-468.
- Burke JS, Hoppe RT, Cibull ML, Dorfman RF. Cutaneous malignant lymphoma: a pathologic study of 50 cases with clinical analysis of 37. *Cancer* 1981;**97**:300-310.
- Economopoulos T, Aspron N, Stathakis N y cols. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the neck and head. *Oncology* 1992;**49**(6):484-488.
- Philip T, Pinkerton R, Hartmann O. The role of massive therapy with autologous bone marrow transplantation. En: Goldstone AH (ed). *Clinics in Hematology*. London: WB Saunders, 1986; 205.
- Philip T, Pinkerton R, Biron P. Effective multiagent chemotherapy in children with advanced B cell lymphoma: who remains the high risk patient?. *Br J Haematol* 1987;**65**:159.
- Petersen F, Appelbaum FR, Hill R y cols. Autologous Marrow Transplantation for malignant lymphoma: a report of 101 cases from

- Seattle. *J Clin Oncol* 1990;**8**:638-647.
- 24 Armitage JO. Bone marrow transplantation in the treatment of patients with lymphoma. *Blood* 1989;**73**(7):1749-1758.
 - 25 Ebell W, Reiter A, Bettoni da Cunha C. Busulfan, Etoposide and Cyclophosphamide (BU/VP-16/Cy) or Thiotepa (BU/VP-16/TT) as conditioning for bone marrow transplantation in poor risk B-cell neoplasias of childhood: The BFM strategy. *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:536.
 - 26 Patte C, Michoy J, Leverger G. High survival rate of childhood B-cell Lymphoma and Leukemia (AAL) as results of the LMB 89 protocol of the SFOP (French Pediatric Oncology Society). *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:531.
 - 27 Pinkerton CR, Gerrard M, Haqqn I. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) experience with the French SFOP intensive regimen for advanced B Lymphoblastic lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:532.
 - 28 Reiter A, Schrappe M, Henzler D. Risk group definition, treatment strategy, and preliminary results for B-cell neoplasias in trial NHL-BFM 90. *Med Pediatr Oncol* 1993;**21**:550.
 - 29 Prats J, García Miguel P, Illa J. SOP Spanish cooperative trial for treatment of non Hodgkin Lymphoma (NLH) in children: preliminary