



11235  
1  
2y  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

# LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL ADULTO (LLA)

EXPERIENCIA DEL INSTITUTO  
NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
(INCAN) DE 1983 A 1987

TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO  
EN LA ESPECIALIDAD DE  
ONCOLOGIA MEDICA Y RADIOTERAPIA  
P R E S E N T A  
JOSE DARIO ANDRADE MENA



MEXICO, D. F.

1990



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

	Pag.
INTRODUCCION .....	1
JUSTIFICACION .....	2
OBJETIVOS .....	2
MATERIALES Y METODOS .....	3
RESULTADOS .....	4
TRATAMIENTO .....	7
RESULTADOS GLOBALES .....	10
TOXICIDAD .....	11
FACTORES QUE AFECTAN LA POSIBILIDAD DE LOGRAR RCC .....	12
FACTORES QUE AFECTAN LA DURACION DE LA REMISION .....	13
RECAIDAS .....	14
SEGUIMIENTO .....	15
DISCUSION .....	17
BIBLIOGRAFIA .....	20

## INTRODUCCION.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad maligna de células hematopoyéticas caracterizada por una proliferación excesiva y maduración alterada de precursores linfoides. Representa aproximadamente el 20% de las leucemias agudas del adulto. La mayoría de los niños y al menos la tercera parte de los adultos pueden ser curados con los tratamientos actuales<sup>1-13</sup>.

La identificación de factores pronósticos ha permitido establecer grupos de riesgo que requieren Tx diferente para lograr Respuesta Completa (RC) y mantener una revisión prolongada<sup>14-17</sup>. Una cuenta leucocitaria mayor de  $20 \times 10^3$ , la presencia de masa mediastinal, evidencia clínica o citológica de infiltración del SNC al momento del diagnóstico, positividad para marcadores inmunológicos de células T<sup>18</sup> y CALLA, la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph<sup>+</sup>)<sup>19,20</sup> y recientemente el incremento en el Dx de leucemias híbridas o bifenotípicas<sup>21,22</sup> son de los datos que se han mencionado más frecuentemente como de importancia pronóstica.

Aunque los reportes en la literatura no son concluyentes, hay evidencia de que existen diferencias biológicas entre niños y adultos que indican que la LLA es más agresiva en estos últimos, lo que se ha relacionado tanto a la expresión de inmunofenotipos diferentes como a alteraciones en el cariotipo<sup>10,20,21</sup>.

El presente estudio retrospectivo analiza la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México en el Tx de la LLA del adulto con los protocolos HOP<sup>23-24</sup> y LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub><sup>25,26</sup> en el periodo comprendido entre 1983 y 1987, correlaciona las características pre-Tx de los pts con los resultados, tratando de establecer factores que permitan predecir la respuesta e identificar subgrupos de pts con riesgo aumentado de falla y recaída que requieran un manejo más intenso. Se analizan los resultados globales en base a los cuales se formula un nuevo protocolo de tratamiento de acuerdo al esquema más efectivo publicado en la literatura actual<sup>4</sup>, el mismo que se ha modificado para adaptarlo a nuestra población y cuyos resultados serán motivo de un análisis posterior.

### JUSTIFICACION

A pesar de que la Leucemia Linfoblástica es una enfermedad rara en el adulto, su historia natural es poco modificada por los tratamientos actuales, es causa de muerte en la mayoría de los pacientes y de morbilidad en todos, teniendo un gran impacto en términos de desgaste económico, social, institucional y de sufrimiento familiar y personal.

El Instituto Nacional de Cancerología es un Centro de referencia con la responsabilidad de establecer protocolos de tratamiento oncológico, que ante la creciente afluencia de pacientes con este diagnóstico y consciente de la necesidad de aprender más acerca de esta enfermedad en nuestro medio, decidió realizar el presente estudio retrospectivo; la experiencia obtenida se suma a la ya publicada en 1988<sup>2\*</sup> y tiene como finalidad obtener información acerca de la realidad de los pacientes y los resultados del tratamiento en México y particularmente en el INCan, de cuyo análisis se sugieren normas para el manejo de esta enfermedad.

### OBJETIVOS.

Este estudio tiene como objetivo general conocer la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología en el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica del adulto. Como objetivos particulares destacan aprender acerca de su biología y sus características epidemiológicas, así como analizar el efecto de los regímenes de tratamiento utilizados en su evolución natural, establecer los resultados del mismo y determinar factores pronósticos.

## MATERIALES Y METODOS.

Se revisaron los expedientes de todos los pts a quienes se les diagnosticó Leucemia Linfoblástica Aguda entre el 1 Enero 83 y el 31 Diciembre 87.

El diagnóstico (Dx) se basó en el examen de la sangre periférica (S.P.) y de la médula ósea (M.O.) siguiendo estrictamente los criterios de la FAB<sup>27</sup>. Se documentó la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia o ambas, las mismas que se designaron como masivas si medían más de 5 cm bajo el reborde costal y no masivas si medían menos. No se realizó el estudio de los marcadores inmunológicos ni de citogenética.

La Respuesta Clínica Completa (RCC), Respuesta Parcial (RP), Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE), Recaida (R) y Sobrevida Global (SG) se determinaron siguiendo criterios establecidos<sup>28</sup>. Se consideró RCC si los síntomas desaparecían, las cuentas periféricas se normalizaban y la M.O. mostraba hematopoesis normal en las tres líneas y menos de 5% de blastos. La duración de la RCC fué el tiempo desde la fecha de la primera M.O. en RCC hasta la recaída, muerte o último contacto en RC. La sobrevida se midió desde el día del Dx hasta la muerte o último seguimiento.

Se calculó la curva de sobrevida actuarial según el método de Kaplan y Meier<sup>29</sup> y se calculó su valor estadístico de acuerdo a la prueba de Fisher<sup>30-32</sup>.

Se analizaron la edad, organomegalias y cuentas periféricas de leucocitos y plaquetas, tratando de identificar subgrupos de pts con mayores posibilidades de lograr RCC. Se investigó además el valor predictivo que sobre la duración de la SLE podrían tener la edad, el tiempo en lograr RCC y la cifra inicial de leucocitos.

**RESULTADOS.****NUMERO DE PACIENTES.**

La Fig 1 muestra el número de pacientes diagnosticados anualmente en el INCan, observándose un incremento progresivo durante el periodo estudiado.

**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES.**

Las principales características clínicas y de laboratorio de los 40 pts son presentadas en la Tabla 1.

La mediana de edad del grupo total fué de 20.5 años (13-41) y treinta pts (75%) eran menores de 30. En bases morfológicas se diagnosticó LLA-L<sub>1</sub> en 28 pts (70%) y de LLA-L<sub>2</sub> en 6 (15%). Veintisiete pts (67.5%) se presentaron con alguna forma de orga-  
nomegalia y 30 (75%) tenían adenopatías generalizadas.

Treinta pts (75%) tuvieron menos de 10 g/dl de hemoglobina, dieciseis (40%) se presentaron con más de  $50 \times 10^3$  leucocitos, el 75% de los pts tenían más de 50% de blastos y 29pts (72.5%) tenían menos de  $50 \times 10^3$  plaquetas al momento del Dx. El LCR inicial fué positivo en dos pts, negativo en 17 y no se reportó en 21.

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA**  
**LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA**  
**DE 1983 A 1987**

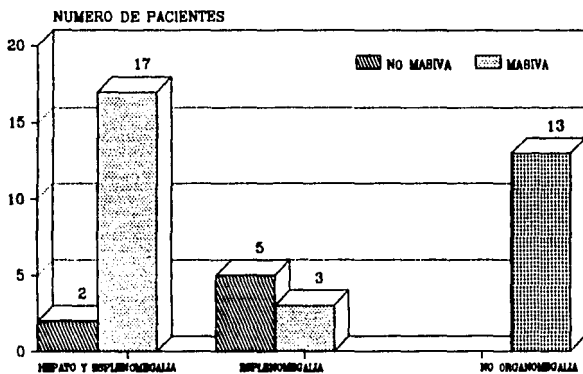


FIGURA 1



**TABLA 1.**  
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

	NUMERO	(%)
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100</b>
<b>EDAD(años)</b>		
-30	30	75
+30	10	25
<b>SEXO</b>		
Masc	20	50
Fem	20	50
<b>DIAGNOST. MORFOL.</b>		
L <sub>1</sub>	6	15
L <sub>2</sub>	28	70
L <sub>3</sub>	6	15
<b>VISCEROMEGALIAS</b>		
Hepatoesplenomegalia	19	47.5
Esplenomegalia	8	20
No Organomegalias	13	32.5
<b>ADENOPATIAS</b>	30	75
<b>HEMOGLOBINA(g/dl)</b>		
+12	7	17.5
10-12	3	7.5
8-10	16	40
- 8	14	35
<b>LEUCOCITOS(x10<sup>3</sup>)</b>		
0- 5	10	25
5- 10	5	12.5
10- 30	5	12.5
30- 50	4	10
50-100	4	10
+100	12	30
<b>BLASTOS(%)</b>		
0- 25	5	12.5
26- 50	5	12.5
51- 75	4	10
76-100	20	50
NO REPORTADO	6	15
<b>PLAQUETAS(x10<sup>3</sup>)</b>		
+100	5	12.5
50-100	6	15
- 50	29	72.5
<b>LCR</b>		
(+)	2	5
(-)	17	42.5
NO REPORTADO	21	52.5
<b>TRATAMIENTO</b>		
HOP	31	77.5
LSA <sub>2</sub> L <sub>2</sub>	6	15
NO	3	7.5

## TRATAMIENTO.

De los 34 pts evaluables, 28 fueron tratados con el esquema HOP y los otros 6 con el protocolo LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

**HOP:** La Fig 2 esquematiza este protocolo. Las remisiones fueron inducidas con ADM 30mg/m<sup>2</sup>/IV, VCR 1.4mg/m<sup>2</sup>/IV Y PDM 60mg/m<sup>2</sup>/PO/d por 28d. La profilaxis del SNC se dió con MTX 6mg/m<sup>2</sup>/IT. Para consolidar la remisión se administraron MTX 15mg/m<sup>2</sup>/IV/d x 5d, CFA 1g/m<sup>2</sup>/IV bolo, 6-MP 75mg/m<sup>2</sup>/PO/d x 5d y Citocina Arabinósido (ARA C) 100mg/m<sup>2</sup>/IV/d x 5d de manera secuencial en el lapso de ocho semanas. El mantenimiento consistió en el POMP<sup>22</sup> convencional (Pulsos mensuales de PDM 60mg/m<sup>2</sup>/PO/d x 5d y VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup>/SC, MTX 20mg/m<sup>2</sup>/PO semanal y 6-MP 75mg/m<sup>2</sup>/PO diaria) intensificado por la administración secuencial y alterna de ARA C 75 mg/m<sup>2</sup>/IV/d x 5d, CFA 900mg/m<sup>2</sup>/IV y ADM 50mg/m<sup>2</sup>/IV en ciclos mensuales durante dos a tres años.

**LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>:** La Tabla 2 resume este protocolo. La inducción de la remisión se hizo con CFA 1.2g/m<sup>2</sup>/IV día 1, VCR 2mg/IV días 3,10, 17 y 24, PDM 60mg/m<sup>2</sup>/PO días 3-31, MTX 6.5mg/m<sup>2</sup>/IT días 5,31,34 y ADM 30mg/m<sup>2</sup>/IV días 12 y 13. Se consolidó con ARA C 100mg/m<sup>2</sup>/IV/d /5d/2 semanas, 6-MP 50mg/m<sup>2</sup>/PO/d/5d/2 semanas, L-ASPARAGINASA 6g/m<sup>2</sup>/IV, MTX 6.5mg/m<sup>2</sup>/IT y BCNU 60mg/m<sup>2</sup>/IV administrados de manera secuencial. El mantenimiento consistió en la administración de estos fármacos en cinco periodos sucesivos como se observa en la tabla correspondiente.

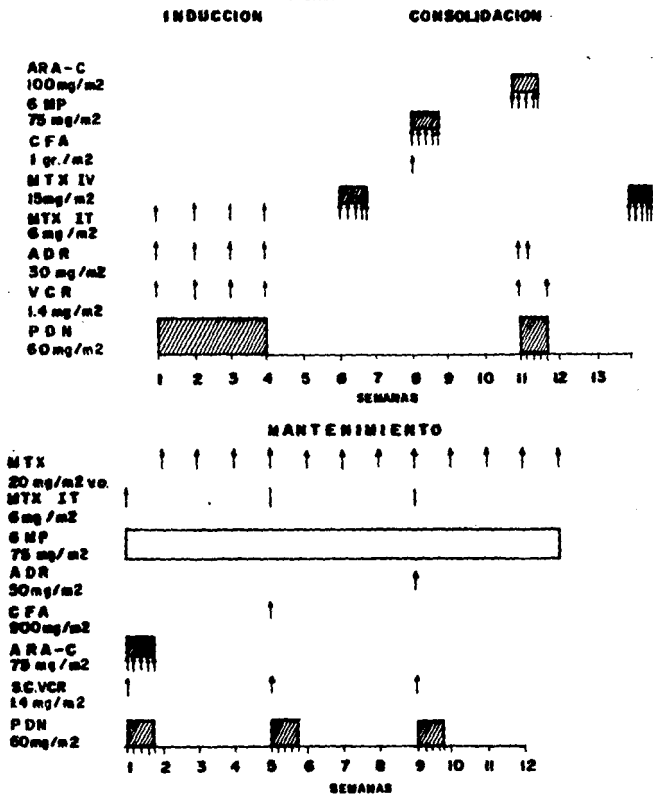
La profilaxis del SNC se dió con Radioterapia (RT) 2400cGy a craneo total y MTX 15mg IT durante la inducción a 12 pts y los otros 22 recibieron únicamente QT IT.



# INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

## PROTOCOLO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA I

FIGURA 2



6 MP:- 6 MERCAPTOPURINA

MTX:- METOTREXATO

VCR:- VIACRISTINA

CFA:- CICLOFOSFAMIDA

ADR:- ADRIANICINA

PDH:- PREDISORA

LA FASE DE MANTENIMIENTO SE REPITE UNA VEZ, AL TERMINAR ESTA, SE COMIENZA TODO EL PROTOCOLO DESDE LA INDUCCION.

TABLA 2.

PROTOCOLO LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub> PARA EL TRATAMIENTO DE LA  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

## INDUCCION

CICLOFOSFAMIDA.....	1.2	g/m <sup>2</sup>	IV DIA 1
VINCRISTINA.....	2	mg	IV DIAS 3,10,17,24
PREDNISONA.....	60	mg/m <sup>2</sup>	PO DIAS 3 - 31
METOTREXATE.....	6.5	mg/m <sup>2</sup>	IT DIAS 5,31 Y 34
ADRIAMICINA.....	30	mg/m <sup>2</sup>	IV DIAS 12 Y 13

## CONSOLIDACION

ARA-C.....	100	mg/m <sup>2</sup>	IV/DIA/5DIAS/2SEMANAS
6 TIOGUANINA(MOD 6MP)....	50	mg/m <sup>2</sup>	PO/DIA/5DIAS/2SEMANAS
L-ASPARAGINASA.....	6	g/m <sup>2</sup>	IV/DIA/14DIAS
METOTREXATE .....	6.5	mg/m <sup>2</sup>	IT DOS VECES CON 3 DIAS DE INTERVALO DESPUES DE L-ASPARAG
BCNU.....	60	mg/m <sup>2</sup>	IV DOSIS UNICA,3DIAS DESPUES DE TERMINAR Tx IT

## MANTENIMIENTO

SE INICIA 7 A 14 DIAS LUEGO DE TERMINADA LA CONSOLIDACION.  
SON 5 PERIODOS DE TRATAMIENTO SEPARADOS POR INTERVALOS DE  
1 MES C/U.

## PERIODO 1.

6 TIOGUANINA (MOD 6 MP).	300	mg/m <sup>2</sup>	VO/4 DIAS.
CFA.....	600	mg/m <sup>2</sup>	IV DIA 5o.

## PERIODO 2.

DAUNOMICINA.....	45	mg/m <sup>2</sup>	DIA 5o.
------------------	----	-------------------	---------

## PERIODO 3.

MTX.....	10	mg/m <sup>2</sup>	VO/DIA/4 DIAS.
BCNU.....	60	mg/m <sup>2</sup>	IV/DIA 5o.

## PERIODO 4.

ARA C.....	150	mg/m <sup>2</sup>	/DIA IV/4 DIAS.
VCR.....	2	mg/m <sup>2</sup>	IV/DIA 5o.

## PERIODO 5.

MTX.....	6.5	mg/m <sup>2</sup>	IT 2 DOSIS SEPARADAS POR UN INTERVALO DE 3 DIAS.
----------	-----	-------------------	---

AL COMPLETAR LOS 5 PERIODOS SE DESCANSA 10 DIAS Y SE  
REINICIA EL MANTENIMIENTO. EL TRATAMIENTO COMPLETO TIENE  
UNA DURACION DE 18 MESES.

### RESULTADOS GLOBALES.

Se presentan en la Tabla 3. De los cuarenta pts, seis (15%) no fueron evaluables debido a fallecimiento en las primeras 96 horas del Tx en tres casos y a que no recibieron Tx alguno en los otros tres, por lo que fueron excluidos del estudio.

De treinta y cuatro pts evaluables, diecinueve (56%) alcanzaron Respuesta Clínica Completa (RCC), seis (17.5%) lograron Respuesta Parcial (RP) y nueve (26.5%) murieron durante la inducción; los últimos quince pts (44%) se consideraron fallas al Tx. Nueve pacientes (26.5%) alcanzaron RCC en menos de cuatro semanas del inicio de la inducción y diez (29.5%) lo hicieron después de cuatro.

TABLA 3. LEUCENIA AGUDA LINFOBLASTICA  
INCA  
R E S U L T A D O S

		(%)
PACIENTES EVALUABLES	34	100
RESPUESTA COMPLETA	19	56
-4 SEMANAS	9	26.5
+4 SEMANAS	10	29.5
FALLAS:		
RESPUESTA PARCIAL	6	17.5
MUERTES DURANTE LA INDUCCION	9	26.5

**TOXICIDAD Y CAUSAS DE MUERTE.**

De los 9 pts que fallecieron durante la inducción, la causa de muerte fue choque séptico en siete (77.7%), diátesis hemorrágica con choque hipovolémico en uno (11.1%) y uno solicitó alta voluntaria y falleció en su domicilio de causa no determinada.

En seis pacientes el proceso infeccioso relacionado con la muerte durante la inducción fue la pneumonia y un absceso amigdalino lo fue en el otro. De los cuatro hemocultivos positivos de los pts con sepsis, se obtuvo crecimiento para *E.coli* en el 50% de los casos, *K. pneumoniae* en el 25% y *Enterobacter spp* en el último 25%.

El paciente que falleció de choque hipovolémico presentó sangrado masivo del tubo digestivo alto a los 24 días de la inducción, su última biometría hemática fue Hb 9.5, plaq  $24 \times 10^3$  a pesar de las transfusiones y los hemocultivos fueron negativos. El último paciente, que falleció en su domicilio, egresó a los 17 días de la inducción con  $1.4 \times 10^3$  leucos, 13% neutrófilos totales,  $22 \times 10^3$  plaquetas y hemocultivos negativos.

## FACTORES QUE AFECTAN LA POSIBILIDAD DE LOGRAR RCC.

Dieciseis pacientes de 25 alcanzaron RC en el grupo de menores de 30 años, mientras que solo 3 de 9 lo lograron en los mayores de esa edad. Diez de 18 pts con organomegalias menores de 5cm y 9 de 16 con visceromegalia masiva lograron RC. Los pts con menos de  $30 \times 10^3$  leucocitos alcanzaron RC más frecuentemente (9 de 15), lo mismo que los pts con más de  $50 \times 10^3$  plaquetas en que 7 de 10 lo lograron. Con los Tx HOP Y LSA<sub>2</sub> se consiguieron RC en 50% y 57% respectivamente.

En la tabla 4 se muestran las relaciones entre las características de los pts y la RC.

TABLA 4. ANALISIS DE LA RESPUESTA DE ACUERDO A FACTORES PRONOSTICOS

FACTOR	No.	RC	(%)	p
<b>EDAD(años)</b>				
- 30	25	16	64	.3
+ 30	9	3	33.3	
<b>ORGANOMEGALIAS(cm)</b>				
- 5	18	10	55.5	NS
+ 5	16	9	56.2	
<b>LEUCOCITOS(<math>\times 10^3</math>)</b>				
- 30	15	9	60	NS
+ 30	19	10	52.6	
<b>PLAQUETAS(<math>\times 10^3</math>)</b>				
- 50	24	12	50	NS
+ 50	10	7	70	
<b>TIPO TRATAMIENTO</b>				
HOP	28	16	57	NS
LSA <sub>2</sub>	6	3	50	

## FACTORES QUE AFECTAN LA DURACION DE LA REMISION.

La relación entre las características de los pts y la duración de la RC se detallan en la tabla 5.

En el grupo de menores de 30 años, 2 de 16 pts permanecen en RC, siendo la mediana de duración de la misma de 166 días y en los mayores de 30 años, con una mediana de SLE de 52 días, 1 paciente permanece en RC a 766 días. Tres de diez pacientes que alcanzaron RC en más de 4 semanas permanecen en RC con un rango de 298 a 865 días, mientras que ningún pt que llegó a RC en menos de ese tiempo está vivo al momento del presente análisis. Dos de 10 pts con cifras de leucocitos iniciales mayores de  $30 \times 10^9$  permanecen en RC con un rango de 298 a 865 días, mientras que en el grupo con cuentas con cifras iniciales menores de esta cifra 1 de 9 pts permanece en RC a 396 d.

De los 16 pts tratados con HOP tres permanecen en RC y ninguno lo está en el grupo que recibió LSA<sub>2</sub>L<sub>2</sub>.

TABLA 5. ANALISIS DE LA DURACION DE LA RCC DE ACUERDO A FACTORES PRONOSTICOS

FACTOR	No.	DURACION RC	No. RCC	p
EDAD(años)				
- 30	16	166(37-1266)	2(218-1266)	.3
+ 30	3	52(47-766)	1(766)	
TIEMPO PARA RCC(sems)				
- 4	9	166(37-669)	0	NS
+ 4	10	152(47-1266)	3(298-1266)	
LEUCOCITOS( $\times 10^9$ )				
- 30	9	166(73-396)	1(396)	NS
+ 30	10	218(37-865)	2(298-865)	
TIPO TRATAMIENTO				
HOP	16	166(37-1266)	3(298-1266)	NS
LSA <sub>2</sub> L <sub>2</sub>	3	138(73-669)	0	



## RECAIDAS.

De los 19 pts en RC, 15 recayeron (79%); de estos últimos, 10 lo hicieron en la M.O., 2 en el SMC y 3 en ambos sitios. La tabla 6 presenta las recaídas globales.

El análisis de las recaídas mostró que 5 de los 19 pts en RC lo hicieron en el SMC (tabla 7), de los cuales 3 recibieron MTX IT como única modalidad de Tx y dos fueron tratados con MTX IT + RT.

TABLA 6. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
INCA  
RECAIDAS

	No.	(%)
PACIENTES EN REMISION COMPLETA	19	100
PACIENTES CON RECAIDA	15	79
-MEDULA OSEA	10	53
-SMC	2	10
-AMBOS	3	16

TABLA 7. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
INCA  
RECAIDAS EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

TIPO PROFILAXIS	No.PTS	RECAIDAS SMC	(%)
MTX IT	8	3	38
MTX IT + RT	11	2	18
TOTAL	19	5	26

**SEGUIMIENTO.**

Hasta el 31 de Dic 89, con una mediana de seguimiento de 319d (141-1736+), de los 19 pts en RC, dos están vivos en RCC (10.5%), uno está vivo en segunda RCC (5.3%), uno está perdido en RC (5.3%), catorce recayeron y fallecieron con recaída (73.7%) y uno falleció por hepatitis (5.3%). En la tabla 8 se resume el seguimiento de los pts en RC.

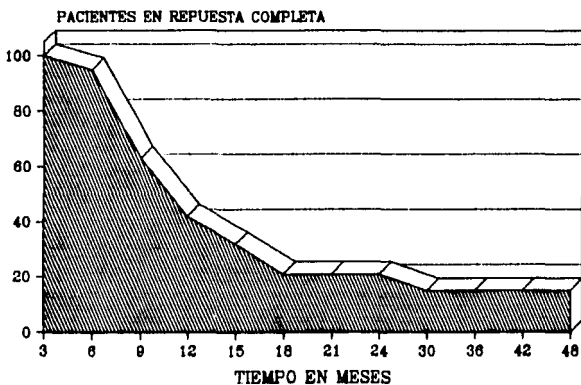
**TABLA 8. LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
INCAH  
SEGUIMIENTO DE PACIENTES EN REMISION COMPLETA**

	(%)	
2	10.5	VIVOS EN REMISION CLINICA COMPLETA
1	5.3	VIVO EN SEGUNDA REMISION CLINICA COMPLETA
1	5.3	PERDIDO EN REMISION COMPLETA
14	73.6	FALLECIDOS CON RECAIDA
1	5.3	FALLECIDO POR HEPATITIS
19	100.0	TOTAL DE PACIENTES EN RCC.

**MEDIANA DE SEGUIMIENTO: 319 DIAS (141-1736+).**

La curva de sobrevida actuarial de los 19 pts en RCC se observa en la figura 3.

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA  
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
CURVA DE SOBREVIVENCIA ACTUARIAL**



**FIGURA 3**

## DISCUSION.

Nuestra tasa de RCC de 56% y una mediana de supervivencia de 10.6 meses son inferiores a las reportadas en el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda del Adulto en que otros autores han descrito RCC entre 80 y 93% con una duración media de la respuesta entre 24 meses y más de 8 años<sup>2,4,13,15,34</sup>.

Una variedad de factores que podrían afectar el lograr RCC en adultos han sido descritos, tal como la morfología de acuerdo a los criterios de la FAB<sup>34-38</sup>, subtipo inmunológico<sup>39,37</sup>, cariotipo<sup>17,38</sup>, sexo<sup>12,40</sup>, edad<sup>35,36,40-45</sup> o cuenta inicial de leucocitos<sup>35,37,46</sup>.

La frecuencia de RCC de 33.3% en los pacientes mayores de 30 años y de 64% en los menores de esa edad es claramente inferior a lo reportado por otros autores y aunque no alcanza significancia estadística, la observación de que existe una relación inversa entre la edad y la posibilidad de lograr RCC ha sido previamente establecida<sup>7-12</sup>.

Los pacientes con hepatomegalia, esplenomegalia o ambas, masivas o no masivas, no tuvieron una frecuencia disminuida de RCC, resultado diferente al publicado recientemente por los autores alemanes<sup>9</sup> en el que las visceromegalias se establecen como factores que afectan significativamente la posibilidad de alcanzar remisión completa. Las cuentas periféricas de leucocitos y plaquetas no fueron factores pronósticos significativos para lograr RCC, lo que coincide con lo observado en el trabajo alemán.

La mortalidad observada del 26.5% durante la inducción, debida a complicaciones relacionadas con el tratamiento más que a enfermedad resistente al mismo (17.5%), es semejante a la reportada en el pasado<sup>10,11,34</sup> y se explica por la toxicidad de la Doxorubicina a dosis de 120mg/m<sup>2</sup>, la misma que en otros Centros ha sido sustituida por Daunorubicina a 100mg/m<sup>2</sup> por ser menos tóxica<sup>47</sup>.

La edad fue el factor con más influencia en la duración de la SLE, siendo más prolongada en los pacientes menores de 30 años. Aunque en este estudio la diferencia no es estadísticamente significativa, la literatura reporta varios trabajos que destacan su valor predictivo<sup>2,4,11,34,41,48</sup>; sin embargo, también hay los que le restan importancia<sup>10,12,49</sup>.

El tiempo en lograr RC ha sido en algunos estudios el factor más importante para una remisión duradera, siendo más prolongada en quienes la alcanzan en menos de cuatro semanas<sup>4, 40</sup> y de menor duración si se logra después de ese tiempo<sup>3, 34</sup>, lo cual es similar a lo descrito en niños<sup>30-32</sup>. En este estudio no se observó diferencia en la mediana de SLE entre ambos grupos, sin embargo los tres pacientes que continúan en RC al momento del presente análisis, alcanzaron RC en más de cuatro semanas, hallazgo cuya importancia desconocemos.

Un factor adverso para la duración de la SLE reportado en diferentes estudios es una cifra inicial alta de leucocitos<sup>12, 40, 43</sup>, con pocas excepciones como en el presente<sup>37, 40</sup> en el que la mediana de la SLE fue mayor en el grupo de  $>30 \times 10^3$  leucos y en el cual dos pacientes continúan vivos al momento de este análisis.

No se observaron diferencias en la SLE con respecto al tratamiento, pero los tres pacientes actualmente vivos fueron tratados con HOP, protocolo que aplicado inicialmente a los niños, demostró un incremento significativo en la frecuencia de RC con la adición del antraciclico<sup>7, 44-46</sup>; la efectividad de dicha combinación posteriormente se ha comprobado en el adulto<sup>47</sup>.

El tratamiento óptimo post-remisión no ha sido establecido y los resultados de este trabajo, inferiores a lo reportado por otras series, se explican porque no se aplicó una intensa consolidación e intensificación temprana, cuya eficacia en prolongar la remisión ha sido sugerida por varios autores<sup>3, 4, 10, 20</sup>.

Pacientes de alto riesgo han sido definidos en otros estudios como aquellos que no alcanzaron RC en las primeras 4 semanas de la inducción, que tienen cifras altas de leucocitos al momento del Dx y aquellos con inmunofenotipo Null-ALL<sup>20, 22</sup>. Con los resultados obtenidos en este trabajo no se puede apoyar esa conclusión.

La presencia de leucemia en el SMC al momento del Dx ha sido considerada factor adverso para la duración de la remisión<sup>43, 44</sup>. En este estudio con solo dos pacientes de los treinta y cuatro evaluables en esta situación clínica no podemos concluir al respecto.

La frecuencia de recaídas en el SNC, del 26%, fué más del doble de lo que se ha demostrado en diversos estudios en que la profilaxis del mismo se dió con radiación a craneo (24 Gy) y MTX IT<sup>4,10,11,12</sup>; la explicación a esta alta tasa de recaídas está dada porque el 42,1% de los pacientes que alcanzaron RCC fueron tratados con MTX IT como modalidad única. Sin embargo, 18% de los 11 pacientes en RCC que recibieron RT + MTX IT recayeron en el SNC, cifra cercana a lo que otros autores han reportado.

De acuerdo a lo actualmente sugerido en la literatura acerca del tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda del adulto, recomendamos que la doxorubicina sea sustituida por la daunorubicina a dosis de 100mg/m<sup>2</sup> para disminuir la toxicidad que hemos observado, que la profilaxis del SNC sea standard con RT/MTX IT y que se administre tempranamente durante el tratamiento una fase de consolidación intensificada tratando de erradicar células leucémicas que pudieran permanecer viables, con el fin de obtener mejores resultados como ha sido sugerido por diferentes autores<sup>6,7,13,14,15,16</sup>.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

## BIBLIOGRAFIA.

1. Champlin R and Gale R. Acute lymphoblastic leukemias: Recent advances in biology and therapy. *Blood*, 73:2051-2066, 1989.
2. Pinkel D: Curing children of leukemia. *Cancer* 60:1683, 1987.
3. Jacobs AD, Gale RP. Recent advances in the biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *N Engl J Med* 311:1219, 1984.
4. Hoelzer D, Thiel E and Loffler H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 71:123-131, 1988.
5. Schauer P, Arlin Z and Mettelsmann, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults: Results of the L10 and L10M protocols. *J Clin Oncol* 1:462-470, 1983.
6. Hoelzer D, Thiel E and Loffler H et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 64:38-47, 1984.
7. Haghbin M, Murphy M and Tan C, et al. A long term clinical follow-up of children with acute lymphoblastic leukemia treated with intensive chemotherapy regimens. *Cancer* 46:241-252, 1980.
8. Sackmann-Muriel F, Svarek E and Eppinger-Helft M, et al. Evaluation of intensification and maintenance programs in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 42:1730, 1978.
9. Jacquillat C, Neil M and Auclerc MF, et al. Prognosis and treatment of acute lymphoblastic leukemia. Study of 650 patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1:113, 1978.
10. Lister T, Whitehouse J, Beard M, et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Br Med J* 1:199-203, 1978.
11. Henderson E, Scharlau C and Cooper M, et al. Combination chemotherapy and radiotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. Results of CALGB protocol 7113. *Leuk Res* 3:395, 1979.

12. Amadori S, Montuoro A, Meloni G, Spirit M, Pacilli L and Mandelli F. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. Results of a retrospective study in 82 patients. *Am J Hematol* 8:175,1980.
13. Gingrich R, Burns P and Armitage J, et al. Long term relapse free survival in adult acute lymphoblastic leukemia. *Ca Treat rep* 69:153,85.
14. Pui C and Crist W. High risk acute lymphoblastic leukemia in children: Prognostic factors and management. *Blood Rev* 1:25,1987.
15. Hoelzer D and Gale R. Acute lymphoblastic leukemia in adults: Recent progress, future directions. *Semin Hematol* 24:27,1987.
16. Hammond D, Sather H and Nesbit M, et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Ped Oncol* 14:124,1986.
17. Chessells J. Acute lymphoblastic leukemia. *See in Hematol* 19:155,1982.
18. Linker C, Levitt L and O'Donnell M, et al. Improved results of treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 69:1242,1987.
19. Bloomfield C, Goldsman A and Alimena G, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 67:415-420,1986.
20. Sobol R, Mick R and Royston I, et al. Clinical importance of myeloid antigen expression in adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 316:111-117,1987.
21. Greaves MF, Chan LC, Furlly AJN, Watt SM, and Holgaard HV. Lineage promiscuity in hemopoietic differentiation and leukemia. *Blood* 67:1-11,1986.
22. Mathé G, et al. Acute lymphoblastic leukemia treated with a combination of prednisone, vincristine and rubidomycin. *Lancet* 2:380-82, 1967.
23. Viettli T, Starling K, Wilbur J, Lonsdale D, Lane D. Vincristine, prednisone and daunorubicin in acute leukemia. *Cancer* 27:602-607,1971.



24. Alam LN, Sobrevilla P, Reynoso E, Lara F. La experiencia del Instituto Nacional de Cancerologia en la terapeutica de las leucemias agudas del adulto. *Rev del Instituto Nacional de Cancerologia* 34(1):537-544, 1988.
25. Mollner N, Burchenal J, Lieberman P, Exelby P, D'Angio G and Murphy M. Non-Hodgkin's lymphoma in children. A comparative study of two modalities of therapy. *Cancer* 37:123-134, 1976.
26. Mollner N, et al. Non-Hodgkin lymphomas in children. *Met Mediatr Oncol* 1:235, 1975.
27. Bennett JM, Catovsky D and Daniel MT, et al. French-American-British (FAB) classification of acute lymphoblastic leukemia. Concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 47:553-561, 1981.
28. Pinkel D, Hernandez K and Borella L, et al. Drug dosage and remission duration in childhood lymphocytic leukemia. *Cancer* 27:247-256, 1971.
29. Kaplan E and Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-468, 1958.
30. Armitage P. Statistical methods in medical research. New York: Wiley, 1971.
31. Bliss CI. Statistics in biology. New York: McGraw-Hill, 1967. Vol 1.
32. Oldham PD. Measurement in medicine: The interpretation of numerical data. Philadelphia: Lippincott, 1968.
33. Rodriguez V, Hart J, Freireich E, et al. POMP combination chemotherapy of adult acute leukemia. *Cancer* 32:69-75, 1973.
34. Clarkson B, Ellis S and Little C, et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Sem Oncol* 12:160-179, 1985.
35. Marcus R, Catovsky D and Johnson S, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: A study of prognostic features and response to treatment over a ten year period. *Br J Cancer* 53:175, 1986.
36. Barnett M, Greaves M and Amess J, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Br J Haematol* 64:455, 1986.

37. Leimert J, Burns C and Wiltse C, et al. Prognostic influence of pretreatment characteristics in adult lymphoblastic leukemia. *Blood* 56:510-515,1980.
38. Walters R, Kantarjian H and Keating M, et al. Effective low-morbidity outpatient induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:167,1986 (abstr).
39. Ellison R, Hick R and Cuttner J, et al. Prognostic factors affecting response and survival in adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated on CALGB 8011. *Proc Am Soc Clin Oncol* 5:156 (abstr 609).
40. Baccarani M, Corbelli G and Amadori S, et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: Prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood* 60:677-684,1982.
41. Garay G, Pavlovsky S and Eppinger-Heft M, et al. Results of treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults according to prognostic factors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 3:207,1984 (abstr).
42. Gottlieb A, Weinberg V and Ellison R, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: A prospective and randomized trial by cancer and leukemia Group B. *Blood* 64:267,1984.
43. Osura G, Raney M. Long-term survival in adult acute lymphoblastic leukemia: Follow-up of a southeastern cancer study group trial. *J Clin Oncol* 3:1053,1985.
44. Ruggero D, Baccarani M, Gobbi M and Tura S: Adult acute lymphoblastic leukemia: Study of 32 patients and analysis of prognostic factors. *Scand J Haematol* 22:154,1979.
45. Lazzarino M, Morra E and Alessandrino E. Adult acute lymphoblastic leukemia. Response to therapy according to presenting features in 62 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 18:813,1982.
46. Lister T, Amess J, Rohatiner A, Henry G and Greaves M. The treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2:170,1983 (abstr).
47. Mayer R. Current chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. *See Oncol* 14:384-396,1987.

48. Clarkson B, Schauer P and Mertelsmann, et al. Results of intensive treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults, in Burchenal JH, Dettgen HF (eds): Cancer achievements, challenges and prospects for the 1980s, vol 2, Orlando, Fl, Grune & Stratton, 1981, p 301.
49. Oaura G, Moffitt S and Volger W, et al (Writing committee for the southeastern cancer study group). Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 55:199-204, 1980.
50. Sallan S, Camitta B, Cassady J, Nathan D and Frei E. Intermittent combination chemotherapy with adriamycin for childhood acute lymphoblastic leukemia. Clinical results. *Blood* 51:425, 1978.
51. Frei E and Sallan S. Acute lymphoblastic leukemia: Treatment. *Cancer* 42:828, 1978.
52. Aur R, Simone J and Verzosa M, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia. Study VIII. *Cancer* 42:2123-2134, 1978.
53. Brun B, Versant J and Tulliez B, et al. Acute non myeloid leukemia in adults. Prognostic factors in 92 patients. *Scand J Haematol* 24:29, 1980.
54. Holland J and Glidewell O. Chemotherapy of acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 30:1480-1487, 1972.
55. Ortega J, Hesbit M and Donaldson M, et al. L-Asparaginase, vincristine and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. *Cancer Research* 37:535-40, 1977.
56. Pinkel D. Treatment of acute leukemia. *Pediatric Clin N Am* 23:117-130, 1976.
57. Willems R, Hillen M, Hartgrink-Groeneveld CA, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adolescents and adults. A retrospective study of 41 patients (1970-1973). *Blood* 46:823-834, 1975.
58. Greaves M, Janossy G, Peto J and Kay H. Immunologically defined subclasses of acute lymphoblastic leukemia in children: Their relationship to presentation features and prognosis. *Br J Haematol* 48:179, 1981.

59. Flandrin G, Brouet J, Daniel M and Freud'homme J. Acute leukemia with Burkitt's tumor cells: A study of six cases with special reference to lymphocyte surface markers. *Blood* 45:183,1975.
60. Belpomme D, Mathé G and Davies A. Clinical significance and prognostic value of the T-B immunological classification of human primary acute lymphoid leukemias. *Lancet* 1:555,1977.
61. Bodey G, Freireich E and McCredie K, et al. Prolonged remissions in adults with acute leukemia following late intensification chemotherapy and immunotherapy. *Cancer* 47:1937-1945,1981.
62. Blacklock H, Matthews J and Buchanan J, et al. Improved survival from acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults. *Cancer* 48:1931-1935,1981.