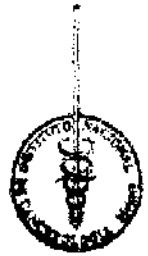


11218

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

"LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO CON INFILTRACIÓN AL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL, EXPERIENCIA EN EL INCAN"

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. LÓPEZ ARMENTA JULIO CESAR

GENERACIÓN 2002-2005

MÉXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



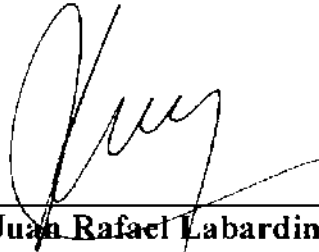
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

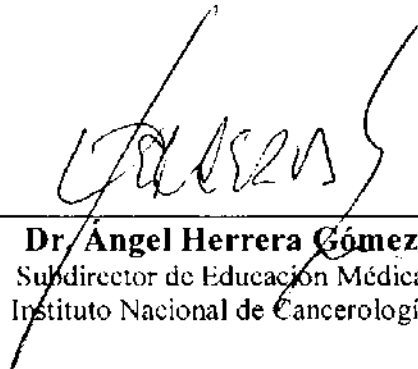
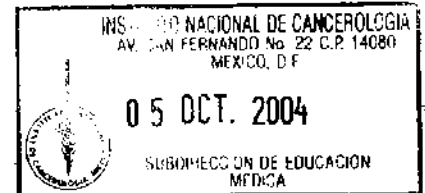
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA



Dr. Juan Rafael Labardini Méndez
Médico Adscrito al Departamento de Hematología
Profesor Titular del Curso de Especialización en Hematología
División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto Nacional de Cancerología
Asesor de tesis



Dr. Angel Herrera Gómez
Subdirector de Educación Médica
Instituto Nacional de Cancerología



Dr. Julio Cesar López Armenta
Residente Hematología



10/5/04



Leucemia aguda linfoblástica del adulto con infiltración al Sistema Nervioso

Central. Experiencia en el INCan

La leucemia aguda se caracteriza por el bloqueo de la diferenciación celular, que se traduce en una acumulación masiva de células inmaduras o blastos. La infiltración al SNC, se a identificado al diagnóstico en menos del 10% de los adultos con LAL. Sin profilaxis al SNC, aproximadamente un tercio de los pacientes recae con infiltración al SNC, con una tasa de supervivencia libre de evento del SNC a 5 años de 42%. Desafortunadamente, son pocos los estudios realizados en adultos con LAL del SNC.

Materiales y métodos. Es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. La población de estudio son los pacientes adultos con diagnóstico de LAL con infiltración al SNC, en el periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2003. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años de edad, con diagnóstico confirmado de LAL con recaída al SNC, con o sin infiltración a la médula ósea. Se excluyeron pacientes con LAL que al momento del diagnóstico haya presentado infiltración al SNC y quien hayan recibido tratamiento previo a su ingreso. Se eliminaron pacientes que no cuente con expediente clínico completo, pacientes con diagnóstico de Ingreso de LAL que se haya confirmado otro diagnóstico. El análisis estadístico se efectuó con la Chi cuadrada y para aquellas variables con baja expresión de datos se efectuó prueba exacta de Fisher. La supervivencia se analizó por curvas de Kaplan Meier y Log-rank.

Resultados. Se analizaron un total de 50 expedientes de pacientes que ingresaron con diagnóstico de LA, al Instituto Nacional de Cancerología, de México (INCan), en el periodo comprendido enero de 1995 a diciembre del 2003. Solo se incluyeron 33, se excluyeron 17, 3 del grupo con infiltración al SNC y 14 del grupo sin infiltración al SNC. En los pacientes con infiltración al SNC un total de 9 casos, 6 hombres y 3 mujeres con una media de edad de 33 años (rango de 16-50) de los cuales ninguno recibió tratamiento previo, de ellos 8 se les confirmo diagnóstico de LAL-L2 y uno con diagnóstico de LAL-L3. Los síntomas principales fueron síndrome anémico 100%, fiebre 55.5%, pérdida de peso 22.2%, síndrome hemorrágico 44.4%. Adenomegalias 77.7%, esplenomegalia 44.4%, hepatomegalia 22.2%. En total solo 9 pacientes están vivos al concluir el estudio. 1 paciente en el grupo de infiltración al SNC y 8 pacientes en el grupo sin infiltración.

Conclusión. Debido al número pequeño del grupo en estudio, al realizar el análisis estadístico de las diversas variables, no fue estadísticamente significativa en ninguna de ellas, por lo que no se pudo identificar variables pronosticas. Sin embargo se deberá de hacer hincapié en identificar variables Biológicas, sobre los de mayor importancia como el cromosoma Filadelfia, BCL2 y Rb1.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| i. Título..... | 1 |
| ii. Marco Teórico..... | 1 |
| III. Introducción..... | 1 |
| a. Leucemias agudas | 1 |
| b. Leucemia aguda linfoblástica..... | 3 |
| c. Diagnóstico..... | 3 |
| d. Características morfológicas..... | 5 |
| e. Histopatología..... | 7 |
| f. Factores pronósticos de infiltración al SNC..... | 8 |
| IV. Justificación..... | 10 |
| V. Objetivo general..... | 10 |
| VI. Objetivos específicos..... | 11 |
| VII. Materiales y métodos..... | 11 |
| VIII. Resultados..... | 16 |
| IX. Discusión..... | 18 |
| X. Conclusión..... | 20 |
| XI. Bibliografía..... | 21 |
| XII. Anexos..... | 24 |

TITULO:

Leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto con infiltración al sistema nervioso central (SNC). Experiencia en el INCan.

MARCO TEORICO

Definición del problema

¿Cuáles son las características de los pacientes con LAL del adulto con infiltración al SNC en el INCan?

Introducción

Leucemias agudas

Las leucemias constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan a las células madres hematopoyéticas con compromiso parcial o nulo y representan alrededor del 2% de todos los cánceres del adulto. Abarcan un grupo heterogéneo de procesos que pueden dividirse, en forma amplia, en enfermedades agudas y crónicas y en ambos casos se trata de enfermedades clonales de los elementos formadores de sangre. La leucemia aguda se caracteriza por el bloqueo de la diferenciación celular, que se traduce en una acumulación masiva de células inmaduras o blastos. Por el contrario, el defecto de la leucemia crónica induce una proliferación no regulada y por tanto, una importante expansión de distintos tipos de células diferenciadas⁽¹⁾.

Hay dos categorías principales de leucemias agudas clasificadas de acuerdo con el origen celular del defecto primario de la célula progenitora. Si el defecto afecta principalmente a la célula progenitora mieloide, la leucemia se clasifica como Leucemia aguda mieloblástica (LAM). Si el defecto afecta principalmente a las células linfoides, la leucemia se clasifica como aguda linfoblástica. En el 5% al 20% de las LA se describen líneas celulares mixtas o bifenotípicas. Los datos antigénicos adicionales podrían determinar el pronóstico y la patogenia ⁽¹⁾.

En el niño el 80% de las leucemias agudas son linfoblásticas y el 17 al 20% son mieloblásticas. En el adulto el 80% al 90% son LAM y el resto son linfoblásticas. El diagnóstico diferencial se efectúa mediante: Morfología, citoquímica, inmunofenotipo. Los morfológicos experimentados, pueden clasificar hasta el 70% de las leucemias linfoides y mieloides por la apariencia de los blastos con tinción de Romanovski, basados en las características del núcleo y el citoplasma. La característica morfológica más importante de los blastos es el patrón de la cromatina nuclear, el linfoblasto es más agrupada e irregularmente distribuida y en el mieloblasto es fina y con algunos gránulos finos, la presencia de más de 2 nucléolos, es propia de los mieloblastos ^(1,2).

Los cuerpos de Auer, son inclusiones refráctiles como agujas en el citoplasma de los blastos no linfoides y también son condensaciones de gránulos azurófilos y su presencia es diagnóstica de leucemia aguda mieloide; pueden ser únicos o múltiples y se han visto en aproximadamente 60 a 70 % de los casos de LAM ⁽¹⁾.

LAL

La LAL es una neoplasia agresiva que ha sido definida por la presencia de linfoblasto en la médula ósea y/o en sangre periférica. Los estudios en niños han demostrado que la infiltración al SNC al diagnóstico de LAL es menor del 5%. Antes de la instauración de la profilaxis adecuada al SNC, la infiltración al SNC era el mayor obstáculo para curación de los niños con LAL, debido a que del 50% al 75% de los pacientes recaían al SNC. El uso rutinario de profilaxis al SNC ha mejorado el pronóstico a largo plazo en estos pacientes y la recaída al SNC ocurre en sólo 5% al 10% de los pacientes tratados con protocolos actuales. La efectiva profilaxis al SNC incluye irradiación craneal o cráneo-espinal, quimioterapia intratecal y dosis altas de quimioterapia sistémica, con agentes que puedan atravesar la barrera hematoencefalica ^(4,5).

La infiltración al SNC, se ha identificado al diagnóstico en menos del 10% de los adultos con LAL. Sin profilaxis al SNC, aproximadamente dos tercios de los pacientes recaen con infiltración al SNC, con una tasa de supervivencia libre de evento del SNC a 5 años de 42%. Ello puede estar subestimado, ya que la enfermedad al SNC se ha identificado en autopsias de pacientes quienes fueron considerados antemortem con enfermedad únicamente en medula ósea ^(1,2).

Diagnóstico

La LAL es una neoplasia progresiva que ha sido definida por la presencia de linfoblasto en la MO o sangre periférica, de acuerdo con la clasificación de la FAB. En las más recientes propuestas de clasificación de enfermedades neoplásicas hematopoyéticas y de tejidos linfoides o linfomas de la OMS, con que se encuentre

cerca del 20% de blastos es suficiente para el diagnóstico de leucemia aguda, aunque muchas Leucemias linfoblásticas agudas tienen hiper celularidad en la médula ósea notable principalmente de linfoblastos ^(4,7)

Las manifestaciones clínicas son con frecuencia dadas por un reemplazo extenso de la médula ósea con blastos. Al examen de la sangre periférica puede dar la primera indicación de estas líneas. Aunque el diagnóstico de LAL puede ser aparentemente temprano con cifras altas de blastos en sangre periférica, otros casos pueden mostrar hallazgos poco específicos, como neutropenia, trombocitopenia, y anemia normocrómica y normocítica con reticulocitopenia. Una presentación alternativa es una reacción leucoeritroblastica ^(4,7).

Se ha estudiado extensamente la relación entre LAL y linfomas linfoblásticos. Aproximadamente el 80% de los linfomas linfoblásticos son del inmunofenotipo precursor de las células T, mientras que el 85% de los casos de LAL tienen como inmunofenotipo el precursor de las células B. Se han informado pocos casos de linfoma linfoblástico del precursor de célula B. Éstos, con frecuencia, involucran la piel, hueso, tejidos blandos y están asociados a un pronóstico mejor que las LAL de precursores tipo células B. Los linfomas linfoblásticos del precursor de la línea de las células T usualmente no involucran o si lo hacen es en forma muy leve, a la sangre periférica o médula ósea y tienen niveles normales o ligeramente bajos de hemoglobina, glóbulos blancos y plaquetas. Criterios arbitrarios, como la presencia de más del 25% de blastos en MO también han sido utilizados para distinguir LAL de linfomas linfoblásticos. No obstante la distinción queda incierta en algunos casos, y la discriminación entre la

conversión de una leucemia a linfoma linfoblástico y de LAL novo no siempre puede ser hecha. Porque, en la actualidad, los linfomas linfoblásticos y LAL tienen más similitudes que diferencias en patología, inmunofenotipo y genotipo, estos han sido considerados como procesos de espectro mantenido de una sola entidad nosológica. Así, LAL y linfomas linfoblásticos son agrupados bajo la categoría leucemia/linfoma/linfoblástica en la clasificación REAL y en el diseño de clasificación de la OMS ^(1,2).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

Características citológicas

En el sistema de la FAB, se reconocieron 3 tipos morfológicos: L1, L2 y L3 basados en características citológicas de los linfoblastos, presentes en la tinción de la MO de Romanowsky y frotis de sangre periférica. Los linfoblasto tipo L1 son homogéneos de tamaño pequeño con una elevada relación núcleo citoplasma y si existe nucléolo es discreto. Típicamente la cromatina es homogénea en cualquier caso, pero rasgos condensados, finamente dispersados en diferentes casos. Los linfoblastos del tipo L2 son más pleomórficos y con frecuencia tienen un tamaño más grande, tienen una menor relación núcleo citoplasma, abundante citoplasma y pueden tener un nucléolo prominente. A pesar del entusiasmo por este sistema entre clínicos y patólogos, la importancia del pronóstico de poder distinguir entre la morfología de los subtipos de LAL L1 y L2 nunca ha sido probado completamente, particularmente con la quimioterapia intensiva usada ahora en el tratamiento de LAL. Algunos descubrimientos con importancia pronóstica establecidos, así como la favorable alteración citogenética t(12;21)(p13;q22) y anomalías citogenéticas desfavorables t(9;22)(q34;q11) y t(4;11)(q21;q23), ocurren en la morfología de ambos subgrupos L1 y L2. Igualmente los

inmunofenotipos que son de pronóstico importante no se correlacionan bien con la morfología de L1 y L2. También, a pesar de la mejora en la proporción de concordancia por el sistema de puntuación, la designación de L1 y L2 aún es subjetiva, así como la reproducibilidad entre dependientes observadas sobre la experiencia de los observadores y otros factores (la cualidad de las tinciones). Así, la OMS ha propuesto que los grupos L1 y L2 deben ser combinados y designados LAL de L1/L2. La intención es simplificar la clasificación morfológica y enfatizar la importancia de otros parámetros biológicos en LAL ^(4, 5, 7).

La clase L3 de LAL (leucemia/linfoma de burkitt) queda clasificada en una entidad distinta caracterizada por su morfología y también por su genotipo e inmunofenotipo únicos. El diagnóstico preciso y puntual de LAL L3 es críticamente importante, porque este tipo de leucemia no puede ser curada por los tratamientos que son exitosos para otras clases de LAL. Los linfoblastos clase L3 son, con frecuencia, morfológicamente distintos. Característicamente las células son homogéneas, de gran tamaño, con cromatina dispersada, múltiples nucléolos, y una pequeña cantidad de citoplasma azul espeso con vacuolas nítidamente definidas. Estos rasgos son identificados para describir aquellas células del linfoma de Burkitt. Ocasionalmente, la distinción morfológica entre L1/L2 y L3 puede ser difícil porque los blastos de L1/L2 algunas veces muestra significantes vacuolas citoplasmáticas. A la inversa, algunos casos de L3 con t(8;14) tienen muy pocos blastos, aunque generalmente retienen el citoplasma azul disperso y múltiples nucléolos. Gassman, sin embargo, nota citoplasma basófilo con prominentes vacuolas sugestivo de leucemia de Burkitt en 16 de 150 casos consecutivos de LAL de la línea de la célula T. Estas observaciones indican, que ese

criterio, aunque ayuda en diferenciar leucemia de Burkitt de otros tipos de leucemias, no es absoluto ^(1, 2, 4, 5, 7).

Histopatología

Las muestras de MO son hipercelulares generalmente. Las células de la leucemia substituyen extensivamente a la médula ósea normal. En muchos casos, el examen morfológico del corte de biopsia proporciona información limitada, aunque la celularidad de la médula, vasos sanguíneos, necrosis, y cambios en el estroma son evaluadas con este tipo de espécimen. Si el aspirado no es exitoso, el toque de impresión del corte de tejido de la medula es extremadamente de valor en la evaluación de las características citológicas de los blastos.

Aumentos en los depósitos de reticulina han sido encontrados en el 70% de los casos de LAL, y esos casos son con frecuencia del inmunofenotipo precursor de las células B. Puede observarse necrosis aún en casos sin quimioterapia previa. La necrosis de MO es considerada como una de las complicaciones de mayor importancia. En esta situación, la necrosis usualmente afecta los tejidos hematopoyéticos y el estroma medular e involucra grandes áreas de la MO. Una sección completa del corte de la biopsia puede mostrar necrosis sin valores de células leucémicas. La necrosis de la MO es tratable con QT normal, y el pronóstico de este tipo de LAL depende de la etapa y gravedad fundamental de la enfermedad.

Es muy raro que se afecte focalmente la MO y es más frecuente en LAM que en LAL. Habitualmente no se ve hipoplasia de la MO. Al contrario de LAL tipos L1/L2, los casos

de LAL L3 son mas distintivos histológicamente, y mantienen rasgos citológicos únicos. Estos rasgos morfológicos son típicamente vistos en linfoma de Burkitt: población de células homogéneas con células individuales llevando pocos y pequeños nucleolos y un margen de citoplasma "amphophilic" que muestra "square-off" entre células. Otro rasgo frecuente en L3 es la apariencia de cielo estrellado por cuerpos de macrófagos teñidos internos en una cortina de blastos azul marino.

Ocasionalmente LAL se puede presentar en otros órganos, los que más frecuentemente sufren infiltración son: bazo, hígado, ganglios, piel, SNC, riñones o testículos. La infiltración a las meninges es una de las manifestaciones más graves de LAL. La incidencia de afección meníngea puede ser tan elevada como el 80% y se asocia particularmente con LAL de células T. El SNC es uno de los sitios más comunes de recaída en niños y adultos.

Factores pronósticos de infiltración al SNC por leucemia aguda linfoblástica

Varios factores de riesgo se han asociado con el desarrollo de leucemia al SNC. La edad es un factor importante, con una alta incidencia en niños y en adolescentes, mayor que en adultos. Los pacientes menores de 20 años de edad tienen un mayor riesgo de infiltración al SNC. Los pacientes con inmunofenotipo con células B maduras (L3 de la FAB), tienen mayor riesgo de infiltración al SNC. Del 12% al 42% de los pacientes se presentan al diagnóstico con infiltración al SNC y la recaída al SNC (aislada o con recaída a la médula ósea) ocurre en el 17% al 57%. Esto sugiere que los pacientes con inmunofenotipo "T" son también de alto riesgo para leucemia del SNC aunque series recientes han reportado menos del 5% de incidencia de enfermedad al SNC al

diagnóstico, y una baja incidencia de recaída al SNC en pacientes tratados con los esquemas actuales. Algunos factores como ácido úrico elevado, fibrinógeno, bilirrubinas, creatinina o fosfatasa alcalina, celularidad de la médula ósea de 95% o mayor se han asociado con un riesgo elevado de recaída al SNC en análisis univariados, pero estos factores están estrechamente asociados con otros factores de riesgo. En el análisis múltivariado, DHL elevada, involucro extramedular, cuenta de leucocitos elevada y un nivel elevado de B2 microglobulina también se han asociado con incremento del riesgo para infiltración al SNC, en 10 de 19 pacientes (34%) con valores pretratamiento de 4 mg/L o mayor desarrollaron infiltración al SNC comparado con 20 de 115 (17%) de pacientes con niveles bajos. La presencia de cromosoma Filadelfia se ha considerado como una característica de riesgo elevado para enfermedad del SNC en algunos reportes. Un análisis reciente de 326 niños y adultos jóvenes con Filadelfia positivo reportaron solo 4% con enfermedad al SNC al diagnóstico, incluso aunque el 50% de los pacientes con cuenta de GB mayor de $50 \times 10^8/L$ al diagnóstico; 11% eventualmente desarrollan recaída al SNC. El riesgo estimado de enfermedad al SNC a un año en adultos con cromosoma Filadelfia Positivo fue de 21% (2, 6 8, 10,11).

Incorporando toda variable significativa en el análisis múltivariado, ha sido propuesto un modelo para identificar los grupos de riesgo para el desarrollo de Leucemia al SNC en adultos con LAL. La enfermedad de células B maduras, niveles de DHL séricas y la proporción de células en la médula ósea en la fase de S + G2 M, tienen un valor pronóstico independiente. El riesgo de leucemia del SNC a 1 año fue de 4%, cuando la DHL era menor de 600 U/L y la proporción de Células en fase de S + G2 M fue menor

de 14% en la médula ósea. Por el contrario, el riesgo fue de 20% cuando cada uno de estos valores era mayor y 56% cuando ambos estaban elevados. Los niveles séricos de B2M identificaron a dos subgrupos con riesgo diferente en este grupo de riesgo. Solamente 7 de 60 pacientes en riesgo bajo tuvieron niveles de B2 M elevado, y un riesgo elevado podría no ser demostrado por este grupo ^(2, 12, 13).

Justificación

Debido a que la leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC tiene una tasa elevada de mortalidad y supervivencia baja

Objetivo General

Conocer las características y pronóstico de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda con infiltración al SNC

Objetivos específicos

1.- Conocer las variables:

Demográficas

Hematológicas

Clínicas

2.- Identificar características respecto a:

Tratamiento

Supervivencia Global y Libre de enfermedad

MATERIALES Y METODOS

I. Diseño metodológico

Es un estudio Retrospectivo, observacional y descriptivo.

La población de estudio son los pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda con infiltración al SNC, en el periodo comprendido del 1° de enero de 1995 al 31 de diciembre del 2003.

II. Criterios de inclusión

- a. Paciente mayores de 15 años de edad,
- b. Con diagnóstico confirmado de Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresaron al Instituto Nacional de Cancerología, con recaída al SNC, con o sin infiltración a la médula ósea.

III. Criterios de Exclusión

- a. Paciente con Leucemia Aguda Linfoblástica que al momento del diagnóstico haya presentado infiltración al SNC
- b. Quien haya recibido tratamiento previo a su ingreso

IV. Criterios de eliminación

- a. Paciente que no cuente con expediente clínico completo
- b. Pacientes con diagnóstico de Ingreso de Leucemia Aguda Linfoblástica que se haya confirmado otro diagnóstico diferente

V. Método e Instrumentos de recolección de datos

1. En una hoja estandarizada se recolectaran las variables de interés

2. Se tomaran datos del expediente clínico

VI. Variables Independientes a analizar (tabla 1)

1. Demográficas

- a. Edad
- b. Género

2. Hematológicas

- a. Hemoglobina
- b. Leucocitos
- c. Plaquetas
- d. DHL
- e. Subtipos FAB L1, L2, L3
- f. Inmunofenotipo
- g. Cariotipo

3. Clínicos

- a. Adenomegalia
- b. Hepatomegalia
- c. Esplenomegalia

4. Tratamiento

- a. Esquema de tratamiento

Tabla 1. Categorización de las variables a analizar

| Variable | | |
|----------------------------|-----------|-------------|
| Edad (años) | < 30 | >30 |
| Género | Masculino | Femenino |
| ECOG | 0-1 | >1 |
| Hepatomegalia | Si | No |
| Esplenomegalia | Si | No |
| Leucocitos/mm ³ | < 30,000 | > 30,000 |
| Plaquetas/mm ³ | < 100,000 | > 100,000 |
| DHL (U/L) | Normal | Elevada |
| Anemia (g/dl) | < 10 | >10 |
| Fiebre | Si | No |
| Adenomegalia | Si | No |
| Cromosoma Filadelfia | Positivo | Negativo |
| Cariotipo | Normal | Anormal |
| Tratamiento de inducción | Larson | Hop -Laspar |

b. Profilaxis al SNC

VII Variables dependientes a analizar

1. Supervivencia Global
2. Supervivencia Libre de evento

VIII Análisis

1. De la muestra total se conformaron dos grupos
 - a. Aquellos que presentaron recaída al SNC
 - b. Aquellos sin recaída al SNC
2. Para su análisis, las variables independientes fueron categorizadas, dicotómicamente, en razón del valor pronóstico determinado en la literatura
3. El análisis estadístico se efectuara con la Chi cuadrada. Para aquellas variables con baja expresión de datos se efectuó prueba exacta de Fisher
4. La supervivencia se analizó por curvas de Kaplan Meier y Log-rank

Resultados

Se analizaron un total de 50 expedientes que ingresaron con Diagnóstico de leucemia aguda al Instituto Nacional de Cancerología, de México (INCan), en el periodo comprendido enero de 1995 a diciembre del 2003. Solo se incluyeron 33, se excluyeron 17, 3 del grupo con infiltración al SNC (2 recibieron tratamiento fuera del INCan y 1 no contó con expediente clínico completo), y 14 del grupo sin infiltración al SNC (6 pacientes se perdieron durante el seguimiento, 2 pacientes se afiliaron al IMSS, 4 pacientes no contaban con expediente clínico completo para su análisis y 2 pacientes recibieron tratamiento fuera del INCan). (Figuras 1 y 2)

La media de tiempo de seguimiento fue de 1417 días (rango de 34 a 2801) para ambos grupos, Para el grupo de pacientes con infiltración al SNC con una media de seguimiento de 320 días (rango de 116 a 524), y para el grupo de pacientes sin infiltración al SNC fue de 1417 días (rango de 34 a 2801).

En el grupo de los pacientes con infiltración al SNC un total de 9 casos, 6 hombres y 3 mujeres con una media de edad de 33 años (rango de 16-50) de los cuales ninguno recibió tratamiento previo, de ellos 8 se les confirmó diagnóstico de LAL-L2 y uno con diagnóstico de LAL-L3. Los síntomas principales fueron síndrome anémico 9 pacientes (100%), fiebre 5 (55.5%), pérdida de peso 2 (22.2%), síndrome hemorrágico 4 (44.4%). Adenomegalias palpables a la exploración física 7 (77.7%), esplenomegalia 4 (44.4%), hepatomegalia 2 (22.2%), de los cuales solo uno que no tuvo esplenomegalia presentó hepatomegalia y uno presentó hepatoesplenomegalia. El periodo de días para

el inicio del tratamiento desde su ingreso fue de 1 día a 28 días con una media de 15 días. (Figura 2 y tabla 2)

Los resultados de laboratorio, el 100% se presentó con nivel de hemoglobina baja con una media de 8 g/dl (rango de 6.9 a 9.2 g/dl), 8 (88.8%) presentaron plaquetas menor de 100,000 (rango de 8200-174000) y la media de leucocitos totales fue de 264000, 6 pacientes tuvieron leucocitos mayores de 300000. VIH 100% negativo. La DHL por arriba de 600, 5 pacientes (rango de 109 hasta 3582). El diagnóstico de infiltración a SNC se efectuó por LCR en 88%. Los blástos de la MO con un rango de 28 a 89%, solo un paciente no se le hizo el diagnóstico con el frotis de MO sino con la biopsia de la misma. La inmunohistoquímica fue negativa a mieloperoxidasa en el 100% de los casos así como alfa neftil esterasa mientras que el PAS fue positivo solo en un caso. El cariotipo demostró cromosoma Filadelfia 3 pacientes del grupo con infiltración al SNC. El inmunofenotipo demostró dos casos de LAL-L2 con inmunofenotipo T. (Tabla 2)

El grupo de infiltración al SNC tuvo un periodo de supervivencia muy corto, 8 pacientes (88%) muertos durante el periodo de estudio. En algunos pacientes el inicio del tratamiento específico superó el mes, sin embargo ello no fue significativamente estadístico (Tabla 7). Del grupo total ocho pacientes con cromosoma Filadelfia positivo y 6 con alteraciones diversas, no se pudo establecer el valor pronóstico, del cariotipo por el análisis por la prueba exacta de Fisher. Sin embargo, debido a la muestra escasa fue imposible establecer relación al mismo. (Tablas 5 y 6)

Discusión

En niños con LAL se ha demostrado que la infiltración al SNC al diagnóstico es menor del 5%. Previa a la profilaxis adecuada del SNC, la infiltración al SNC era el mayor obstáculo para su curación, y debido a que el 50% al 75% de los pacientes recaían al SNC. El uso rutinario de profilaxis al SNC ha mejorado el pronóstico a largo plazo en estos pacientes, la recaída al SNC ocurre en solo 5% al 10%.

La infiltración al SNC, al diagnóstico es <10% de los adultos con LAL. Sin profilaxis al SNC, aproximadamente un tercio de los pacientes recae con infiltración al SNC, una tasa de supervivencia libre de evento del SNC a 5 años de 42%. La enfermedad al SNC se ha identificado en autopsias de pacientes quienes fueron considerados antemortem con enfermedad únicamente en médula ósea. Desafortunadamente, son pocos los estudios realizados en adultos con LAL del SNC.

Factores de riesgo para infiltración al SNC en LAL

Los niños y adolescentes son de mayor riesgo que adulto. Los menores de 20 años tienen mayor riesgo. Las células B maduras mayor riesgo al diagnóstico 12% al 42% y con recaídas en 17% al 57%. Las células T <5% al diagnóstico y la Recaída es baja. En estudios realizados, mediante el análisis univariado, se ha demostrado que las siguientes variables tienen valor pronóstico: el ácido úrico, el fibrinógeno, las bilirrubinas, la creatinina sérica, fosfatasa alcalina, la celularidad de la médula ósea \geq 95%, deshidrogenasa láctica, β 2- microglobulina y el cromosoma Filadelfia. Sin embargo, en estudios de análisis multivariados, las únicas variables estadísticamente

significativas son: Células B maduras, niveles séricos de DHL elevados, y la proporción de células en mitosis en fase S + G2^(2, 12, 13).

Se ha demostrado, que el riesgo de Leucemia SNC a 1 año, en los pacientes con DHL de <600 u/L es de 4%, mientras que en pacientes con >600 u/ L es de 20%. La Proporción de células en mitosis S + G2 <14% es de 4%, sin embargo, $\geq 14\%$ el riesgo se incrementa a 13%. Cuando se presenta de manera simultanea con DHL >600 u/L y la proporción de células en mitosis >14% el riesgo de infiltración al SNC es de 56%⁽²⁾.

En la revisión de esta serie de casos de pacientes con Leucemia aguda linfoblástica con recaída al SNC, no se encontraron pacientes con LAL-L1, el 96% correspondió al subtipo L2, no hubo diferencias en género, el 27% del grupo total presento recaída al SNC, se presentó anemia en el 87% del grupo total y la DHL elevada en el 75%. Sin embargo en el análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher, para las diferentes variables analizadas, no fue estadísticamente significativo. (Tabla 2)

La supervivencia de los pacientes con diagnostico de Leucemia aguda linfoblástica con infiltración al SNC es corta, en nuestro medio, la enfermedad con recaída al SNC es de mal pronostico, con una alta tasa de mortalidad a corto plazo. A la fecha de terminado el estudio solo un paciente se encuentra vivo. En total solo 9 pacientes están vivos al concluir el estudio, 1 paciente en el grupo de infiltración al SNC y 8 pacientes en el grupo sin infiltración, como se puede observar en la grafica de supervivencia de Kaplan-Meier. (Figura 3, tablas 5 y 6)

CONCLUSIÓN

Debido al número pequeño del grupo en estudio, al realizar el análisis estadístico de las diversas variables, no fue estadísticamente significativa en ninguna de ellas, por lo que no se pudo identificar variables pronosticas. Sin embargo se deberá de hacer hincapié en identificar variables Biológicas, sobre los de mayor importancia como el cromosoma Filadelfia, BCL2 y Rb1.

BIBLIOGRAFIA

1. Kantarjian Hagop M., MD, Hoelzer Dieter, MD, PhD, and Larson Richard A., MD. Advances in the Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia, Part I. Hematology/Oncology Clinics of North America 2000; 14 (6): 1205-1419.
2. Kantarjian Hagop M., MD, Hoelzer Dieter, MD, PhD, and Larson Richard A., MD. Advances in Treatment of Adult Acute Lymphocytic Leukemia, part II. Hematology/Oncology Clinics of North America 2001; 15 (1): 1-217
3. Börger Britta, Martin Zimmermann, Georg Mann, Joachim Kühl, Lutz Löning, Hansjörg Riehm, Alfred Reiter, and Martin Schrappe. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts with Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. J Clin Oncol 2003; 21: 184-5.
4. Gökbüget Nicola, Hoelzer Dieter. Recent Approaches in Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. Rev Clin Exp Hematol June 2002; vol 6.2: 114-41.
5. Robin Foa, Antonella Vitale. Towards an Integrated Classification of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Rev Clin Exp Hematol June 2002; vol 6.2: 181-99.
6. F. Millot, S. Suciú, N. Philippe, Y. Benoit, et al. Value of High-Dose Cytarabine during Interval Therapy of a Berlin-Frankfurt-Munster–Based Protocol in Increased-Risk Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma: Results of the European Organization for Research and Treatment of Cancer 58881 Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 2001; 19: 1935-42.
7. Robert W. McKenna et al. Multifaceted Approach to the Diagnosis and Classification of Acute Leukemias. Clinical Chemistry 2000; 46 (8): 1252-59.
8. Cortes Jorge, O'Brien Susan M., et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for Central Nervous System Prophylaxis in different risk groups of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Blood 1995; 86 (6): 2091-97.
9. Dorie A. Glover, Julianne Byrne, James L. Mills, Leslie L. Robison, H. Stacy Nicholson, Anna Meadows, and Lonnie K. Zeltzer. Impact of CNS Treatment on Mood in Adult Survivors of Childhood Leukemia: A Report From the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 2003; 21: 4395-4401.
10. Cindy L. Schwartz, E. Brad Thompson, Richard D. Gelber, Mary L. Young, David Chilton, Harvey J. Cohen, and Stephen E. Sallan. Improved Response With Higher Corticosteroid Dose in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2001; 19: 1040-46.

11. Friedmann Alison M., Weinstein Howard J. The Role of Prognostic Features in the Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *The Oncologist* 2000; 5: 321-28.
12. Donald Pinkel and Shiao Woo. Prevention and Treatment of Meningeal Leukemia in Children. *Blood* 1994; 84 (2): 355-66.
13. Stacey I. Berg, David G. Poplack. Treatment of Meningeal Malignancy. *The Oncologist* 1996; 1: 56-61.
14. Kantarjian HM, Talpaz M: Imatinib mesylate: Clinical results, in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Semin Oncol* 2001 (suppl 17); 28:9-18.
15. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344:1038-1042.
16. Wassmann B, Atta J, Pfeifer H, et al: STI571 (Glivec) to enable allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph- ALL). *Onkologie* 2001 (abstr 64)23:18
17. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, et al: Activity of the ABL-tyrosine kinase inhibitor Glivec (STI571) in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (PH_ALL) relapsing after allogeneicstem cell transplantation (allo-SCT). *Blood* 98, 2001 (suppl 1, abstr 2470):589a-599a.
18. Hofmann W-K, Jones LC, Lemp NA, et al: Ph- acute lymphoblastic leukemia resistant to the tyrosine kinase inhibitor STI571 has a unique BCR-ABL gene mutation. *Blood* 2002; 99: 1860-1862.
19. Sheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, et al: Quantitative Taqman PCR analysis of BCR-ABL levels in peripheral blood and bone marrow of Ph acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients during treatment with STI571. *Hematol J* 2001 (abstr 864); 2: 232.
20. Izraeli S. Leukemia- a developmental perspective *British Journal of Haematology*; 126: 3-10
21. Chin-Hon Pui, MD; Mary V. Relling, Pharm. D., and James R. Downing, MD. Mechanism of Disease, Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
22. Charles Linker, Lloyd Damon, Curt Ries, and Willis Navarro. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for Adult Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:2464-71.

23. Richard Aplenc. Pharmacokinetic determinants of outcome in acute lymphoblastic Leukemia *British Journal of Hematology* 2004; 125: 421-34.
24. Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Jacques Diebold, et al. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting- Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3835-49.
25. S. Faderi et al. Philadelphia chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia – Current concept and future perspectives. *Rev Clin Exp Hematol* 2002; 6.2: 142-60
26. Razelle Kurzrock, MD; Hagop M. Kantarjian, MD; Brian J. Druker, MD; and Moshe Talpaz, MD. Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias: From basic Mechanism the molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003; 138: 819-30.
27. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Giralt SA, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2002; 100: 1590-5. [PMID: 12176876]
28. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, et al: Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994; 4: 3122-33.
29. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, et al: Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000; 14: 2247-56.
30. Schrappe M, Reiter A, Riehm H: Prophylaxis and treatment of neoplastic meningeosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Neurooncol* 1998; 38:159-65

ANEXOS

Figura 1. Casos del estudio

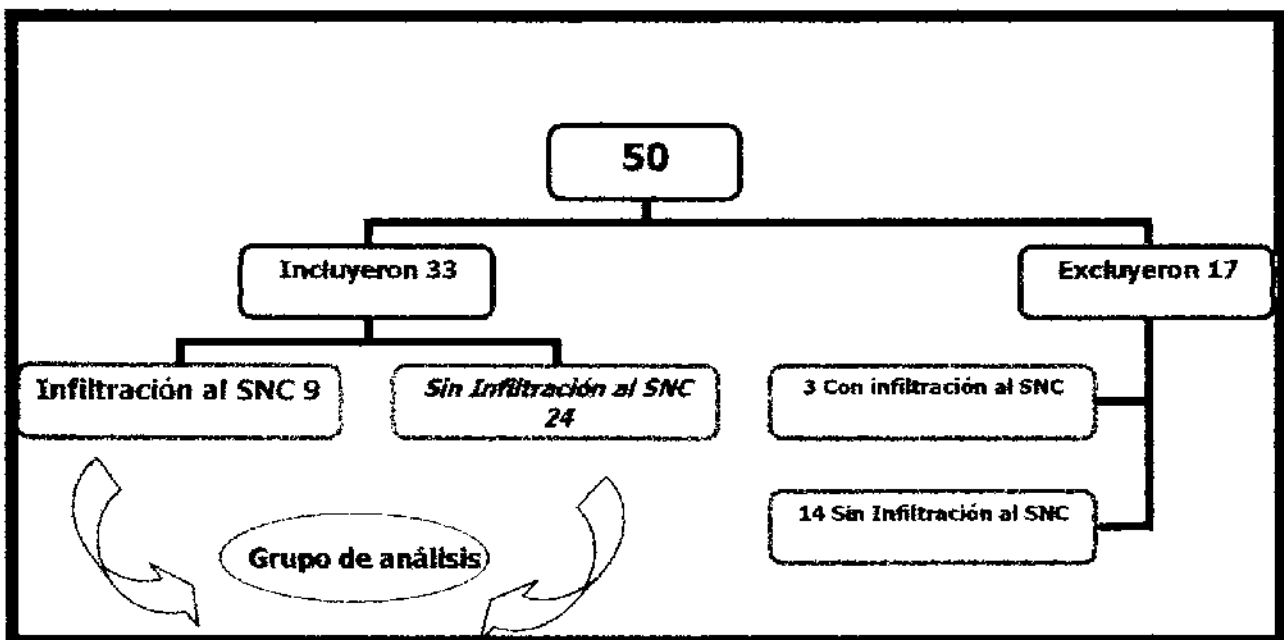


Figura 2. Número de casos a analizar

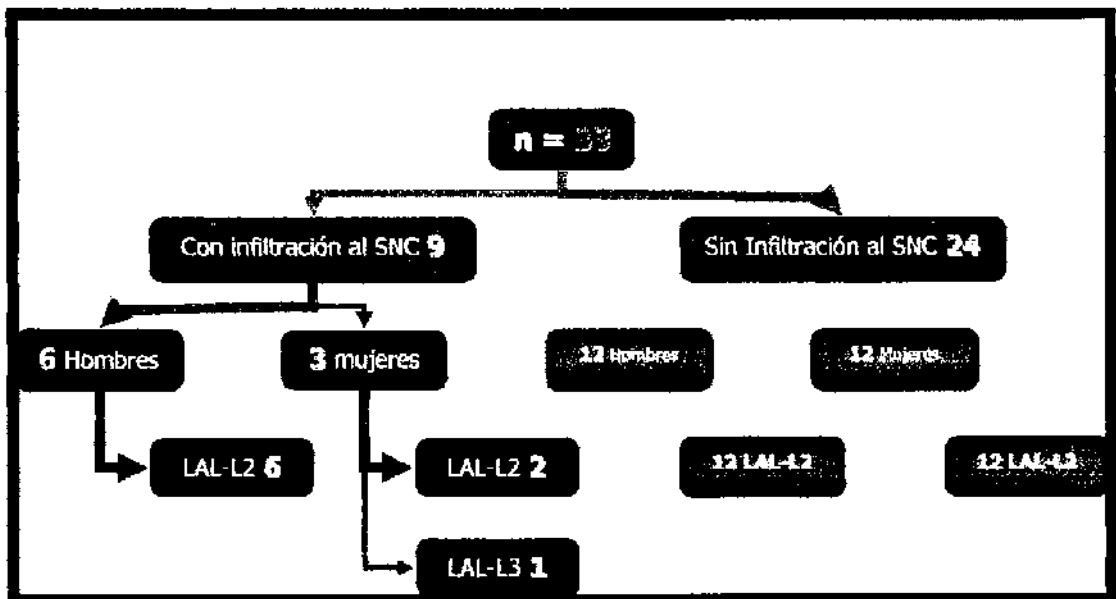


Tabla 2. Características generales de los pacientes

| Variable | LAL con infiltración n = 9 | LAL sin infiltración n = 24 | Total n = 33 |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Genero | | | |
| Masculino | 6 | 12 | 18 |
| Femenino | 3 | 12 | 15 |
| Clinicas | | | |
| Sx. anémico | 9 | 20 | 29 |
| Fiebre | 5 | 8 | 13 |
| Esplenomegalia | 4 | 11 | 15 |
| Hepatomegalia | 2 | 6 | 8 |
| Adenomegalia | 7 | 14 | 21 |
| Hematológicos | | | |
| Leucocitos | 264250 (500-528000) | 118300 (600-236000) | |
| Hemoglobina | 8.2 (6.6-9.8) | 9.92 (4.2-15.7) | |
| Plaquetas | 191135 (8270-174000) | 258000 (2000-514000) | |
| DHL elevada | 7 | 18 | |
| LAL-L2 | 8 | 24 | 32 |
| LAL-L3 | 1 | 0 | 1 |
| Evolución al Dx. | 42.5 días (15-70) | 81.5 (13-150) | |
| Días para inicio de QT | 14.5 días (1-28) | 23.5 días (2-45) | |
| Larson | 5 | 14 | 19 |
| Hop-Aspar | 4 | 10 | 14 |
| Evolución al Dx. | 42.5 días (15-70) | 81.5 (13-150) | |

Tabla 2.1. Características generales de los pacientes

| Imunofenotipo | Con infiltración n = 9 | Sin infiltración n = 24 | Total n = 33 |
|------------------|---------------------------|----------------------------|-----------------|
| B común | 5 | 15 | 20 |
| Pre -B | 2 | 5 | 7 |
| B | 0 | 1 | 1 |
| T | 2 | 3 | 5 |
| HDLA-R | 5 | 21 | 26 |
| Cariotipo | | | |
| Normal | 4 | 15 | 19 |
| Filadelfia | 3 | 5 | 8 |
| Otros | 2 | 4 | 6 |

TABLA 3. Leucemia aguda linfoblástica con infiltración al SNC

| Esquema | QT n = 1 | RT n = 1 | QT/RT n = 7 | VIVOS n = 1 |
|------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| LARSON | 1 | 0 | 4 | 1 |
| HOP-LASPAR | 0 | 1 | 3 | 0 |
| TOTAL | 1 | 1 | 7 | 1 |

Tabla 4. Leucemia aguda linfoblástica sin infiltración al SNC

| INDUCCION | QT n = 5 | RT n = 1 | QT/RT n = 12 | SIN PROF n = 6 | VIVOS |
|-----------|-------------|-------------|-----------------|-------------------|-------|
| LARSON | 4 | 0 | 6 | 4 | 5 |
| HOP-ASPAR | 1 | 1 | 6 | 2 | 3 |
| Total | 5 | 1 | 12 | 6 | 8 |

Tabla 5. Mortalidad por grupo

| GRUPO | VIVOS | MUERTOS |
|-------------------------------|-----------|------------|
| Con Infiltración SNC n = 9 | 1 | 8 |
| Sin Infiltración n = 24 | 8 | 16 |
| TOTAL n = 33 (100%) | 9 (27.2%) | 24 (72.8%) |

Tabla 6. Mortalidad, con profilaxis vs. sin profilaxis al SNC

| | Con infiltración n = 9 | Sin infiltración n = 24 | Muertos |
|----------------|---------------------------|----------------------------|---------|
| Sin Profilaxis | 0 | 6 | 6 |
| Con profilaxis | 9 | 18 | 18 |
| Muertos | 8 | 16 | 24 |

Tabla 7. Análisis de las variables, por la prueba exacta de Fisher

| Variable | LAI con infiltración n = 9 (%) | LAI sin infiltración n = 24 (%) | Riesgo de recaída SNC (p, IR) PE Fisher |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|---|
| Genero | | | |
| Masculino | 6 (66.7) | 12 (50) | .3 (0.3-14.9) |
| Femenino | 3 (33.3) | 12 (50) | |
| Edad | | | |
| < 30 | 4 (44) | 19 (80) | .06 (0.03-1.46) |
| ≥ 30 | 5 (66) | 5 (20) | |
| ECOG | | | |
| 0-1 | 2 (22.2) | 13 (54.2) | .1 (0.02-1.71) |
| ≥ 1 | 7 (77.8) | 11 (45.8) | |
| Hepatomegalia | | | |
| Si | 2 (22.2) | 6 (25) | .06 (0.7-1.71) |
| No | 7 (77.8) | 18 (75) | |
| Esplenomegalia | | | |
| Si | 4 (44.4) | 11 (45.8) | .06 (0.15-5.69) |
| No | 5 (55.6) | 13 (54.2) | |
| Leucocitos | | | |
| < 50 | 3 (33.3) | 17 (70.8) | .59 (0.03-1.36) |
| ≥ 50 | 6 (66.7) | 7 (29.2) | |
| Plaquetas | | | |
| < 100,000 | 8 (88.8) | 16 (66.6) | .2 (0.39-199.3) |
| ≥ 100,000 | 1 (11.2) | 8 (33.4) | |
| DHL | | | |
| Elevada | 8 (88.8) | 18 (75) | .36 (0.24-137.7) |
| Normal | 1 (11.2) | 6 (25) | |
| Cromosoma Ph. | | | |
| Positivo | 3 (33.3) | 4 (16.6) | .2 (0.2-19.4) |
| Negativo | 6 (66.7) | 20 (83.4) | |
| Fiebre | | | |
| Si | 5 (55.6) | 8 (33.4) | .2 (0.4-16.1) |
| No | 4 (44.4) | 16 (66.6) | |
| Adenomegalia | | | |
| Si | 7 (77.8) | 14 (58.3) | .2 (0.35-28.89) |
| No | 2 (22.2) | 10 (41.7) | |
| Anemia (g/dl) | | | |
| < 10 | 9 (100) | 17 (70.8) | .08 (ND) |
| ≥ 10 | 0 | 7 (29.2) | |
| Cariotipo | | | |
| Anormal | 5 (66) | 9 (37.5) | .2 (0.3-13.2) |
| Normal | 4 (44) | 15 (62.5) | |
| Tratamiento IR | | | |
| Larson | 5 (66) | 14 (58.3) | .5 (0.15-5.7) |
| HOP-Laspar | 4 (44) | 10 (41.7) | |

Figura 3.

Kaplan-Meier survival estimates. by gpo

