



## Universidad Nacional Autónoma de México Hospital General de México, O.D.

### ESTUDIO CLÍNICO PARA EVALUAR EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DEL ADULTO CON EL ESQUEMA HGM LAL-2000 EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A: SEGUIMIENTO A 4 AÑOS

#### TESIS DE ESPECIALIDAD

Para obtener el título de  
Especialista en Hematología

Dr. Christian Ramos Peñafiel

Asesor: Dra. Silvia Rivas Vera  
Dra. Etta Rozen Fuller

México, D.F. Julio de 2008



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.

Dr. JOSÉ FRANCISCO GONZÁLEZ MARTÍNEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR MARIO GUTIERREZ ROMERO  
TITULAR DEL CURSO  
ESPECIALIZACIÓN EN HEMATOLOGÍA

DR JUAN COLLAZO JALOMA  
JEFE DE SERVICIO HEMATOLOGÍA

DRA SILVIA RIVAS VERA  
ASESORA DE TESIS

DRA ETTA ROZEN FULLER  
ASESORA DE TESIS



*Posterior a que Peter Parker renunció a ser el hombre araña, un niño le preguntó a tía May donde estaba y ella le respondió:*

*Tía May: "Todo mundo reconoce a un héroe con solo verlo, no hay muchos como él en las calles, gente valiente que se sacrifica".*

*"Todo mundo ama a un héroe, los aclaman, repiten sus nombres y con los años comentan como se formaban en la lluvia solo para ver a la persona que les enseñó a resistir un segundo más".*

*"Me parece que hay un héroe en todos nosotros, nos da fuerza, nos hace nobles, nos mantiene honestos y al final nos permite morir con orgullo aunque a veces haya que ser firme y renunciar a nuestros sueños y a aquellos que más queremos".*

Este trabajo así como mi profesión se la dedico a mi heroína que me enseñó a resistir un segundo más todos los días desde que tome esta decisión  
Gracias Lily por guiarme aún.

.....Anakin



## Agradecimientos

Agradezco a Ali por todo su cariño y apoyo incondicional tanto en los momentos buenos como en los momentos malos....Misión cumplida

A mis papas (los tres) por ayudarme, por su paciencia y por estar ahí cuando lo necesitaba, a mis hermanos Ato y Toño.

Agradezco a mis padrinos Javier y María Elena por siempre estar también en todos los momentos malos y nunca perder la confianza.

### A todo el Servicio de Hematología

Al Dr. Juan Collazo por enseñarme una forma diferente de ser jefe de servicio y no perder el amor por la morfología en el intento.

Al Dr "Guti" nunca me divertí tanto en una clase como en las de nosotros siempre tiene ese toque para hacerlas amenas

A Lemy por ser nuestra madre adoptiva y mantenerme vivo en toda la residencia.

A mi hermano Odin por hacer la residencia diferente, ser lo contrario siempre a lo que yo quería y por lograr que me la pasara super chido estos tres años.

A todos mis compañeros de residencia

A Merit por su sarcasmo, a Ana por su amistad y siempre su cordura ante las adversidades, a Sinco por nunca perder el ánimo y la esperanza de ir a comer en la tarde, a Angélica por ser Angélica y a todos mis demás compañeros de residencia

A todo el servicio de enfermería, administrativos los cuales se volvieron nuestra familia. A Ale por aguantarme todas las mañanas y recordarme que entregara todas las solicitudes temprano.

A mi amigo y maestro el Dr Julio Kassack por nunca perder la fe en Odin y en mí

A todos mis maestros: La Dra León (que dice que nunca la ponemos en los protocolos), Dra Gallardo, Dr Murillo, Dra Rivas, Dra Aguilar, Dr Efren, Dra Bolea.

Y en especial a la Dra Vidrios por el aprendizaje del pase de visita de la tarde y a la Dra Rozen por creer en la CAPLA y ya ser miembro del clan Jedi.

# ÍNDICE

- **Introducción**
  
- **Justificación**
  
- **Objetivos**
  - Objetivo general
  - Objetivos específicos
  
- **Pacientes y métodos**
  
- **Resultados**
  
- **Discusión**
  
- **Bibliografía**

## Introducción

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras<sup>1</sup>. Su expresión clínica es variable, ya que se reconocen subtipos con diferentes características clínicas, biológicas y pronósticas<sup>38</sup>. Alrededor del 90% de los niños con LAL muestran remisión continua de la enfermedad<sup>16,50,51</sup> lo cual ocurre solo en 30-40% de los adultos<sup>43,45</sup>. A través de los años se ha intensificado el tratamiento<sup>42,43</sup> incluyendo el tratamiento con trasplante de médula ósea<sup>69</sup>. El porcentaje de remisiones completas (CR) oscila entre un 80% hasta un 95% de acuerdo a las diferentes series<sup>24</sup>. De acuerdo al *Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-Oncológicas* realizado en el 2002, de los 10,400 casos nuevos de cáncer hemato-oncológico, las leucemias agudas correspondieron a un 9.6%<sup>4</sup>. En México la tasa de mortalidad por leucemia es de 6.1 por 100,000 habitantes<sup>6</sup>, otros países latinoamericanos como Costa Rica cuentan con tasas cercanas a 8.2 por 100 000 habitantes<sup>5</sup>. En el Hospital General de México S.S.A en el registro realizado entre los años 2001-2006 se encontró un total de 886 casos de leucemia aguda. Estas ocuparon el segundo lugar en frecuencia (38.4%) solo detrás del Linfoma No Hodgkin. La leucemia linfoblástica aguda fue la leucemia aguda más frecuente con un 60% de los casos (437 pacientes) y una tasa de 72.8 casos nuevos por año<sup>10</sup>.

En Latinoamérica Rego y cols (Brasil) en su reporte de leucemias agudas en el estado de Piauí describiendo 230 pacientes encontrando una supervivencia a 10 años cercana al 52% y una mortalidad en inducción cercana al 11%<sup>11</sup>. Puga y cols. (Chile) evaluaron a 51 pacientes encontrando un porcentaje de RC de alrededor del 64% con una mortalidad temprana del 22%, la mayor parte secundarias a infecciones. La supervivencia a 5 años en fue de alrededor del 24%<sup>12</sup>.

Las mejorías en los regímenes de tratamiento ha modificado el pronóstico de los pacientes. Múltiples medicamentos se encuentran implicados, con dosis

progresivas e intensidades<sup>66</sup> con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de subclonas resistentes, proveer una protección adecuada a diversos (SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (MRD)<sup>41</sup>. El tratamiento de la LAL contempla generalmente tres distintas fases: inducción, intensificación o consolidación y mantenimiento<sup>24</sup>. La etapa de inducción se basa en el uso de 5 drogas<sup>24, 44, 45</sup>, siendo las principales los antracíclicos<sup>24</sup>, los esteroides<sup>48, 49, 50, 51, 53, 83</sup> y los alcaloides de la vinca. Con esta combinación se logra un porcentaje de remisiones completas de un 70-85%<sup>45,83</sup>. Aproximadamente un 10-15% de los pacientes con LAL no responden al tratamiento de inducción considerándose refractarios<sup>24</sup>, por lo que en caso de lograrse remisión con algún esquema alternativo, debe plantearse a la brevedad posible el trasplante con células progenitoras hematopoyéticas (TCPH)<sup>112, 113, 114, 115, 116, 117, 118</sup>. El esquema HGMLAL2000 fue iniciado en el año 2000 con el objetivo de evaluar el tratamiento intensivo en bloques; (1) las características de la población mexicana con leucemia linfoblástica aguda (2) la supervivencia global. Posterior a un periodo de seguimiento de 5 años (todos los pacientes fueron seguidos hasta octubre del 2007) se encuentran datos disponibles para determinar el impacto de los factores pronósticos sobre la supervivencia de los pacientes.

### **Factores que influyen en el pronóstico**

El estudio molecular de alteraciones genéticas comunes en células leucémicas ha contribuido en forma importante al entendimiento de la patogénesis y pronóstico de la LAL. Aunque la frecuencia de subtipos genéticos particulares es diferente entre adultos y niños, el mecanismo general subyacente que produce la LAL es el mismo. Estas alteraciones incluyen la expresión aberrante de proto-oncogenes, traslocaciones cromosómicas que crean fusiones de genes que codifican actividad de kinasas, factores de transcripción alterados, así como hiperdiploidias que involucran a más de 50 cromosomas.

Estos cambios genéticos contribuyen a la transformación leucémica. Se alteran procesos de regulación celular básicos al mantener o aumentar la capacidad de

auto-renovación, pérdida del control de proliferación normal, bloqueo de la diferenciación y aparición de resistencia a las señales de muerte celular programada (19-24).

El trastorno numérico más frecuente es la hiperdiploidia, que se observa en la LAL-B y en LAL-común, con un pronóstico favorable. Por el contrario, la hipodiploidia conlleva un pronóstico adverso. La t (12; 21) da lugar al gen de fusión TEL/AML1, se asocia a fenotipo pre-B y es muy frecuente en la edad pediátrica (25-26).

Las traslocaciones t(8;14), t(8;22) y t(8;2) se observan en la variedad L3; la t(1;19) se asocia con fenotipo pre-T en un 25% de los casos, la t(11;14) se relaciona con LAL-T en 20% de los pacientes (27,28).

En base a las alteraciones citogenéticas encontradas y su correlación clínica, el CALGB (Cancer and Leukemia Group B) sugiere la división en tres subgrupos pronóstico: 1) mal pronóstico: que incluye t (9; 22), t (4; 11), -7 y +8; 2) cariotipo normal; y 3) misceláneos que incluye otras alteraciones estructurales. El promedio de SVLE fue de 11%, 38% y 52% respectivamente. Estos datos muestran que los hallazgos citogenéticos pueden proporcionar información muy importante para estratificar por riesgo (27)

La LAL Ph/bcr-abl-positivo es el subgrupo de peor pronóstico de las LAL del adulto; el diagnóstico se establece por análisis citogenético de la traslocación t(9;22) y por la detección con análisis de PCR del rearreglo bcr-abl. Recientemente se ha reportado la presencia de alteraciones citogenéticas secundarias hasta en un 68% de un grupo de pacientes con t (9; 22) o sus variantes. En estudios recientes los porcentajes de remisión reportados van del 66% hasta 80%, sin embargo, menos del 10% de los pacientes alcanzan remisión molecular después de tratamiento intensivo de inducción.

Cuadro 1. Anormalidades cromosómicas en los pacientes con LAL al diagnóstico

Anormalidad cromosómica	LAL adulto	LAL pediátrica
t(9;22) BCR-ABL	25-30%	3%
t(4;11), t(11;19), t(9;11) re-arreglos	10%	8%
MLL	2%	22%
t(12;21) TEL-AML1	4%	2%
t(8;14), t(2;8), t(8;22) MYC	3%	5%
t(1;19) E2A-PBX1	1%	2.5%
HOX11L2 5q35	2%	1%
Hipodiploidia < 45 cromosomas	7%	25%
Hiperdiploidia >50 cromosomas	23%	22%
Otras alteraciones		

### Manifestaciones Clínicas

A pesar de que la presentación clínica es variable, la presentación es insidiosa, generalmente en un lapso menor de 4 semanas. Los síntomas generalmente reflejan la falla medular condicionada por la invasión de células leucémicas (anemia, trombocitopenia, neutropenia). Cerca de la mitad de los pacientes al diagnóstico cuentan con procesos infecciosos al diagnóstico. En la población del Hospital General de México, se registró el síndrome anémico en alrededor del 78% de todos los pacientes, síndrome febril en un 43% y manifestaciones hemorrágicas en un 35%.

La expansión masiva de los blastos puede producir dolor óseo, artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia, esplenomegalia, en la población del HGM se documentó hepatomegalia en un 32% de los pacientes y esplenomegalia en un 29%. Pueden observarse masa mediastinal en la radiografía de tórax o en la CT en especial en la LAL-T. Menos frecuente se observa manifestaciones como derrame pleural o infiltración cutánea.

Cerca del 8-10% de los pacientes al momento del diagnóstico refieren manifestaciones como cefalea, vómitos, alteración en el estado de conciencia o manifestaciones focales (parálisis en pares craneales) lo que hablaría de una infiltración leucémica al sistema nervioso central. Otros sitios de afección extramedular pueden ser testículos, retina, riñón pero cualquier órgano se puede ver envuelto en la infiltración.

En conjunto con la historia clínica, la exploración, se necesita la evaluación en base a diversos estudios de laboratorio para poder confirmar el tipo de riesgo del paciente. Los estudios de laboratorio se resumen en la tabla 2

### **Evaluación de Rutina**

La biometría hemática de rutina puede revelar diversas alteraciones. La presencia de anemia se detecta en la mayor parte de los pacientes, esta es de tipo normocítica, normocrómica. Cerca de un tercio de los pacientes cuentan con cifras de plaquetas menores de  $25,000 \times 10^6/L$ . Pueden observarse alteraciones en los leucocitos, incluyendo leucopenia pudiendo llegar a ser severa o leucocitosis dependiente de blastos. La hiperleucocitosis por encima de  $30,000 \times 10^6/L$  se observó en promedio del 20.7% de los pacientes, y alrededor del 17% contó con cifras por encima de  $100,000 \times 10^6/L$

Las alteraciones metabólicas pueden incluir hiperuricemia, las pruebas de la hemostasia se encuentran generalmente normales.

### **Punción Lumbar**

La punción lumbar generalmente se realizan al momento del diagnóstico para poder examinar el LCR, De acuerdo a los hallazgos se puede identificar la infiltración a SNC. Para hacer el diagnóstico de infiltración a el sistema nervioso central (SNC) se requiere la presencia de más de 5 leucocitos/  $\mu L$  en el líquido cefalorraquídeo (LCR), con blastos en la diferencial (29). La presencia de infiltración inicial al SNC en pacientes pediátricos es de alrededor del 5% (30), sin el apoyo de una adecuada profilaxis alrededor del 50 -75% de estos pacientes mostrará recaída a sistema nervioso central. Los pacientes adultos con LAL muestran una baja incidencia de infiltración inicial a SNC pero al igual que los pacientes pediátricos muestran recaídas frecuentes. Thomas y cols. reportan una mayor incidencia de infiltración a SNC al diagnóstico en los pacientes con LAL FAB L3 (tipo Burkitt) siendo de alrededor del 42%(73). Lazarus y cols. en su reporte del UKLAL/ECOG E2293 mencionan una incidencia menor del 5% de

infiltración leucémica al diagnóstico, siendo los pacientes con LAL-B los que mostraron una mayor incidencia de infiltración (31).

Cuadro 2. Clasificación alteración en el LCR en la LAL (88)

Características del LCR	
CNS 1	Punción lumbar no traumática, menos de 10 eritrocitos x µl y no blastos identificados por centrifugación
CNS 2	Punción lumbar con menos de 5 leucocitos por µl con blastos posterior a la centrifugación
CNS 3	Punción lumbar con punción no traumática con más de 5 leucocitos µl con blastos
PL traumática:	Punción lumbar traumática a que LAL con más de 10 eritrocitos por microlitro (88).

### Evaluación de la Médula ósea (AMO)

Todos los pacientes deben de realizarse un AMO, rutinariamente se realiza el análisis morfológico, citoquímico, citogenético e inmunofenotipo.

### Clasificación de la Leucemia Aguda Linfoblástica.

En el estudio de las leucemias agudas, la morfología y las tinciones histoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) distingue 3 grupos basado en los criterios morfológicos (L1-L3). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico (32). La morfología L3 se ha asociado con la variedad B-madura.

Morfológicamente la médula ósea se encuentra invadida por completo por blastos linfoides los cuales usualmente son por encima del 90% de todas las células nucleares, cerca del 7% de los pacientes la médula ósea se ve completamente invadida por blastos linfoides.

Cuadro 3. CLASIFICACION MORFOLOGICA DE LAS LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS AGUDA (FAB)

Característica	L1	L2	L3
Tamaño celular	pequeño	grande	Grande
Cromatina nuclear	Fina o en grumos	fina	Fina
Forma núcleo	Regular puede tener hendiduras	Irregular, puede tener hendiduras	Regular, oval o redondo
Nucleólo	Indistinguible	Uno o más, grande, prominente	Uno o más, grande prominente
Citoplasma	escaso	Moderadamente abundante	Abundante
Basofilia	Leve	leve	Prominente
Vacuolas	ausentes	ausentes	Presentes

### Inmunofenotipo

De acuerdo a la **clasificación de la OMS**, aproximadamente el 70% de los pacientes cuentan con una LAL-B, 25% cuenta con LAL de precursores T y 5% son de células B madura (Burkitt).

Los marcadores comunes de una línea B incluyen el CD10+ (CALAL), CD19+, CD20+, CD22+. En las leucemias B madura se aprecia la expresión de Ig (kappa o lambda) en conjunto con los marcadores previamente mencionados.

Los blastos de la línea T presentan marcadores como CD1+, CD2+, CD3+CD4+, CD8+. Históricamente la LAL-T se ha clasificada como de riesgo alto para recaída.

Estudios han mostrado una supervivencia mejor en pacientes T en comparación con lineaje B, pero no se muestra una diferencia entre la LAL-T tímica y T – madura

La leucemia T se presenta en alrededor del 15% de las LAL-infantil y 25% de las LAL-adulto.

De acuerdo a la **clasificación EGIL** la LAL –T se clasifica en:

Leucemia T: expresión citoplasmática de CD3 o en membrana

(T1): pro-T-LAL : CD7

(TII): pre-T LAL: CD2 y/o CD5 y/o CD8

(TIII): cortical LAL: CD1a

(TIV): T madura : CD3 y CD1a-

### Evaluación del Riesgo

La evaluación correcta del riesgo de recaída es primordial para la evaluación del régimen de quimioterapia. Existen factores los cuales intervienen en la respuesta del paciente entre ellos la falla al tratamiento resultado de dosis inadecuadas de quimioterapia o la resistencia intrínseca de las células blásticas (resistencia a multidroga s)(33).

Sobre esto la mayor parte de los estudios clasifican a los pacientes en diferentes categorías, riesgo estándar, riesgo alto (intermedio) y en algunas series pediátricas reconocen una clasificación denominada de riesgo muy alto (very high risk). El Children's Oncology Group ha propuesto una cuarta categoría en la cual engloban a los pacientes los cuales cuentan con un muy bajo riesgo de recaídas (34). Los pacientes adultos se clasifican generalmente en riesgo habitual y en riesgo alto.

Cuadro 4. Clasificación de acuerdo al tipo de riesgo

Variable	Tipo de riesgo habitual	Tipo de riesgo alto
Edad	<35 años	>35 años
Leucocitos iniciales	<30,000 (LAL-B), 100,000 (LAL-T)	>30,000 (LAL-B), >100,000 (LAL-T)
Genética	Normal, hiperdiploidia >50cr, t(12;21)	t(9;22), t(8,14), t(4;11), hipodiploidia <45cr
Morfología	L1, L2	L3 (Burkitt)
Respuesta	RC a las 4 semanas	sin obtenerse RC a las 4 semanas
Infiltración a SNC	Ausente	Presente

### **TRATAMIENTO DE LA LAL DEL ADULTO DE NUEVO DIAGNÓSTICO.**

Las mejorías en los regímenes de tratamiento ha modificado el pronóstico de los pacientes. La terapia para la LAL es uno de los tratamientos más complejos en la oncología. Múltiples medicamentos se encuentran implicados, con dosis progresivas e intensidades con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de subclonas resistentes, proveer una protección adecuada a diversos sitios denominados santuarios (eg SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (MRD) (35). El tratamiento de la LAL contempla generalmente tres distintas fases: inducción, intensificación o consolidación y mantenimiento – con la profilaxis a sistema nervioso central como el componente que acompaña la inducción y la consolidación.

#### **Inducción a la remisión.**

La finalidad de esta fase del tratamiento es alcanzar la remisión completa (RC) al erradicar las células leucémicas y que estas no sean detectables por técnicas de laboratorio convencionales. El objetivo de la inducción a la remisión es la

eliminación de cerca del 99% de todas las células leucémicas y restaurar una hematopoyesis normal. La combinación de agentes como vincristina, corticoesteroides y antracíclicos es la base de la mayor parte de los protocolos de tratamiento.

Esta combinación cuenta con un porcentaje de remisiones completas en adultos cercanos al 72-92%. La duración del tratamiento varía de alrededor de 4-8 semanas según diferentes esquemas. Los medicamentos clave, ampliamente probados son vincristina, un antracíclico (daunorrubicina, doxorubicina), un esteroide (prednisona, metilprednisolona, dexametasona) y L-asparaginasa con RC entre 70-85%. Aproximadamente un 10-15% de los pacientes con LAL no responden al tratamiento de inducción considerándose refractarios, por lo que en caso de lograrse remisión con algún esquema alternativo, debe plantearse a la brevedad posible el trasplante con células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Para considerar que el paciente se encuentra en remisión completa se debe de considerar los siguientes puntos:

- Reconstitución hematopoyética: Biometría hemática dentro de parámetros normales
- Menos del 5% de blastos linfoides en la médula ósea con una diferencial normal

#### *Consolidación – intensificación.*

En esta parte del tratamiento se debe erradicar la leucemia residual que no es detectable por métodos habituales de laboratorio. Pueden administrarse medicamentos diferentes a los empleados en la inducción, dosis altas de quimioterapia ó incluso utilizar nuevamente el mismo esquema de inducción.

La estrategia mas empleada son las dosis altas de citarabina y metotrexate, ya que los dos medicamentos son altamente efectivos en LAL tipo T y LAL tipo B madura.

### **Mantenimiento.**

Consiste en eliminar la probable enfermedad mínima residual después de la fase de consolidación. Solo dos enfermedades muestran beneficio con la terapia de mantenimiento hasta el momento, la leucemia promielocítica aguda y la leucemia linfoblástica aguda (36). Casi todos los esquemas utilizan dosis diarias de 6-mercaptopurina y una dosis semanal de metotrexate durante 2-3 años máximo, ya que esta demostrado que el prolongar el mantenimiento por más de tres años no aporta ningún beneficio en la duración de la remisión y que el no dar esta parte del tratamiento disminuye en forma importante la sobrevida libre de enfermedad.

La administración de quimioterapia post-CR no seguida de mantenimiento no ha sido una terapia viable ya que no logra mantener una remisión continua tanto en adultos como en pacientes pediátricos con LAL (37,38)

La presencia de enfermedad mínima residual al inicio de la etapa de mantenimiento es de mal pronostico mostrando una sensibilidad y especificidad de alrededor del 100% y 88.9% respectivamente si se utiliza el método de PCR fluorescencia para detectar la MRD (39).

Cuadro 5 Características de los Pacientes y resultados del Tratamiento e Estudios Seleccionados en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

Grupo de Estudio	Años	No. Pacientes	RC	Tasa de muerte	Enfermedad resistente	SVLE	Fuente
CALGB 19802	1999-2001	163	78	11	11	35% a 3 años	Larson
GIMEMA LAL 0288	1988-1994	778	82	7	11	29% a 9 años	Annino
GMLAL 05/93	1993-1999	1,163	83	6	11	30% a 4 años	Goekbuget
GOELAMS	1994-1998	198	86	3	18	41% a 6 años	Hunault
Hyper CVAD	1992-2000	288	92	5	3	38% a 5 años	Kantarjian
JALSG-LAL 93	1993-1997	263	78	6	16	30% a 6 años	Takeuchi
LALA 94	1994-2002	922	84	5	11	36% a 5 años	Thomas
UCSF 8707	1987-1998	84	93	1	6	53% a 5 años	Linker
LAL2000	2000-2007	304	49.7	42.8	7.6	24% a 2 años	HGM

### **Profilaxis a sistema nervioso central**

Matloub y cols en un estudio del Children's cancer group (CCG) compararon la administración de terapia intratecal con dos drogas versus la administración de triple dosis intratecal (citarabina, metotrexate hidrocortisona) encontrando que la incidencia acumulada de recaída a SNC fue de alrededor del 3.4% para aquellos con triple droga intratecal en comparación con la terapia doble con MTX-

hidrocortisona que fue del 5.9% , pero esta diferencia no mostró impacto con la supervivencia global (40)

Lazarus y cols en su reporte del UKLAL/ECOG E2293 mencionan una incidencia menor del 5% de infiltración leucémica al diagnóstico siendo los pacientes con B-LAL los que mostraron una mayor incidencia de infiltración (31). En dicha serie la profilaxis a SNC se administró mediante la adición de metrotexate 12.5mg intratecal entre los días 15 -24 de la inducción a la remisión. Entre los riesgos de la terapia al sistema nervioso central son las segundas neoplasias, Loning y cols en un estudio sobre la experiencia de el esquema BFM evaluaron a 5006 niños entre 1979 -1995, encontraron un riesgo de 19 veces mayor para el desarrollo de tumores a sistema nervioso central en pacientes los cuales se les administró radioterapia (riesgo de 3.5% (95%CI:1.5%-5.5%) en comparación con los pacientes los cuales no se les administro radioterapia (1.2% 95% CI:0.2-2.3% P=.048) (41)

### **LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA CROMOSOMA PHILADELPHIA POSITIVO. (LAL Ph+)**

La t(9; 22) es la alteración genética más frecuente en la LAL del adulto, su frecuencia aumenta con la edad, alcanzando hasta el 50% de los casos en pacientes mayores de 50 años. Se presenta casi exclusivamente en la LAL-B CD10+, con frecuencia expresa marcadores mieloides (CD13 y CD33) y tiene riesgo alto de infiltrar a sistema nervioso central (SNC) durante su evolución (42,43). Es bien sabido que el pronóstico es muy pobre para los pacientes adultos con LAL Ph+ tratados con quimioterapia sola, por lo que en la actualidad el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) alogénico es considerado como el primer tratamiento de elección con potencial curativo (44-46). En un estudio retrospectivo en 197 pacientes LAL Ph+ que fueron sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, la supervivencia a 5 años fue de alrededor del 34% en primera RC, 21% para aquellos en segunda remisión o subsecuentes y del 9% para aquellos con leucemia refractaria (P .0001) (90). El mesilato de imatinib (Gleevec/Glivec;Novartis) es un inhibidor selectivo de las

tirosincinasas tanto de ABL, c-kit, PDGFR. Su actividad en recaídas ha sido investigada en pacientes con leucemia linfoblástica aguda. El imatinib también ha sido incorporada a los diferentes esquemas de quimioterapia en la LAL Ph+ de novo. El primer reporte de esta combinación fue realizado por Thomas y cols en donde se incorporó a la terapia con esquema Hyper CVAD; el porcentaje de remisiones completas fue de alrededor del 96% con una supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 2 años de alrededor del 85% (47).

Otros inhibidores de TK se han utilizado en el tratamiento de la LAL Ph+. El inhibidor de TK de segunda generación dasatinib (Sprycel) se ha utilizado en estudios fase I mostrando respuestas hematológicas de alrededor del 80% en 10 pacientes con LAL Ph+ resistente al imatinib (97). El nilotinib otro inhibidor de TK es 20 a 50 veces más potente que el imatinib ha sido estudiado en pacientes Ph+ mostrando respuestas hematológicas en alrededor del 30 al 35% de los casos (48).

#### *LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN ADULTOS MAYORES*

Las razones para los muy pobres resultados alcanzados en este último grupo incluyen la poca tolerancia a la quimioterapia y las grandes diferencias biológicas, como una mayor frecuencia de LAL-B, expresión de antígenos mieloides, expresión de CD34 y aumento en la frecuencia de LAL Ph+.

En el estudio PETHEMA LAL-96 evaluaron 33 pacientes  $\geq$  55 años Ph negativos. El porcentaje de remisiones completas fue de alrededor del 57.6%, con muertes tempranas en alrededor del 36.4%. La supervivencia global a 2 años fue de alrededor del 39% y la supervivencia libre de enfermedad de alrededor del 46%. (49)

El uso de antracíclicos es fundamental en la etapa de inducción a la remisión debido a su toxicidad cardiovascular su uso ha sido limitado en pacientes adultos mayores. Offidani y cols evaluaron el uso de daunorrubicina liposomal tanto en terapia de inducción y un ciclo de mantenimiento rotativo. El porcentaje de RC reportado en su serie de alrededor del 73% con una mortalidad en inducción de alrededor del 20%. La supervivencia libre de enfermedad fue de alrededor del 38%.

El principal efecto secundario fue la mielosupresión y los procesos infecciosos, demostrándose que la administración de daunorrubicina liposomal es segura en los pacientes adultos mayores con LAL (50). La proporción de pacientes Ph+ se incrementa conforme la edad, llegando a ser de hasta el 30-50% en algunas series. A diferencia de los pacientes jóvenes, la presencia de cromosoma Philadelphia no muestra impacto sobre la supervivencia global (OS) (51). Delannoy y cols en el estudio GRALAL AFR09 evaluaron a 30 pacientes por encima de 55 años. La terapia de inducción fue seguida de una etapa de consolidación junto con imatinib y esteroides durante 2 meses. Los pacientes los cuales integraron remisión completa posterior a la etapa de consolidación se les administro una etapa de mantenimiento con bloques alternando con imatinib. Se logró un 72% de remisiones completas en comparación con el 21% del grupo control histórico ( $P=0.003$ ). La supervivencia global registrada fue de alrededor del 66% a 1 años versus 43% del grupo control ( $P=0.005$ ). La supervivencia libre de recaída fue de alrededor del 58% versus 11% del grupo control ( $P=0.0003$ ) (52).

#### *LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DEL ADULTO REFRACTARIA O EN RECAIDA.*

Alrededor del 30-50% de los pacientes muestran recaída. Aunque las razones por las cuales un paciente con leucemia aguda no responde al tratamiento o recae no son bien conocidas y se ha relacionado con múltiples factores, es indiscutible que los mecanismos de resistencia a la quimioterapia que adquieren los blastos durante la leucemiogénesis, juegan un papel clave en esta situación (53).

Desde hace ya varios años, la identificación de los factores pronósticos en leucemia aguda, ha llevado a la formación de diferentes subgrupos de la enfermedad con características clínicas y biológicas bien definidas, que nos permiten planear tratamientos específicos para cada uno de ellos y por lo tanto mejores resultados en los tratamientos. En relación al tratamiento, estos pacientes pueden ser tratados con quimioterapia y un subgrupo de ellos pueden entrar nuevamente en remisión, sin embargo, desafortunadamente estas remisiones son cortas y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea o

sangre periférica, continúa siendo la única forma de tratamiento capaz de inducir remisiones duraderas en estos enfermos. Fielding y cols, en su reporte del MRC UKALL2/ECOG 2993 evaluaron la supervivencia de alrededor de 609 pacientes con LAL, 44% presentaron recaída con un tiempo medio de 11 meses siendo la médula ósea el principal sitio de recaída (90%). Solo un 8% (45 pacientes) de los pacientes mostraron una recaída extraganglionar siendo el principal sitio el SNC (22 pacientes). La supervivencia media de esta serie fue alrededor de 24 semanas, la supervivencia a 1 año fue del 22% (95%CI=18%-25%) y del 5% a 5 años.

En cuanto al tratamiento, los pacientes los cuales fueron sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos mostraron una mejor supervivencia global (15% [CI= 0 -35%]. Para aquellos pacientes a los cuales se les realizó un autotrasplante esta fue del 16% en comparación con aquellos con trasplante alogénico con donador no relacionado la cual fue del 23% [CI95% CI=10%-36%]. A los pacientes a los cuales solo se les administró quimioterapia su supervivencia fue de alrededor del 4% [95%CI= 1%-75]) a 5 años (54)

## II. JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica Aguda representa una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país. La Leucemia Aguda Linfoblástica es la Leucemia Aguda más frecuente en el Hospital General de México (60% de todas las leucemias agudas). Desde el año 2000 el esquema HGM-LAL-2000 fue incorporado al tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda en nuestro centro. Es necesaria la evaluación de la supervivencia de los pacientes sometidos al esquema HGM- LAL- 2000 con la identificación de los diversos factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia.

## III. OBJETIVO

### 3.1 Objetivo General

1. Determinar la supervivencia global de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda del Hospital General de México tratados con el esquema HGM-LAL-2000

### 3.2 Objetivos Específicos

1. Determinar la supervivencia global de los diversos subgrupos de pacientes:
  - Inmunofenotipo B versus T
  - Riesgo habitual versus riesgo alto
  - Edad mayor de 35 años versus edad menor de 35 años
  - Pacientes Ph (+) versus pacientes Ph(-)

## **Pacientes, materiales y métodos**

### **Pacientes**

Desde noviembre del año 2000 hasta octubre del 2007, se evaluaron a 304 pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda que fueron registrados en el protocolo HGM-LAL-2000 en el Hospital General de México.

Se evaluaron pacientes entre los 16 y 78 años, sin tratamiento previo, con el diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de acuerdo a los criterios morfológicos de la clasificación Franco-Americo-Británica (FAB).

Todos los pacientes fueron registrados en el Hospital General de México. El diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda fue realizado por morfológica en el laboratorio de servicio de Hematología. En algunos casos se realizaron tinciones de citoquímica y citometría de flujo para inmunofenotipo de medula ósea.

Los estudios de citogenética pre-tratamiento se realizaron en el Servicio de Genética del Hospital General de México.

Al inicio del tratamiento, se realizó el análisis molecular del rearrreglo bcr/abl mediante reacción de cadena de polimerasa (PCR) en el departamento de Biología Molecular del Laboratorio de Hematología.

La punción lumbar inicial se realizó dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento.

### **Programa de tratamiento**

El programa de tratamiento y los medicamentos se encuentran listados en la tabla 1

La terapia de inducción a la remisión se administró en un régimen de 4 semanas con el uso de 5 medicamentos: prednisona (PDN), vincristina (VCR), doxorubicina (DOX), ciclofosfamida (Cy), L-asparaginasa (ASP). La Remisión completa (CR) se evaluó en el día +28. Los pacientes los cuales no lograron integrar CR se administro un esquema de rescate con infusión de citarabina (ARA-C), mitoxantrona (MITOX), etopósido (VP16) durante 5 días.

Los pacientes los cuales lograron RC posterior a la etapa de inducción de les administró una fase II (ARAC, CFM, 6-MP) seguido de una etapa de intensificación la cual consistió en 2 ciclos de VP16 y ARAC en el caso de tratarse de riesgo habitual o de 3 ciclos de dosis altas de metrotexate (DAMTX) un rescate con ácido folínico se administró a las 24hrs del término del metrotexate.

La terapia de intensificación consistió en una etapa de reinducción (fase 1: PDN, DOX, VCR fase 2: CFM, ARAC, 6 -MP) seguida de una fase de consolidación II (VP16, ARAC) repitiéndose por dos ciclos.

La quimioterapia de mantenimiento se basó en la administración de 6 mercaptopurina oral junto con MTX oral semanal. El total de la duración del mantenimiento fue de 2 años.

La profilaxis a SNC se basó en la administración de radioterapia (12Gy) a cráneo junto con la administración intratecal de MTX, ARAC, DEX dos veces a la semana por 2 semanas. Durante la profilaxis a SNC se administro 6-mercaptopurina oral y metrotexate oral semanal.

### **Criterios de respuesta**

Posterior a la fase de inducción a la remisión los pacientes se considera RC si contaban con niveles normales de células en sangre periférica (>1000 neutrófilos; Hb >10g/dL; plaquetas >100 x10<sup>9</sup>/L; sin la presencia de blastos) y menos del 5% de blastos con una celularidad normal en el análisis de la médula ósea. Los pacientes los cuales contaban con más de 5% de blastos posterior a la inducción se les administro una quimioterapia de rescate; si no lograron obtener RC se les consideró resistentes

La remisión continua completa (CCR) se calculó desde el tiempo para lograr RC hasta el tiempo de recaída o la última fecha de seguimiento; la supervivencia libre de enfermedad se definió como el tiempo a partir de la RC hasta el tiempo de recaída, muerte o la última fecha de seguimiento

Tabla 1. Ciclos de quimioterapia y dosis de medicamentos utilizados en el esquema HGM LAL2000

Ciclo	Vía	Dosis	Días
<b>Inducción</b>			
Ciclofosfámid	IV	750mg/m <sup>2</sup>	1
Doxorrubicina	IV	35mg/m <sup>2</sup>	1,8,15
Vincristina	IV	2mg/m <sup>2</sup>	1,8,15,22
Prednisona	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	1-22
L-asparaginasa	IV	10,000UI	10 dosis*
<b>Inducción fase II</b>			
Ciclofosfámid	IV	650mg/m <sup>2</sup>	1,8,15
Citarabina	IV	65 mg/m <sup>2</sup>	1-4, 8-11
6-mercaptopurina	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	1-22
<b>Profilaxis a SNC</b>			
Radioterapia a cráneo (12Gy)			
Quimioterapia intratecal (2 veces por semana por 2 sem)			
Dexametasona	IT	8mg	
Citarabina	IT	40mg	
Metrotxate	IT	15mg	
6-mercaptopurina	VO	75mg/m <sup>2</sup>	1-15
Metrotxate	VO	15mg/m <sup>2</sup>	semanal
<b>Consolidación I (riesgo habitual) 2 ciclos</b>			
Etopósido	IV	100mg/m <sup>2</sup>	1-5
Citarabina	IV	75mg/m <sup>2</sup>	1-5
<b>Consolidación I (riesgo alto) 3 ciclos</b>			
Metrotxate	IV	1.5g/m <sup>2</sup>	1
<b>Intensificación</b>			
Re-inducción a la remisión			
Doxorrubicina	IV	35mg/m <sup>2</sup>	1,8,15
Vincristina	IV	2mg/m <sup>2</sup>	1,8,15,22
Prednisona	VO	60 mg/m <sup>2</sup>	1-22
<b>Consolidación II (2 ciclos)</b>			
Etopósido	IV	100mg/m <sup>2</sup>	1-5
Citarabina	IV	75mg/m <sup>2</sup>	1-5
<b>Mantenimiento ( duración 2 años)</b>			
6-mercaptopurina	VO	75mg/m <sup>2</sup>	1-15
Metrotxate	VO	15mg/m <sup>2</sup>	Semanal
* La administración de L-asparaginasa fue cada tercer día por un número de 10 dosis			
**Al final de cada ciclo de quimioterapia se administró quimioterapia intratecal con triple medicamento, durante el mantenimiento se administró cada 2 meses			
***El análisis de la médula ósea se realizó cada 28 días al final de cada ciclo de quimioterapia			

## IV. Resultados.

### Características clínicas

De los 304 pacientes, 149 fueron hombres (49%) y 155 mujeres (50%); mediana de 29 años (rango de 16 hasta 78 años).

De acuerdo a su lugar de origen, 189 pacientes eran procedentes tanto del Distrito Federal como del Estado de México (30% y 32.5% respectivamente), los datos restantes se resumen en la figura 1.

Figura 1. Frecuencia de presentación de la Leucemia Linfoblástica aguda de acuerdo a las diferentes Entidades Federativas



Tomando a la edad como factor de riesgo, 189 pacientes se encontraban por debajo de 35 años (62.5%) y 115 pacientes (37.5%) por encima de los 35 años de edad.

La cuenta inicial de leucocitos fue de  $55,987 \times 10^9/L$ , promedio de hemoglobina de 7.5 g/dl, promedio de plaquetas de  $55,995 \times 10^9/L$

Se dispuso de inmunofenotipo en 79 pacientes, alrededor de 38.7% correspondieron a LAL pre B (n=31), 47.5% LAL -T (n=38), 7.5% a LAL con marcador mielóide positivo (LAL My+) (n=5), 5 % no se logró concluir el diagnóstico (n=4) y solo 1.3% a LAL -pro B (n=1).

El porcentaje de pacientes con un inmunofenotipo B fue de un 23% (n=31) y para T fue de un 73% (n=38), excluyendo a los pacientes con LAL My+.

Se contaron a su vez con 197 muestras de liquido cefalorraquídeo al momento del diagnóstico, 2.5% de los casos fueron positivos(n=5).

El cariotipo se dispuso en 95 casos; favorable en un 65% de las muestras y desfavorable en un 35%. Los diversos hallazgos del cariotipo se describen en la tabla 2.

Se realizaron 112 muestras búsqueda del rearrreglo bcr/abl (PCR) de los cuales el 23% fue positivo (n=26).

Tabla 2. Resultado de las muestras de cariotipo de Médula Ósea

Cariotipo Favorable	61% (n=58)
Cariotipo normal (46 XX, 46 XY)	n=48
Hiperdiploidia (>50 cromosomas)	n=10
Cariotipo Desfavorable	37% (n=37)
Hipodiploidias	n=3
Translocaciones	n=8
t(3;10)	
t(8;12)	
t(8;10)	
t(8;13)	
t( 3; 8)	
t(11;17)	
t(14;19)	
t( 1;17)	
Deleciones	n=8
Del 6, del 12 , del 17 (2 pacientes), del 11, del 5, del 6	
Inversiones	n=3
Inv 17 (3)	
Genética compleja	n=6
46 XX, 46 XX, 47 XX+7	
46 XY,46 XY (dup7),47 XY +21	
46 XY ,47 XY	
46XY t(1;8), hiperdiploidia >50 cromosomas	
46 XX, 46XX t(1;3), 47 XX +7	
46 XY, 46 XY(dup7),47 XY +21	
Cromosoma Philadelphia t (9;22)	n=2
Duplicaciones	n=4

## Respuesta a la terapia de inducción

De los 304 pacientes, integraron remisión completa el 49.4% (150 pacientes) con un tiempo promedio de 36 días. La leucemia refractaria se presentó en 23 pacientes (7.6%).

De acuerdo al riesgo inicial 98 pacientes (32%) fueron catalogados como riesgo habitual y 206 pacientes como riesgo alto (68%).

Aquellos con riesgo habitual integraron RC en 57% (n=56), falla al tratamiento por muerte en 37% (n=36) y leucemia refractaria en un 6% (n=6).

Para aquellos de riesgo alto se presentó RC en 45.6% (n=94), falla al tratamiento por muerte en 46.1% (n=95) y falla al tratamiento por leucemia refractaria en 8.3% (n=17).

En pacientes mayores de 60 años el porcentaje de RC fue de 18.7% (n=3) con falla al tratamiento por muerte en un 81.3% (n= 13).

El porcentaje de remisiones completas en pacientes con rearreglo bcr/abl positivo fue del 73% (n=19) en esta población, falla al tratamiento por muerte en inducción fue del 23% (n=6), falla al tratamiento por leucemia refractaria fue del 4% (n=1).

## Toxicidad en inducción

La toxicidad hematológica fue la principal manifestación relacionada al tratamiento (76%). La recuperación se observó en un promedio de 36.9 días para los neutrófilos y de alrededor de 38.6 días para las plaquetas. Los efectos secundarios en inducción se resumen en la tabla 3.

Tabla 3. Efectos adversos secundarios en terapia de inducción

Toxicidad (grados)	I	II	III	IV	No. eventos
Hematológica	0	8	66	160	234
Hemorrágica	3	7	7	12	29
Infecciosa	6	26	84	66	182
Gastrointestinal	6	2	4	2	14
Hepática	59	9	17	25	110
Renal	7	2	3	1	13
Neurológica	0	1	7	12	20
Pulmonar	0	2	4	4	17
Dermatológica	1	2	4	4	11
Hiper glucemia	36	10	18	5	69
Hipocalcemia	2	2	0	0	4
Alteraciones en hemostasia	13	5	3	0	21
Incremento en amilasa	8	2	4	0	14
Trombosis	0	0	0	3	3

### Recaídas.

Se registraron 105 recaídas, 87% en médula ósea, 11% en SNC, y una nivel testicular (1%).

En caso de presentarse recaída se inicio tratamiento en base de Mitoxantrona, AraC, VP16 en base de 2 ciclos con intervalos de 28 días entre cada uno. Los principales momentos de recaídas fueron en profilaxis a SNC (11.3%), consolidación I (20%) y 26% en mantenimiento.

El 44.7% se catalogaron como recaídas tempranas. El 70% ocurrieron en pacientes de riesgo alto (n=72) y 30% en pacientes de riesgo habitual (n=31).

El tiempo promedio para la presentación de recaída fue de alrededor de 325 días (rango de 28 -1024 días) registrándose una segunda remisión completa (2RC) en el 34% (n=36).

Una segunda recaída se registró en 15 pacientes en todos los casos fue en médula ósea, el tiempo de duración de la 2RC fue de 285 días.

### Mortalidad.

Se registraron alrededor de 160 muertes durante el periodo de estudio, 144 presentaron actividad leucémica y 16 muertes se registraron en pacientes en remisión.

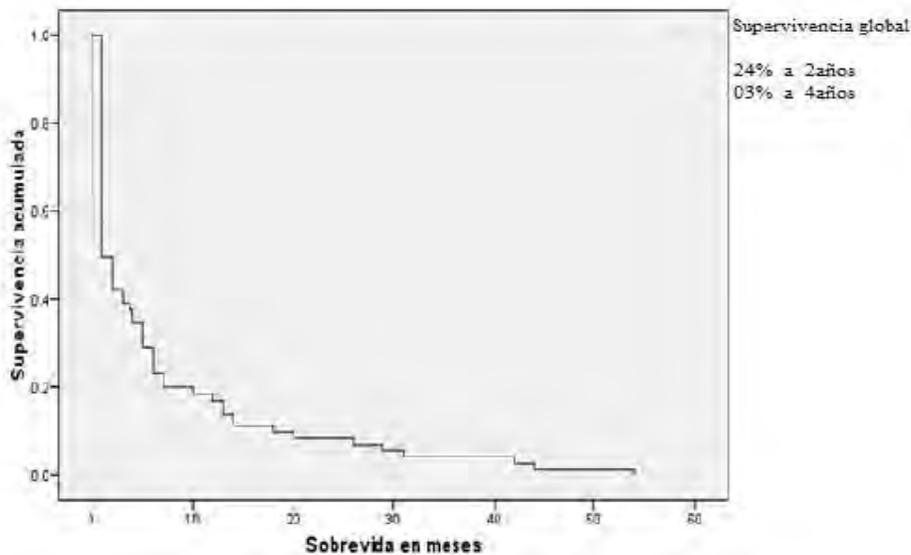
La etapa donde se registró mayor mortalidad fue en inducción. Las principales causas de muerte fueron infecciones (63%) y hemorragias (10.5%).

### Impacto de los pronósticos en la supervivencia global

La supervivencia global (SG) de los 304 pacientes fue de 24% a 2 años (95% CI) y de 3% a 4 años (Figura 2).

Figura 2. Supervivencia Global

Función de supervivencia en media de covariables



La supervivencia global fue influenciado significativamente por la edad ( $P < 0.000$ ) y por el riesgo ( $P < 0.000$ ) (figura 3 y figura 4).

Figura 3. Impacto de la edad sobre la supervivencia

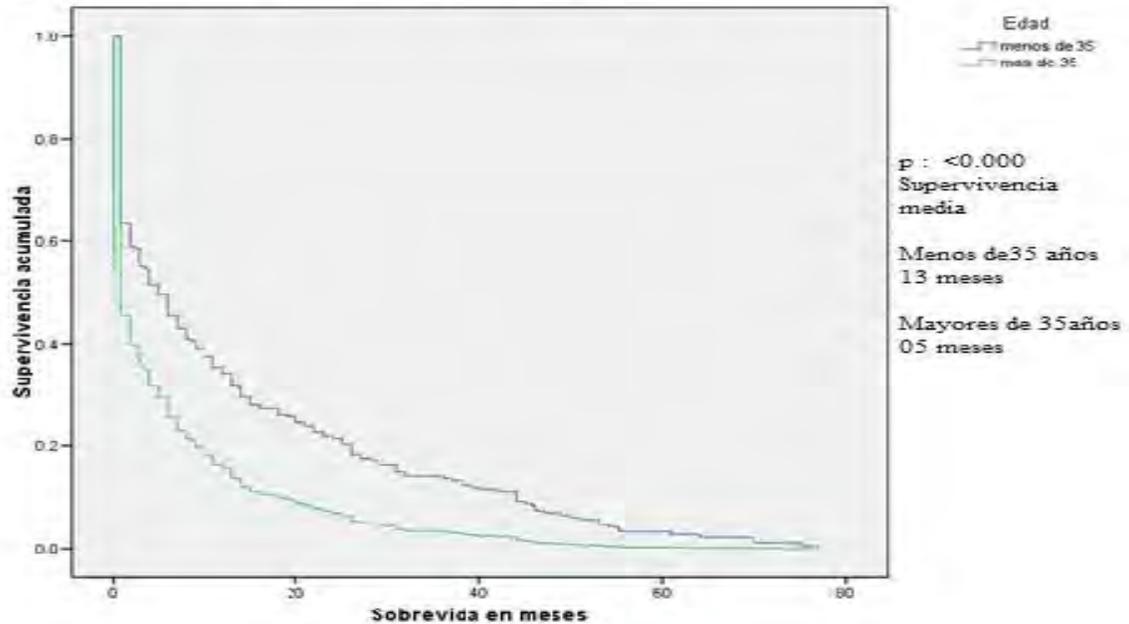
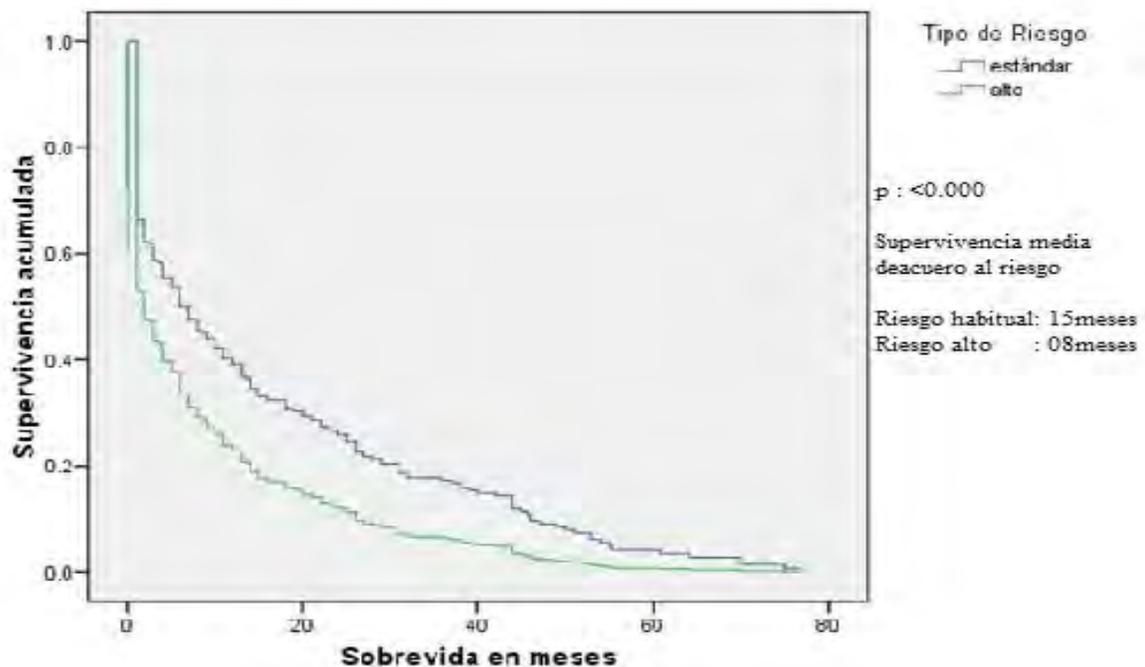


Figura 4. Impacto del tipo de riesgo sobre la supervivencia



El inmunofenotipo (lineaje B o T) no mostró un impacto sobre la supervivencia global ( $P < 0.213$ ); 8 meses para LAL- B y 4 meses para LAL- T al igual que la

cuenta inicial de leucocitos ( $P < 0.093$ ); 12 meses para  $< 30,000 \times 10^9/L$  versus 8 meses para  $> 30,000 \times 10^9/L$  (figura 5).

La supervivencia de los pacientes con PCR para rearrreglo bcr/abl no mostró una diferencia estadísticamente significativa versus la población negativa (figura 6)

Figura 5. Impacto de la cuenta inicial de leucocitos sobre la supervivencia

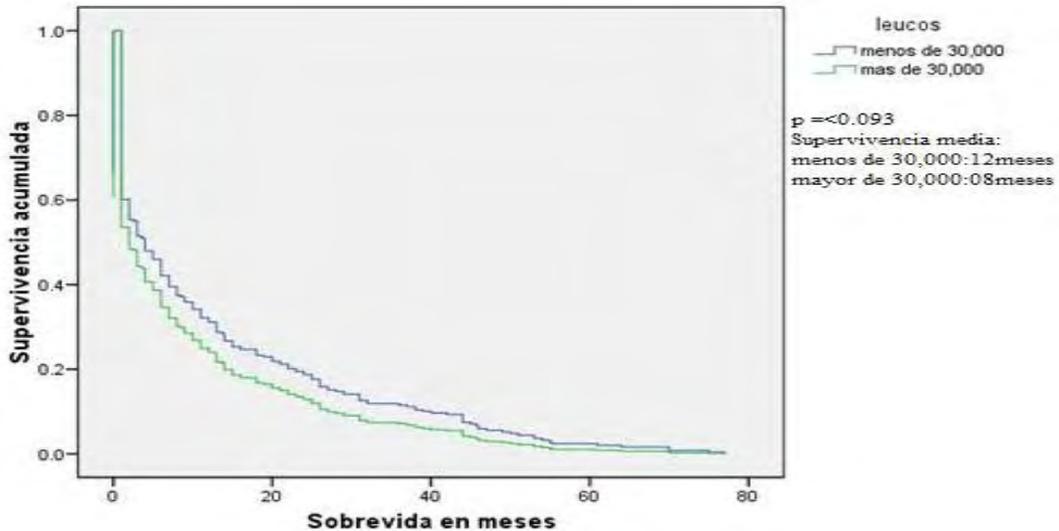
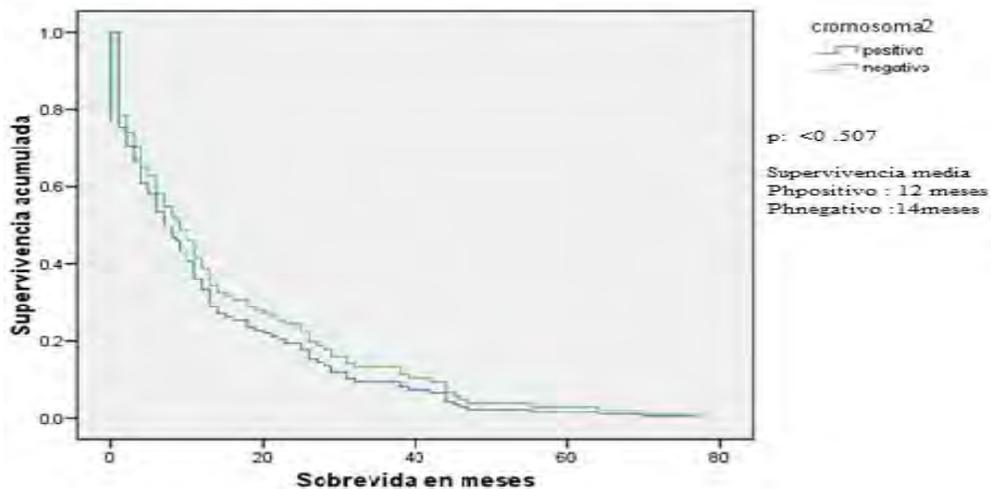


Figura 6. Impacto de la positividad del cromosoma philadelphia o de la positividad del PCR (bcr/abl) sobre la supervivencia



## Trasplante

Una paciente fue enviada a trasplante de progenitores hematopoyéticos (TCPH) falleciendo en el periodo pos- injerto.

## V. Discusión y Conclusiones

Este estudio representa la experiencia latinoamericana más extensa sobre la evaluación de la leucemia linfoblástica del adulto.

Contrario a lo reportado en la literatura <sup>1, 10, 31</sup>, la LAL es la leucemia aguda más frecuente <sup>14</sup>. La mayor parte de nuestra población era proveniente de un estrato socioeconómico bajo. La incidencia de diversas características como lo son el rearreglo bcr/abl (23%) <sup>10,32,33,34,35</sup> así como la infiltración a sistema nervioso central (2.5%) no mostraron diferencias en cuanto a otras series <sup>36,37,38</sup>.

Las fallas en inducción; leucemias refractarias y muerte en inducción fueron del .6% y de 42.8% respectivamente.

El porcentaje de fallas a tratamiento por muerte fue significativamente mayor en comparación a los estudios de Kantarjian <sup>6</sup> o de Annino <sup>23</sup>. La principal causa de muerte en inducción continua siendo los procesos infecciosos causados por gérmenes gram-negativos y micóticos, estos datos son semejantes a lo presentado en otras series. La toxicidad medular y el bajo apoyo en base de factor estimulante de colonias; G-CSF <sup>39</sup> (solo el 13% de los pacientes) influyeron con la elevada mortalidad en inducción.

Otros factores que incrementaron la morbilidad fueron la toxicidad hepática (110 eventos), de los cuales 45 (40%) fueron de grados III-IV. El esquema HGM-LAL-2000 en la etapa de inducción incluyó el uso de L-ASP (derivada de E.coli) esta se usa comúnmente en protocolos pediátricos y solo en algunos de adultos. SE asocia principalmente a eventos de hipersensibilidad pero también se ha reportado la falla hepática severa <sup>40,41</sup>. Kyonen y colaboradores en su diseño de eventos adversos relacionados (RAM) a L-ASP encontraron una incidencia de 40%, las RAM hepáticas se reportaron en alrededor de 38.9% (7/18) <sup>42</sup>. Solo se registraron 11 eventos adversos cutáneos asociados a L-ASP. Se registraron 3 eventos de trombosis (1%) datos que concuerdan con la incidencia en otras series (1-37%). Al igual que lo reportado por Caruso y colaboradores en nuestra serie se registró la asociación de accesos venosos y trombosis venosa.

Se reportaron alrededor de 105 recaídas la principal a nivel de médula ósea, con un tiempo en promedio de 325 días posterior a la RC. Las principales etapas

de recaída fueron profilaxis a sistema nervioso central y consolidación I. La recaída a SNC se registró en nuestra serie en un 11% en comparación con otras series 4 - 8% <sup>7,23</sup>. En un 34% de los pacientes se logró integrar una segunda remisión hematológica, pero alrededor del 85% de los pacientes presentaron una segunda recaída siendo el principal sitio la médula ósea.

El principal sitio de recaída (médula ósea) concuerda con lo registrado por el estudio UKLAL 12/ECOG 2993 <sup>7</sup> (90%), en dicha serie los pacientes en recaída registraron una supervivencia solo de 24 semanas <sup>43</sup>.

El mantenimiento convencional fue en base de 6 –mercaptopurina y metrotexate vía oral <sup>45,75</sup>, se registró un porcentaje de recaídas en esta etapa de 26%. El tiempo de mantenimiento fue semejante a los diversos esquemas de tratamiento (24 meses) <sup>23</sup>. Las intensificaciones en mantenimiento no fueron exploradas en este estudio.

Los factores como la cuenta de leucocitos, la edad o el tipo de riesgo muestran un impacto directo en la supervivencia de los pacientes <sup>1, 7,10, 46</sup>. En nuestra serie las variables individuales como cuenta inicial de leucocitos, inmunofenotipo, y la presencia de PCR positivo para bcr/abl no lograron demostrar un impacto significativo sobre la supervivencia a diferencia de la edad y el tipo de riesgo. Estos hallazgos se justifican por la elevada mortalidad en inducción.

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos continua siendo la elección en aquellos pacientes con un donador HLA-compatibile <sup>9, 26, 27, 28</sup>, este solo se consiguió en una paciente, esto es debido a que en nuestro centro no se cuentan con las instalaciones para trasplante.

En este estudio se registran las características de los pacientes del Hospital General de México con leucemia linfoblástica aguda. En esta serie y a diferencia de lo informado, el porcentaje de fallas al tratamiento fue muy elevado lo que probablemente está relacionado con la falta de un área física adecuada para la atención de este tipo de pacientes, así como de terapia de soporte (factores estimulantes de colonias de granulocitos, apoyo transfusional, disponibilidad de antibióticos). La ausencia de una estrategia para el tratamiento de las recaídas (ej.SNC), bloques de tratamiento sin una intensidad adecuada (ej. profilaxis a

sistema nervioso central) en el régimen terapéutico evaluado seguramente se relaciona con el alto porcentaje de las recaídas.

En conclusión esta es la serie más grande de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de Latinoamérica, esta nos muestra las características de la población mexicana que acude al HGM, las limitaciones para su atención y las complicaciones presentes durante el tratamiento. Se requiere la adaptación del esquema de tratamiento para las Leucemias Linfoblásticas del Adulto.

## Bibliografía

1. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. NEJM 1998;339:605.
2. Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002.  
<http://www.epi.org.mx>
3. Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2003; 98: 1337.
4. Sandler DP. Epidemiology and etiology of leukemia. Curr Opin Oncol 1990;2: 3.
5. Tirado y Mohar. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. Cancerología 2(2007):109-120
6. Berrios Rueda. Frecuencia de enfermedades onco-hematológicas en el servicio de hematología del Hospital General de México. 2007. Tesis de posgrado
7. Rego, Pinheiro. Acute leukemias in Piauí :comparision with features observed in other regions in Brazil.Braz J Med Biol Res.2003;36(3):331-7
8. Puga B, Cabrera ME.Results of the National Protocol for Antineoplastic Drugs in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. Experience at the Hospital del Salvador ,1990-1997.Rev Med Chil 1998;126(9):1093-9
9. Mejia, Falardo.Incidence of acute leukemia in children in Mexico City from 1982 to 1991. Salud Publica Mex, 2000;42(5):431-7
- 10.Greaves MF, Alexander FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? Leukemia 1993;7:349.
- 11.Diller L and Li FP. Epidemiology of cancer in childhood. In: Nathan DG. Orkin SH, editors. Hematology of infancy and childhood, 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:1071.
- 12.Chessells JM, Harrison G, Richards SM, et al. Down's syndrome and acute lymphoblastic leukemia: clinical features and response to treatment. Arch Dis Child 2001;85:321.
- 13.Mertens AC, Wen W, Davies SM, et al. Congenital abnormalities in children with acute leukemia : a report from the Children's Cancer Group. J Pediatr 1998;133:617

14. Ichimura M, Ishimura T, Belsky JL. Incidence of leukemia in atomic bomb survivors belonging to a fixed cohort in Hiroshima and Nagasaki, 1950-1971 : radiation dose, years after exposure, age at exposure and type of leukemia. *J Radiat Res*, 1978;19:262.
15. Brown WM, Dol R. Mortality form cancer and other causes alter radiotherapy for ankylosing spondylitis. *Br Med J* 1965;5474:1327.
16. Shore DI, Sandler DP, Davey FR, et al. Acute leukemia and residencial proximity to potencial sources of environmental pollutants. *Arch Environ Health* 1993;48:414.
17. Lindquist R, Nilsson B, Eklund G, Gahrton. Acute leukemia in professional drivers exponed to gasolina and diesel. *Eur J Haematol* 1991;47:98.
18. Sandler DP. Recent studies in leukemia epidemiology. *Curr Opin Oncol* 1995;7:12.
19. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell* 2002;1:417.
20. Ferrando AA, Look AT. Gene expressiom profiling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:274.
21. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57.
22. Buske C, Humphries RK. Homeobox genes in leukemogenesis. *Int J Hematol* 2000;71:301.
23. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoyesis and leucemia. *Curr Opin Hematol* 2002;9:282.
24. Stock W, TsaiT, Golden C, et a. Cell cycle regulatory gene abnormalities are important determinants of leukemogenesis and disease biology in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95:2364
25. Raynaud S, Mauvieux L, Cayuela JM, et al. TEL/AML1 fusion gene is a rare event in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;10:1529.
26. Stams WAG, den Boer ML, Beberloo HB, et al. Sensitivity to L-asparaginasa is not associated with expression levels of asparagines synthetase in t(12;21)+ pediatric ALL. *Blood* 2003;101:2743.

27. 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;93:3983
28. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. *Leukemia* 1995;9:1783
29. Matrangola R, Poplack D, Bleyer A, et al. Report and recommendation from the Rome workshop concerning poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia in children: biologic bases for staging, stratification and treatment, *Med Pediatr Oncol* 1986;14:191
30. Cortes J, O'Brien S. 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):2091-2097.
31. Lazarus H, Richards S. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC.UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108:465-472
32. Jabbour E, Faderl S. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clinic Proceedings* 2005;80(11):1517
33. Pui C-H, Evans. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM* 2006;354:166-78
34. Pui C-H, Sallan S. International Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Workshop: Sausalito, CA. *Leukemia* 2001;15:707-15
35. Jabbour E, Faderl S. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(11):1517-1527
36. Lin TI, Vala MS. Induction of acute lymphocytic leukemia differentiation by maintenance therapy. *Leukemia* 2007;21(9):1915-20.
37. Toyoda Y, Manabe A. Six months of maintenance chemotherapy after intensified treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol* 2000;18:1508-1516
38. Hussein KK, Dahlberg S. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989;73:57-63

39. Salvatore P, Dibinedetto. Detectable molecular residual at the beginning of maintenance therapy indicates poor outcome in children with T cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1997;90:1226-1232.
40. Matloub Y, Lindermulder S. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared with intrathecal methotrexate: results of the Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia, reported by the Children's Oncology group. *Blood* 2006;108:1165-1173
41. Lohing L, Zimmermann M. Secondary neoplasm subsequent to Berlin-Frankfurt – Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significant lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000;95:2770-2775
42. Radich JP. Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001;15:21.
43. Gleibner B, Gökbuget N, Bartram CR, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood* 2002;99:1536.
44. Thomas X, Thiebault A. Philadelphia chromosome positive adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, prognostic factors and treatment outcome. *Hematol Cell Ther* 1998;40:119-128
45. Barret AJ, Horowitz MM. Bone marrow transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1992;79:3067-3070
46. Chao NJ, Blume KG. Long term follow-up of allogenic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995 ;85:3353-3354
47. Thomas DA, Faderi S. Treatment of Philadelphia chromosome –positive acute lymphocytic leukemia with hyper CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407
48. Kantarjian H, Giles F. Nilotinib in imatinib resistant CML and Philadelphia positive ALL. *NEJM* 2006 ;354:2542-2551

49. Sancho JM, Ribera JM. Results of the PETHEMA ALL96 trial in elderly patients with Philadelphia negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2007;78(2):102-10.
50. Offidani M, Corvatta L. High dose daunorubicin as liposomal compound (Daunoxome) in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Haematol J* 2003;41(1):47-53
51. Houot R, Tavemier E. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the elderly: prognostic factors and treatment outcome. *Hematology* 2004;9:369-976
52. Delanov A, Delabesse E. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve outcome for elderly patients with Philadelphia positive-acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006;20:1526-1532
53. Dick JE. Modeling human leukemia in vivo. In: Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE, editors. *Acute Myeloid Leukaemia*. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)*. 2001:62
54. Fielding A, Richards SM. Outcome of 609 patients after relapse of acute lymphoblastic leukemia ;an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood*. 2007 ;109:944-950