



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST-GRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
División de Educación e Investigación Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
“Dr. Bernardo Sepúlveda”
Hospital de Especialidades
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Servicio de Hematología**

Experiencia del Hospital de Especialidades del CMNSXXI
en pacientes adultos con leucemia linfocítica aguda tratados
con esquema HyperCVAD. Cohorte 2005-2009.

Folio: F2010-3601-116

Tesis de posgrado
que para obtener el título de
Especialista en Hematología

PRESENTA:

Dr. Luis Eduardo Chávez Güitrón

Asesores: Dr. Juan Fernando Pérez Rocha
Dr. Luis Meillón García



México D.F. Julio 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Diana G. Ménez Díaz
Jefa de la División de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Luis Antonio Meillón García
Profesor Titular del Curso de Hematología, UNAM
Jefe del Servicio de Hematología
UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Fernando Pérez Rocha
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Hematología
UMAE Hospital de Especialidades
“Dr. Bernardo Sepúlveda”
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Agradecimientos

A Dios, por ser a final de cuentas principio y fin de todo.

A Cuquita y el Güero, en paz descansen, gracias por que ustedes son el fundamento de mi formación.

A La Güera y La Carolain, por ser los ejes de mi vida.

A mis amigos y mi familia, quienes han hecho posible que yo siga siendo y estando, gracias.

Al Dr. Pérez Rocha por ser el buen resguardo del R2, y junto con el Dr.Meillón, por permitir el buen término de este trabajo, gracias.

I. Resumen

Experiencia del Hospital de Especialidades del CMNSXXI en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda tratados con esquema HyperCVAD. Cohorte 2005-2009.

Dr. Luis Eduardo Chávez Güitrón
Asesor: Dr. Juan Fernandez Pérez Rocha
Profesor adjunto: Dr. Luis Meillón García

INTRODUCCION. La leucemia linfoide aguda del adulto es un padecimiento oncológico infrecuente con tasas de curación y respuesta global al tratamiento que resultan poco satisfactorias. Ello en comparación con los resultados obtenidos en el manejo de otros desórdenes neoplásicos y en esta misma entidad en población pediátrica, donde las tasas de curación sobrepasan el 90%. La quimioterapia de inducción en cuanto a distintos regímenes alcanza resultados entre 70 y 90% a nivel mundial, sin embargo las tasas de sobrevida a 5 años no han mejorado sustancialmente en los últimos 20 años. En 1998, se publicaron resultados alentadores provenientes del MD Anderson Cancer Center, describiendo una tasa de remisión completa superior al 92% con tasas de sobrevida global y libre de enfermedad de 39 y 38% a 5 años, respectivamente. El esquema se ha aplicado en este centro desde 1998, sin embargo no se ha publicado un reporte de seguimiento continuo con un número de pacientes representativo desde su instalación. El presente trabajo pretende describir las características demográficas del grupo de estudio y de la enfermedad al diagnóstico del mismo, así como evaluar la tasa de remisión, sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad alcanzadas con HCVAD. En México ha publicado sus resultados el INCMNSZ en 2008 con una cohorte de 13 pacientes con una mediana de seguimiento de 24 meses. No se encontraron publicaciones describiendo los resultados del servicio. **PACIENTES Y MÉTODOS.** Se condujo un análisis retrolectivo de los pacientes tratados con HCVAD de 2005 a 2009, evaluando las características de presentación de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Esta población se evaluó mediante la utilización de estadística descriptiva. La sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad se describieron utilizando el método de Kaplan-Meier. Las características de presentación se evaluaron como variables de significancia pronóstica sobre la probabilidad de respuesta y sobrevida mediante análisis multivariado. **RESULTADOS.** Se evaluaron 69 pacientes de la cohorte citada, con una mediana de seguimiento de 12 (1-114) meses. El porcentaje de remisión alcanzado fue de 77%; la mortalidad en la inducción fue de 4.3%; el estimado de SG y SLE a 5 años fue menor al 10%. Las variables pretratamiento que se asociaron a una mayor probabilidad de remisión completa fueron la edad < 30 años, Hb menor a 10 g/dL y el fenotipo pre B. La cuenta leucocitaria y DHL no son predictivas para RC con HCVAD. Existe una diferencia de 15% estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre la tasa de RC en MDACC y la experiencia mexicana, tanto en IMSS como en INCMNSZ. **CONCLUSIONES.** El esquema HCVAD en población mexicana presenta una efectividad comparable a los esquemas estándar de quimioterapia en cuanto a RC, sin embargo es inferior a lo publicado originalmente por el grupo de MDACC. Se requiere de un seguimiento más prolongado para comparar la sobrevida global y libre de enfermedad. Los factores pronósticos para remisión completa son similares. No se pudo conducir un análisis sobre los factores asociados a la duración de la remisión.

II. Introducción

Definición

La leucemia linfocítica aguda (LLA) del adulto es una neoplasia de precursores linfocíticos, que puede ser de células B o T. Dentro de la clasificación de la OMS, se considera al linfoma linfoblástico como otra expresión de la misma entidad, estableciendo la distinción con base en el porcentaje de infiltración de la médula ósea >25%. **1,2,3,4**

La célula de origen de la LLA es el precursor linfocítico B o T, aunque esto varía de acuerdo al subtipo de LLA que se trate; no se ha demostrado involucro de una célula precursora más temprana en las formas de buen pronóstico, sin embargo ciertos estudios en animales sugieran que las leucemias asociadas a BCR/ABL y rearrreglo MLL pudieran originarse en una célula madre leucémica más primitiva. **5**

La clasificación inmunofenotípica de la LLA considera básicamente la expresión de marcadores gruesos de linaje como CD19, CD20 o CD79a (pan B) para una leucemia linfocítica B, y CD3 (pan T), CD4, CD2 o CD8 para una T;

- a) Leucemia aguda de precursores B. Se asocia a expresión de TdT y HLA-DR.
- b) LLA Común; se clasifica en esta categoría a aquellas leucemias que expresen el antígeno CD10 (antígeno de LLA común). La presencia de un cromosoma Philadelphia correlaciona adecuadamente con la expresión de CD10.
- c) Leucemia de células B maduras. Se caracteriza por la expresión de inmunoglobulina de superficie. Se conoce también como leucemia /linfoma de Burkitt.

Esta entidad, en conjunto, se considera una neoplasia agresiva, con un índice de proliferación elevado y meritoria de un tratamiento agresivo. Tiene un tropismo hacia el sistema nervioso central y otros sitios santuario, como retina y testículo.

Epidemiología

La incidencia aproximada de esta entidad es de 1 por cada 100,000 habitantes. En Estados Unidos se reconoce una incidencia anual de 4000 casos. En México no se ha reportado de modo directo. Sin embargo, se reconoce que es la principal neoplasia en escolares y preescolares, en ambos géneros, de los 6 a los 14 años ⁶. Se conoce que la mayor parte de las leucemias son de fenotipo B (85-90%), siendo el resto leucemias T o de linaje ambiguo.

Factores pronósticos y estratificación del riesgo

Los factores de mal pronóstico en esta entidad dependen particularmente de las características biológicas de la neoplasia, de la integridad del enfermo y su capacidad para tolerar un tratamiento intensivo, así como de la respuesta inicial al mismo. Esta última característica se considera un predictor más potente que cualquier rasgo biológico asociado a la entidad. La edad se considera un factor de mal pronóstico por arriba de 30 años, algunas series establecen este corte en 40. Los pacientes más añosos suelen no participar en análisis y ensayos clínicos debido a las comorbilidades que les hacen más susceptibles a la morbilidad y mortalidad relacionadas al tratamiento. ^{7,8}

Junto con lo anterior, la cifra leucocitaria se reconoce como un factor de mal pronóstico clásico. Se define hiperleucocitosis, por encima de 30.000 para una leucemia B y de 100.000 para una leucemia T. La definición de riesgo habitual en leucemia linfocítica aguda es una edad de 1 a 9 años y una cifra leucocitaria menor a 50 mil. Esta asignación se planeó con base en los estudios en pacientes pediátricos, y a la fecha no hay una determinación clara sobre como estratificar el riesgo en pacientes adultos.

Análisis citogenético

Las leucemias agudas son originadas por traslocaciones cromosómicas que producen nuevos genes de fusión o disregulan la expresión génica, producen aumento en la expresión de un gen por aumento en el número de cromosomas o bien producen mutaciones gen-específico. Esto actúa como lesión inicial y predispone a la célula a inestabilidad genómica, con lo cual es proclive a

lesiones genéticas secundarias. Los genes más comúnmente alterados en LLA incluyen factores de transcripción, los cuales yacen en o cerca del vértice de redes reguladoras que controlan el desarrollo temprano de precursores hematopoyéticos y linfoides. **2,5**

La citogenética influye en el desenlace en forma adversa en asociación con cromosoma Philadelphia, hipodiploidías o cariotipos complejos. Es de notar que la presencia de cromosoma Philadelphia se documenta en alrededor de 30% de los casos de LLA del adulto. Los pacientes con Philadelphia a diferentes edades tienen un pronóstico mejor si se encuentran en la ventana de 1 a 9, y éste va empeorando conforme se pasa al grupo de adolescentes y posteriormente al de adultos. Los pacientes con Philadelphia se acompañan de una proteína híbrida tipo p190 en 66% de los casos y p210 en el 33% restante. MLL es otro gen que puede estar alterado con frecuencia; es un blanco citogenético frecuente que puede tener hasta 40 diferentes parejas para la traslocación cromosómica. **2,9**

Enfermedad mínima residual y pronóstico.

La medición de enfermedad mínima residual ha demostrado tener una mayor sensibilidad que la evaluación morfológica al final del ciclo de inducción a la remisión. Se han empleado como técnicas para el monitoreo de esta última la citometría de flujo en adición a la reacción en cadena de polimerasa, para identificar apropiadamente las células clonales residuales.

Los resultados con estas técnicas tienen sensibilidades pronósticas comparables. El corte establecido para establecer terapia de alta intensidad (al menos en pacientes pediátricos) ha sido de 0.01% posterior a la terapia de inducción a la remisión. Cifras mayores al 1% indican consistentemente un alto riesgo de recaída y necesidad de intensificación de la quimioterapia, aunque esto no ha sido demostrado con evidencia sólida en población adulta. **10**

Tratamiento

Los esquemas de tratamiento se construyen con base en 5 medicamentos fundamentales. Suelen contener ciclofosfamida, antracíclicos, prednisona, vincristina y L-asparaginasa. El acomodo de estos fármacos suele disponerse de modo que puedan utilizarse dosis intensas con una densidad apropiada para acercarse a la posibilidad de erradicación ¹¹.

Desde que se inició con tratamiento quimioterápico, los pacientes con LLA han experimentado mejoría sustancial en su pronóstico. Ello se ha conseguido con el manejo de regímenes de quimioterapia que se han modificado y aplicado de acuerdo a los criterios pronósticos obtenidos de ensayos clínicos aleatorizados.

Inducción a la remisión

Como en cualquier leucemia aguda, el objetivo de tratamiento es eliminar el 99% de la carga tumoral, restaurar la hematopoyesis normal y devolver al paciente a un estado de funcionalidad adecuada. Posteriormente el paciente deberá someterse a consolidación con una intensidad de quimioterapia apropiada al riesgo. Las consolidaciones por lo regular involucran la administración de dosis altas de quimioterapia citotóxica, por lo regular también en combinaciones, sin embargo no suelen utilizarse tantas drogas como en la fase de inducción a la remisión. Los medicamentos más empleados en este momento incluyen citarabina y metotrexate¹¹.

Infiltración a SNC

La infiltración a sistema nervioso central es una ocurrencia frecuente en pacientes con LLA. Se ha visto que la profilaxis del sistema nervioso central reduce en forma significativa la posibilidad de recaída. De esta manera, la extensión extranodal / extramedular es un factor que complica el pronóstico en forma significativa. Se ha encontrado, sin embargo que la infiltración puede manejarse en forma adecuada con profilaxis y quimioterapia, reservando la irradiación craneal a los casos de recaída al SNC, con mejoría en la sobrevida global; es decir, con una estratificación apropiada, puede omitirse con seguridad la irradiación craneal¹³.

Tratamiento de intensificación

Se indica en aquellos pacientes con marcadores biológicos de una enfermedad de alto riesgo, en aquellos que exhiban una pobre respuesta a la terapia, evidenciada por una falla en alcanzar remisión completa en el día 21 a 28. Donde estuviere disponible, se indica con base en los resultados de enfermedad mínima residual, ya sea obtenida por PCR o bien por citometría de flujo, aunque con más frecuencia está dictado por la presencia o no de cromosoma Philadelphia.^{11,12.}

Mantenimiento o continuación

Por razones no bien elucidadas, la suspensión prematura del tratamiento conduce invariablemente a una recaída. Por este motivo, el tratamiento posremisión / intensificación en LLA se planea para continuar a lo largo de dos años. Las drogas preferidas para este fin son metotrexate y mercaptopurina. Se ha ensayado el reducir los niveles de 6-mercaptopurina en pacientes con actividad constitucionalmente disminuida de tiopurina metiltransferasa, para limitar la toxicidad; un estudio danés recientemente demostró que el tratamiento de continuación, a pesar de ser un tratamiento de intensidad reducida, se asoció significativamente al desarrollo de una segunda neoplasia (principalmente leucemias mieloides agudas o SMD) en pacientes con deficiencia de tiopurina metiltransferasa ¹⁴.

LLA pediátrica

LLA es el cáncer más común en niños, por lo que una buena parte del progreso obtenido se ha logrado estudiando esta neoplasia en este grupo etario. Muchos de los esquemas de quimioterapia que se aplican en niños se han aplicado a los adultos por extensión; de hecho, en adolescentes (15 a 20 años) se han obtenido mejores resultados en pacientes que se han tratado con el empleo de protocolos pediátricos que contienen L-asparaginasa en comparación a aquellos que se trataron con base en protocolos de adultos.

LLA en adultos

Las pautas de tratamiento en LLA, sin embargo, no han sido todo lo exitosas en adultos como lo han sido en niños. Las tasas de curación en adultos con frecuencia no rebasan el 40%, inclusive asociadas a tratamiento con trasplante alogénico de médula ósea. El pronóstico sigue siendo adverso en el primer grupo, a pesar de las mejoras inducidas por los tratamientos, y sigue siendo una neoplasia con un curso clínico agresivo, con posibilidades de curación limitadas y con un índice de letalidad elevado al mediano plazo. **7,9**

HyperCVAD (MDACC)

El MD Anderson Cancer Center, con base en la ciudad de Houston, desarrolló en la segunda mitad de la década de los noventa un esquema de tratamiento que combinaba la utilización de medicamentos quimioterápicos a dosis altas con la adición de un calendario que permitiese introducir densidad de dosis suficiente. El esquema se llamó HyperCVAD, pues utilizó ciclofosfamida hiperfraccionada con la aplicación de vincristina, un antracíclico y dexametasona. Se organizó de tal modo que pudiese combinarse la aplicación de quimioterapia citotóxica en el primer ciclo con la inserción de citarabina y metotrexate a dosis altas para una penetración óptima al sistema nervioso central en el segundo, a modo de profilaxis para infiltración. Se planearon cuatro de estos ciclos de inducción / intensificación para considerar al tratamiento completo.

La intención de recibir ciclofosfamida hiperfraccionada es disminuir la toxicidad asociada a la aplicación de una monodosis, con alto riesgo de cistitis hemorrágica.

El esquema de tratamiento se planeó para concluirse en 8 periodos de 21 días. Se añadió al esquema profilaxis antibiótica para reducir la posibilidad de eventos infecciosos, se inició estimulación con filgrastim una vez concluida la quimioterapia, y se aportó soporte transfusional según fuese necesario. Los resultados reportados en la cohorte original de HyperCVAD reportaron tasas de remisión completa superiores al 90%. Las tasas de recaída, sin embargo no fueron mejoradas. **17, 18, 19, 20**

HCVAD en México

El protocolo se ha implementado en varios centros hospitalarios en México. Actualmente lo emplean en forma rutinaria el Centro Médico Nacional Siglo XXI, el Centro Médico La Raza, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y el Instituto Nacional de Cancerología. La aplicación del protocolo difiere de lo asentado en el documento original de MDACC en estos dos últimos sitios ya que no existe un presupuesto global que cubra las otras partes de tratamiento, en particular la administración de filgrastim para reducir el tiempo de neutropenia grave. El modo de administración es también diferente, ya que en IMSS se hospitaliza al paciente durante la totalidad del ciclo, mientras que en las dos anteriores sedes se realiza de forma ambulatoria y en conjunto con una clínica de mielosupresión.²²

Los resultados se han evaluado en una ocasión como motivo de una tesis, en aquella ocasión como un ensayo de tratamiento y no han vuelto a ser analizados; en aquella ocasión se describió una $n = 30$, ubicando como factores de mal pronóstico la hiperbilirrubinemia y la hipoalbuminemia. Sin embargo no se planteó como un estudio de cohorte, y no se dio seguimiento de largo plazo.²³

Se presentó una comunicación verbal no publicada en AMEH por Cabrera et al, describiendo los resultados obtenidos del análisis de 67 pacientes en CMNSXXI. No se ha realizado una observación similar como parte de un protocolo de tesis en el tiempo que tiene el protocolo de haber iniciado su vigencia, ni existe literatura publicada al respecto en revistas indexadas. ²²

El presente estudio pretende describir una cohorte en forma tan completa como sea posible, con el tiempo de seguimiento más amplio de que se disponga, tratando de elaborar una correlación dentro de lo posible entre las variables pretratamiento y los desenlaces presentados.

III. Objetivos

1. Describir las características de la población de adultos con LLA, su respuesta a tratamiento, el número y tipo de complicaciones que presentaron, así como evaluar algunos factores pronósticos para la supervivencia y logro de remisión completa.
2. Comparar los desenlaces con este esquema de tratamiento y reportarlo con otros hallazgos de la literatura.

IV. Justificación

La población de pacientes descrita se encuentra situada en un contexto geográfico y social diferente al mexicano. La intención de este trabajo es describir las características y desenlaces de la aplicación de HCVAD a la población mexicana, en particular en el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

V. Hipótesis de investigación

No es requerida por tratarse de un estudio descriptivo.

VI. Material, pacientes y métodos

1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional, descriptivo, retrolectivo, con un diseño de cohorte.

2. Universo de trabajo

Se trata de un estudio de cohorte (de tipo retrospectivo). Se incluirán en forma consecutiva todos aquellos pacientes desde septiembre 2006 hasta septiembre 2009. Se establecerá como fecha de corte del protocolo el 1.03.10

3. Descripción de variables

No se trata de un estudio experimental, sin embargo se reconoce la aplicación del protocolo HyperCVAD como maniobra de tratamiento.

Se recolectaron los siguientes datos:

- **Edad** en años al diagnóstico
- **Sexo.**
- **Inmunofenotipo** al diagnóstico (B, T, expresión anómala de marcadores mieloides)
- **Infiltración** a sistema nervioso central: se definirá como positiva o negativa de acuerdo a lo consignado en el expediente. La revisión de esta variable es motivo actual de controversia y se abordará en otro trabajo.
- **Citogenética:** Se evaluará la presencia de cromosoma Philadelphia, t(4:11) y t(1:19), como anormalidades citogenéticas recurrentes.
- **Hiperleucocitosis.** Se definió como una cuenta de células $>30 \times 10^9$ en caso de fenotipo B y $>100 \times 10^9$ en caso de fenotipo T.
- **Síndrome de lisis tumoral:** Definido de acuerdo a los criterios de Cairo-Bishop, por 2 o más anormalidades metabólicas (hipercalcemia > 8 , ácido úrico > 7.5 , potasio > 8 , calcio < 6).

- **Criterios de respuesta:** se evaluará la presencia o no de remisión completa entre los días 21 y 28 de iniciado el protocolo. Se definió respuesta completa como una cuenta de blastos < 5%; cuenta de neutrófilos >1.0 x 10⁹ y plaquetas >100 x 10⁹.
- **Remisión completa temprana:** se evaluará su presencia o ausencia. Se definió como una RC alcanzada posterior a la fase IA del protocolo.
- **Remisión completa tardía:** se evaluará su presencia o ausencia. Se definió como una RC alcanzada posterior a la fase IB del protocolo.
- **Enfermedad refractaria:** definida como falla para alcanzar remisión completa con más de dos ciclos de quimioterapia.
- **Recaída de la enfermedad:** definida como evidencia de leucemia en médula ósea >5% blastos, leucemia extramedular en cualquier sitio o presencia franca de blastos en sangre periférica, en un paciente que alcanzó remisión completa en algún momento de su tratamiento.
- **Infiltración a sistema nervioso central.** Se dará como positivo o negativo según lo consignado en el expediente en cuanto a la interpretación del citológico del fluido cerebrospinal obtenido en las punciones lumbares de los días 2 y 7.
- **Trasplante:** Se describirán asimismo el número de pacientes que fueron sometidos a trasplante, el tipo de procedimiento que se realizó y la sobrevida que alcanzó.
- **Sobrevida global:** se definió como el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el fallecimiento del paciente, o en todo caso, su pérdida del seguimiento.
- **Sobrevida libre de enfermedad:** se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha en que se documentó la remisión completa y la recaída del paciente.
- **Mortalidad de inducción:** el número de pacientes que fallecieron por complicaciones asociadas al primer ciclo de quimioterapia.
- **Neutropenia grave y fiebre:** definida por la ocurrencia de fiebre (>38.3 en ocasión única o bien >38 grados en forma sostenida por

más de una hora) en un paciente con una cuenta periférica de neutrófilos < 500. Se describirá asimismo el foco desencadenante.

- **Tiempo de seguimiento:** definido como el tiempo entre el diagnóstico del paciente y el momento en que se pierde del seguimiento terapéutico por la institución, o bien, su fallecimiento.

El diagnóstico de leucemia aguda linfoide se realizó con base en los criterios de la OMS. Los frotis de sangre periférica y médula ósea se elaboraron con tinción de Wright. Se realizó inmunofenotipo en muestra fresca de médula ósea o bien en sangre periférica cuando el porcentaje de blastos fue superior al 20%.

Los equipos empleados para estas determinaciones fueron correspondientes a la casa Becton Dickinson; los análisis inmunofenotípicos emplearon el esquema de anticuerpo prediluido o bien de costo por prueba.

Debido a falta de disponibilidad universal en el Instituto, no se realizó citogenética a todos los pacientes, solamente a un porcentaje. Algunos pacientes tuvieron estudio de citogenética por hibridación fluorescente in situ.

4. Selección de la muestra

Criterios de inclusión:

Se incluirán a todos aquellos pacientes sin importar edad con diagnóstico de novo de LLA que hayan iniciado el protocolo HCVAD, durante el periodo 2005-2009.

Criterios de exclusión:

Se excluirán a aquellos pacientes cuyo expediente no se localice por causa de depuración documental, o bien aquellos en que la información requerida por la base de datos no se encuentre disponible. No se realizaron exclusiones conforme a edad o L3, ya que ambas categorías fueron respetadas en el análisis original realizado por MDACC.

Criterios de eliminación:

Ninguno. No aplica por tratarse de un estudio descriptivo.

5. Procedimientos

Se analizó el total de expedientes disponibles de pacientes con LLA e HCVAD en la UMAE CMNSXXI, de los cuales se recolectaron las variables establecidas, se anotaron en una hoja de recolección, se realizaron análisis, cuadros y gráficos, y se desarrollaron resultados, conclusiones y sugerencias.

6. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las características demográficas de los pacientes incluidos. Se utilizaron medidas de tendencia central dependiendo de la distribución de la muestra. Para definir si la muestra tenía o no una distribución normal se realizaron mediciones de sesgo y curtosis. En las variables con distribución normal, se utilizó la media aritmética, desviación estándar y varianza. Si los datos obtenidos no tuvieron una distribución normal, se utilizaron otras medidas de tendencia central. La correlación entre variables continuas utilizó la r de Spearman. Se empleó la prueba exacta de Fisher o chi-cuadrada para comparar diferencias de proporciones (tasa de respuesta) entre dos grupos, dependiendo del tamaño de la muestra seleccionada (Chi cuadrada si la muestra no es muy pequeña y Fisher si la n no es muy grande). Se estableció un valor de $p < 0.05$ para diferenciar si los efectos se debieron al azar o tenían una asociación estadísticamente significativa. Las mediciones de sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad se cuantificaron con base en el método de Kaplan Meier. Los análisis de supervivencia entre los subgrupos se compararon con base en un análisis de log-rank (prueba de Mantel y Cox) **24, 25, 26, 27**

7. Consideraciones éticas.

No se consideró necesaria la aprobación explícita de los pacientes para su participación en este estudio, toda vez que se trata de un análisis retrospectivo. La aplicación de quimioterapia con esquema HyperCVAD se planteó en su momento a los pacientes con solicitud de consentimiento informado para recibir el mismo.

Recursos para el estudio

Recursos humanos, personal médico y personal de archivo

Recursos materiales: expedientes clínicos

Recursos financieros: no requiere

Recursos materiales

Expedientes clínicos como documento fuente.

Hoja de recolección de datos

Programas Word y Excel

Programa de análisis estadístico VassarStat, SPSS

Cronograma de actividades

1. Elaboración del protocolo
Junio-Diciembre 2010
2. Inicio de protocolo
Enero 2010
3. Recolección de datos
Enero-Mayo 2010
4. Análisis e interpretación de los resultados
Junio 2010
5. Redacción final
Julio 2010
6. Presentación
Octubre 2010
7. Difusión
Noviembre 2010

VII. Resultados

VIIa. Demografía (Grupo de estudio) Se localizaron los registros de 69 pacientes, con fechas entre 2002 y 2010; no hubo pérdidas significativas en cuanto a los datos estipulados en la hoja de recolección de datos, por lo que se analizó a todos los pacientes recolectados. El resto de expedientes programados se consideró como no disponible y no fueron utilizados para el análisis. (ver tabla 1)

Se realizó el análisis tomando una mediana de seguimiento de 12 meses (rango 0 a 114 meses).

1. **Edad.** El promedio de edad al diagnóstico fue de 29 años. Se consideró apropiado utilizar esta medida de tendencia central ya que la distribución de edad mostró una pendiente leptocúrtica y no sesgada (curtosis: -0-38; sesgo 0.9)
2. **Género.** La distribución de los pacientes según el género fue aproximadamente de 50% (masculino 34; femenino 35)
3. **Estudios iniciales.** La mediana del nivel de hemoglobina al diagnóstico es de 8.4 mg/dL; la mediana de la cuenta leucocitaria, 19.850; la mediana de la cuenta plaquetaria, 44.500; la mediana del nivel de DHL al fue de 1077 U/L.
4. **Aspirado inicial.** La media de blastos contabilizados en el análisis morfológico del frotis de médula ósea inicial fue de 84.5% (rango 32-100%); esta variable mostró sesgo reducido y disposición leptocúrtica (sesgo: -1-52; curtosis 1.0). El subtipo morfológico más frecuente de acuerdo a la clasificación FAB fue L2 (92%).
5. **Inmunofenotipo.** Se practicó este análisis a 59 (85%) de los pacientes. El subtipo más común fue la variedad pre B, seguido de la B común (59 y 30%, respectivamente). Se documentó la presencia de Leucemia de Burkitt en 3% de los pacientes y leucemia pre T en 3% de los pacientes. Solamente se documentó un caso de leucemia aguda de linaje ambiguo. Se encontró expresión aberrante de 1 a 2 marcadores mieloides en 28%.

6. **Enfermedad en SNC.** La incidencia acumulada de infiltración al sistema nervioso central fue de 58%, a pesar de la profilaxia para dicha complicación. No se realizó punción lumbar diagnóstica en el momento de presentación, por lo que este punto está fuera de comparación con los estudios previos.
7. **Citogenética.** Se realizó cariotipo en forma externa al 70% de los pacientes a quienes se administró el protocolo. De este total, la anormalidad citogenética más frecuente fue la presencia de cromosoma Philadelphia, que se identificó en el 23% de los pacientes estudiados. Se evidenció la presencia de anormalidades referentes a 11q23 en 2 pacientes con t(11;17) y del 11q23; se demostró t(2;8) en una paciente con curso clínico agresivo. Se documentó un caso de inversión de cromosoma 16; 2 pacientes (4%) tuvieron presencia de un cariotipo complejo. El 10% de los pacientes presentó con hipodiploidías. Se encontró un cariotipo normal en 34% de los restantes examinados.
8. **Lisis tumoral.** La presencia de lisis tumoral fue un evento raro, aún para este tipo de neoplasia, que es la históricamente más asociada a este evento. Solamente el 3% de los pacientes de la cohorte vieron complicada su inducción con esta circunstancia, y todos sobrevivieron a la misma.

Características del grupo de estudio (según datos disponibles)		
Característica	numero	porcentaje
edad	n=69	
<30	44	63
30-50	19	27
50-60	6	9
cifra leucocitaria	n=42	
<5 x 10 ⁹ /uL	11	27
5 a 30 x 10 ⁹ /uL	8	20
>30 x 10 ⁹ /uL	21	51
Plaquetas <100 x 10 ⁹ /uL	39 /47	82
Nivel de Hb < 10 g/L	34 /50	68
LDH > 600 U/L	30/34	88
Cariotipo	n=48	
Normal	16	34
Philadelphia positivo	12	23
T(8;14), t(8;2); t(8;22)	1	3
anomalías 11q23	2	4
hiperdiploide	5	10
hipodiploide	1	3
Otros	11	23
Clasificación FAB	n=69	
L1	2	3
L2	67	92
L3	2	3
Linaje ambiguo	2	3
Inmunofenotipo	n=59	
Pre B	35	59
B común	18	30
Pre B CALLA positivo	4	7
B maduro	2	3
T	2	3
Marcadores mieloides	n=59	
Positivo	17	28
Negativo	31	72

Tabla 1. Características pretratamiento del grupo de estudio.

VII b. Resultados de tratamiento

1. **Remisión completa.** El 71% de los pacientes (49/69) que recibieron HCVAD alcanzaron remisión completa con la fase IA del protocolo (temprana). Otro 6% (4/69) requirió de completar la fase A y la fase B para poder alcanzar el mismo desenlace.

La mediana de tiempo para documentar la remisión completa fue de 30 días.

2. **Refractariedad.** El 21% (14/68) de los pacientes no respondió a dos ciclos de quimioterapia, incluyendo a aquellos que presentaron mortalidad en la inducción.
3. **Mortalidad de inducción:** Se presentó en 4.3% de los pacientes (3/69).
4. **Respuesta al tratamiento.** Después de una mediana de seguimiento de 12 meses (rango 1 a 114 meses), 25 (36%) pacientes permanecieron vivos, 20 (28%) de ellos en primera remisión completa. Cuarenta y cuatro (44; 63%) fallecieron: 3 (4.3%) durante la inducción, 28 (42%) con recaída de la enfermedad; 5 (7.2%) fallecieron en remisión completa por complicaciones infecciosas, de estos posteriores a trasplante alogénico de donador relacionado y doble cordón, respectivamente; la tercera falleció por complicaciones relacionadas a infección por influenza A H1N1; el cuarto paciente falleció por una hepatitis fulminante asociada a virus varicela-zóster; el quinto falleció por colitis neutropénica asociada a quimioterapia, probablemente bacteriana. Ocho pacientes (11.5%) no respondieron a ningún curso de tratamiento con HCVAD ni con esquemas de rescate.
5. **La mediana de sobrevida global** fue de 13 meses (rango 0 a 114), con una tasa de sobrevida estimada a 24 meses de 29%; la tasa de sobrevida estimada a 5 años (2%) se ve afectada por el sesgo documental y por lo

tanto pueda no ser válida. Entre los pacientes que alcanzaron remisión completa, la mediana de duración de la misma se estimó en 8 meses (rango 0 a 110 meses). **Figuras 1 y 2.**

6. **La mediana de duración de la remisión completa (sobrevida libre de enfermedad)** fue de 8 meses (rango 0 a 14 meses).

7. **Respuesta según características pretratamiento.** La tasa de respuesta de los pacientes menores de 30 años fue de 88% (38/43). No fue posible comparar las tasas de remisión en pacientes mayores de 60 años ya que este segmento fue intencionalmente excluido del tratamiento, aunque esta exclusión no formó parte del protocolo original. La tasa de remisión en mayores de 30 fue de 60% (16/26). Las características pretratamiento que se asociaron significativamente a la probabilidad de alcanzar una remisión completa fueron la edad menor a 30 años, la cifra de hemoglobina menor a 10 g/dL y el fenotipo pre B.

Tabla 2.

Al igual que en el protocolo original, no se encontró una diferencia significativa en cuanto a la relación entre cifra leucocitaria o DHL y la probabilidad de alcanzar remisión completa (algo inusual en los protocolos para LLA, pero que sin embargo fue un efecto diferente al emplear HCVAD).

A diferencia del protocolo original, no se encontró una asociación significativa entre la cifra plaquetaria menor a 100 mil y la probabilidad de alcanzar RC. Asimismo no se evaluaron otras variables bioquímicas como ALT, bilirrubinas o albúmina al diagnóstico.

valor pronóstico para lograr RC con base en características pretratamiento				
	característica	numero de RC/total	%remisión completa	p
Edad	menor de 30	38 de 43	88,3	0.02
	mayor de 30	16 de 26	61,3	0.02
leucocitosis	menor de 30	35 de 40	87,5	0.21
	mayor de 30	20 de 26	76,9	0.31
plaquetas al dx	<100 x 10 ⁹ /L	25 de 39	64	0.19
	>100 x 10 ⁹ /L	7 de 8	87,5	0.19
Hb al diagnóstico	<10 g/dL	0 de 9	0	<0.05
	>10 g/dL	33 de 40	82,5	<0.05
DHL al diagnóstico	<600 U/L	4 de 4	100	0.32
	> 600 U/L	22 de 30	73,6	0.32
cariotipo	Philadelphia	8 de 12	67,0	0.25
	otros	30 de 37	81,0	0.25
inmunofenotipo	pre B	13 de 16	81,0	0.01
	común	14 de 18	77,7	0.6
	pre B CALLA pos	14 de 19	73,6	0.73
expresión aberrante de marcadores mieloides	si	10 de 16	62,5	0.08
	no	37 de 44	84,1	0.08

Tabla 2. Variables pretratamiento y significancia pronóstica para lograr RC.

- Asociación entre variables pretratamiento y probabilidad de sobrevida global y libre de enfermedad.** Debido al sesgo documental sugerido por la ausencia de significancia estadística en la comparación de las curvas de sobrevida, se decidió no realizar un análisis relacionando estos dos grupos de variables. Se sugiere continuar el curso de la cohorte hasta alcanzar una mediana de seguimiento en meses que permita realizar estas comparaciones.
- Trasplante.** Recibieron trasplante alogénico a modo de tratamiento de consolidación 5 pacientes. Todos ellos fueron alogénicos. La fuente celular fue en todos los casos sangre periférica, exceptuando una paciente, la cual recibió TCH de doble cordón umbilical. La mediana de sobrevida global fue de 23 (19 a 114) meses y la mediana de sobrevida libre de enfermedad fue de 18 (13 a 110) meses. A la fecha del corte, 4

pacientes sobreviven, todos ellos con EICH grado I-II. Un paciente falleció por recaída tardía y otra paciente falleció por complicaciones infecciosas en el postrasplante mediato.

9. **Comparación con el resultado original del MDACC.** Se realizó una comparación entre la tasa de remisión completa global entre el grupo MDACC (92%) y la cohorte de CMNSXXI (77%) mediante las pruebas de Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Con ambas herramientas la $p < 0.0001$ %.

10. **Comparación con la experiencia previa en México.** No se encontró una diferencia estadística al comparar la experiencia de MDACC con la experiencia en México publicada en INCMNSZ (92 vs 85%) $p = 0.36$ por prueba exacta de Fisher, sin embargo sin poder utilizar chi cuadrada por n pequeña. La comparación entre los resultados obtenidos entre ambas instituciones (INCMNSZ:84%; HE CMNSXXI: 71%) tampoco fue estadísticamente significativa, es decir parece no haber una diferencia estadísticamente significativa entre las tasas de respuesta de ambas instituciones nacionales, aunque otra vez, la n reportada por INCMNSZ es muy pequeña.

11. **Posibilidades teóricas.** Se realizó una comparación entre la tasa de remisión completa global tomando en cuenta la experiencia aditiva del INCMNSZ y la del IMSS, simulando un estudio bicéntrico. La tasa aditiva de RC fue de 72%. Al comparar ambas cohortes sumadas con MDACC, se encontró que la diferencia sí fue estadísticamente significativa. ($p < 0.001$).

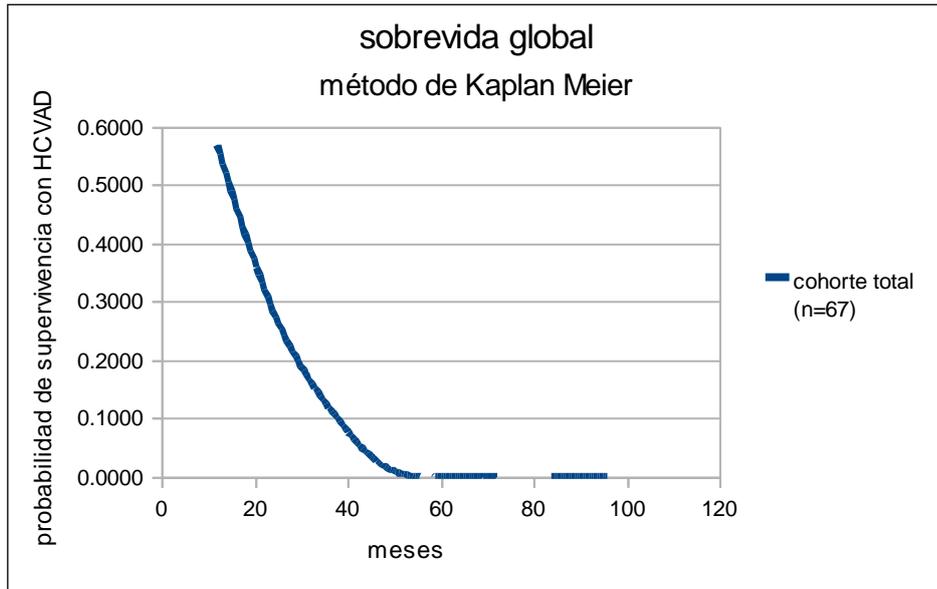


Figura 1. Sobrevida global.

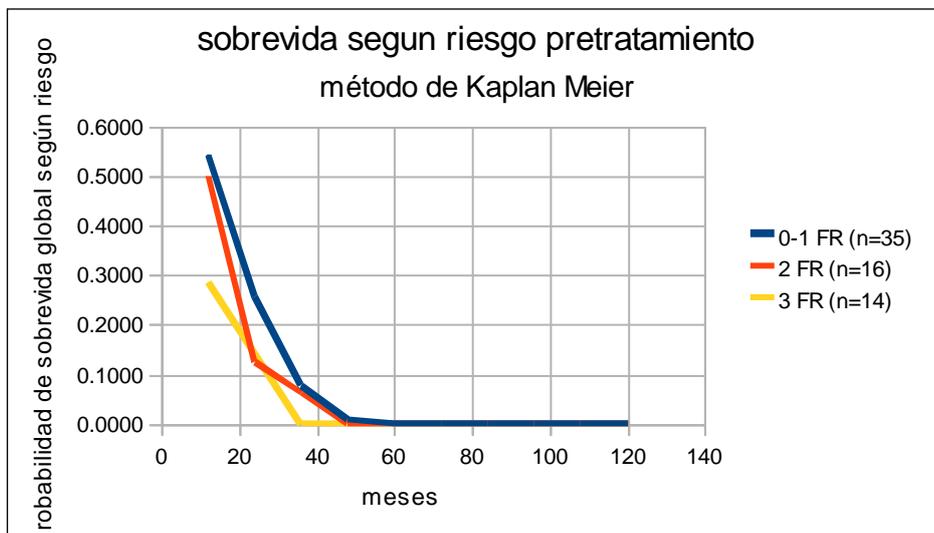


Figura 2. Sobrevida global según riesgo pretratamiento.

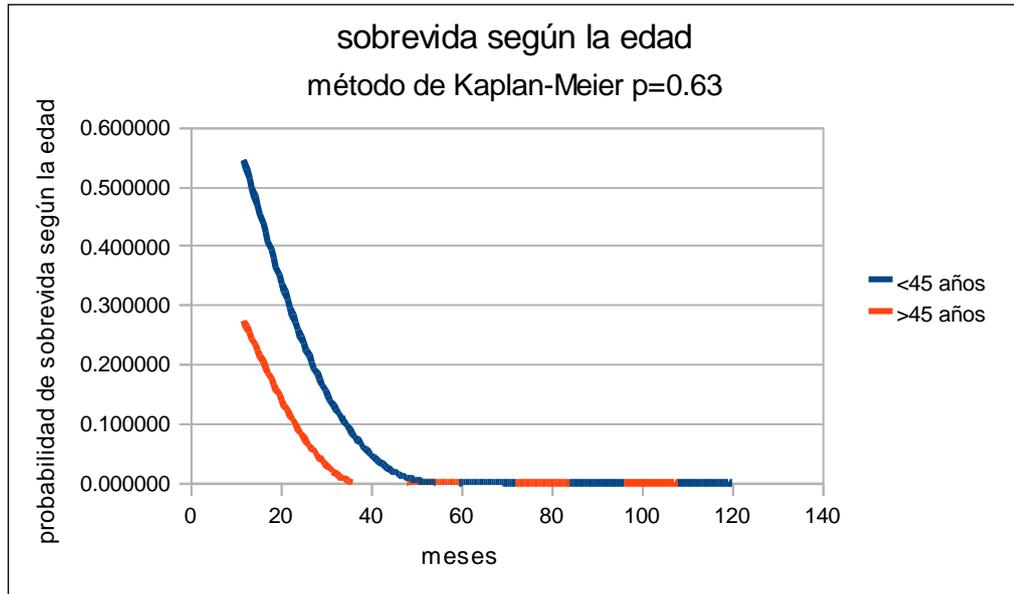


Figura 3. Supervivencia global según la edad.

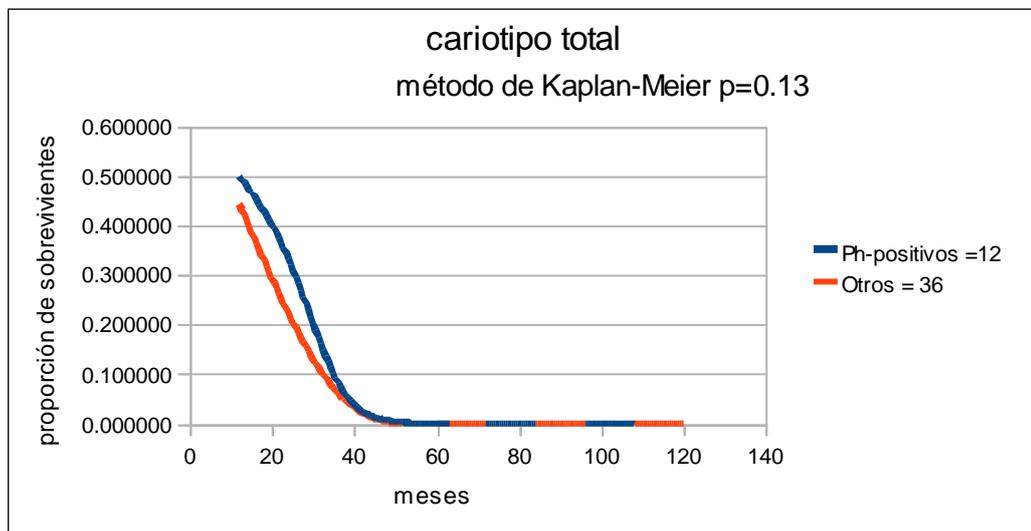


Figura 4. Supervivencia global según presencia o ausencia de cromosoma Philadelphia.

VIII. Conclusiones

A pesar de que las tasas de mortalidad en la inducción son comparables, existe una diferencia significativa entre las tasas de remisión completa entre las dos instituciones, aplicando un protocolo similar. La comparación estricta entre todas las variables estudiadas no fue posible debido al sesgo documental. Únicamente se consideraron válidos los resultados en cuanto a capacidad de alcanzar remisión completa, ya que las medianas de seguimiento son muy distintas en las poblaciones evaluadas.

Existen diferencias entre el modo de aplicar el mismo protocolo, entre las que destacan la exclusión hecha por edad >60 años en pacientes mexicanos; el empleo diferente de los factores de crecimiento, con umbrales desiguales para el inicio y suspensión, por lo que estas variables se dejaron fuera del análisis; asimismo la necesidad de incluir pacientes pretratados.

Se requiere de un seguimiento más extenso para poder evaluar con más precisión los efectos del tratamiento en la supervivencia global y el tiempo de duración de la remisión completa, sin embargo los resultados obtenidos demuestran que en lo concerniente a la tasa de respuesta la diferencia con MDACC existe y es significativa; es decir, se obtienen los resultados estándares que están reportados para otros esquemas, pero sin poder reproducir lo alcanzado por aquella institución con HCVAD.

IX. Referencias bibliográficas

1. **Borowitz, M.J.** *B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, not otherwise specified.* In *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* WHO Press 2008. Geneva, Switzerland. P 168
2. **Borowitz, M.J.** *B-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma with recurrent genetic abnormalities.* In *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* WHO Press 2008. Geneva, Switzerland. P 172
3. **Borowitz, M.J.** *T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma.* In *WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* WHO Press 2008. Geneva, Switzerland. P 176
4. **Pui, Ching Hon.** *Acute Lymphoblastic Leukemia.* In *Williams Hematology, 2007; 7h ed.* P.1141.
5. **Bernt, Kathrin; Armstrong, Scott;** *Leukemia Stem Cells and Human Acute Lymphoblastic Leukemia.* *Semin Hematol* 2009; 46:33
6. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México, 2002.
7. **Faderl, S. Jeha, Sima. Kantarjian, Hagop.** *The Biology and Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.* *Cancer,* 2003; 98:1338.
8. **Otmann, Oliver. Wassmann, Barbara.** *Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults.* *ASH Education Book* 2005. p. 118.
9. **Teitell, Michael; Pandolfi, Pier Paolo.** *Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia.* *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009; 4:175
10. **Gökbuget, Nicola; Kneba Michael; Raff Thorstein, et al.** *Risk-adapted treatment according to minimal residual disease in adult ALL.* *Best pract Clin Res Haematol* 2003;15:639
11. **Pui, Ching Hon.** Drug therapy in the treatment of acute lymphoblastic leukemia. *NEJM* 2006;354:166
12. **Rowe, Jacob.** *Optimal Management of Adults with ALL.* *Br J Haematol* 2008; 144: 468

13. **Pui, Ching-Hon, Campana, Dario. Pei, Deqing, et al.** *Treating Childhood acute lymphoblastic leukemia without cranial irradiation.* NEJM 2009;360:2730.
14. **Schmiegelow, Kjeld, Al- Modwahi, Ibrahim, Andersen, Krarskov et al.** *Methotrexate/ 6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study.* Blood 2009; 113; 607
15. **Goldstone, Anthony; Richards, Susan, Lazarus, Hillard, et al.** *In Adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation / maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993).* Blood 2008; 111:1827
16. **Kantarjian, Hagop; O'Brien, Susan.** *Results of Treatment With HyperCVAD, a Dose Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.* J Clin Oncol 18: 547-561
17. **Kantarjian, Hagop; Thomas, Deborah; O'Brien, Susan.** *Long-Term Follow Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia.* Cancer 2004; 101:2788
18. **Thomas, Deborah; Cortes, Jorge; O'Brien, Susan, et al.** *HyperCVAD Program in Burkitt's Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia.* J Clin Oncol 17:2461
19. **Thomas, Deborah. Faderl, Stefen. Cortés, Jorge, et al.** *Treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate.* Blood 2004; 103;4396.
20. **Dombret, Hervé, Gabert, Jean, Boiron, Jean Michel, et al.** *Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive*

- ALL-results of the prospective multicenter LALA 94 trial.* Blood. 2002; 100-7
21. **Larson, Sarah. Stock, Wendy.** Progress in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. Curr Opin Hematol 2008; 15:400
 22. **Arteaga, Luis. Buitrón-Santiago, Natalie.** *Experiencia del INCMNSZ en pacientes adultos con leucemia linfoide aguda. Cohorte 2003-2008 con esquemas de tratamiento Hiper-CVAD y Protocolo 195.* Rev Invest Clin 2008;60:459-469.
 23. **Becerra Navarrete, Edgar Antonio, Pérez-Rocha, Fernando.** *Quimioterapia Combinada con Hiper C VAD en la leucemia linfoblástica aguda del adulto.* México, 2002.
 24. **Fletcher, Robert; Fletcher, Suzanne; Wagner, Edward.** Riesgo. En: Epidemiología Clínica. Masson 2a ed. 1998. p 97-112
 25. **Fletcher, Robert; Fletcher, Suzanne; Wagner, Edward.** Pronóstico. En: Epidemiología Clínica. Masson 2a ed. 1998. p 115-139
 26. **Cummings, Steven R. Newman, B Thomas, Hulley, Stephen.** Designing an Observational Study. Cohort Studies. In Hulley's: Designing Clinical Research. An Epidemiologic Approach. Lippincott Williams and Wilkins. Second Edition.2001. Philadelphia, US. p.95.
 27. **VassarStat.** [Http://faculty.vassar.edu/lowry/survival.html](http://faculty.vassar.edu/lowry/survival.html) y faculty.vassar.edu/lowry/survival.html odds2x2.html

Anexo 1.	hoja de recolección de datos	
afiliación		
edad	años	
género	masculino o femenino	
fecha al diagnóstico		
AMO	describir hallazgos morfológicos	
inmunofenotipo	expresar marcadores positivos	
infiltración a sistema nervioso central	sí o no	
citogenética	detallar los hallazgos del cariotipo	
cromosoma Philadelphia	sí o no	
hiperleucocitosis	sí o no	
síndrome de lisis tumoral	sí o no	
Fecha de inicio de QT		
Fecha de conclusión de la QT		
fecha en que se documentó RC	fecha	
remisión completa temprana	sí o no	
remisión completa tardía	sí o no	
aplicación de esquema de rescate	sí o no	
enfermedad refractaria	sí o no	
recaída	tiempo	
fecha de recaída	fecha	
requirió de trasplante	sí o no	
sobrevida global	meses	
sobrevida libre de enfermedad	meses	
muerte durante la inducción	sí o no	
neutropenia grave y fiebre	sí o no	
hemoglobina al dx	g/dL	
leucocitos al dx	cifra en miles/dL	
plaquetas al dx	cifra en miles/dL	
DHL al dx	cifra en UI/dL	
tiempo de seguimiento	meses	
ajustes al tratamiento		
notas		