

112186

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

FACTORES PRONÓSTICOS EN LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLÁSTICA

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. MARTA GRISELDA LIMA VALENCIA

ASESOR: DR. ALFONSO CERVERA UBIERNA
DR. JUAN R. LABARDINI MÉNDEZ

MÉXICO, D.F.

2002



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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

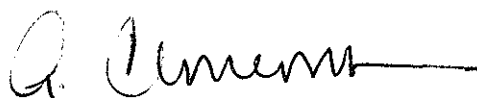
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

AUTOR:

DRA. MARTA GRISELDA LIMA VALENCIA

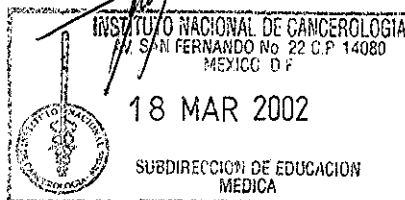
ASESOR DE TESIS:



DR. ALFONSO CERVERA UBIERNA



DR. JUAN RAFAEL LABARDINI MÉNDEZ



Í N D I C E

Agradecimientos	1
Introducción	2
Justificación	13
Objetivos	14
Hipótesis y Diseño	15
Criterios de inclusión y exclusión	16
Variables	17
Material y Métodos	18
Resultados	20
Discusión	30
Conclusiones	36
Bibliografía	37
Anexos	43

AGRADECIMIENTOS

A DIOS: POR DARME LA VIDA Y PERMITIRME CUMPLIR MIS METAS.....

**ALEJANDRA: GRACIAS POR TU COMPRENSIÓN, AMOR Y PACIENCIA.....
POR SER PILAR FUNDAMENTAL PARA SEGUIR.....**

A MIS PADRES: GRACIAS POR SU ESFUERZO Y POR SU INCONDICIONAL APOYO.....

GRACIAS POR TANTO..... SIEMPRE ESTARAS PRESENTE

DR. LABARDINI: MI ADMIRACIÓN, RESPETO, Y AGRADECIMIENTO ETERNOS.....

A MIS PROFESORES POR SU ENSEÑANZA Y A MIS AMIGOS POR LOS MOMENTOS COMPARTIDOS.....

A MIS PACIENTES MUCHAS GRACIAS !!!

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es una enfermedad neoplásica, el resultado de una mutación somática de una célula progenitora linfóide (14).

La diferenciación alcanzada por la clona dominante se determina por el inmunofenotipo de la célula leucémica, el cual es necesario para establecer el diagnóstico y distinguir la subclase inmunológica. (28). Estas células leucémicas compiten con las células hematopoyéticas normales y esto da como resultado anemia, trombocitopenia y neutropenia.

HISTORIA

A Velpeau se le atribuye los primeros reportes de leucemia

Virchow, Bennett y Craige en 1845 reconocieron esta condición como una entidad distinta. (14, 29)

Ehrlich en 1881 introdujo los métodos de frotis para distinguir los subtipos de leucemia.

En 1913 que se clasificó a la leucemia en aguda o crónica y como linfóide o mielóide.

En cuanto al tratamiento, desde 1949 se comenzaron a utilizar drogas como ACTH , posteriormente antimetabolitos y fue en la década de 1950-1960 que se introdujeron nuevos agentes antileucémicos.

En 1962 se implementó en St. Jude Children's Research Hospital, que consistió en 4 fases: Inducción a la remisión, Intensificación o consolidación, profilaxis al sistema nervioso central y tratamiento continuo prolongado. Con este esquema se cura un 50% de los niños (14), los nuevos estudios citogenéticos, inmunofenotipo para identificar grupos de riesgo y con los esquemas de quimioterapia, así como trasplante de médula ósea, han hecho posible que los porcentajes de remisión completa (RC) y de período libre de enfermedad (PLE), así como curación y supervivencia (SV) global hayan mejorado.

EPIDEMIOLOGIA

Es una enfermedad predominante en niños con aproximadamente 4000 a 5000 nuevos casos por año en EEUU, representa el 15-20% de todas las leucemias. 60% de todos los casos ocurren en personas menores de 20 años (14,30).

Los picos de incidencia son entre 2-5 años (31,32) y en la 6ª. década de la vida.

Representa 2.5% de todas las leucemias y 3.5% de mortalidad por cáncer (31).

Es más frecuente en hombres , en blancos y es más frecuente en países desarrollados (Norte América y Europa).(31)

Factores etiológicos descritos en adultos: exposición a altas dosis de radiación, exposición al benceno con aumento del riesgo de 2- 4.5 veces por ejemplo Industrias petroquímicas y del caucho (33), pesticidas, agentes quimioterapéuticos como alquilantes y el etopósido, otros involucrados son factores genéticos (34), alteraciones cromosómicas que se encuentran en un 67% en adultos y 90% en leucemia secundaria (35) y protooncogenes como la mutación del ras.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas son variables, los síntomas pueden ser agudos e insidiosos y van a depender del grado de falla medular y de la extensión extramedular de la enfermedad (36). La fiebre esta presente en un 56% y se debe frecuentemente a pirógenos liberados por las citocinas de las células leucémicas como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral y sólo en un tercio de los pacientes se debe a infecciones. Las manifestaciones de anemia como fatiga, disnea, angina y debilidad están presentes. Hasta un 25% puede tener

dolor óseo y en articulaciones debido a infiltración leucémica en el periostio y por expansión de las células leucémicas en la cavidad ósea.

En cuanto a los hallazgos físicos en 11% hay adenomegalia, hepatoesplenomegalia , masa mediastinal en un 15%(37), infiltración al sistema nervioso central en 8% e infiltración a testículo 0.3%. Además, puede haber infiltración leucémica en cualquier otra parte del cuerpo: subcutáneo, piel, orbita , conjuntiva, hígado 10-20% , etc.

Hiperleucocitosis mayor de 100,000/ul ocurre en 10-16% y se ha encontrado neutropenia grave en un 20-40%. Anemia y trombocitopenia son hallazgos frecuentes (14), generalmente están acompañados de anomalías de glóbulos blancos. Otras alteraciones, por ejemplo coagulación 3-5% , elevación del ácido úrico, creatinina, calcio, DHL se asocian con carga tumoral y alto conteo de glóbulos blancos (38).

DIAGNOSTICO Y CLASIFICACIÓN

Para el diagnóstico son importantes tanto las características morfológicas como el inmunofenotipo. La clasificación según el grupo Franco-Americo-Británico (FAB) es L1, L2, L3, en donde el 85% de los niños tienen L1 y en los adultos predomina L2 (39), Según la nueva clasificación de la WHO no

hay diferencia entre L1 y L2. La L3 es equivalente a linfoma de Burkitt en fase leucémica y se diagnostica como tal. Queda esta clasificación: LAL de precursor de células B (subtipos citogenéticos), precursor de células T y leucemia de células de Burkitt (56).

Aproximadamente el 85% son precursores de células B, el 15% son de células T y sólo el 1% son de linaje mixto.

Las reacciones histoquímicas como PAS y fosfatasa ácida son positivas y la mieloperoxidasa es negativa.

Macadores inmunofenotípicos comúnmente usados por citometría de flujo:
(40)

Células B: CD19, CD20, CD22, CD79a, sIg, cIg

Células T: CD2, sCD3, cCD3, CD4, CD5, CD7, CD8

Mieloide: mieloperoxidasa positiva, CD13, CD33, CD117

No específicos: TdT, CD10, CD34, CD45

Ahora bien la LAL de linaje B se subclasifica de acuerdo al estado de maduración y está relacionado con el pronóstico, las células B maduras tiene pobre pronóstico (41).

Pre-B Temprana: HLA-DR, TdT, CD34, CD79a

Común: HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD10

Pre-B: HLA-DR, TdT, CD34, CD19, CD10, CD20, CD22, cIgM

B madura: CD19, CD10, CD20, CD22, cIgM, sIg kappa o lambda

En estudios previos la leucemia de células B y T se asoció con mal pronósticos, pero actualmente con las nuevas estrategias de tratamiento el pronóstico ha mejorado.

ANORMALIDADES CITOGENÉTICAS

Han sido descritas anormalidades citogenéticas en LAL (42,43,45), importantes para el pronóstico y para decidir tratamiento. Hay varios estudios que han evaluado anormalidades citogenéticas (43,45) y en base a estos resultados se han realizado grupos de riesgo:

- 1.- Desfavorable: $t(9;22)(q34;q11)$, +8, $t(4;11)(q21;23)$, -7, hipodiploidias, $t(1;19)(q23;p13)$.
- 2.- Intermedio: normal, +21, del (9p) ó (9p), hiperdiploidias, del(6q).
- 3.- Favorable: del(12q) ó $t(12p)$, $t(14q11,q13)$.

El grupo desfavorable tiene una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 25% o menos a 3 años, remisión completa (RC) continua de 0.25 a 5 años. La $t(9;22)$ se ha encontrado entre un 11 y 30% en adultos y 5% en niños.

Tiene una corta supervivencia, asociada a conteo de glóbulos blancos elevado, pacientes mayores (16,43) y a otras translocaciones t(4;11) presente en el 3 al 7% , hipodiploidias 4 a 9%.

El grupo Intermedio tiene una probabilidad de remisión completa continua de 0.26 a 0.5 a 5 años, la supervivencia libre de enfermedad a 3 años es de 26 a 50%, cariotipo normal esta presente entre 15 a 34% (16,43,44,45), hipodiploidias mayor de 50 cromosomas en 2-9% (16,43,45), se presenta en pacientes jóvenes y conteo de glóbulos blancos normal.

Grupo favorable: probabilidad de remisión completa continua de 0.5 a 5 años.

FACTORES PRONÓSTICOS

Se han incluido características clínicas, inmunológicas, morfológicas y citogenéticas en el pronóstico de los pacientes con LAL.

Los factores pronósticos que predicen una pobre respuesta al tratamiento estándar y se benefician con dosis altas de quimioterapia son: elevado conteo de glóbulos blancos, edad mayor, tiempo en alcanzar remisión mayor de 4 semanas, alteraciones citogenéticas principalmente t(9;22), t(4;11). (30,46,47)

Otros factores frecuentemente reportados son infiltración del sistema nervioso central, leucemia extramedular, hepatoesplenomegalia, adenomegalia y

fenotipo. Con uno o mas factores adversos la supervivencia libre de enfermedad a 5 años es de 11-33%.

De acuerdo a estos factores pronósticos desfavorables se han realizado grupos de riesgo: (14)

1.- Bajo riesgo: precursor de células B con edad 1-9 años, conteo de glóbulos blancos menos de 50,000/ul, hiperdiploidias mayor de 50 cromosomas, sin infiltración al sistema nervioso central (SNC) ni testículo.

2.- Riesgo estandar: LAL de células T.

3.- Alto riesgo: t(9;22), con conteo de glóbulos blancos mayor de 25,000/ul, pobre respuesta temprana, rearreglo MLL con edad mayor de 12 meses o falla a la inducción.

Se han hecho estudios para valorar factores pronósticos:

Hoelzer: incluyeron 368 pacientes, encontraron 4 factores adversos para duración de la remisión: glóbulos blancos >30,000, edad > 35 años, LAL Nula, remisión completa en mas de 4 semanas. Porcentaje de remisiones completas de 73.9, duración media de la remisión de 24.3 meses y mediana de supervivencia de 27.5 meses.(11)

Memorial Sloan Kettering Cáncer Center: incluyeron 199 pacientes, encontraron 5 características desfavorables para recaída: glóbulos blancos >20,000/ul, LAL nula o B, edad > 60 años, Ph+ y tiempo para alcanzar

remisión completa mayor a 5 semanas. Con una mediana de supervivencia de 30.7 meses y remisiones completas de 82%. (12)

GIMEMA: incluyeron 794 pacientes: sus factores pronósticos desfavorables fueron edad mayor de 30 años, conteo de glóbulos blancos > 50,000, no respuesta a la prednisona. Remisiones completas de 82%, supervivencia libre de enfermedad de 24 meses y mediana de supervivencia de 26 meses.(4)

TRATAMIENTO

Se han utilizado varios esquemas de tratamiento que incluyen 4 ó 5 drogas, las principales en el tratamiento de LAL para inducción a la remisión son prednisona y vincristina con RC 50%, pero con una media de remisión corta de 3-7 meses. Posteriormente se añadieron antracíclicos con mejores resultados y RC de 70-85% (48) y la duración media de remisión aumento a 17-18 meses, luego se añadieron otras drogas como ciclofosfamida, citarabina, metotrexate y asparginasa con RC mayores del 80%. Los regímenes de inducción deben incluir 4 ó 5 drogas (50) para obtener RC de 85% y duración media de la remisión sea de 28 meses. (5,49).

La mayoría de protocolos incluye 4 fases de tratamiento.

- 1- Inducción a la remisión. Objetivo: alcanzar RC, erradicar células leucémicas no detectables en médula ósea y sangre periférica y restaurar la hematopoyesis normal.
- 2- Consolidación e intensificación, con el objetivo de erradicar enfermedad mínima residual posterior a la inducción a la remisión.
- 3- Mantenimiento, sigue siendo un componente estándar en el tratamiento pero su beneficio no ha sido establecido en adultos. Los fármacos comúnmente usados: 6 mercaptopurina, metotrexate, pulsos mensuales de vincristina y prednisona por 1 a 3 años. La duración óptima se desconoce.
- 4- Profilaxis al sistema nervioso central, Este es un santuario común para las células leucémicas. Además es más fácil prevenir la infiltración que tratarla. Sin profilaxis al SNC el porcentaje de recaídas es de 21-50%. Los factores de riesgo asociados a infiltración al SNC: edad (niños y adolescentes, inmunofenotipo B, principalmente L3 (51). El tratamiento incluye quimioterapia intratecal con metotrexate o citarabina o ambas, más irradiación craneal 2,400 cGy.

Incluyendo los diferentes esquemas de quimioterapia, las remisiones completas van de 97-99% en niños y 70-90 en adultos (14,52), con un 20-40% de curaciones en adulto (14,52), supervivencia a 2 años del 50% y a 6 años del 20 al 30%.

El trasplante de médula ósea autólogo requiere más investigaciones, sin embargo, beneficia a los pacientes con remisión completa con factores de riesgo adversos y a todos los pacientes con recaída de la enfermedad.

El trasplante alogénico durante la primera remisión es controversial, sin embargo está indicado en pacientes con pronóstico desfavorable Ph+, t(4;11), o pobre respuesta inicial al tratamiento de inducción. (53,54,55),- la supervivencia libre de enfermedad con trasplante es de 40-60 % y con quimioterapia de 30-40%.

Las recaídas ocurren durante el tratamiento o dentro de los primeros 2 años post tratamiento, en algunos casos se han observado hasta 10 años después del diagnóstico.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) se desconocen los factores pronósticos en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica y su influencia en la obtención de remisiones completas, período libre de enfermedad, así como en la supervivencia global, se decidió realizar el presente estudio.

Además es posible que el número de factores pronósticos de nuestros pacientes sea diferente al reportado en la literatura, por lo que se compararon los resultados obtenidos con los reportados en la literatura

OBJETIVO GENERAL

Conocer la supervivencia en los pacientes con LAL tratados en el INCan entre enero de 1996 y diciembre del 2000 y su relación con factores pronósticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.- Conocer la epidemiología de la LAL en los pacientes del INCan
- 2.- Conocer los factores pronósticos en los pacientes con LAL
- 3.- Conocer las causas de muerte de los pacientes con LAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HIPÓTESIS

En el Instituto Nacional de Cancerología la supervivencia de los pacientes con LAL es inferior a lo reportado en la literatura.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo y descriptivo

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes diagnosticados como LAL por morfología, según los criterios de la FAB, así como por inmunocitoquímica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1.- Pacientes con tratamiento previo

- 2.- Pacientes con LAL secundaria

- 3.- Pacientes que no iniciaron tratamiento

VARIABLES A ESTUDIAR AL DIAGNÓSTICO

- Edad < 25 años versus >25 años
- Sexo masculino o femenino
- Conteo de glóbulos blancos < 30,000/ul versus >30,000/ul
- Conteo de plaquetas <50,000 ó >50,000/ul
- Conteo de hemoglobina <10 ó > 10 g/dl
- *Enfermedad en el sistema nervioso central*
- Inmunofenotipo
- Cariotipo
- Respuesta a la inducción de la remisión valorada a los 28 días
- Deshidrogenasa láctica normal o elevada
- Albúmina < 3.5 ó mayor de 3.5 g
- Presencia o ausencia de adenomegalia
- Presencia o ausencia de hepato-esplenomegalia
- Causa de muerte

MATERIAL Y MÉTODOS

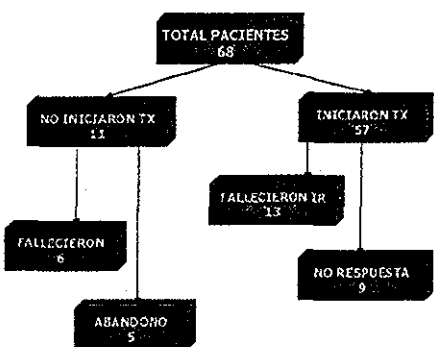
Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo en el INCan, México, D.F., en un período de 5 años comprendido entre enero de 1996 a diciembre del 2000. Noventa pacientes ingresaron al hospital con diagnóstico de LAL, de los cuales se excluyeron 20 que habían recibido tratamiento previo y 2 con leucemia secundaria, se evaluaron 68 pacientes con LAL diagnosticados en base a los criterios del grupo Franco-Americano-Británico (FAB)(18) y por inmunocitoquímica; edad: 14 a 61 años, para las características generales del estudio. Sin embargo, para el análisis estadístico se excluyeron los pacientes que rehusaron tratamiento (5 ptes) y los que fallecieron sin haber iniciado tratamiento (6 ptes), quedando un total de 57 pacientes para el estudio

PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS

Se realizaron aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica a todos los pacientes, así como citoquímica, inmunofenotipo y cariotipo al diagnóstico y aspirado de médula ósea al día 28 de quimioterapia de inducción a la remisión para valorar remisión.

Las variables en estudio fueron: edad <25 años versus >25 años, sexo, cuenta de GB <30,000 versus >30,000/ul, cuenta de plaquetas <50,000 versus >50,000/ml, Hb <10 versus >10 g/dl., DHL normal versus elevada, albúmina <3.5 versus >3.5 g/dl, infiltración al SNC valorada por citología, respuesta a la quimioterapia valorada al día 28, presencia o ausencia de hepatoesplenomegalia y presencia o ausencia de adenomegalia.

Durante el período de estudio se utilizaron dos esquemas diferentes de tratamiento HOP-L-Aspar y Larson con las dosis habituales según los



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

protocolos ya establecidos.

Fig 1. Algoritmo del universo del estudio

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizaron análisis de frecuencia, las curvas de supervivencia fueron construidas de acuerdo a curvas actuariales de Kaplan Meier, la influencia de las características en alcanzar RC se evaluó por prueba de χ^2 , las diferencias en la supervivencia fueron estimadas por la prueba de Log-rank chi-cuadrada, el análisis multivariado se realizó por análisis de regresión logística de Cox.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS PRETRATAMIENTO

Las características clínicas y de laboratorios de los 68 pacientes evaluados se encuentran en la tabla 1, El 59% fue del sexo masculino, hubo predominio de pacientes jóvenes entre 14 y 24 años, 38 casos(56%), con una mediana de 22 años, 71% presentó Hb < 10 g/dl, 43% tenía GB>30,000/ul, 53% plaquetas <50,000/ml. Sólo en un paciente se documentó infiltración al SNC, 93% era LAL L2, 65% de células B, 19% de células T. En 66% se encontró DHL elevada, 65% tenían albúmina < 3.5 g/dl, en el 15% se documentó presencia de cromosoma Ph+, 18% cromosoma normal y

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se realizaron análisis de frecuencia, las curvas de supervivencia fueron construidas de acuerdo a curvas actuariales de Kaplan Meier, la influencia de las características en alcanzar RC se evaluó por prueba de χ^2 , las diferencias en la supervivencia fueron estimadas por la prueba de Log-rank chi-cuadrada, el análisis multivariado se realizó por análisis de regresión logística de Cox.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS PRETRATAMIENTO

Las características clínicas y de laboratorios de los 68 pacientes evaluados se encuentran en la tabla 1, El 59% fue del sexo masculino, hubo predominio de pacientes jóvenes entre 14 y 24 años, 38 casos(56%), con una mediana de 22 años, 71% presentó Hb < 10 g/dl, 43% tenía GB>30,000/ul, 53% plaquetas <50,000/ml. Sólo en un paciente se documentó infiltración al SNC, 93% era LAL L2, 65% de células B, 19% de células T. En 66% se encontró DHL elevada, 65% tenían albúmina < 3.5 g/dl, en el 15% se documentó presencia de cromosoma Ph+, 18% cromosoma normal y

Tabla 1. Características generales

VARIABLE	n (%)	VARIABLE	n (%)
Total	68 (100)	Total	68 (100)
Sexo:		Plaquetas	
Masculino	40 (59)	< 50,000/ul	36 (53)
Femenino	28 (41)	> 50,000/ul	32 (47)
Edad:		Clasificación FAB	
14-24 años	38 (56)	L1	1 (1)
25-34 años	15 (22)	L2	63 (93)
35-44 años	9 (13)	L3	4 (6)
45-54 años	4 (6)	Cariotipo:	
> 54 años	2 (3)	Normal	12 (18)
Hepatoesplenomegalia:		Hiperdiploidias	14 (21)
No	33 (49)	t(9;22)	10 (15)
Sí	35 (51)	No metafases	21 (31)
Adenomegalia:		Otros	11 (15)
No	27 (40)	Inmunofenotipo:	
Sí	41 (60)	Células B	44 (65)
Enfermedad SNC		Células I	13 (19)
No	67	Bifenotípica	3 (4)
Sí	1	No reporte	8 (12)
Hemoglobina:		DHL:	
< 10 g/dl	48 (71)	Normal	23 (34)
> 10 g/dl	20 (29)	Elevada	45 (66)
Glóbulos blancos:		Albúmina:	
< 30,000/ul	39 (57)	Normal	24 (35)
>30,000/ul	29 (43)	Baja	44 (65)

Tabla 3. Porcentaje de pacientes que alcanzaron RC y mediana de supervivencia (MSV)

VARIABLE	(%)	RC (%)	MSVmeses
Edad: <25 años	58	46 p=0.001	10.2 p=0.05
>25 años	42	16	2.6
Glóbulos Blancos			
< 30,000/ul	56	66 p=0.45	11.2 p=0.05
> 30,000/ul	44	56	5.7
Hepatoesplenomegalia			
No	49	57 p=0.51	13.2 p=0.01
Sí	51	33	4.4
Adenomegalia			
No	40	70 p=0.29	10.2 p=0.08
Sí	60	56	4.4
Cariotipo			
Normal	18	50 p=0.37	5.5 p=0.5
Ph+	12	71	8.6
Hiperdiploidias	18	60	5.9
Inmunofenotipo:			
Células B	77	59 p=0.22	6.2 p=0.2
Células T	23	69	17.2
Tratamiento			
HOP-L	44	72	17 p=0.2
Larson	56	53	5.2
Grupo de Bajo riesgo	16		19.3 p=0.002
Grupo de Alto riesgo	84		5.1

en un 31% no se encontraron metafases. Hepato/esplenomegalia estaba presente en un 51% y adenomegalia en un 60%.

Tabla 2. Resultado de pacientes con LAL/INCan

Pacientes reclutados	68
Iniciaron tratamiento	57
Remisiones completas	35 (61%)
Vivos	12 (21%)
Muertes durante inducción	13(22.8%)
Abandonaron tratamiento	11 (19%)
Fallecieron durante el Tx	21 (37%)
Recaídas	17(48.5%)
Médula ósea	11 (65%)
Sistema nervioso central	6 (35%)
Trasplante de médula ósea	3

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

Los resultados del tratamiento de inducción a la remisión se encuentran en la tabla 2. De los 57 pacientes tratados, el 61% obtuvo remisión completa, del día 3 hasta el día 30 pos inicio de quimioterapia, murió el 22.8%, abandonó tratamiento el 19% y fue considerado como muertes. El 37% falleció durante el tratamiento posterior a la inducción a la remisión, 23% fallecieron por infección. Tres paciente fueron trasplantados en primera remisión completa

Un bajo porcentaje de remisiones completas se observó en pacientes >25 años ($p=0.001$), cuenta de GB >30,000/ul ($p=0.4$), presencia de hepatoesplenomegalia ($p=0.5$) y presencia de adenomegalia ($p=0.2$); sin embargo sólo la edad >25 años fue estadísticamente significativa. Las otras variables evaluadas como : cariotipo, inmunofenotipo, albumina baja y DHL elevada no tuvieron significancia estadística para alcanzar RC. Ver tabla 3.

El 44% (25) recibió tratamiento con HOP-L-Aspar y 56%(35) recibió esquema de Larson, según los protocolos ya establecidos.

Mediana de período libre de enfermedad fue de 18 meses con un seguimiento de 1 a 42 meses. (figura 2)

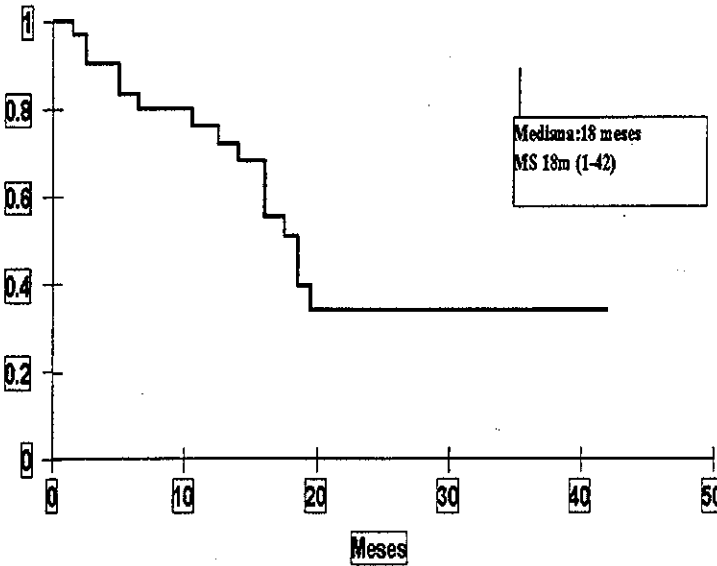


Fig 2. PERÍODO LIBRE DE ENFERMEDAD GLOBAL.

SUPERVIVENCIA GLOBAL Y FACTORES PRONÓSTICOS

Cuatro características que tuvieron significancia estadística, fueron seleccionados como factores pronósticos desfavorables para supervivencia global (tabla 4). Edad >25 años ($P=0.05$), cuenta de GB >30,000/ul ($p=0.05$), presencia de hepato/esplenomegalia ($p=0.01$), presencia de adenomegalia ($p=0.08$); de estas cuatro características, la presencia de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

adenomegalia presentó tendencia estadística débil. Las otras variables evaluadas como albúmina $<3.5\text{g/dl}$ ($p>0.6$), presencia de cromosoma Ph+ ($p>0.6$), tipo de tratamiento recibido ($p>0.2$), no tuvieron influencia en la supervivencia global.

En el análisis multivariado de estos cuatro factores, sólo hepatoesplenomegalia fue un factor pronóstico independiente ($p=0.04$), la edad >25 años ($p=0.07$).

FACTORES PRONOSTICOS PARA SUPERVIVENCIA

Factores mas frecuentes	n (%)	N = 57
1.- Edad >25 años	24 (42)	
2.- Leucocitos $>30,000$	26 (46)	
3.- Hepatoesplenomegalia	28 (50)	
4.- Adenomegalia	34 (60)	
<hr/>		
No. de factores		
0	9 (16)	
1	12 (21)	
2	15 (26)	
3	13 (23)	
4	8 (14)	
Albúmina baja	31 (61)	

Tabla 4. Factores Pronósticos INCan



SUPERVIVENCIA POR FACTOR PRONÓSTICOS

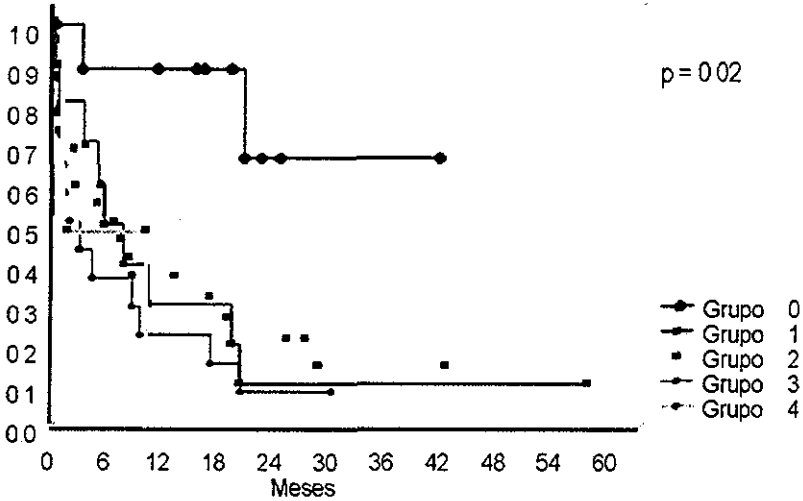


Fig. 4. Supervivencia global en pacientes con 0,1,2,3 ó 4 factores pronósticos desfavorables

Las curvas de supervivencia global para los 57 pacientes se demuestran en los anexos , la mediana de supervivencia (MSV) fue de 7.4 m, con un periodo de seguimiento de 0.1 a 58.1 meses.

El factor pronóstico desfavorable más significativo fue la presencia de hepato/esplenomegalia con una mediana de supervivencia global (MSV) de 4.4meses (7% vivos a 42meses) comparado con 13.2m (23% vivos a 42m) para aquéllos sin hepato/esplenomegalia . Los pacientes con edad >25 años

tuvieron una MSV de 2.6m (8% vivos a 42m), comparado con 10.2m (20% vivos a 42m) para los <25 años. La MSV en pacientes con cuenta de GB >30,000 fue de 5.7m (6% vivos a 30 m), y 11.2meses (25% vivos a 30m) en los que tenían GB <30,000. La MSV fue de 4.4m (12% vivos a 42 m) en los pacientes con adenomegalia, comparado con 10.2m (17% vivos a 42m) en aquéllos sin adenomegalia. (tabla 3 y anexos)

La duración media de supervivencia (DMSV) se correlacionó con el número de estos factores pronósticos desfavorables (0,1,2,3 ó 4 factores) (figura 2).

SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE RIESGO

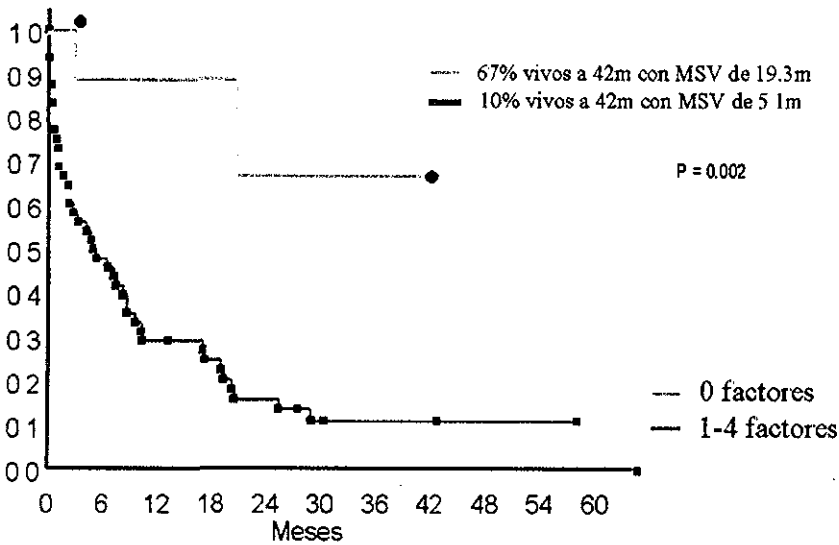


Fig 5 Supervivencia global en pacientes sin factores pronósticos desfavorables (bajo riesgo) y con 1 o mas factores: edad >25 años, GB >30,000, presencia de hepatoesplenomegalia y adenomegalia (alto riesgo)



En pacientes sin ninguno de estos factores la DMSV fue de 19.3m; para los que tenían sólo un factor la DMSV fue de 6.35m, aquéllos que tenían 2 factores fue de 5.7m, aquellos con 3 factores fue 2.25m y los que tenían 4 factores fue de 5.7m (p=0.02). La frecuencia de factores pronósticos desfavorables están en la tabla 5.

Nueve ptes (16%) no presentaron ningún factor desfavorable, 21% tenía un factor, 26% tuvo dos factores, 23% tenía 3 factores y el 14% tuvo 4 factores.

De ellos el factor pronóstico desfavorable más frecuente fue adenomegalia.

GRUPOS DE RIESGO SEGÚN FACTORES PRONÓSTICOS

Grupos	INCan n (%)	Hoelzer n(%)
0 factor (Bajo)	9(16)	(27)
1-4 factores (Alto)	48(84)	(73)

Hoelzer: edad, leucocitos, LLA null, RC > 4 sem.

INCan: edad, leucocitos, adenomegalia y hepatoesplenom.

~~Blood 1988;71(3):425~~

Tabla 5. Grupos de riesgo según número de factores pronósticos desfavorables



El análisis de los factores pronósticos desfavorables en este estudio permitió clasificar a los pacientes en grupo de bajo riesgo (los que no tenían ningún factor) y grupo de alto riesgo (los que tenían 1 ó más factores). Para los 48 pacientes con alto riesgo, la DMSV fue de 5.1m (10% vivo a 42m) y para los 9 pacientes con bajo riesgo la DMSV fue de 19.3m (67% vivo a 42m).

DISTRIBUCIÓN DE RECAÍDAS

El 29%(17 pacientes) de los que alcanzaron RC presentó recaída. El mayor sitio de recaída fue la médula ósea: 65% y en el sistema nervioso central fue de 35%.

DISCUSIÓN

Los factores pronósticos en LAL como en otras patologías son de gran importancia, tanto para alcanzar RC, como para PLE y SV. Según los factores pronósticos las mejores respuestas al tratamiento se han visto en pacientes con bajo riesgo.

El análisis de los factores pronósticos desfavorables en este estudio permitió clasificar a los pacientes en grupo de bajo riesgo (los que no tenían ningún factor) y grupo de alto riesgo (los que tenían 1 ó más factores). Para los 48 pacientes con alto riesgo, la DMSV fue de 5.1m (10% vivo a 42m) y para los 9 pacientes con bajo riesgo la DMSV fue de 19.3m (67% vivo a 42m).

DISTRIBUCIÓN DE RECAÍDAS

El 29%(17 pacientes) de los que alcanzaron RC presentó recaída. El mayor sitio de recaída fue la médula ósea: 65% y en el sistema nervioso central fue de 35%.

DISCUSIÓN

Los factores pronósticos en LAL como en otras patologías son de gran importancia, tanto para alcanzar RC, como para PLE y SV. Según los factores pronósticos las mejores respuestas al tratamiento se han visto en pacientes con bajo riesgo.

En LAL están bien descritos los factores de pobre pronóstico: t(9;22) Ph+, t(4;11), hipodiploidias, cuenta de GB >25,000/ul (19,20), edad avanzada (19,21), pobre respuesta a la inducción y enfermedad del sistema nervioso central.(14)

En estudios previos donde se evaluaron factores pronósticos se encontraron como desfavorables mayor edad , número de cuenta elevada de GB, hepato/esplenomegalia, albúmina <3.5 g/dl, remisiones completas obtenidas > 4 semanas y pérdida de peso > 5% (11,12).

Los factores pronósticos desfavorables para SV encontrados en éste estudio fueron: edad mayor de 25 años, cuenta de GB >30,000, presencia de hepato/esplenomegalia y adenomegalia; este último con significancia estadística débil. La diferencia en la DMSV en los pacientes que presentaban cualquiera de estos cuatro factores fue evidente. Las otras características evaluadas como presencia de Ph+, hipodiploidias, tipo de tratamiento y albúmina <3.5 g/dl , no tuvieron influencia en SV.

Las características clínicas y de laboratorio de nuestros pacientes fueron similares a las de los otros estudios reportados en la literatura (ver tabla 5) (1), como edad avanzada (19,21), GB mayor de 30,000 (19,20), Ph+ (22,23, 24,25).

COMPARACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS

Características	HiperCVAD	Hoelzer	HOP-L	Larson	INCan
	n=204	n=368	n=59	n=197	n=57
Edad > 35años	59%	26%	41	56*	28
GB > 30,000	74	36	29	34	46
Hepatoesplenom.	41	38	48e	24/31	50
Adenomegalia	32	61	45	40	60
Células T	17	22	14	28	19
Ph +	16	NR	9	29	15
RC	91	74	75	85	61

Hemato/Oncology clinics of NA 14(6):1381,dec 2000

Blood 85:2037,1995. Blood 88: 495-508,1996

Tabla 6. Factores pronósticos INCan/Literatura

Leucemia de células T, hepato/esplenomegalia, adenomegalia. El estudio de Hyper-CVAD tiene mayor porcentaje de pacientes mayores de 35 años y con GB >30,000, y sin embargo, el porcentaje de RC es de 91%. En nuestro estudio hubo diferencia en edad, los pacientes son menores que en los otros estudios (mediana 22 años); sin embargo, el porcentaje de RC fue menor a pesar que los protocolos de quimioterapia utilizados en estos pacientes son

los mismos reportados en la literatura (HOP-L-Aspar y Larson) y que las características antes mencionadas son similares. Ahora bien se incluyó sólo a los pacientes que alcanzaron RC posterior a la primera inducción. También encontramos que la duración media de la remisión (DMR), PLE y SV son menores en nuestros pacientes si los comparamos con otros estudios, alcanzando 23% de PLE a 2 años, con una DMR de 18 meses (ver tabla 7), mientras que el estudio reportado más recientemente por el grupo GIMEMA

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Estudio	Año	No.ptes	M edad	RC	DMR %	M SV meses	PLE% años meses
GIMEMA	2002	794	27.5	82	24	2.2 a	27(9)
INCan	1996	57	22	61	18	7.4	23 (2)
LARSON	1995	197	32	85	29	36	42 (3)
GIMEMA	1992	541	30	84	20	NR	45(2)
ECOG	1991	109	25	73	NR	9	17(2)
HOP-L	1989	59	37	75	82.8	27.9	35 (5)
HOELZER	1988	368	25	74	24	28	35(10)

Seminars in oncology, 24(1), february, 1997 pp70-82
 Blood, vol99(3), feb.2002, pp863-871

Tabla7. Respuesta al tratamiento INCan/Literatura

**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

tuvo una DMR de 24 meses y PLE de 27% a 9 años. La otra serie con más años de PLE es el estudio de Hoelzer con 35% a 10 años, con una duración media de remisión igual que el grupo GIMEMA.

Al Comparar el número de factores de riesgo de nuestros pacientes con los del estudio de Hoelzer (en éste fueron valorados para alcanzar RC y en del INCan para SV) se puede observar (tabla 5) que los pacientes del INCan tienen mayor numero de factores pronósticos desfavorables por paciente y esto podría explicar los pobres resultados para supervivencia en nuestros pacientes. En el estudio de Hoelzer el 27% no tenía ningún factor pronóstico desfavorable versus el 16% en el INCan. El 73% de Hoelzer tenía más de un factor desfavorable versus el 84% en este estudio y según la curva de supervivencia de Kaplan Meier (figura 5) con sólo tener un factor pronóstico desfavorable la SV disminuye a 5.1 meses versus 19.3 meses para aquéllos sin ningún factor pronóstico desfavorable.

En conclusión, con la información obtenida dividimos a los pacientes en dos grupos de riesgo para SV global de acuerdo al número de factores pronósticos desfavorables presentados por paciente; bajo riesgo (sin ningún factor) con una mediana de supervivencia de 19.3 meses y supervivencia global a 42 meses de 67%, versus 5.1 meses de mediana de supervivencia y 10% de supervivencia global a 42 meses en los pacientes de alto riesgo (con

uno o más factores) De acuerdo a estos resultados se puede observar que fue definitiva la presencia de un solo factor para conferir peor pronóstico ($p=0.02$). Además, la presencia de hepato/esplenomegalia, adenomegalia y la cuenta de GB $>30,000/\text{ul}$ indica que estos pacientes tienen mayor carga tumoral, lo que también les confiere peor pronóstico y menor supervivencia.

CONCLUSIONES

1. La supervivencia y PLE en esta serie es menor que la reportada en otras.
2. Los pacientes con diagnóstico de LAL en el INCan tienen mayor número de factores de mal pronóstico.
3. Los factores con valor pronóstico en supervivencia global, con asociación estadística débil son: edad mayor de 25 años, glóbulos blancos mayor de 30,000 y presencia de hepato-esplenomegalia y adenomegalia.
4. En el análisis multivariado solo la hepatomegalia y edad presentaron asociación estadística débil para supervivencia global.
5. En este estudio la presencia de un sólo factor de riesgo, confiere peor pronóstico.
6. En los pacientes con mortalidad temprana se encontró valores de albúmina bajos, tanto pre -tratamiento, como durante la inducción a la remisión , aunque esto no fue estadísticamente significativo.
7. Los pacientes de esta serie son más jóvenes que los reportados en la literatura .

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kantarjian H,, et al. Adult Acute Lymphocytic Leukemia Hemat Oncol Clin North America 2000;14:1205-8
- 2 - Garcia Manero, Kantarjian H, et al. The Hyper-CVAD regimen in adult acute lymphocytic leukemia. Hemat Oncol clin North America 2000;14:1381-95.
- 3.- Radford By James, Burns Patric, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Iowa HOP-L Protocol. J Clin Oncol 7:58-66, 1989;7:58-66.
- 4.- Annino L, Vegna M L et al Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0280 ranbornized study. Blood 2002;99:863-71
- 5.- Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Blood 1995;85:2025-37.
- 6.- Kantarjian HM, Hoelzer D, Larson RA et al Induction of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Without the Use of Vincristine or Prednisone. Hemat Oncol Clin North America 2001;15:1-8.
- 7.- Hoelzer D et al. Therapy of the Newly Diagnosed Adult With Acute Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clinics of North America 1993;1:139.
- 8.- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith I, et al. Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia. J Clin Oncol 2000;18:547-61

- 9.- Pui CH. Childhood Leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:1618.
- 10.- Pui CH, Evans WE: Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605.
- 11.- Hoelzer D, Thiel E, Loffler H et al. Prognostic Factors in Multicenter Study for Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults, *Blood* 1988;71:123-131
- 12.- Gaynor J, Chapman D, Litle C et al. A cause-specific hazard rate analysis of prognostic factors among 199 adults with acute lymphoblastic leukemia: the Memorial Hospital experience since 1969. *J Clin Oncol.* 1988;6:1014-30.
13. Pui CH et al: Serum Lactic Dehydrogenase Level Has Prognostic Value in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: *Blood* 1985;66:778-82
- 14.- Pui CH et al. Acute Lymphoblastic Leukemia: 6a Ed. Williams Hematology, International Edition 2001: 1141-61.
- 15.- Secke-Walker LM et al: on Behalf of the MRE Adult Leukaemia Working Party. Cytogenetic Adds Independent Prognostic Information in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia on MRC trial. *Ukall Br J Haematol* 1997; 96:601.
- 16.- The Group Francais de Cytogenetique Hematologique. Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Correlation with Hematologic Findings and Out Come. A collaborative study of the Groupe Francais de Cytogenetique Hematologique. *Blood* 1996; 87: 3135.
- 17.- Walker R, Kantarjian HM, Keating MJ et al: The Importance of Cytogenetic Studies in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Am J Med.* 1990;89:579
- 18.- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MI et al: Proposals for the classification of the Acute Leukaemias. *Cancer* 1981;47:240-49

19.- Baccarani M, Corbelli G, Amadori S et al. Adolescent and adult acute lymphoblastic leukemia: Prognostic features and outcome of therapy. A study of 293 patients. *Blood* 1982;60:677-84

20.- Ellison R, Mick R, 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* 1986;5:156 (abstr 609)

21.- Leimert JT, Burns CP, Wiltse CG et al. Prognostic Influence of pretreatment characteristics in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1980;56:510-15

22.- Annino L, Ferrari A, Cedrone M et al. Adult Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: experience of treatments during a ten-year period. *Leukemia* 1994;8:664-67

23.- Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986;67:415-20.

24.- Radich JP, et al: Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphocytic Leukemia. *Hemat Oncol Clin North America* 2001;15: 21-36.

25.- Cassileth PA, Andersen JW, Bennett JM et al: Adult acute lymphocytic leukemia: The Eastern Cooperative Oncology Group Experience. *Leukemia* 1992;6(suppl 2):178-81.

26.- Mandelli F, Annino L, Vegna ML et al: GIMEMA ALL 0288 a multicentric study on adult acute lymphoblastic leukemia. Preliminary results. *Leukemia* 1992;6(suppl 2):182-5.

27.- Laport GF, Larson RA, et al: Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Sem Oncol* 1997; 24: 70-82.

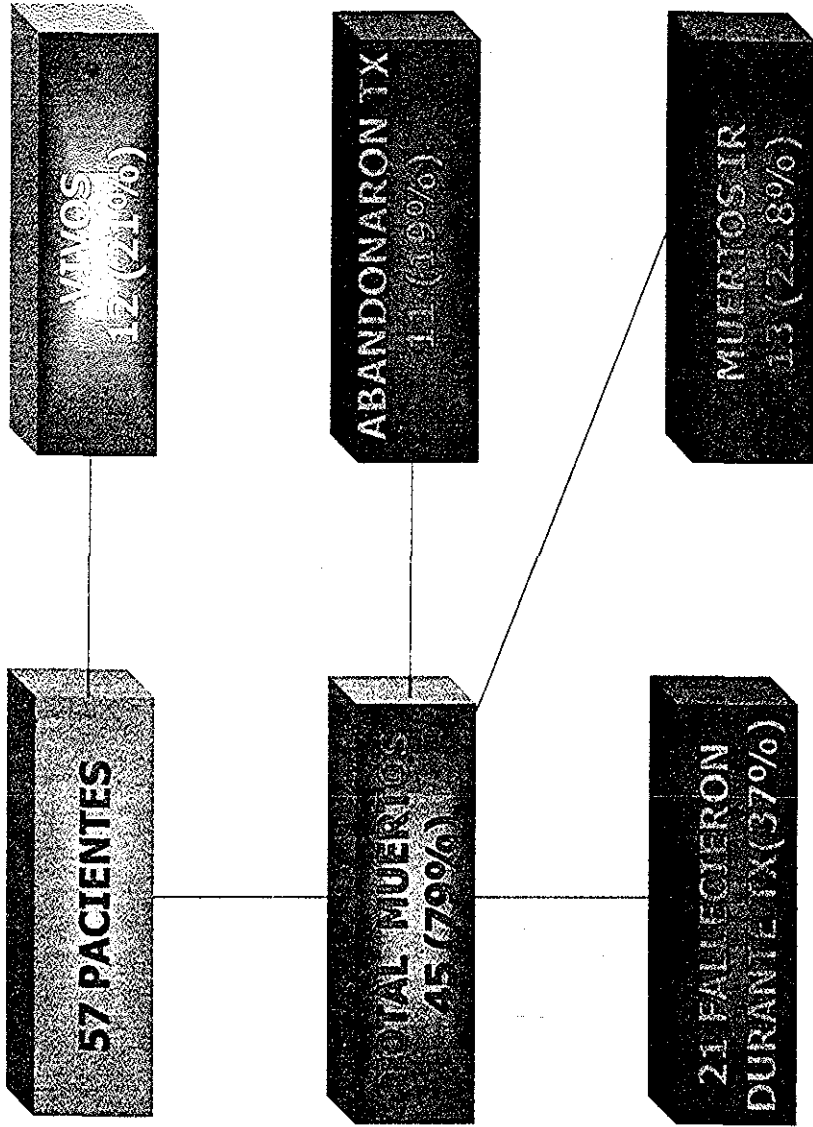
- 28 - Pui CH, William E E et al. Acute lymphoblastic leukemia 1998;339:9: 605-15.
- 29.- Virchow R, Weesses B Notiz Geg Natur Heilk 1845;36: 152.
- 30.- Thomas GM, Charles A Linker, Autologous stem cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults Hematol Oncol clin North America 2001;15:1: 121-43
- 31 - Dale P Sandler, Julie A Ross Epidemiology of acute leukemia in children and adults Seminars in oncology 1997;24:1: 3-16
- 32.- Gurny JG, Severson RK, Davis S et al. Incidence of cancer in children in the United States, sex, race and 1 year age- specific rates by histologic type . Cáncer 1995;75: 2186-95
- 33.- Infant PF, White MC: Benzene: Epidemiologic observations of leukemia by cell type and adverse health effects associated with low-level exposure environ health perspect 1983;52: 75-82.
- 34 - Sandler DP. Epidemiology and etiology of leukemia. Current Opinion oncol 1990;2:3-9
- 35.- Heim S, Mitelman F, Cytogenetic analysis in the diagnosis of acute leukemia . Cáncer 1992;70: 1701-09
- 36 - Larson LA, Dodge EK, Burns CP et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia. Cáncer an leukemia Group B study 8811. Blood 1995;85:2025.
- 37.- Ingram L, Rivera GK, Shapiro DN: Superior Vena Cava syndrome associated with childhood malignancy. Analysis of 24 cases Med pediatric oncol 1990;18: 476
- 38 - Pui CH, Dodge RK, Dahl Gv et al Serum lactic dehydrogenase level haspronostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1985;66:778.

- 39.- Dieter Hoelzer, Robert Peter Gale: Acute lymphoblastic in adults: Recent progress, future directions *Seminars in Hematology* 1987;24:1: 27-39.
- 40.- Raymond Cai, Chery L. Pathologic diagnosis of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North America* 2000; 14:6: 1209.
- 41.- Hun, Kantarjian H, Chids CC et al: Classification of adult acute lymphoblastic leukemia by immunophenotypes (abstract) *Blood* 1992;80 (suppl25a).
- 42.- Meir Wetzler Cyto genetics in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North America* 2000;14:6: 1237-49
43. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J et al. On behalf of the MCR adult leukaemia working party: cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MCR trial UKALL XA. *Br J Haematol* 1997; 96:601
44. Walters R, Kantarjian HM, Keating MJ et al. The importance of cytogenetic studies in adult acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1990; 89:579.
45. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K et al. Prospective karyotype analysis in adult acute lymphoblastic leukemia: The cancer and leukemia group B experience. *Blood* 1999; 93: 383.
46. Dicke K, Hoelzer D, Gorin N et al. The role of bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol* 1993; 4:S81-S90
47. Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78: 2814-22.

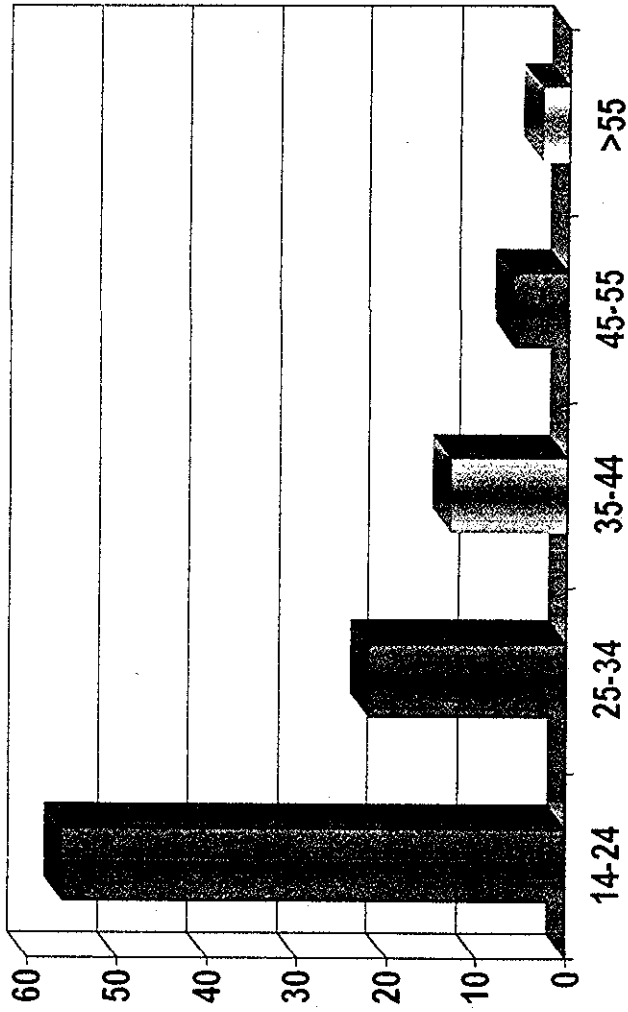
48. Laport GF, Larson RD. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Sem in Oncol* 1997; 24: 70-82.
50. Weiss M. Induction therapy of adult acute lymphocytic leukemia without the use of vincristine or prednisone. *Hematol Oncol clin North America* 2001; 15:1-7
51. Cortes J. Central nervous system involvement in adult acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North America* 2001; 15: 145-162.
52. García-Manero G, Deborah, Thomas S et al: Salvage therapy for refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North America* 2001; 15: 163-206
53. Copelan EA, McGuire EA et al The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995; 85:1151
54. Sebban C, Lepage E, Vernant JP et al. Allogenic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remision: A comparative study *J Clin Oncol* 1994; 12:2580.
55. Marks DI, Bird JM, Cornish JM, et al Unrelated donor of bone marrow transplantation for children and adolescent with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1998; 16:931.
56. Lee Harris N, Jaffe ES, Diebold J, et al. WHO classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue: Report of the clinical advisory committee meeting- Airlie House, Virginia, November 1997 *J Clin Oncol* 1999; 17:3835-49.

ANEXOS

INICIARON TRATAMIENTO



GRUPOS DE EDAD



Edad

- 14-24
- 25-34
- 35-44
- 45-55
- > 55

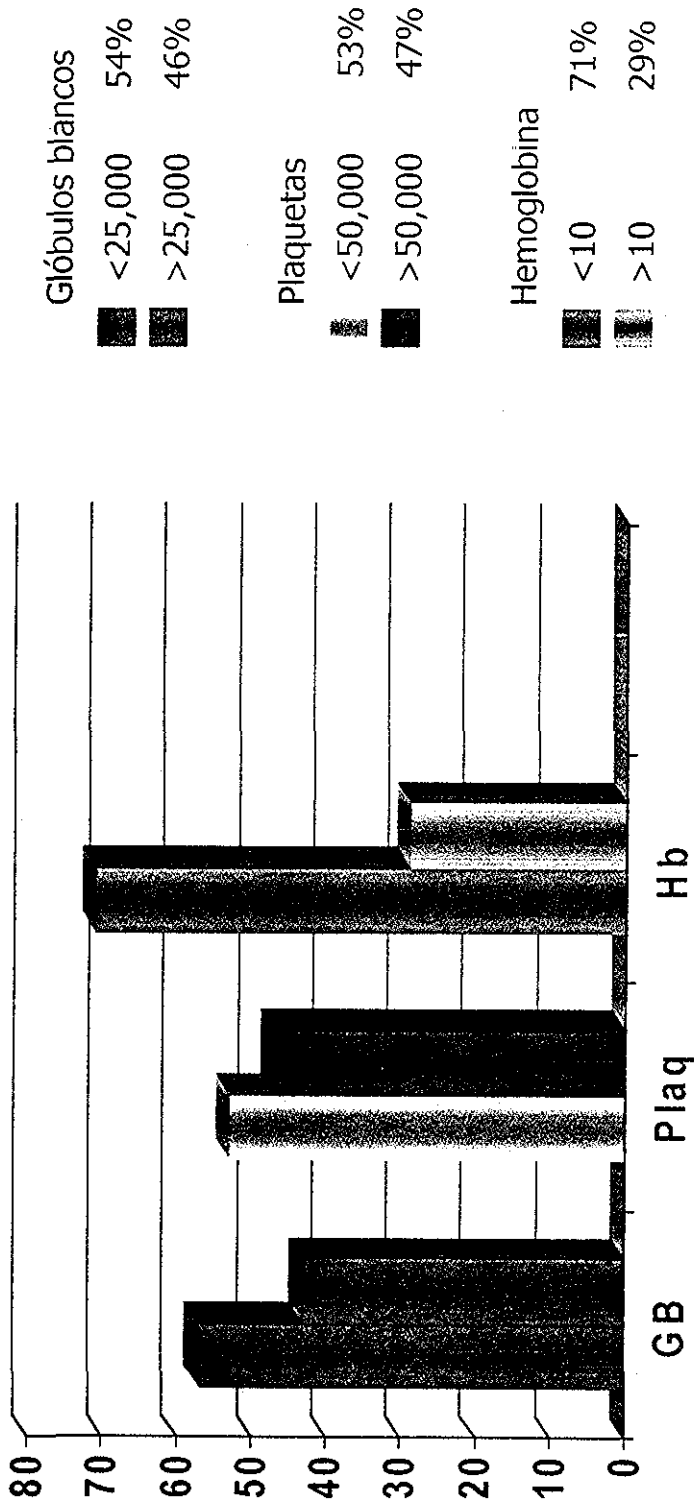
38 (56)
15 (22)
9 (13)
4 (6)
2 (3)

Promedio 26.7 años

Mediana 22 (14-61)

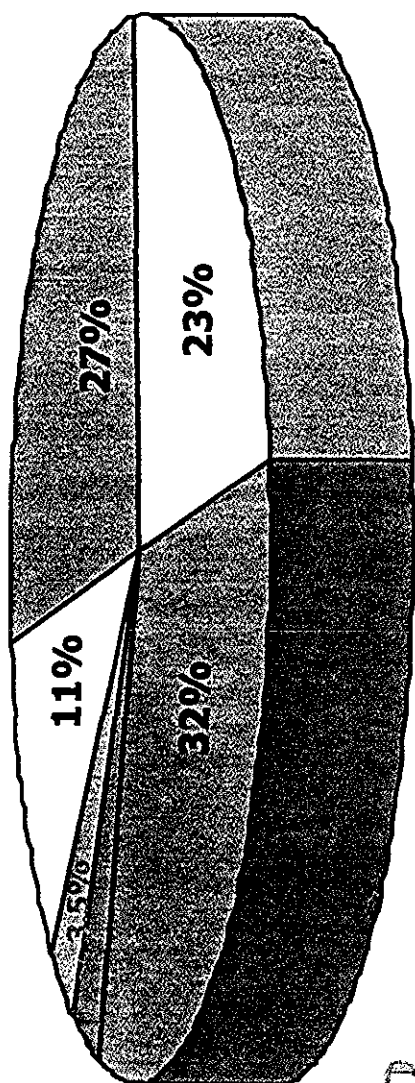
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIOMETRÍA HEMÁTICA



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

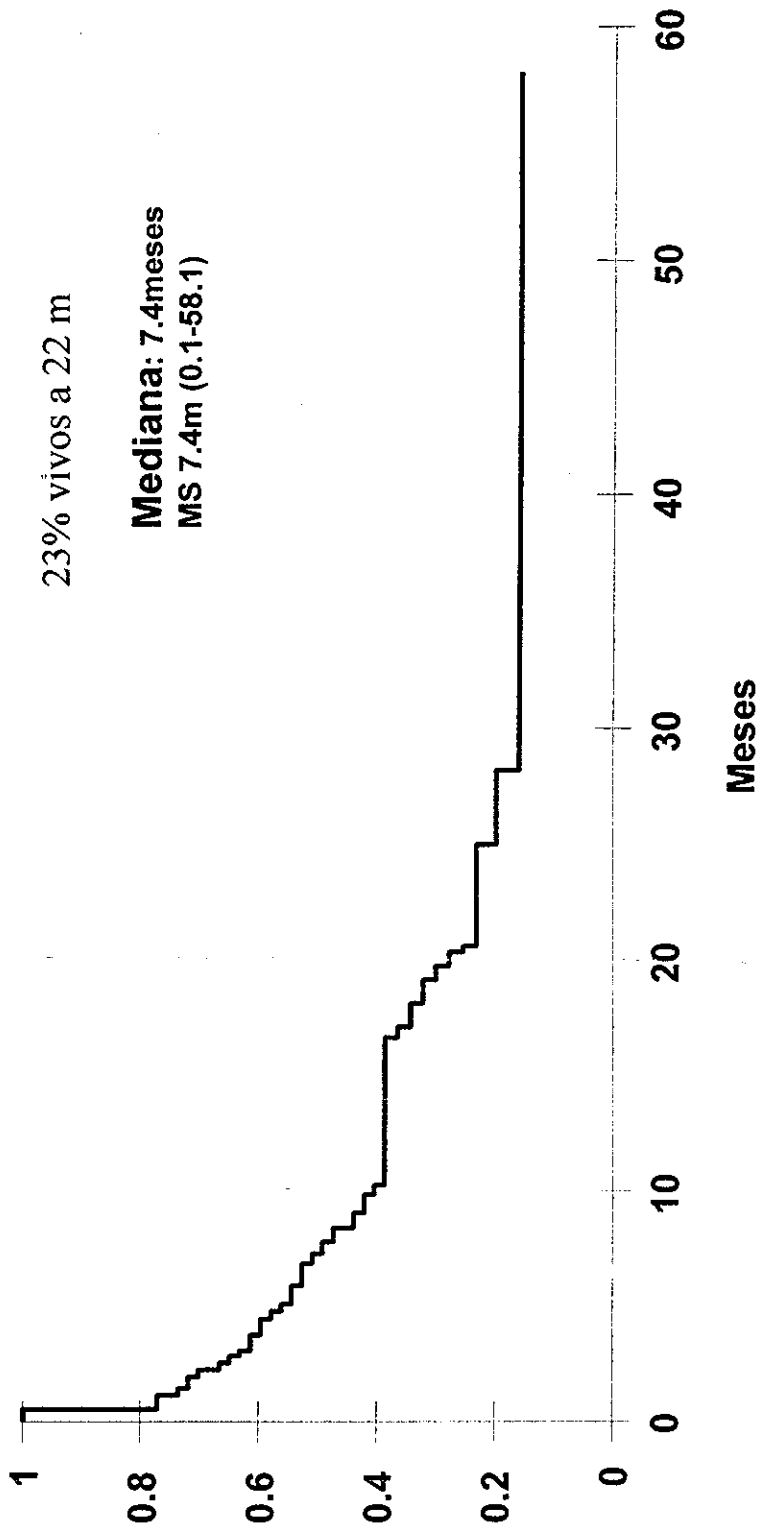
CAUSAS DE MUERTE



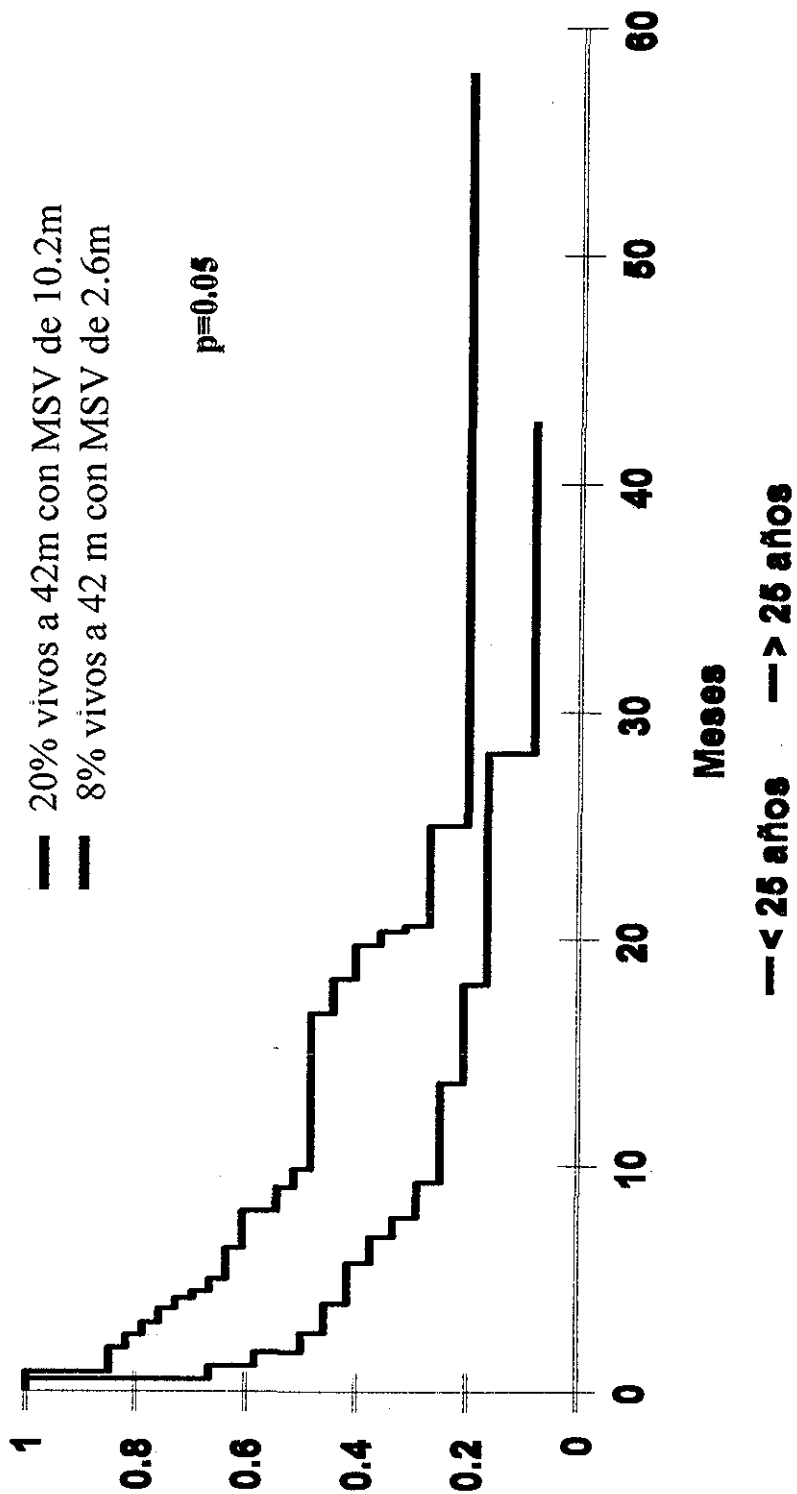
- Leucemia
- Sepsis
- Desconocido
- Insuf hepat
- EVC
- Otros

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUPERVIVENCIA GLOBAL

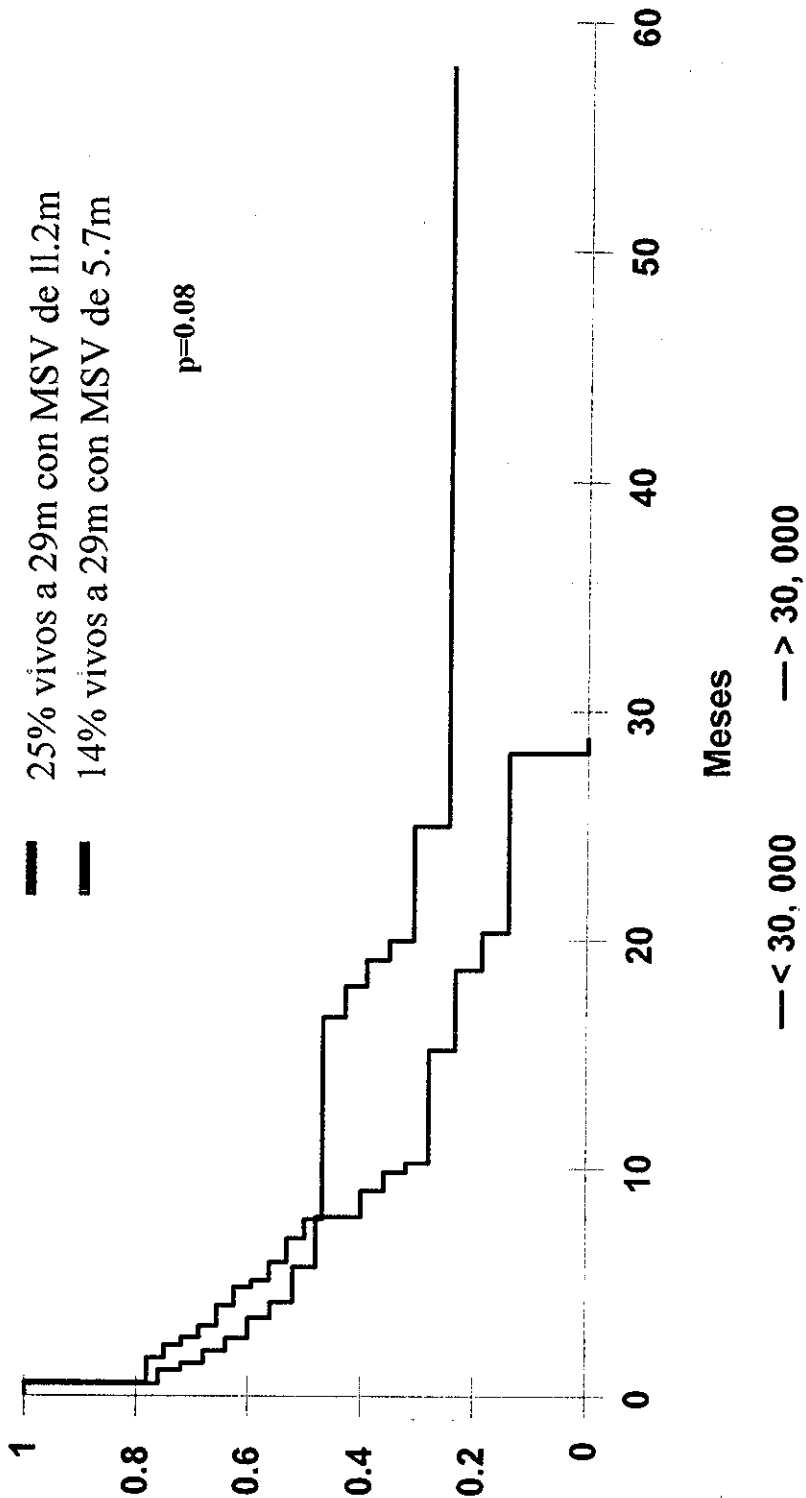


SUPERVIVENCIA GLOBAL POR EDAD

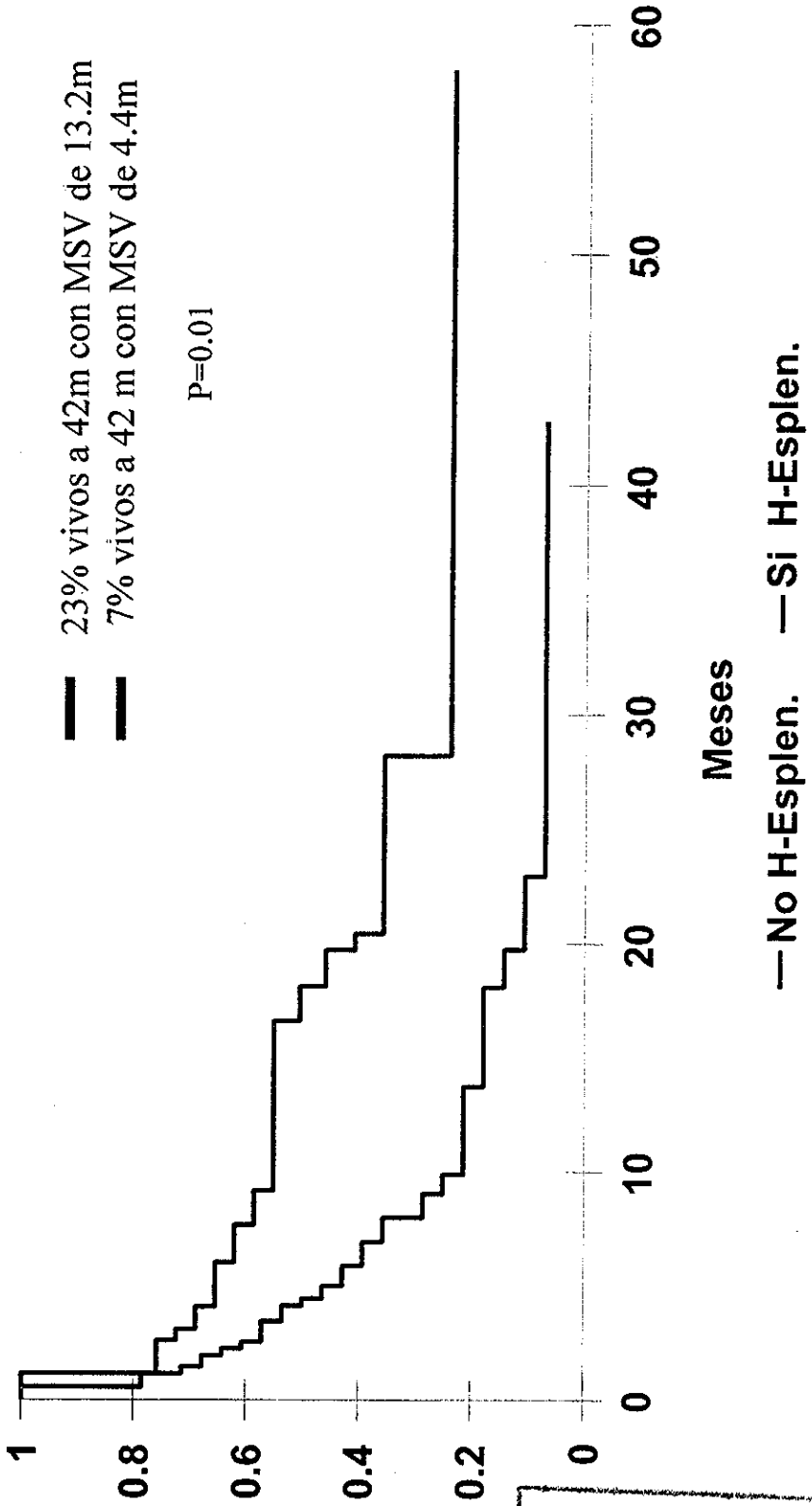


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

SUPERVIVENCIA GLOBAL POR LEUCOCITOS



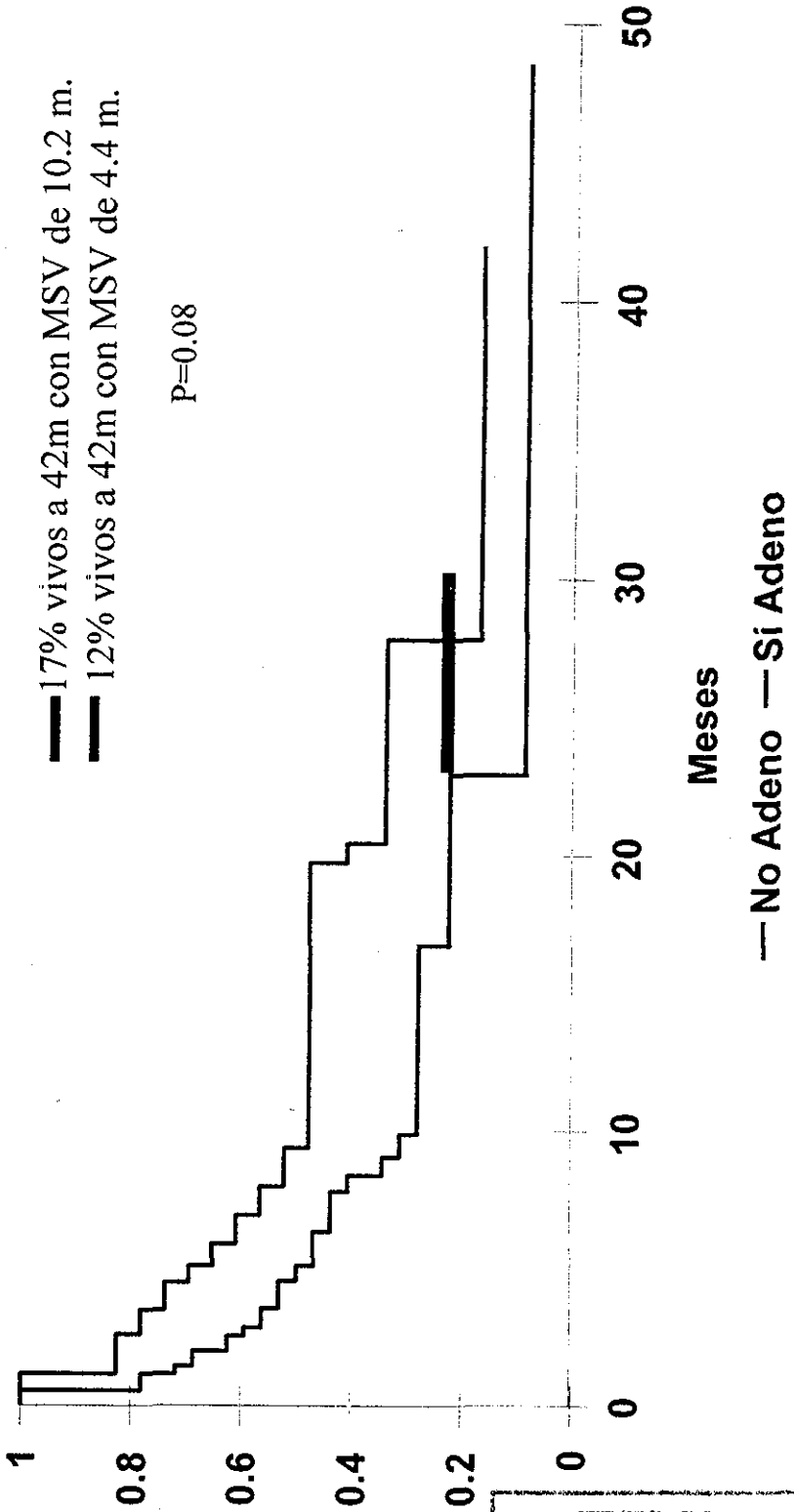
SUPERVIVENCIA GLOBAL POR HEPATOESPLENOMEGALIA



51

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

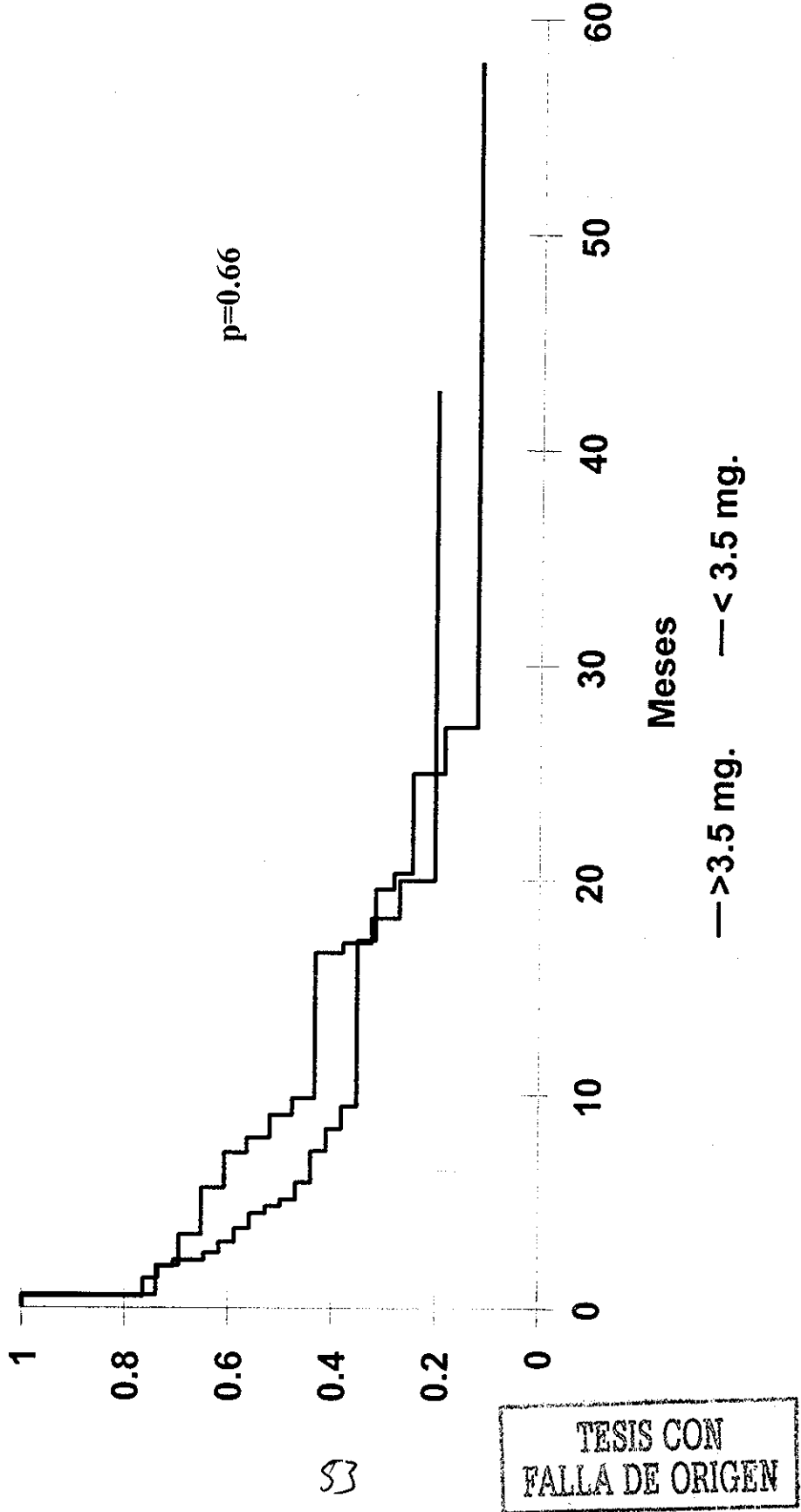
SUPERVIVENCIA GLOBAL POR ADENOMEGALIA



52

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

SUPERVIVENCIA GLOBAL POR ALBUMINA



83

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FACTORES DE RIESGO EN RC (n=35)

No.de Factores de riesgo	INCan No.(%)	Hoelzer No. (%)
GB > 30,000	14 (41)	21
Edad > 25 años	6 (18)	10.4
Hepatoesplenomegalia	16 (47)	NR
Adenomegalia	19 (56)	
Factores		
0	7 (20) Vivos	27.2
1	7 (20)	47
2	13(37)	20
3	5 (14)	5.5
4	1 (3)	0
Albúmina baja	29(82)	

Blood 1988;71(1):123