



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

**“IMPORTANCIA CLÍNICA Y PRONÓSTICA
DE LA CITOGÉNÉTICA NORMAL EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
MIELOBLÁSTICA”**

TESIS PROPUESTA PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. LUIS MANUEL VALERO SALDAÑA

ASESOR
DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ

AGOSTO 2008
MEXICO DF.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

Dr. Eduardo Emir Cervera Cevallos
Jefe de la División de Docencia

Dr. Juan Rafael Labardini Méndez
Asesor de Tesis
Titular Universitario del curso de especialización en
Hematología

AGRADECIMIENTOS:

Aprovecho este apartado para mencionar a todas esas personas que han influido en mi desempeño como persona y profesional en esta nueva meta que me propuse y estoy por cumplir:

A dios que me ha permitido vivir y da la oportunidad de ir dando diferentes matices a esta vida

A mi esposa que con su amor y tolerancia son la fuerza que me impulsa seguir adelante, enfrentar adversidades y no desfallecer en los momentos más difíciles

A mi madre, que desde dónde esta me protege y me guía con su amor y a quien lo debo todo

A mi padre y hermanos que han luchado conmigo y que con su apoyo incondicional me han permitido llegar aquí

A mi maestro el Dr. Labardini quien día con día con su ejemplo y enseñanza hacen de la hematología un arte y es fuente de inspiración para ser mejor profesionista y persona.

Gracias a todos ellos y a todas esas personas que en algún momento me han apoyado.

**“IMPORTANCIA CLÍNICA Y PRONÓSTICA
DE LA CITOGENÉTICA NORMAL EN
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA
MIELOBLÁSTICA**

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVO.....	12
HIPÓTESIS.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
Gráfico 1.....	14
Tabla 1.....	15
Gráfico 2.....	16
Gráfico 3.....	16
Tabla 2.....	18
Tabla 3.....	19
Gráfico 4.....	19
Gráfico 5.....	20
Gráfico 6.....	20
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIÓN.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26

ANTECEDENTES:

La leucemia aguda mieloblástica (LAM) es una neoplasia hematológica maligna caracterizada por un bloqueo en la diferenciación de la célula progenitora hematopoyética, con el secundario depósito de sus precursores en médula ósea y sangre. ⁽¹⁾

La LAM es el tipo de leucemia más común en el adulto. En EUA se diagnostican al año alrededor de 11000 casos, con una incidencia de 12.6 casos / 100000 personas de 65 años. ⁽²⁾

En el INCan (registro hospitalario) en los años 2000 a 2004 la incidencia fue del 0.1% (hombres y mujeres) y en el grupo de 30-49 años fue más frecuente en sexo masculino

Representa la 7ª causa de morbilidad en mujeres y 9ª en hombres y ocupó la 3ª causa de consulta por neoplasias hematológicas (282 casos totales) precedido por linfoma difuso de células grandes y linfoma no Hodgkin de otra estirpe. ⁽³⁾

El desarrollo de la LAM se ha asociado con alteraciones citogenéticas adquiridas y cambios epigenéticos en las células progenitoras que alteran el mecanismo normal de crecimiento, proliferación y diferenciación celular.

Se han identificado numerosas aberraciones estructurales o numéricas y constituyen factores pronósticos independientes para la remisión completa (RC), recaída temprana y supervivencia global (SG).

En el 40% a 49% de adultos y 25% de niños con LAM no se encuentran anomalías cromosómicas por estudio de citogenética estándar.

Varios estudios han reportado alteraciones en pacientes con LAM y citogenética normal (CN) con diferentes resultados basándose en la presencia

de mutaciones (Ej. MLL, FLT3, CEBPA y NPM1) y sobre expresión (ej. BAALC y ERG) de distintos genes que afectan vías de regulación homeostática. ^(4,5)

Pacientes con CN tienen usualmente un riesgo intermedio con una supervivencia global a 5 años entre 35% a 45%, pero los resultados clínicos pueden variar. ⁽⁶⁾

Se han identificado actualmente varios marcadores moleculares en pacientes con citogenética normal.

Ocasionalmente la clona anormal es detectable en cultivo de células in vitro a las 24-48 horas y en pacientes con citogenética normal es aconsejable un análisis completo de 20 células en metafase de cultivo de médula ósea ⁽⁷⁾.

MUTACIONES EN EL GEN FLT3:

En 1996 se publicó el primer reporte que demostró las duplicaciones internas en tándem (ITD´s) en el dominio yuxtamembranal (JMD) del gen FLT3 y las recurrentes alteraciones citogenéticas en LAM. ⁽⁸⁾

El gen FLT3 es un miembro de la familia de receptores clase III de tirosina cinasa que se expresan normalmente en la superficie de las células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea y juega un importante papel en la supervivencia y diferenciación de la célula madre multipotente. ⁽⁵⁾

Las mutaciones en FLT3 con duplicaciones internas en tándem (FLT3 ITD´s) ocurren en los exones 14 y 15 y las duplicaciones pueden variar de 3 a 400 nucleótidos.

Las FLT3 ITD`s codifican una proteína anormal con su ligando independiente al receptor de dimerización, auto fosforilación y activación con la consecuente falla en las vías de señalización que incluye proliferación, diferenciación y supervivencia celular.

Esto incluye a la cinasa Janus 2 (JAK 2) y a la señal de transducción y activación de la transcripción 5 (STAT 5) y a la vía mitogénica activada por proteína cinasa (MAPK).

La mutación se ha detectado en 28-33% de los pacientes con LAM y citogenética normal, las 2 mutaciones que se han reportado son: una localizada en el sitio de activación del dominio tirosina cinasa (TKD) en 5 a 14% y otra localizada en el dominio yuxtamembranal (JMD) en aproximadamente 2% de LAM y CN. ⁽⁹⁾

Clínicamente los pacientes con LAM y CN con FLT3 ITD's difieren de los que no tienen FLT3 ITD's.

Pacientes con FLT3 ITD's (+) presentan cifra de células blancas y porcentaje de blastos aumentados en sangre periférica y médula ósea. Aunque los rangos de remisión completa (RC) en pacientes con FLT3 ITD's (+) son inferiores, la diferencia no es estadísticamente significativa. ⁽¹⁰⁾

Estudios en pacientes con citogenética normal y FLT3 ITD's (+) han reportado una duración de la RC, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) menores comparadas con pacientes sin la mutación. Es un factor pronóstico independiente para SG, recaída (R) y duración de la RC.

Esta mutación puede ser un blanco terapéutico, por lo que se estudian actualmente varias moléculas con capacidad inhibitoria en la actividad cinasa de FLT3.

In vivo PKC412 y CEP 701 han demostrado respuesta en los pacientes, aunque también han mostrado resistencia. Esto debido a mutaciones puntuales añadidas con la sustitución de un solo aminoácido.

Actualmente con todas las nuevas técnicas como RT PCR y el análisis de microarreglos es importante para el pronóstico y la terapia a seguir, realizar la determinación de este gen. ⁽¹¹⁾

MUTACIONES EN EL GEN DE NUCLEOFOSMINA (NPM1)

La nucleofosmina es una fosfoproteína multifuncional con función oncosupresora y oncogénica con localización nucleolar, encargada del transporte de proteínas ribosomales que previene la agregación anormal de proteínas en el nucléolo.

NPM1 regula la actividad y estabilidad transcripcional de P53 a diferentes tipos de estrés y afecta la iniciación de la duplicación del centrosoma y fosforilación vía cinasa dependiente de ciclina E (Cdk2).

La mutación del exón 12 se ha encontrado en el 25 a 35% de adultos con LAM de novo.

Estas mutaciones ocasionan una proteína con localización aberrante en el citoplasma ⁽¹²⁾

La mutación del gen NPM1 se ha asociado con translocaciones cromosómicas y fusiones de proteínas en leucemia y linfoma que afectan el extremo amino terminal como: NPM1- Cinasa Linfoma anaplásico (NPM-ALK), NPM1- receptor alfa de ácido retinoico (NPM-RARα) y NPM1- factor 1 de leucemia mieloide (NPM-MLF1). ⁽¹³⁾

La localización anormal de la nucleofosmina se ha observado en el 50 a 60% de los pacientes con citogenética normal y algunos subtipos FAB como M4, M5. ⁽¹⁴⁾

Las mutaciones en el gen NPM1 predicen buena respuesta a la inducción y son un marcador pronóstico favorable.

En el estudio GIMEMA de un subgrupo de pacientes con NPM1 (+) y citogenética normal de 126 pacientes, se documentó remisión completa en 90 (71%) después de la terapia de inducción. ⁽¹⁵⁾

En 4 grandes estudios europeos con más de 1000 pacientes con citogenética normal y mutación NPM1 y ausencia de FLT3 ITD's tuvieron 60% de supervivencia global a 5 años. ⁽¹⁶⁾

GEN MLL- PTD

La mutación del gen MLL-PTD (Leucemia de linaje mixto y duplicaciones parciales en tándem) localizado en 11q23, fue la primera que demostró afectar el pronóstico en pacientes con LAM y citogenética normal.

Ocurre aproximadamente en el 8% de los pacientes con CN. La duplicación afecta los exones 5 y 11 con la inserción del intrón 4 del gen MLL; la minoría de los casos afecta los exones 5 y 12.

Las características pre tratamiento no difieren en los pacientes con o sin la mutación.

El 30-40% de los pacientes con MLL-PTD tiene FLT3 ITD. La diferencia en remisión completa y supervivencia global no es significativa. ^(5,17)

En el primer grande estudio de pacientes con citogenética normal; 11% tuvieron MLL PTD y la duración de la RC pero no la SG fue significativamente más corta comparada con los pacientes sin la mutación. (Mediana 7.1 vs. 23.2 meses, p=0.01).

La inhibición de la activación transcripción del alelo MLL-WT en respuesta a DNA metiltransferasa (DNMT) o de acetilasa de histona se asoció con aumento en la sensibilidad a la muerte celular. Se deduce que la terapia con estos inhibidores puede estar indicada en los pacientes con MLL PTD. ^(18,19)

SOBREXPRESIÓN DEL GEN BAALC.

El gen BAALC se expresa primariamente en tejidos derivados del neuroectodermo y precursores hematopoyéticos no así en células mononucleares que codifican una proteína con función desconocida inicialmente estudiada en pacientes con LAM, LAL y LMC en crisis blástica.⁽²⁰⁾

El gen está localizado en el cromosoma 8q22.3

En adultos jóvenes menores de 60 años con LAM de novo la expresión de BAALC pronosticó una SLE y SG cortas, así como fue un factor pronóstico independiente para la resistencia a la terapia de inducción.^(18,20)

Alta expresión de BAALC se asoció con alto porcentaje de blastos en sangre periférica y su expresión en subtipos inmaduros de la FAB (M0, M1) y baja expresión en M5b.

En estudios realizados en pacientes con sobreexpresión de BAALC y LAM presentaron RC menor (62% vs 73% $p=0.38$), recaída alta (43% vs. 29%) y SG a 3 años corta (36% vs. 54%)

La coexistencia con FLT3 ITD empeora el pronóstico por lo que los pacientes se pueden beneficiar con terapia de consolidación y Talo CPH.⁽²¹⁾

CCAAT / C/ EBP_a

Es un factor de transcripción que regula la mielopoyesis. La expresión de C/EBP_a ocurre predominantemente en células mielomonocíticas ocasionando su desarrollo y diferenciación celular mediante la vía RAS y fosforilación de la serina 248.

El gen se localiza en el cromosoma 19q13.1 y es rico en citocinas- guaninas.

La mutación se observa en el 7% de los pacientes con LAM y es alta en el subtipo FAB M2 con citogenética normal.

En un estudio de 236 pacientes con LAM y citogenética normal, la mutación se detectó en el 15% y en el análisis multivariado fue un marcador pronóstico independiente favorable para la duración de la remisión y supervivencia global.

(22).

OBJETIVO:

Realizar un análisis de los estudios de citogenética por técnicas estándar de FISH y cariotipo de pacientes con LAM de novo en el INCa, para conocer cuales son las alteraciones citogenéticas más frecuentes y realizar una correlación entre los estudios de citogenética normal y la supervivencia en estos pacientes comparando con otras alteraciones citogenéticas

HIPÓTESIS:

Los pacientes con LAM que tienen Citogenética Normal pueden tener otras alteraciones citogenéticas como son las mutaciones en los genes NPM1, FLT3 ITD, MLL PTD, CCAAT/ C EBPa y sobreexpresión de BAALC que pueden conferir un factor pronóstico independiente para la inducción y duración de la remisión, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia global y recaída, que mediante técnica estándar no se pueden evaluar.

JUSTIFICACIÓN:

Que este análisis sirva como base para el empleo de métodos diagnósticos como son el uso de RT PCR e inmunohistoquímica que son más específicos en la búsqueda de otras alteraciones genéticas que no se detectan con técnicas habituales (FISH y cariotipo) en nuestros pacientes con LAM, que repercutirán en su mejor abordaje diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El presente estudio es un análisis retrospectivo, descriptivo.

Se analizaron los expedientes físico y electrónico de pacientes con diagnóstico nuevo de LAM en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología en la Ciudad de México en un periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2006, con reporte de estudio citogenético inicial adecuado (FISH o cariotipo) y variables bioquímicas iniciales como son número de leucocitos, plaquetas, nivel de hemoglobina, DHL, morfología FAB, evaluando la tasa de supervivencia global en pacientes con citogenética normal vs otras alteraciones, así como la respuesta a la inducción de remisión.

RESULTADOS:

De 70 expedientes de pacientes con diagnóstico de LAM que se revisaron en el periodo comprendido de enero del 2000 a diciembre del 2006, se incluyeron al análisis sólo 45 pacientes que tenían estudio citogenético y perfil bioquímico completo iniciales.

En el análisis 23 pacientes fueron hombres y 22 pacientes mujeres. En cuanto a edad, la mediana al momento del diagnóstico fue de 37 años (15 a 70)

Gráfico 1.

La mediana de leucocitos iniciales 14600/ uL (500 a 154000), hemoglobina 8.6 g/dl (3.4 a 14.7), plaquetas de 51900/ uL y DHL de 338 u/L (102 a 1792).

Tabla 1

En cuanto a la morfología: 16 (36%) fueron M4, 12(27%) M2; 11(25%) M3; 3(6%) M1 y 1 paciente correspondió a M5, M6 y M7. Gráfico 2

Gráfico 1. Grupos de edad

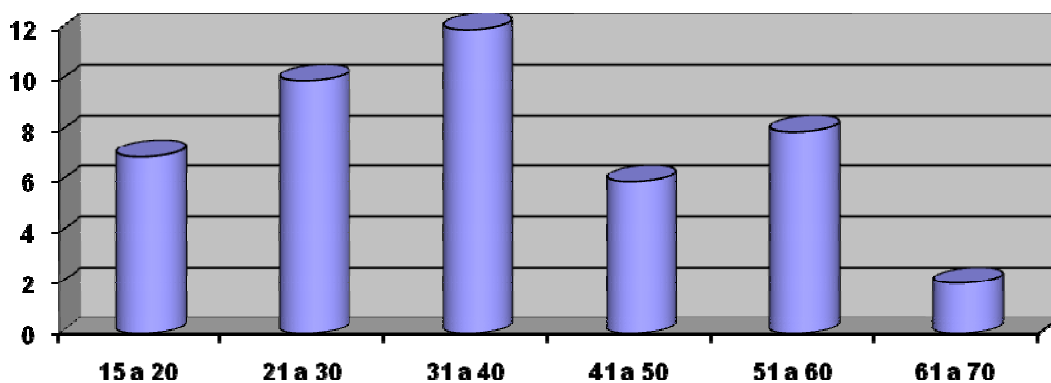
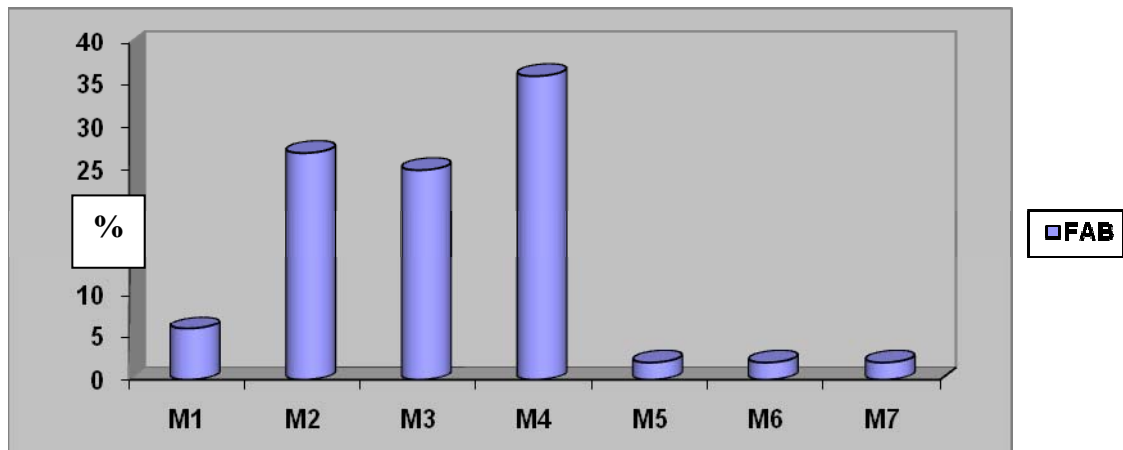


Tabla 1. Características generales de los pacientes

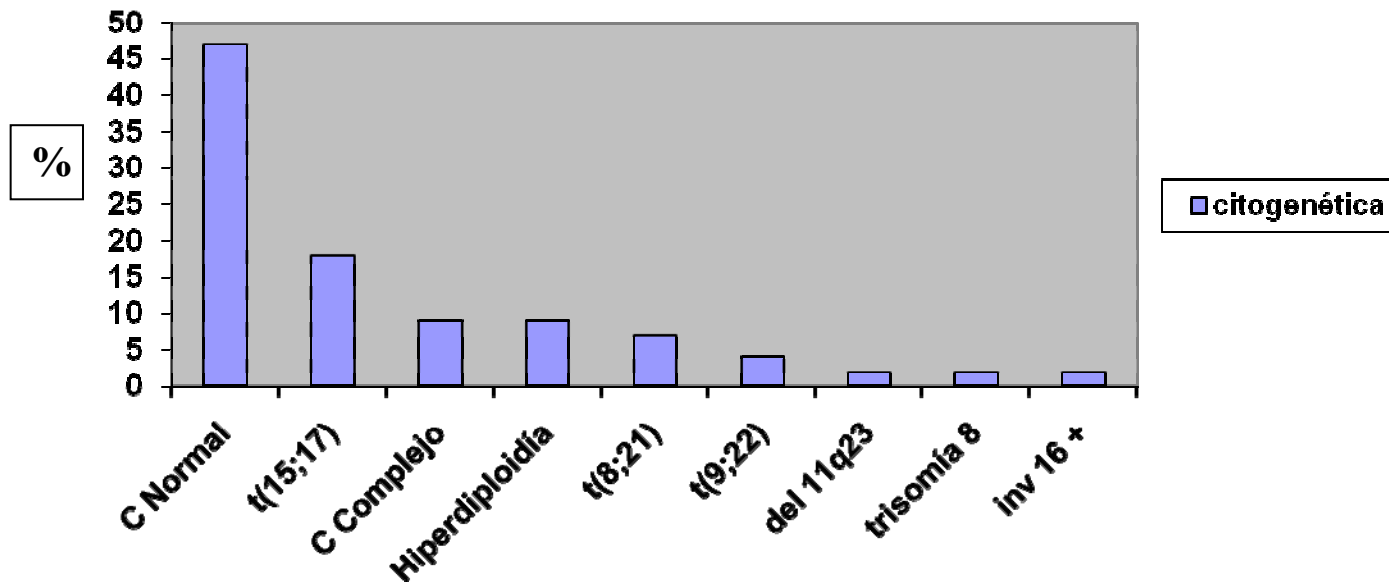
CARACTERÍSTICA	No. (%)	Mediana (rango)
Número de pacientes	45 (100%)	
Edad		37 (15 a 70 años)
Sexo H/M	23/22 (52/48)	
Leucocitos /uL		14600 (500 a 154000)
Hemoglobina (g/dl)		8.6 (3.4 a 14.7)
Plaquetas /uL		51900 (4000 a 210000)
DHL (UI)		338 (102 a 1792)
Clasificación FAB		
M1	3 (6)	
M2	12 (27)	
M3	11 (25)	
M4	16 (36)	
M5	1 (2)	
M6	1 (2)	
M7	1 (2)	
Citogenética		
Citogenética normal	21 (47)	
t(15;17)	8 (18)	
Cariotipo complejo	4 (9)	
Hiperdiploidía	4 (9)	
t(8;21)	3 (7)	
t(9;22)	2 (4)	
del 11q23	1 (2)	
trisomía 8	1 (2)	
inv 16+	1 (2)	

Gráfico 2. Clasificación morfológica (%)



Los estudios de citogenética realizados a los 45 pacientes reportó una citogenética normal en 21 (47%) y 24(53%) presentaron otras alteraciones cromosómicas : 8(18%) t(15;17); 4(9%) cariotipo complejo; 4(9%) hiperdiploidías; 3(7%) t(8;21); 2(4%) t(9;22); y cada 1 (2%) respectivamente, del 11q23, trisomía 8 e inversión del cromosoma 16. Gráfico 3

Gráfico 3. alteraciones citogenéticas reportadas



Parámetros bioquímicos:

En cuanto a parámetros bioquímicos al inicio se observó que los pacientes con leucocitosis ≥ 30000 / uL o leucopenia ≤ 1500 / uL y la edad \geq a 40 años se asociaron con falla a inducción de la remisión.

Respecto a los otros parámetros como nivel de hemoglobina, cuenta de plaquetas y DHL no mostraron repercusión en la respuesta a tratamiento.

Respuesta en Inducción a la Remisión.

Los esquemas de tratamiento para inducción a la remisión que se indicaron, fueron los siguientes: 33 pacientes esquema 7+3 (Arabinósido de citosina 200mg/m² SC, en infusión continua, para 24 horas, 7 días, más daunorrubicina 60mg/ m² SC para 2 horas por 3 días).

Tres pacientes recibieron esquema 5+2: Arabinósido de citosina 200mg/m² SC, en infusión continua, para 24 horas, 5 días, más daunorrubicina 60mg/m² SC, para 2 horas por 2 días.

Nueve pacientes con LAM-M3 recibieron esquema con antracíclico (algunos pacientes recibieron daunorrubicina 100mg/m² SC y otros idarrubicina 12mg/m² SC por 3 días) más ácido holo transretinoico (Vesanoid ®) a 45mg/m² SC hasta lograr la remisión.

Remisión completa presentaron 23 (70%) pacientes con esquema 7+3, 1(33%) con esquema 5+2 y 9(100%) con esquema antracíclico más ATRA.

Tabla 2

Nueve pacientes se sometieron a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) (8 Talo CPH, 1 Tau CPH) por las siguientes razones: 7 por recaída medular y 2 como consolidación.

Tabla 2. Esquemas de inducción a la remisión

Esquema	(Total)	RC	%
7+3	33	23	70
5+2	3	1	33
Antracíclico+ATRA	9	9	100

Tasa de supervivencia Global.

Se evaluó la tasa de supervivencia global a 3 y 5 años en los 21 pacientes con citogenética normal vs 24 pacientes con otras alteraciones citogenéticas; 38% y 19% en el primer grupo vs 37.5% y 20.8 % en el segundo grupo no observándose una diferencia significativa. Gráfico 4

Sin embargo en los pacientes con alteraciones cromosómicas favorables como la t(15;17), hiperdiploidía, inv 16 +, t(8;21) la SG a 2 años fue de 87.5%,75%, 100% y 100% respectivamente pero en los últimos un paciente recibió Talo CPH por recaída . Gráfico 5

Los pacientes con citogenética desfavorable de acuerdo al MRC-AML-10 presentaron menor supervivencia como lo fueron: cariotipo complejo, t (9; 22), trisomía 8 con supervivencias globales menores a un año. Gráfico 6

En relación a subtipo de FAB, los pacientes con M3, M2 mostraron mejores supervivencias a 2 años con el 90% y 50% respectivamente.

Tabla 3. Alteraciones citogenéticas

CITOGÉNÉTICA FAVORABLE	Número de pacientes	CITOGÉNÉTICA DESFAVORABLE	Número de pacientes
t(15;17)	8	Cariotipo complejo	4
t(8;21)	3	t(9;22)	2
Inv del 16	1	del 11q23	1
hiperdiploidía	4	Trisomía 8	1

Gráfico 4. Tasa de supervivencia global de acuerdo a estudio Citogenético

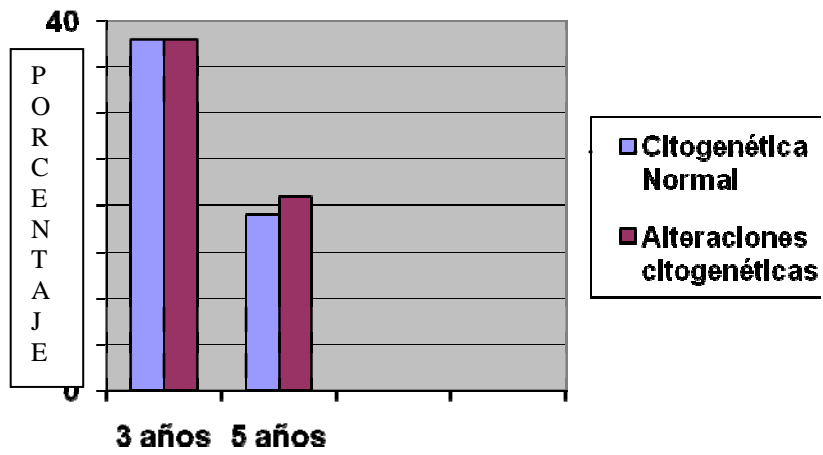


Gráfico 5. Tasa de supervivencia global a 2 años en citogenética favorable MRC-AML-10

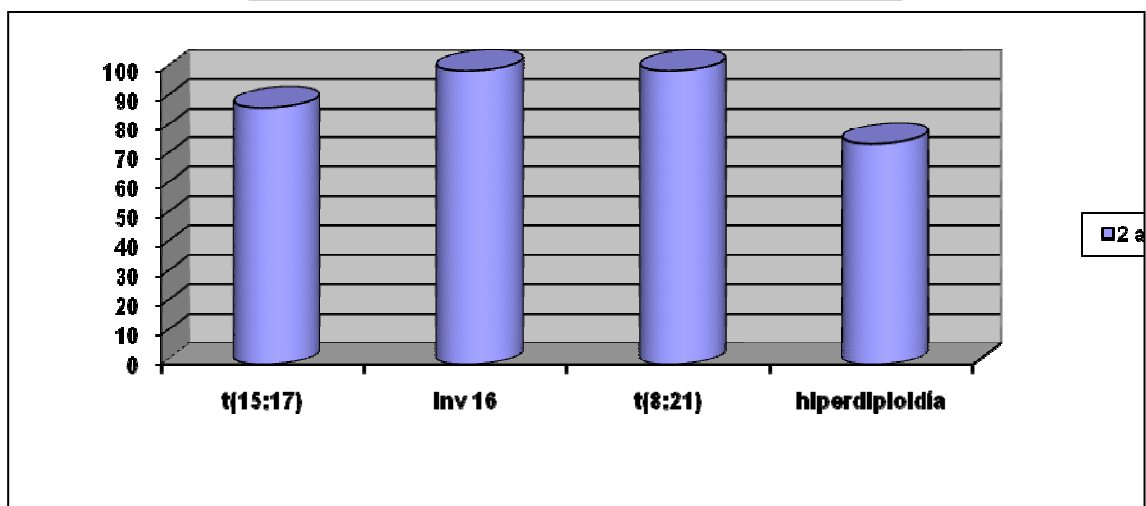
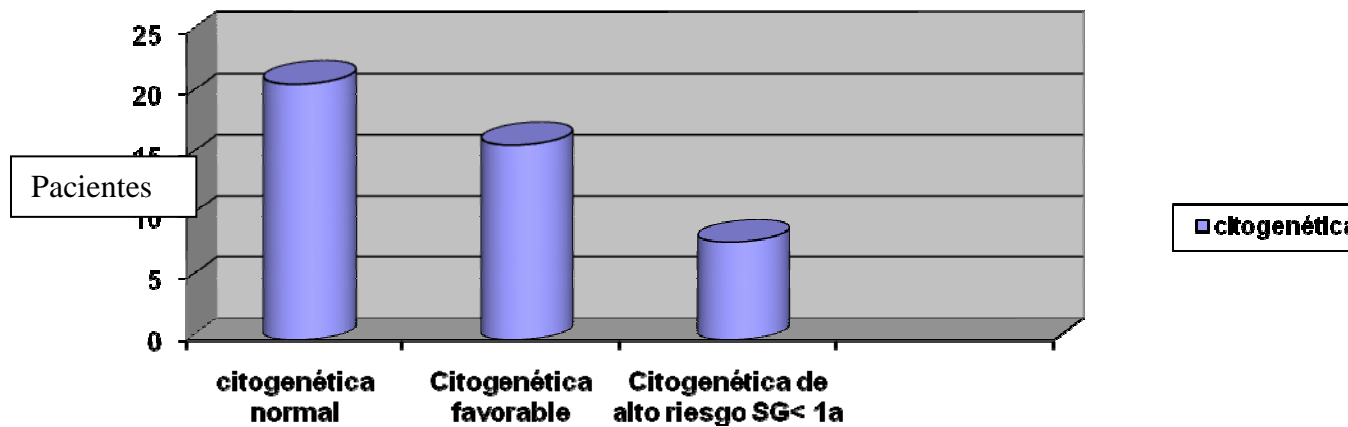


Gráfico 6. Alteraciones citogenéticas por riesgo



Pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas:

De 8 pacientes que se sometieron a Talo CPH la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 31 meses (rango 2 a 48 meses).

DISCUSIÓN:

Los resultados del presente estudio descriptivo de 45 pacientes con diagnóstico de LAM en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Cancerología con estudio de citogenética adecuado inicial nos lleva a discutir varios puntos:

En relación al género no se observó alguna tendencia significativa; sin embargo, en cuanto a la mediana de edad de la presentación (mediana de 37 años) es menor que la reportada en la literatura en donde la mediana de presentación es a los 55 años. Estudios realizados han confirmado cambios biológicos en la LAM con la edad como deterioro en ECOG, aumento de la expresión de glicoproteína P, muerte temprana después de la terapia de inducción, con bajo rango de respuesta completa y supervivencia global. ⁽²³⁾.

El diagnóstico morfológico en nuestros pacientes mostró una mayor incidencia hacia la M4 (36%) y M2 (27%) similar a la universal; sin embargo, la LAM M3 (25%) mostró una mayor incidencia en nuestra población comparada con la reportada (5-10%) ⁽²⁴⁾.

El pronóstico de los pacientes con leucemia aguda va a depender de múltiples variables. Se corroboró en este estudio que la edad > 60 años, un cariotipo complejo y la leucocitosis correlacionaron con la falla a la inducción. Sin embargo las anomalías citogenéticas desfavorables al diagnóstico son el factor pronóstico adverso más importante. Recientemente se han identificado mutaciones en genes de pacientes con cariotipo normal que también influyen mucho en el pronóstico. ⁽²⁵⁾

Ocasionalmente hay discordancia en las técnicas moleculares (citogenética estándar, FISH, PCR, por ejemplo, sólo el 89% de los pacientes con evidencia de fusión PML-RAR alfa tienen t (15; 17) en bandejo G.

Los estudios de citogenética realizados a los 45 pacientes reportaron una citogenética normal en 21 (47%) pacientes que es similar a lo reportado (40-50%) y 24 (53%) pacientes en nuestro estudio presentaron otras alteraciones cromosómicas. Cabe mencionar que la limitante del tamaño de la muestra en este estudio fue la falta de un estudio citogenético adecuado.

En relación al pronóstico de un estudio de citogenética normal se ha observado que la mutación en la expresión de algunos genes como duplicaciones parciales o internas en tándem, FLT3, gen MLL, gen de nucleofosmina NPM1, CCAAT/ CEBPA, NRAS; repercuten en la respuesta a la inducción, duración de la remisión y supervivencia, por lo que el análisis de estas alteraciones en los pacientes con citogenética normal es muy importante. ⁽²⁶⁾

Las respuesta a la inducción mostrada en el estudio con esquema 7+3 fue del 70%, lo cual está en rangos similares a lo reportado en la literatura aunque en pacientes mayores de 60 años la tasa de respuesta puede ser de un 40%.⁽²⁷⁾

Los pacientes con LAM-M3 tuvieron altas tasas de respuesta a la inducción con el esquema AIDA modificado y son respuestas similares a las del original esquema italiano.⁽²⁸⁾

La tasa de supervivencia global a 3 y 5 años en los 21 pacientes con citogenética normal fue del 38% y 19% sin diferencia significativa con la observada en pacientes con alteraciones citogenéticas donde la tasa de supervivencia global a 3 y 5 años fue del 37.5% y 20.8% respectivamente.

Cabe mencionar que en este punto pudo haber influido que no se separaron los pacientes con t(15;17) que tuvieron una mejor supervivencia vs los pacientes con cariotipo desfavorable que tuvieron una supervivencia menor a un año.

Aproximadamente 10%-20% de los pacientes tratados mueren en la inducción y de acuerdo a la literatura la supervivencia global de los pacientes < 60 años a 5 años es del 35-40% en cariotipo favorable; sin embargo, en cariotipo desfavorable las supervivencias son menores a un año, lo cual se correlaciona con los datos de nuestros pacientes. ⁽²⁹⁾

En cuanto a resultados con trasplante de células hematopoyéticas, se han tenido buenas respuestas en el INCan ya que en los 8 pacientes trasplantados la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 31 meses (rango 2 a 48 meses) comparándose con lo reportado, donde los pacientes se someten generalmente en una 2ª remisión con una tasa de supervivencia a 5 años de 32%.⁽³⁰⁾

De acuerdo con los resultados ya comentados se puede observar que éstos no son muy diferentes a los reportados en otras series de casos; sin embargo, aún tenemos una infraestructura limitada para el mejor estudio y tratamientos de nuestros pacientes.

CONCLUSIÓN:

Es muy importante tener un adecuado estudio citogenético inicial en nuestros pacientes que incluya además de técnica estándar (cariotipo), ampliar el coctel de sondas de DNA en el estudio de FISH y en algunos casos complementar análisis de expresión de genes con RT PCR.

Una vez que los pacientes tengan respuesta completa se debe decidir:

- Cariotipo favorable: se debe consolidar con dosis altas de citarabina o con trasplante de CPH.
- Cariotipo Intermedio o normal: se les debe buscar alteraciones como FLT3, NPM1, MLL, CEBPA, sobreexpresión de BAALC y de acuerdo a ello decidir si consolidar con Talo CPH o DA ara C.
- Cariotipo Desfavorable: buscar donador para trasplante. Si no lo tiene, realizar búsqueda en bancos de donadores de cordón umbilical.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Lichtman MA, Liesveld JL. Leucemia mielógena aguda. Marban Libros Madrid España Hematología 6a Edición 2005: 1047-83
2. Jabbour ES, Estey E, MD; Kantarjian HM. Adult acute myeloid leukemia. Mayo Clin Proc 2006; 81:247-60
3. Rizo RP. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000-2004. Cancerología 2007;2:203-87
4. Radmacher MD, Marcucci G et al. Independent confirmation of a prognostic gene expression signature in adult acute myeloid with a normal karyotype: a Cancer and Leukemia Group B study. Blood 2006;108: 1677-83
5. Mrozek M, Marcucci G et al. Clinical relevance of mutations and gene expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? Blood 2007 ;109:431-48
6. Bienz M, Ludwig M et al. Risk Assessment in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype. Clinical Cancer Research 2005; 11: 1416-24
7. Farag S, Kellie J.A et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Blood 2006; 108:63-73
8. Nakao M et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia. Leukemia 1996;10:1911-18
9. Panagiotis D, Kottaridis R E et al. The presence of FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important

- prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001; 98: 1752-9
10. Bacher U, Haferlach C et al. Prognostic relevance of FLT3 TKD mutations in AML: the combination matters and analysis of 3082 patients. *Blood* 2008;111: 2527-37
 11. Bullinger L, Konstanze D et al. A FLT3 gene expression signature predicts clinical outcome in normal karyotype AML. *Blood* 2008; 10: 1-24.
 12. Martinelli G. NPM1 mutations are more stable than FLT3 mutations during the course of disease in patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007;92: 1268-9
 13. Konstanze D, Richard F S et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood* 2005; 106: 3740-6
 14. Boissel N, Renneville A et al. Prevalence, clinical profile and prognosis of NPM mutations in AML with normal karyotype. *Blood* 2005; 106: 3618-20
 15. Falini B, Mecucci C et al. Cytoplasmic Nucleophosmin in Acute Myelogenous Leukemia with a Normal Karyotype.. *N Engl J Med* 2005; 352: 254-66
 16. Falini B, Nicoletti I et al. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/ mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 2007; 109:874-85
 17. Kiriakou AV, Scott AA et al. MLL translocations, histone modifications and leukemia stem- cell development. *Cancer* 2007; 7: 823-32

18. Baldus CD, Mrozek K et al. Clinical outcome of the novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics is affected by molecular genetic alterations: a concise review. *Brit J Haematol* 2007; 137:387-400
19. Kolitz JE. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukemia. *Brit J Haematol* 2006; 134:555-72
20. Baldus CD, Stephan M et al . BAALC expression predicts clinical outcome of novo acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2003; 102: 1613-8
21. Baldus CD, Thiede C et al. BAALC Expression and FLT3 Internal Tandem Duplication mutations in acute myeloid leukemia patients with normal cytogenetics: Prognostic Implications. *J Clin Oncol* 2006; 24:790-7
22. Frohling S, Schlenk RF et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: Prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 2004;22: 624-633
23. Appelbaum FR et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood* 2006;107:3481-5
24. Smith M et al. Adult acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology/ Hematology* 2004; 50: 197-222.
25. Kolitz JE. Acute Leukemias in Adults. *Conn's Current Therapy* 2008; section 6:441-6.
26. Schlenk RF et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1909-18.
27. Buzzai M and Licht JD. New molecular concepts and targets in acute myeloid leukaemia. *Current Opinion in Hematology* 2008;15:82-7

28. Lo Coco F, Avvisati G, Vignetti M et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation: Results of the AIDA-2000 trial of the Italian GIMEMA Group. *Blood* 2004; 104: 115a
29. Mato A et al. Novel strategies for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Hematology* 2008; 15:108-14.
30. Ferrara F. Clinically useful prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Critical Reviews in Oncology Hematology* 2008;66:181-93