



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS  
SUBDIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD  
GERENCIA DE SERVICIOS MÉDICOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

**“EVALUACIÓN DE RIESGO CITOGENÉTICO EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA  
DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE LA  
SWOG Y MRC EN PACIENTES ADULTOS DE LOS  
SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS  
MEXICANOS DEL 2004 AL 2008”**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

**M E D I C I N A I N T E R N A**

**P R E S E N T A:**

**DR. ABDEL KARIM DIP BORUNDA**

**TUTOR Y ASESOR DE TESIS:  
DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**



MEXICO, D. F.

2009



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. CARLOS FERNANDO DIAZ ARANDA**

**DIRECTOR**

**DRA. JUDITH LOPEZ ZEPEDA**

**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**DR. CÉSAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

**PROFESOR. TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS**

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres María Elena y Salvador, por su apoyo incondicional en todo momento de esta residencia.



A mi Maestro César Alejandro Arce Salinas por su dedicación, tiempo y paciencia para desarrollar mis habilidades.



A mis compañeros y amigos, por su ayuda para superar los retos diarios del desarrollo y formación como Internista.

## INDICE

TITULO	1
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	1
MARCO TEÓRICO	3
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS	10
DISEÑO	11
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	20
BIBLIOGRAFÍA	20

I. **Título:**

**EVALUACIÓN DE RIESGO CITOGÉNÉTICO EN PACIENTES CON  
LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE ACUERDO A LA  
CLASIFICACIÓN DE LA SWOG Y MRC EN PACIENTES ADULTOS  
DE LOS SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS MEXICANOS  
DEL 2004 AL 2008**

Abdel Karim Dip Borunda, Alejandro Arce-Salinas, Norma Salgado. Servicio de Medicina Interna del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos.

II. **Definición del problema:**

La importancia en la clasificación de riesgo citogenético radica no sólo en la forma de agrupar, sino que aporta al médico la posibilidad de establecer la mejor opción de manejo en este grupo de pacientes. Los consensos internacionales han dado papel básico a la clasificación de riesgo citogenético en el establecimiento de la terapia de LMA, esto es; pacientes con riesgo favorable; iniciar quimioterapia a dosis altas, riesgo intermedio iniciar con trasplante autólogo y aquellos con riesgo desfavorable con trasplante de médula ósea alogénico.

Existen 2 formas para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo citogenético, por un lado los adoptados por el grupo MRC (*MEDICAL RESEARCH COUNCIL*, del Reino Unido), que establece 3 categorías de riesgo citogenético (favorable, intermedio y desfavorable) y, en segundo lugar, los adoptados por el grupo SWOG (*SOUTHWEST ONCOLOGY GROUP*, de E.U.A.), el cual define 4 categorías de riesgo (favorable, intermedio, desfavorable y desconocido)

El método de estudio citogenético con el que cuenta el Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos, nos permite realizar un análisis que facilita la detección en paralelo de 8 reacciones en cadena de polimerasa con transcripción reversa de 29 traslocaciones/aberraciones cromosómicas.

Es por ello, que al tener el recurso de la realización de estudios de Reacción en Cadena de la Polimerasa mediante Transcripción Reversa (RT-PCR) en Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos, la clasificación de riesgos citogenéticos en este grupo de pacientes es imperativo, con la consecuente adecuación en la terapia a los pacientes con LMA dependiendo de su riesgo, asimismo, como establecer un pronóstico desde el momento del diagnóstico.

### **III Marco Teórico:**

*Palabras clave:*

- **Traslocación:** es el proceso de ruptura en al menos 2 cromosomas, con un intercambio del material genéticos entre ambos. La traslocación recíproca se refiere al intercambio en el cual no hay una pérdida obvia del material genético entre ambos cromosomas.
- **Delección;** se trata de pérdida de material cromosómico. Una delección intersticial resulta de 2 rupturas en un cromosoma con la pérdida del material en cuestión.
- **Monosomía;** es la forma de pérdida genética en la cual un cromosoma se pierde.
- **Inversión:** Requiere de 2 rupturas en el mismo cromosoma con rotación del material intervenido.

El diagnóstico de la Leucemia Aguda es multidisciplinario requiriendo una interacción entre histología, inmunología y citogenética. Debido a que ni el inmunofenotipo ni la histología proveen de herramientas pronósticas al médico, la citogenética ha demostrado que existe la posibilidad de agrupar pacientes en base a un pronóstico definido.

Las células malignas en la mayoría de los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LAM) tienen alteraciones cromosómicas que se adquieren y no se presentan de forma constante. En algunos casos, las anormalidades citogenéticas se encuentran asociadas de forma cercana y algunas veces única, con distintos subtipos clínicos y morfológicos de la enfermedad. Adicional al establecimiento de el tipo de LAM, las anormalidades citogenéticas específicas tienen valor diagnóstico, pronóstico y terapéutico.

Específicamente en la cuestión de las leucemias mieloides agudas, tradicionalmente su diagnóstico se ha basado en la cuestión morfológica, reflejando el tipo celular predominante y relacionado con la célula que tradicionalmente se presume como su contraparte. La correlación de las anormalidades citogenéticas con las características morfológicas de la leucemia aguda fue en gran medida posible mediante la clasificación de Franco-Americana-Británica (FAB)[1,2].

En serie basadas en cariotipos anormales de leucemias mieloides de novo, estas se encontraron en aproximadamente el 50% de los pacientes, esto visto mediante técnicas de bandeo. Evidentemente, la frecuencia de anormalidades citogenéticas aumentó de forma significativa cuando se utilizaron las técnicas de cultivo de

células leucémicas o la obtención de las mismas en profase y metafase, encontrado hasta en un 85% anormalidades citogenéticas en este grupo de pacientes.

Adicional a la clasificación, la citogenética correlaciona con el pronóstico. La historia natural de las diferentes formas de LAM caría con los arreglos cromosómicos específicos.

440 pacientes con t(8;21), inv(16) y t(15;17), presentaron una respuesta favorable a la terapia y/o duración de la remisión. Aquellos con un cariotipo diploide (normal) presentaron un pronóstico intermedio, mientras que aquellos con otras anormalidades cariotípicas presentaron una respuesta menor y duración de la remisión menor. [3]

Hallazgos semejantes e encontraron en un estudio reciente del grupo B de cáncer y Leucemia, donde se incluyeron 285 pacientes con LAM de reciente diagnóstico, estos pacientes se aleatorizaron en un tratamiento postremisión con citarabina a dosis estándar, intermedia o alta [13]. Los pacientes se categorizaron en uno de los 3 grupos citogenéticos: in cariotipo anormal t(8;21), inv(16), t(16,16) y del(16) involucrando los genes fijadores del núcleo, cariotipo normal y otros cariotipos anormales [4]. El rango del periodo libre de enfermedad a los 5 años fue de 50, 32 y 15% respectivamente.

Las anormalidades cariotípicas con pobre valor pronóstico fueron aquellas que involucraron pérdida (monosomía) o deleción del cromosoma 5 o 7 y la trisomía 8[5-8]

Adicional a las traslocaciones cromosómicas, existe un patrón recurrente de ganancia o pérdida de cromosomas específicos en pacientes con LAM, el número de cromosomas ganados o perdidos en 354 pacientes con LAM y su anormalidad clonal fue examinada en el Cuarto Trabajo Internacional Sobre Cromosomas en Leucemia. Cada cromosoma podía verse afectado, pero hubo una frecuencia variable. Algunos cromosomas fueron más afines a ganar que a perder. Las anormalidades más comunes fueron la ganancia cromosómica (trisomía 8, 13%), pérdida del cromosoma 7(9%) y pérdida del cromosoma 5 (6%). Una ganancia en cromosomas 7 o 5 fue rara. Las pérdidas o deleciones de los cromosomas 5 y 7 son particularmente características de la terapia relacionada a LAM inducida por agentes alquilantes o radioterapia.

Las deleciones del cromosoma 17p han sido descritas en LAM o síndrome mielodisplásico, usualmente como parte de una traslocación cromosómica desbalanceada, el cromosoma que con mayor frecuencia se vio envuelto fue el 5:t(5;17) [9,10]. La deleción 17p usualmente incluye la pérdida del gen supresor p53.

Las ganancias y pérdidas cromosómicas se observan en la mayoría de los subtipos de LAM, pese a que existen algunas diferencias en frecuencia y algunas anormalidades son observadas en trastornos específicos. [11,12].

Un número específico de reordenamientos estructurales es observado en LAM generalmente con una asociación particular con uno de los subtipos de la FAB con morfología y respuesta al tratamiento distintiva.

La traslocación balanceada, t(8;21) es un hallazgo común en pacientes con LAM, siendo observado en 18% de paciente con cariotipo anormal y 40% de paciente con LAM M2 y cariotipo anormal [12,14]; Esta traslocación fue inicialmente considerada como exclusiva de los pacientes con LAM M2[4]. Sin embargo, 7% de los 44% paciente examinados en el 4° Taller Internacional con t(8;21) y adecuado material en médula ósea tenían diagnóstico de LAM M4. Igualmente la t(8;21) ha sido observada en pacientes con menos del 20% de blastos en médula ósea.

En la t(8;21), el gen AML1 del cromosoma 21 se fusiona al gen ETO (MTG8) del cromosoma 8 para formar un producto quimérico AML1/ETO[12-14]. La proteína AML1 (conocida como factor de unión al core alfa- 2, CBFA2) es un miembro de la familia de los factores de transcripción con homología al gen de regla pareada Drosophila, Runt. AML1 heterodimeriza con otra proteína, el factor de unión beta (conocido como PEBP2 beta), para formar un factor de transcripción. El gen CBFβ se localiza en 16q22, el cual es el punto de ruptura en la inv(16) y t(16;16) arreglos asociados con LAM M4 con eosinófilos anormales.

EL factor de transcripción AML1/CBFβ une directamente como un amplificador del core que se encuentra presente en las regiones reguladoras de un número de genes que son críticas en el crecimiento de células mieloides, la diferenciación y la función [15].

En el caso de la LAM – M2 como un trastorno heterogéneo, la presencia de t(8;21) forma distintas alteraciones con las siguientes características:

- Los mieloblastos tienden a formar un núcleo

- El citoplasma es generalmente basofílico con nucléolo que contiene gránulos azurófilos
- Promielocitos, mielocitos y metamielocitos y generalmente
- Los cuerpos de Auer son claramente identificados
- La eosinofilia en la médula ósea es común

Dentro de la cuestión morfológica, este grupo de pacientes mostrará una celularidad normal, sin embargo, mediante el estudio de transcriptasa inversa, es posible identificar el punto alterado de unión AML1/ETO.

La LMA M2 con la t(8;21) tiene un pronóstico favorable en adultos, con una edad mediana de 25 a 30 años, significativamente más jóvenes que en el grupo total de adultos con LMA [6,7,10].

El rango de remisión completa es uniformemente mayor, con una quimioterapia de consolidación intensa postremisión, con un período esperado libre de enfermedad superior a los 2 años, posterior al cual la recaída es rara [10,13]. Los pacientes con un cariotipo anormal t(8;21), inv(16) y t(16;16) presentaban una periodo de 5 años libre de enfermedad en un 50%. Es de llamar la atención que este grupo de pacientes, que permaneció en remisión durante 8 años, presentaban ARNm detectable por PCR en leucocitos circulantes. [16,17]

***Inv(16) y t(16;16);*** La asociación entre LMA M4, exceso de eosinófilos y alteraciones en el cromosoma 16 fue identificada a principios de los años 80 [25-27]. Diversas alteraciones en el cromosoma 16 fueron identificadas a partir de este reporte. [del(16q)] con exceso de eosinófilos en médula ósea; una inversión

pericéntrica del cromosoma 16 *inv(16)(p13q22)* o la traslocación recíproca que involucra ambos cromosomas 16 homólogos [*t(16;16)(p13;q22)*]. Este grupo de pacientes muestra una buena respuesta al tratamiento intensivo con quimioterapia. La mediana de supervivencia es estos pacientes que presentaron remisión completa fue superior a las 104 semanas, mucho mayor que la mediana de 29 semanas en los pacientes tratados sin alteraciones cromosómicas.

***Reordenamiento del 11q en LMA M5;*** Según reportes recientes, se ha observado un las modificaciones en el 11q son comunes en pacientes con LMA M5 (35%) y se asocian con monoblastos pobremente diferenciados [18]. Posteriormente se encontró que las modificaciones cromosómicas 11q pero con afección en la banda q23 se presentaron en un 35% de los pacientes con LMA M5 y caso 50% de los pacientes con LMA M5a [18-20]

De esta alteración genética se han obtenido 3 consideraciones generales:

- Existen más de 30 arreglos recurrentes que involucran el 11q23, con múltiples patrones de traslocación en LMA, especialmente en los tipos monoblástico y mielomonocítico. [2,13,18,19]
- Estas traslocaciones ocurren en ambas leucemias mieloides y linfoides, sugiriendo que el gen expresado en 11q23 puede verse involucrado en la determinación de diversas células madre en linfoblastos o monoblastos. [21,22]
- Las traslocaciones que involucran 11q23 presentan una distribución etaria inusual.[22-24]

***T(3;3) e inv(3):*** Esta asociación se ha identificado entre anomalías citogenéticas de 3q y trombocitosis en pacientes con LMA. Estas alteraciones

incluyen las bandas 3q21 y 3q26 simultáneamente. Característicamente se presenta con aumento del número de megacariocitos en médula ósea.

***Cariotipo Normal:*** El cariotipo normal en pacientes con LMA tiene una prevalencia entre un 35 y 40% y característicamente tienen una mayor variabilidad en la evolución que aquellos con una mutación. Pese a que no determina ninguna alteración citogenética, se ha encontrado una duplicación interna del gen FLT3, lo que condiciona que los pacientes que lo presentan tengan cuentas celulares superiores, especialmente en blastos.

Cuando analizamos las clasificaciones de riesgo, en Barcelona en el 2003 se hace una comparación entre ambas mediante un seguimiento de 7 años a 142 pacientes, en este estudio se encuentran cifras en general similares a las descritas en las series internacionales previas con una cantidad de muestras con mala morfología cromosómica en únicamente 4 muestras durante este período.

El número de pacientes encontrados con alteraciones citogenéticas equivalió al 72%, los pacientes tuvieron una mediana de seguimiento de 19 meses, los cuales fueron tratados con una quimioterapia intensiva. Las principales alteraciones citogenéticas fueron 11q23, t(15;17), del(5q) en inv(16). La diferencia entre clasificaciones de riesgo, se observó en el porcentaje de pacientes con riesgo desfavorable, 19 vs 30% SWOG vs MRC respectivamente [28, 29].

#### **IV Justificación:**

Las herramientas actuales para el diagnóstico de alteraciones citogenéticas asociadas a trastornos mieloproliferativos permiten establecer un pronóstico de la enfermedad de una forma independiente con el fin de ofrecer un tratamiento personalizado de acuerdo a las características de cada paciente.

Las posibilidades de clasificar los pacientes, de acuerdo al riesgo citogenético, en nuestro medio, es muy difícil, debido a que el diagnóstico es poco accesible para la población general.

La clasificación de acuerdo a alteraciones citogenéticas permite la optimización de recursos dentro de la Institución, mediante el establecimiento de planes de manejo ajustados al riesgo, previendo desde un principio las posibilidades de respuesta al tratamiento, esto medido de acuerdo a los principales parámetros para este grupo de enfermedades (tiempo libre de enfermedad y sobrevida total)

El conocer la frecuencia de las diferentes alteraciones genéticas en nuestra población para posteriormente compararlas con las series internacionales nos orientará y mostrará las características de riesgo en relación al resto de estudios.

#### **V Objetivo primario:**

Agrupar los pacientes de acuerdo al riesgo citogenético en función de los criterios adoptados por los grupos SWOG y MRC a través del análisis realizado en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

## **VI Objetivos secundarios:**

- Conocer la frecuencia de las alteraciones citogenéticas en los pacientes con LMA de los Servicios Médicos de Petróleos Mexicanos.
- Compararla con la reportada en series internacionales.
- Establecer la prevalencia de dichas alteraciones de acuerdo a la edad y género.
- Determinar asociación entre alteraciones citogenética y cuentas celulares.
- Establecer el porcentaje de estudios incompletos por bajo índice mitótico y/o degeneración del DNA.

## **VII Tipo de estudio:**

Observacional.

## **VII Diseño:**

Se realizó un estudio observacional del período comprendido entre el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2008

**a) Definición del universo:** Pacientes derechohabientes de los Servicio de Salud de Petróleos Mexicanos que cumplan con los criterios de inclusión.

### **b) Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.
- Mayores de 18 años.
- Pertenecientes al Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos a nivel nacional.
- Con cariotipo con búsqueda de alteraciones citogenéticas en el Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

**c) Criterios de exclusión:**

- Pacientes con Leucemia Mieloide Aguda subtipo M3 (promielocítica)

**d) Criterios de eliminación**

- Pacientes con datos incompletos en relación con la enfermedad en estudio

**e) Método de selección de la muestra:**

Dentro del registro de alteraciones citogenéticas del Laboratorio de Biología Molecular se obtendrán los pacientes con diagnóstico histológico y citogenético de Leucemia Mieloide Aguda de cualquier subtipo, posteriormente se recabará la fecha de diagnóstico, así como los paraclínicos básicos en el momento del mismo (leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, plaquetas, deshidrogenasa láctica).

**f) Definición de variables:**

1) Predicción:

- Edad al momento del diagnóstico.
- Diagnóstico por inmunohistoquímica.
- Lugar de residencia.

2) Confusión:

- Diagnóstico histológico
- Leucocitos al momento de diagnóstico
- Hemoglobina al momento del diagnóstico
- Plaquetas al momento del diagnóstico
- Deshidrogenasa láctica al momento del diagnóstico

3) Evolución:

- Cariotipo sin alteraciones citogenéticas

- t(9;22)
- t(9;9)
- t(15;17)
- t(8;21)
- t(3;21)
- t(17;19)
- (q22;q22)
- (p13;q22)
- (q34;q11)
- (q26;q22)
- (q21;q22)
- (q34;q31)
- Inv(16)

Estas variables clasificadas de acuerdo con los criterios estratificación de riesgo de la SWOG y MRC:

Grupo de riesgo	MRC	SWOG
<b>FAVORABLE</b>	-INV 16 -T(16;16) -Del(16Q) -T(15;17) -T(8;21) CON O SIN ALT. SECUNDARIAS	-INV 16 -T(16;16) -Del(16Q) -T(15;17) CON O SIN ALT. SECUNDARIAS -T(8;21) NO ASOCIADO A CARIOTIPO COMPLEJO NI del(9q)
<b>INTERMEDIO</b>	-NORMAL -ALTERACIONES DEL 11q23 -8 -del(9q) -del(7q) -21 -22	-NORMAL -8 -6 -Y -del(12q)
<b>DESFAVORABLE</b>	-del(5q) -5 -7 -Alteraciones 3q -t(9;22) -t(6;9) -Cariotipos complejos (5 o más alteraciones)	-Del(5q)-5 -7 -Del(7q) -Alteraciones 3q, 9, q, 11q, 20q, 17p -T(9;22) -Cariotipos complejos (3 alteraciones)
<b>Desconocido</b>	-Categoría no reconocida	-Todas las demás

**g) Pacientes y métodos:**

El estudio se basó en la recopilación de los datos de pacientes con diagnóstico de LMA mediante inmunofenotipo y cariotipo en el período de enero del 2004 al 31 de diciembre del 2008, incluyó a 43 pacientes adultos mayores de 15 años derechohabientes del Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos. Todos los pacientes fueron diagnosticados con LMA de novo. De los 42 pacientes incluidos 5 no recibieron tratamiento de inducción a la remisión en 80% (n=4) por alto riesgo en relación con la edad y 20% (n=1) no aceptó el tratamiento, de los 4 pacientes con riesgo etario el 50% (n=2) recibió tratamiento paliativo no estandarizado y el 50% (n=2) no aceptó. Los 37 restantes recibieron un curso de inducción a la remisión que consistió en la combinación de citarabina durante 7 días e idarrubicina durante 3 días. A los 37 pacientes se les manejó con esquema de intensificación y 2.7% (N=1) recibió trasplante alogénico, de un familiar con HLA compatible.

Métodos: El análisis cromosómico se realizó en células de médula ósea antes del tratamiento de inducción y después de dos días de cultivo sin estimulación. Las aberraciones se evaluaron mediante estudios moleculares a través de una reacción de transcriptasa reversa que nos permitió detectar 29 traslocaciones /aberraciones cromosómicas. Realizamos 8 reacciones de transcripción reversa en paralelo que nos permiten cubrir el mayor número de alteraciones citogenéticas. Los estudios de citometría de flujo para inmunofenotipo se realizaron en el equipo Cytomics FC 500 *Beckman Coulter*. Los resultados citogenéticos se clasificaron en grupos de riesgo de acuerdo a los criterios adoptados por los grupos MRC y SWOG(3 – 4) (tabla 1)

**Recursos:**

*Materiales:* La investigación de expedientes no requieren de material extra, la información necesaria se encuentra dentro de estos, al igual que en los archivos del Laboratorio de Biología Molecular. No se requieren búsquedas fuera de la unidad.

*Económicos:* No se requiere financiamiento adicional.

*Implicaciones Éticas:* Nos adecuaremos a la normatividad de la legislación mexicana vigente con respecto al desarrollo de estudios clínicos, teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki y demás códigos de Investigación vigentes. Se solicitará el aval del Comité de Bioética del Hospital.

## **Resultados:**

Durante un periodo de 5 años, se concentraron las muestras de médula ósea de 43 pacientes con sospecha de LMA del sistema de salud de Petróleos Mexicanos, de ellos encontramos resultados citogenéticos satisfactorios y sólo 1 no pudo completarse por pobre amplificación. De los 42 restantes, el 48% presentó alteraciones cromosómicas. El 33% (n=14) fueron mujeres y el restante 66% (n=28) fueron varones, con una mediana de edad de 55.7 años con extremos de 19 y 96 años. Las alteraciones citogenéticas recurrentes más comunes fueron; t(9;22), inv16, q34;q11, no se encontraron cariotipos complejos (de acuerdo a los criterios de la SWOG y MRC). Cuando se ordenaron de acuerdo a los riesgos citogenéticos, se encontró que el 7% (n=3) contaron con un cariotipo favorable, el 62% (n=27)

presentaron un riesgo intermedio, 17% (n=7), cursaron con un riesgo alto y un 14% (n=6) con un riesgo desconocido. Cuando analizamos de acuerdo al riesgo, encontramos que el promedio de edad de los pacientes con un riesgo favorable fue de 32 años (22 – 55), el 66% (n=2) presentó LAM M4, mientras que el 33%(n=1) LAM M1; el promedio de leucocitos fue de 41.2 (12 – 65.5).

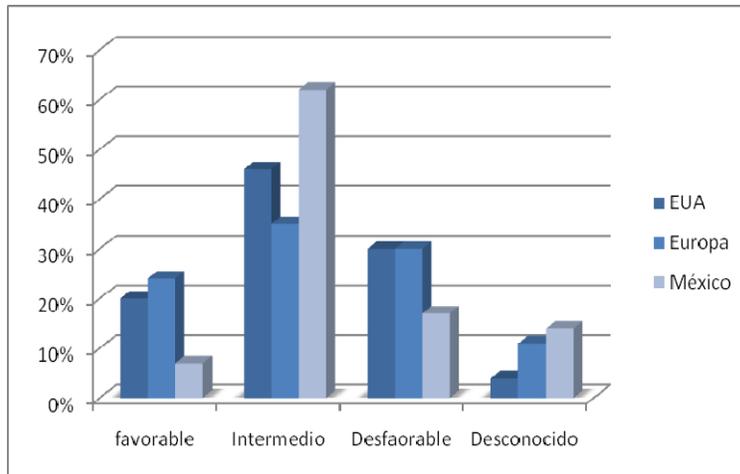
<b>Alteración</b>	<b><i>Slovak y cols</i></b>		<b><i>Ramos y cols</i></b>		<b><i>Dip y cols.</i></b>	
Total	609		142		43	
Sin alteraciones	243	40%	40	28%	22	52%
t(15;17)	27	4%	28	20%	2	5%
t(8;21)	50	8%	5	4%	2	5%
inv(16)	53	9%	8	6%	3	7%
t(9;22)	8	1%	2	2%	4	10%
Otras ganancias	52	10%	13	9%	0	0%
Otras	120	20%	50	35%	10	23%
Complejo	71	12%	28	20%	0	0%
Favorable	121	20%	25	24%	3	7%
Intermedio	278	46%	37	35%	27	62%
Desfavorable	184	30%	31	30%	7	17%
Desconocido*	26	4%	12	11%	6	14%

El grupo de riesgo intermedio presentó un promedio de edad de 60 años. La distribución de las leucemias fue de la siguiente foma; el 3.7% (n=1) LAM M0, el 7.4% (n=2) LAM M1, el 33% (n=9) cursó con LAM M2, 3.7%(n=1) con LAM M3,

37.7% (n=10) con LAM M4 y el 11% (n=3) con LAM M5. El promedio de leucocitos que presentó este grupo fue de 71.6 (1.1 – 338)

El riesgo alto lo presentaron pacientes con un promedio de edad de 47 años (20 – 68), la distribución de acuerdo a la FAB fue de la siguiente manera; LAMM1: 14.2% (n=1), LAM M2 71% (n=5) y LAMM4 en un 14.2% (n=1). El promedio de leucocitos que presentó este grupo fue de 46.9 (11.7 – 75.3).

Finalmente y de acuerdo a los criterios de la SWOG formamos el grupo desconocido, las características del mismo fueron; una edad promedio de 45.3 (37 – 54), la distribución de las leucemias de acuerdo a la FAB fue de la siguiente forma; el 17% (n=1) cursó con LAMM0, el 50% (n=3) con LAM M2 y el 33% (n=2) con LAM M4.



Resultados comparativos en la distribución de los casos de LMA en Servicio de Salud de PEMEX

## **Discusión:**

Este trabajo se planteó por una cuestión importante; conocer la distribución de los pacientes diagnosticados con LMA de acuerdo a las clasificaciones de grupos

internacionales (MRC y SWOG) y que los resultados obtenidos sean la guía de futuras investigaciones.

Nuestro estudio muestra una clara diferencia en la prevalencia de alteraciones citogenéticas en relación con los estudios que lo anteceden, como claramente lo demuestra el 10% de pacientes con t(9;22), siendo la alteración independiente más común en nuestro grupo, comparada con el 1% y 2% de las series en comparación. Las alteraciones citogenéticas que son consideradas como de buen pronóstico (inv 16, t(15;17) y t(8;21)) mostraron una distribución similar al resto de las series, excepto en la

t(15;17) presentada por Ramos, con una incidencia en su grupo del 20%. Cuando buscamos otras alteraciones estructurales encontramos resultados semejantes a los presentados por Slovak, difiriendo nuevamente los resultados del grupo de Ramos.

La distribución de acuerdo a riesgo citogenético basado en la clasificación de la SWOG muestra una diferencias claras frente a los estudios citados, donde los pacientes con un pronóstico favorable son la minoría con un 7%, sin embargo, nuestro grupo está conformado mayormente, en un 62% por pacientes con un pronóstico intermedio, datos que difieren claramente de los otros grupos, los cuales muestran un 46 y 35%, el subgrupo de pronóstico desfavorable mostró igualmente una disparidad entre los estudios analizados y nuestro trabajo con una incidencia del 30% para ambos estudios y el 17% en nuestro grupo. En lo que se refiere al grupo de pronóstico desconocido, observamos un comportamiento similar al presentado por Ramos, mientras que los datos ofrecidos por Slovak son inferiores a nuestros reportes. Por lo tanto y como hemos podido observar, la distribución de

los pacientes de acuerdo con lo mostrado en estudios previos difiere y por lo tanto queda claro que el riesgo citogenético es distinto en las tres regiones evaluadas.

En cuanto al riesgo y grupos de edad, observamos que la leucemia mieloide de pronóstico favorable se distribuyó en pacientes jóvenes con un promedio de edad de 32 años, comparado con el de 60 años mostrado por los pacientes de riesgo intermedio y la similitud etaria demostrada en los pacientes con riesgo desfavorable y desconocido de 47 y 45 años respectivamente.

El conteo leucocitario fue menor en el grupo de riesgo favorable comparado con el mostrado en el resto de los grupos, lo que sugiere una probable relación en la expresión citogenética y las manifestaciones clínicas con la consecuente disparidad en la historia de la enfermedad.

En el análisis sobre la eficiencia del laboratorio de biología molecular, es evidente su gran labor y profesionalismo, ya que de las muestras procesadas hubo únicamente una degradación del material genético.

Desafortunadamente el estudio presentó como principal debilidad un número bajo de pacientes, en relación con los estudios comparados, sin embargo, cabe señalar que nuestro trabajo se realizó en un solo centro, mientras que los demás son multicéntricos.

Nuestro estudio muestra datos importantes acerca de la distribución de riesgos citogenéticos en una población no estudiada previamente, por lo tanto, sin duda

sienta las bases en el terreno del diagnóstico y terapéutica de los pacientes con LMA.

**Conclusión:**

Con los resultados obtenidos, podemos establecer que la incidencia de leucemias con un riesgo intermedio son superiores a las mostradas por series internacionales, igualmente presentamos alteraciones citogenéticas clasificadas como desconocidas por los organismos internacionales, por tal motivo, será de gran utilidad determinar el comportamiento tanto en el cuadro como en el pronóstico de la patología estas alteraciones.

## **Bibliografía:**

- 1.- Mitelman, F, Mertens, F, Johansson, B. A breakpoint map of recurrent chromosomal rearrangements in human neoplasia. *Nat Genet* 1997; 15 Spec No:417.
- 2.- Bennett, JM, Catovsky, D, Daniel, MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620.
- 3.- Keating, MJ, Smith, TL, Kantarjian, H, et al. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: a major reproducible determinant of outcome. *Leukemia* 1988; 2:403.
- 4.- Bloomfield, CD, Lawrence, D, Byrd, JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58:4173.
- 5.- Schiffer, CA, Lee, EJ, Tomiyasu, T, et al. Prognostic impact of cytogenetic abnormalities in patients with de novo acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1989; 73:263.
- 6.- Samuels, BL, Larson, RA, Le Beau, MM, et al. Specific chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia correlate with drug susceptibility in vivo. *Leukemia* 1988; 2:79.

- 7.- Byrd, JC, Lawrence, D, Arthur, DC, et al. Patients with isolated trisomy 8 in acute myeloid leukemia are not cured with cytarabine-based chemotherapy. Results from Cancer and Leukemia Group B 8561. *Clin Cancer Res* 1998; 4:1235.
- 8.- Wolman, SR, Gundacker, H, Appelbaum, FR, Slovak, ML. Impact of trisomy 8 (+8) on clinical presentation, treatment response, and survival in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood* 2002; 100:29.
- 9.- Soenen, V, Preudhomme, C, Roumier, C, et al. 17p Deletion in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Analysis of breakpoints and deleted segments by fluorescence in situ. *Blood* 1998; 91:1008.
- 10.- Castro, PD, Liang, JC, Nagarajan, L. Deletions of chromosome 5q13.3 and 17p loci cooperate in myeloid neoplasms. *Blood* 2000; 95:2138.
- 11.- Rowley, JD, Alimena, G, Garson, OM, et al. A collaborative study of the relationship of the morphological type of acute nonlymphocytic leukemia with patient age and karyotype. *Blood* 1982; 59:1013.
- 12.- Arthur, DC, Berger, R, Golomb, HM, et al. The clinical significance of karyotype in acute myelogenous leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 40:203
- 13.- Nucifora, G, Rowley, JD. AML1 and the 8;21 and 3;21 translocations in acute and chronic myeloid leukemia. *Blood* 1995; 86:1. Nucifora, G, Birn, DJ, Erickson, P, et al. Detection of DNA rearrangements in the AML1 and ETO loci and of an AML1/ETO fusion mRNA in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Blood* 1993; 81:883.
- 14.- Kozu, T, Miyoshi, H, Shimizu, K, et al. Junctions of the AML1/MTG8(ETO) fusion are constant in t(8;21) acute myeloid leukemia detected by reverse transcription polymerase chain reaction. *Blood* 1993; 82:1270.
- 15.- Meyers, S, Lenny, N, Hiebert, SW. The t(8;21) fusion protein interferes with AML-1B-dependent transcriptional activation. *Mol Cell Biol* 1995; 15:1974.
- 16.- Nucifora, G, Larson, RA, Rowley, JD. Persistence of the 8;21 translocation in patients with AML-M2 in long-term remission. *Blood* 1993; 82:712.
- 17.- Jurlander, J, Caligiuri, MA, Ruutu, T, et al. Persistence of the AML1/ETO fusion transcript in patients treated with allogeneic bone marrow transplantation for t(8;21) leukemia [see comments]. *Blood* 1996; 88:2183.
- 18.- Berger, R, Bernheim, A, Sigaux, F, et al. Acute monocytic leukemia chromosome studies. *Leuk Res* 1982; 6:17.
- 19.- Rowley, JD. Consistent chromosome abnormalities in human leukemia and lymphoma. *Cancer Invest* 1983; 1:267.
- 20.- Kaneko, Y, Maseki, N, Takasaki, N, et al. Clinical and hematologic characteristics in acute leukemia with 11q23 translocations. *Blood* 1986; 67:484.

- 21.- Bitter, MA, Le Beau, MM, Rowley, JD, et al. Associations between morphology, karyotype, and clinical features in myeloid leukemias. *Hum Pathol* 1987; 18:211
- 22.- Parkin, JL, Arthur, DC, Abramson, CS, et al. Acute leukemia associated with the t(4;11) chromosome rearrangement: Ultrastructural and immunologic characteristics. *Blood* 1982; 60:1321.
- 23.- Sorensen, PH, Chen, CS, Smith, FO, et al. Molecular rearrangements of the MLL gene are present in most cases of infant acute myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic or myelomonocytic phenotypes. *J Clin Invest* 1994; 93:429.
- 24.- Cimino, G, Lo Coco, F, Biondi, A, et al. ALL-1 gene at chromosome 11q23 is consistently altered in acute leukemia of early infancy. *Blood* 1993; 82:544.
- 25.- Arthur, DC, Bloomfield, CD. Partial deletion of the long arm of chromosome 16 and bone marrow eosinophilia in acute nonlymphocytic leukemia: A new association. *Blood* 1983; 61:994.
- 26.- Le Beau, MM, Larson, RA, Bitter, MA, et al. Association of an inversion of chromosome 16 with abnormal marrow eosinophils in acute myelomonocytic leukemia. A unique cytogenetic- clinicopathological association. *N Engl J Med* 1983; 309:630. 27.- Bitter, MA, Le Beau, MM, Larson, RA, et al. A morphologic and cytochemical study of acute myelomonocytic leukemia with abnormal marrow eosinophils associated with inv(16)(p13q22). *Am J Clin Pathol* 1984; 81:733.
- 28.- María Luisa Martín, M. López Pastor: Grupos de riesgo citogenético en la leukemia mieloide aguda: Comparación de los modelos adoptados por los grupos MRC y SWOG *Med Clin* 2003; 121(4):121-5
- 29.- Marilyn L. Slovak, Kopecky; karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* dec. 2000 96(13).