

Guías de leucemia linfoblástica aguda del adulto

Eduardo Terreros-Muñoz,^{a*} Rosa Elva De-León-Cantú,^b Evelia Sánchez-Cortés,^c Lilia Beatriz Aguilar- López,^d Laura Olivia Guzmán-Chores,^e Carlos Martínez-Murillo,^f Fernando Pérez-Rocha,^a Enrique Baez-de la Fuente,^g Jorge Vela-Ojeda,^c Luis Meillón-García,^a José Luis Delgado-Lamas,^h Manuel López-Hernández,ⁱ David Gómez-Almaguer^j y Raúl Cano-Castellanos^k

^aServicio de Hematología, HE, CMN Siglo XXI, México D. F., México

^bServicio Hematología, UMAE 25, Monterrey, Nuevo León, México

^cHematología, HE, CMN La Raza, México D. F., México

^dServicio Hematología, UMAE, HE CMNO, Guadalajara, Jalisco, México

^eServicio Hematología HGR 1, Carlos Mc Gregor Sánchez Navarro, México

^fServicio Hematología, Coordinación de UMAE, México

^gDivisión de Hemato-Oncología, UMAE 25 Monterrey, Nuevo León, México

^hServicio de Hematología, Hospital San José del Real, Guadalajara, Jalisco, México

ⁱServicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México

^jServicio de Hematología, Hospital Universitario de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México

^kServicio de Hematología, Hospital General de Tapachula, Chiapas, México

RESUMEN

SUMMARY

En México cada año se registran nuevos casos y se ha documentado que aproximadamente representa 9.6% de todos los cánceres, por ello es importante implementar estrategias de diagnóstico y tratamiento que los médicos generales y especialistas tengan disponibles para su consulta. El diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda deberá de ser oportuno y de certeza e integral, lo anterior incluye un adecuado uso y prescripción de los métodos de estudio utilizados en esta patología como lo es el inmunofenotipo y cariotipo.

Los esquemas de tratamiento de inducción a la remisión, así como también aquellas estrategias de quimioterapia que incluyan consolidaciones o mantenimiento, deberán de ser aplicadas en forma oportuna y de acuerdo con la clasificación de cada paciente. En estas guías de tratamiento y diagnóstico se dan a conocer las recomendaciones que se obtuvieron basados en la experiencia nacional e internacional con la que actualmente se cuenta.

Palabras clave:

Leucemia linfoblástica aguda, inmunofenotipo, cariotipo, inducción a la remisión, mantenimiento, cromosoma Filadelfia

Each year, new cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are reported in Mexico. It has been documented that ALL represents ~9.6% of all cancers. For this reason it is important to implement strategies for diagnosis and treatment for general practitioners and specialists to have available for consultation. Diagnosis of ALL must be timely, comprehensive, accurate and integral, including appropriate use and prescription of diagnostic methods used such as immunophenotyping and karyotyping. Treatment schemes for induction of remission as well as those chemotherapeutic strategies that include consolidation or maintenance must be implemented in a timely manner and in accordance with the disease classification of each patient. Recommendations are obtained in accordance with diagnostic and treatment guidelines, based on the experience of national and international studies.

Key words:

Acute lymphoblastic leukemia, immunophenotype, karyotype, induction of remission, maintenance, Philadelphia chromosome

Introducción

El objetivo de elaborar una guía es resumir y actualizar los conocimientos clínicos básicos necesarios para la atención de pacientes y tomar mejores decisiones basándose en la evidencia científica más actualizada que existe en la literatura nacional e internacional por expertos de cada área.

Existen tres tipos de guías, aquellas elaboradas con revisión de fuentes de medicina basada en pruebas, aquellas elaboradas por médicos y revisada por colegas antes de su publicación y finalmente aquellas elaboradas con opinión de un experto sin revisión posterior. Las presentes guías cuya categoría son de diagnóstico y tratamiento, se basan en niveles de evidencia y fueron realizadas por especialistas en la patología, además de ser revisadas antes de su publicación.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Eduardo Terreros M. Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI-IMSS. Av. Cuauhtémoc No. 330, 06720 México D. F., México. Tel. (55) 5627 6900, Ext. 21406. Correo electrónico: etem@prodigy.net.mx

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal.¹ Su expresión clínica es variable debido a que se reconocen diferentes subtipos de acuerdo a las características biológicas, marcadores moleculares, lo que le ha permitido el desarrollo de una clasificación de riesgo.^{1,2} La clasificación en subgrupos de riesgo ha permitido instituir diferentes tratamientos. Desafortunadamente en nuestro país no se tienen cifras estadísticas en cuanto a la incidencia. De acuerdo al *Registro Epidemiológico de las Neoplasias Hemato-Oncológicas* realizado en el 2002, se registraron alrededor de 10,400 casos nuevos, correspondiendo las LLA a 9.6% del total de cánceres diagnosticados en ese año (Compendio del Registro Histopatológico de Neoplasias en México 2002. <http://www.epi.org.mx>).³ Tiene una incidencia entre 4-5 por 100,000 habitantes entre los 2 y 4 años de edad, disminuye durante la infancia tardía, la adolescencia y adultos jóvenes, para hacer un pequeño pico después de los 50 años (1/100,000 habitantes). Predomina en el sexo masculino.⁴ En México la tasa de mortalidad reportada en el 2002 fue de 6.1 por 100,000 habitantes. A partir de los 35 años la tasa de mortalidad se duplica tanto en hombres (4.5) como en mujeres (3.8) y alcanza su nivel máximo en el grupo de 65 años.

A pesar de que la presentación clínica es variable, la manifestación inicial es insidiosa, generalmente en un lapso menor de cuatro 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 cursan 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 43% y manifestaciones hemorrágicas en 35%. La infiltración masiva (síndrome infiltrativo) de los blastos puede producir dolor óseo y artralgias. Cerca de la mitad de los pacientes presenta hepatomegalia y esplenomegalia.

En el estudio de las leucemias agudas, la morfología y las tinciones citoquímicas son esenciales en la caracterización inicial de la enfermedad. La clasificación Franco-Británico-Americana (FAB) distingue 3 grupos basado en los criterios morfológicos (L1, L2, L3). La distinción morfológica entre la variedad L1 y L2 ha perdido un valor pronóstico. La morfología L3 se ha asociado con la variedad B-madura. El inmunofenotipo permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda, incluso si es de origen T, B, etc. De acuerdo a las clasificaciones de la OMS, aproximadamente 70% de los pacientes cuentan con una LLA-B, 25% cuenta con LLA de precursores T y 5% son de células B madura (Burkitt). Existen diversos factores intrínsecos al paciente y a la enfermedad que hay que tomar en consideración para el tipo de tratamiento que se le brindará al paciente. Se han establecido criterios para considerar el riesgo estándar o de alto riesgo, esto de acuerdo a variables que presente el enfermo, ejemplo: edad, leucocitosis, inmunofenotipo, alteraciones genéticas, etc.⁵⁻⁷ Las mejorías en los regímenes de tratamiento han modificado el pronóstico de los pacientes. A pesar de los avances en el tratamiento de la LLA en niños, donde se obtienen porcentajes de 90% de remisión y supervivencia global, la terapia

actual del adulto no logra mejorar los porcentajes de supervivencia global.⁸⁻¹⁰ Por lo que se requiere implementar diferentes estrategias de tratamiento con el objetivo de reconstituir la hematopoyesis normal, prevenir el desarrollo de sub-clonas resistentes, proveer una protección adecuada a diversos sitios denominados santuarios (SNC, testículos) y eliminar la enfermedad mínima residual (EMR). Actualmente se cuenta con tratamientos que incluyen dosis altas de quimioterapia con respuestas exitosas, sin embargo, requieren de soporte adecuado para disminuir la tasa de morbilidad mortalidad relacionada con tratamiento, sobre todo en aquellos utilizados en la inducción de la remisión.¹¹⁻¹³ Es importante mencionar que los pacientes con LLA y cromosoma Filadelfia deberán de ser considerados para trasplante de médula siempre y cuando se cuente con donador compatible así como adicionar al tratamiento inhibidores de tirosin quinasa (como el mesilato de imatinib o bien de segunda generación como el Dasatinib).¹⁴⁻¹⁶ Todo lo anterior con un soporte adecuado que incluya factores estimulantes de colonias y además soporte transfusional adecuado.^{17,18}

Conclusiones

Las recomendaciones que surgen a partir del diagnóstico de pacientes con leucemia linfoblástica aguda del adulto.

- Es indispensable que en todo paciente con leucemia aguda linfoblástica se realice inmunofenotipo y cariotipo. **A**
- Es indispensable la realización de RT-PCR cuantitativo al diagnóstico y como monitoreo de la enfermedad residual mínima en los pacientes con LLA ph+. **B**
- Estratificar por riesgo a todos los pacientes con leucemia aguda linfoblástica al diagnóstico. **B**

Las recomendaciones que surgen a partir del tratamiento para pacientes con leucemia linfoblástica aguda del adulto.

- Todos los esquemas de inducción deberán incluir los cinco fármacos fundamentales; antracíclico, vincristina, prednisona, ciclofosfamida y L-asparaginasa. Se recomienda el apego estricto en intensidad de dosis y frecuencia del protocolo que se elija. **B**
- Los esquemas de tratamiento de inducción actuales muestran supervivencia libre de enfermedad a largo plazo entre 35% y 40%, por lo que no es posible recomendar un esquema particular de tratamiento, en especial para el grupo de pacientes con riesgo estándar. **B**
- La punción lumbar deberá de ser diferida inicialmente debido sobre todo a la posibilidad de contaminación por dos circunstancias: en los casos de hiperleucocitosis y en los casos de trombocitopenia. **C**
- El líquido obtenido de la punción lumbar deberá de ser procesado como marcan los estándares internacionales entre los que destacan, el uso de citocentrífuga y realizar inmunofenotipo. **Nivel IV B**
- Los protocolos deben incluir terapia de consolidación (intensificación). Combinar dosis altas de citarabina, metotrexate. La mercaptopurina o tioguanina, ciclofosfamida, esta última fraccionada. **B**

- Se recomienda que todos los pacientes reciban mantenimiento de 2 a 2.5 años. **A**

La evidencia o recomendaciones que surgen a partir del tratamiento para pacientes con leucemia linfoblástica aguda del adulto cromosoma Filadelfia positivo.

- La mejor evidencia en los pacientes con cromosoma Filadelfia positivo hasta el momento, es asociar a un inhibidor de tirosquinasa como *mesilato de imatinib* o bien uno de segunda generación como *dasatinib*. Los estudios han demostrado que este tipo de enfermos deben ser trasplantados. **III C**
- En el esquema de tratamiento con altas dosis de citarabina (HiperCVAD), es muy importante iniciar el manejo conjunto desde un inicio o bien tan pronto se tenga confirmado el diagnóstico citogenético o molecular, debido a que los pacientes que cuentan con dicho tratamiento tienen un mayor porcentaje de remisión completa y puede beneficiarse al ser trasplantados de forma alogénica. **III C**
- Todo paciente con LLA y cromosoma Filadelfia deberán de ser estudiado para trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Referencias

- Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Raimondo FD, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007;109:3676-3678.
- Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105(9):3434-3441.
- Tirado y Mohar. Epidemiología de las Neoplasias Hemato-Oncológicas. *Cancerología* 2(2007):109-120.
- Faderl S, Jeha S and Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2003;98:1337.
- Moorman AV, Harrison CJ, Back GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189-3197.
- Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenberghe P, Hagemeijer A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006;20:1496-1510.
- Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology* 2006;3:141.
- Hoelzer N, Gokbuget. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *International Society of Hematology* 2007, Budapest, Hungary. S61-66.
- Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
- Laughton SJ, Ashton LJ, Kwan E, et al. Early responses to chemotherapy of normal and malignant hematologic cells are prognostic in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2005;23:2264-2271.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with Hyper-CVAD a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2000;18:547-561.
- Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006; 142-146.
- Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2005;106:3760-3767.
- Labarthe A, Rousselot P, Huguet-Rigal F, Delabesse E, Witz F, Maury S, et al. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007;109:1408-1413.
- Scheuring UJ, Pfeifer H, Wassmann B, Bruck P, Atta J, Petershofen EJ. Early minimal residual disease (MRD) analysis during treatment of Philadelphia chromosome Bcr-Abl-positive acute lymphoblastic leukemia with the Abl-tyrosine kinase inhibitor imatinib (ST1571). *Blood* 2003;101(1):85-90.
- Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Komblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103(12):4396-4407.
- Thomas JS, Khatseressian J, Aleman G, Osser H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006;24(19):1-19.
- Ching-Hon Pui, William E. Evans, Pharm D. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2006;354:166-178.