



ORIGINAL

## Aspectos inmunológicos de la leucemia mieloblástica aguda



B. González<sup>a</sup>, D. Bueno<sup>a</sup>, P.M. Rubio<sup>a</sup>, S. San Román<sup>a</sup>, D. Plaza<sup>a</sup>,  
A. Sastre<sup>a</sup>, P. García-Miguel<sup>a</sup>, L. Fernández<sup>b</sup>, J. Valentín<sup>c</sup>, I. Martínez<sup>d</sup>  
y A. Pérez-Martínez<sup>a,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Clínica, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), Madrid, España

<sup>c</sup> Grupo de Inmunidad Innata y Cáncer, Instituto de Investigación de la Paz (IdiPaz), Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Montepríncipe, Madrid, España

Recibido el 21 de abril de 2015; aceptado el 1 de julio de 2015

Disponible en Internet el 20 de noviembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Leucemia mieloblástica aguda;  
Células *natural killer*;  
Human leucocyte antigen class I (HLA-I);  
Major histocompatibility complex (MHC) class-I related chain A/B (MICA/B);  
UL16-binding proteins 1-4 (ULBP 1-4)

### Resumen

**Introducción:** La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye la segunda hemopatía maligna en la población pediátrica y una de las principales causas de mortalidad por cáncer infantil. La supervivencia se sitúa alrededor del 60% sin haber mejorado en las últimas décadas, por lo que son necesarios nuevos enfoques terapéuticos. El efecto antileucémico ejercido por los linfocitos y las células natural killer (NK) del sistema inmunológico está bien establecido en el trasplante de células madre hematopoyéticas pero también como estrategia de inmunoterapia adoptiva tras la quimioterapia de consolidación.

**Pacientes y métodos:** De manera retrospectiva, se analizan las características clínicas de los pacientes diagnosticados de LMA en nuestro centro durante el período 1996-2014. Además en 10 leucemias agudas, 5 linfoides y 5 mieloides, se analizaron la intensidad media de fluorescencia de HLA-I, MICA-B, ULBP1-4, ligandos para los receptores de las células NK.

**Resultados:** Un total de 67 pacientes formaron parte de este análisis. La supervivencia libre de eventos con una mediana de seguimiento de 25 meses fue del 62% (IC del 95%, 55-67). Las LMA con menor supervivencia fueron las secundarias, las no M3 y las carentes de marcadores citogenéticos favorables. La probabilidad de recaída fue del 38% (IC del 95%, 31-45). La expresión de HLA-I y ULBP-4 fue significativamente menor en los blastos mieloides que en los linfoides.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [aperezmartinez@salud.madrid.org](mailto:aperezmartinez@salud.madrid.org), [antonioperezmartinez@yahoo.es](mailto:antonioperezmartinez@yahoo.es) (A. Pérez-Martínez).

**KEYWORDS**

Acute myeloid leukaemia;  
 Natural killer cells;  
 Human leucocyte antigen class I (HLA-I);  
 Major histocompatibility complex (MHC) class-I related chain A/B (MICA/B);  
 UL16-binding proteins 1-4 (ULBP 1-4)

**Conclusiones:** Nuestros resultados clínicos son similares a los descritos en la literatura. No se ha modificado significativamente la supervivencia en las últimas décadas y la probabilidad de recaída sigue siendo elevada. Los blastos mieloides podrían ser más susceptibles a las células NK al expresar menos HLA-I, por lo que estrategias de terapia celular podrían ser eficaces tal y como reportan otros grupos.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**An immunological approach to acute myeloid leukaemia****Abstract**

**Introduction:** Acute myeloid leukaemia (AML) is the second haematological malignancy in the paediatric population, and one of the leading causes of childhood cancer mortality. Survival is currently around 60%, with no improvement in last decades, suggesting that new therapeutic approaches are needed. The anti-leukaemia effect mediated by the lymphocytes and natural killer (NK) cells of the immune system has been established in haematopoietic stem cell transplantation, and also as adoptive immunotherapy after consolidation chemotherapy schemes.

**Patients and methods:** A retrospective study was conducted on the clinical characteristics of patients diagnosed and treated for AML in our centre during 1996-2014. The mean fluorescence intensities of HLA-I, MICA/B and ULBP1-4, ligands for NK cell receptors, were also analysed in ten new diagnosed leukaemia cases, five myeloid and five lymphoid.

**Results:** A total of 67 patients were used in this analysis. With a median follow up of 25 months, the event-free survival was 62% (95% CI: 55-67). Secondary AML, non-M3 phenotype, and the absence of favourable cytogenetic markers had a lower survival. The probability of relapse was 38% (95% CI: 31-45). The expression of HLA-I and ULBP-4 was significantly lower in myeloid than in lymphoid blast cells.

**Conclusions:** Our clinical results are similar to those described in the literature. Survival did not significantly change in recent decades, and the likelihood of relapse remains high. Myeloid blasts might be more susceptible to the cytotoxicity of NK cells through their lower expression of HLA-I. NK therapy strategies in minimal disease situation could be effective, as reported by other groups.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) constituye el 20% de todas las leucemias agudas infantiles<sup>1</sup>. Se diagnostican cerca de 60 casos al año en nuestro país. Los esquemas de tratamiento actualmente vigentes se basan en la administración de poliquimioterapia, combinando altas dosis de citarabina con antracíclicos e inhibidores de topoisomerasa<sup>2</sup>. Además, los pacientes con mala respuesta al tratamiento de inducción; los considerados al inicio de alto riesgo, bien por tratarse de una LMA secundaria o por sus características citogenéticas, y los pacientes clasificados de riesgo intermedio con donante familiar idéntico, son subsidiarios de recibir en primera remisión completa un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH)<sup>3,4</sup>.

La supervivencia de los pacientes con LMA ha mejorado sustancialmente en los últimos 40 años, fundamentalmente debido a la mejoría en el tratamiento de soporte. Sin embargo se ha estancado en el 60% en las últimas décadas. Conocemos cada vez más la heterogeneidad genética

de la LMA y su importancia en el pronóstico<sup>5,6</sup>. Existen alteraciones citogenéticas con pronóstico favorable como las t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22), t(15;17)(q22;q12), cuya presencia se traduce en una supervivencia del 80% solo con quimioterapia; mientras que las alteraciones desfavorables como 5q, t(6;9)(p23;q34), monosomía 7 y los cariotipos complejos, son refractarios a la quimioterapia e incluso con TPH alcanzan una supervivencia no superior al 40%<sup>6-8</sup>.

Hasta el momento el potencial de estas alteraciones genéticas como dianas terapéuticas no ha impactado de manera significativa en la supervivencia<sup>9,10</sup>. Recientemente, y de manera complementaria a los fenómenos genéticos y epigenéticos, se está desarrollando un enfoque inmunobiológico en la LMA<sup>11,12</sup>. Los datos que sustentan este acercamiento inmunológico residen en varias observaciones: a) el papel tan importante del TPH<sup>3,13</sup>; b) el éxito de la inmunoterapia adoptiva con linfocitos del donante postrasplante para revertir la enfermedad mínima residual y/o quimerismo mixto hematopoyético<sup>14,15</sup>; y c) la experiencia clínica

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4140885>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4140885>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)