

# ONCO, guía

## *Leucemia Linfoblástica Aguda*

Juan Rafael Labardini Méndez, Eduardo Cervera Ceballos, Omar Genaro López Navarro, Carmen Corrales Alfaro, Micaela Balbuena Martínez, Arlette Araceli Barbosa Ibarra, José Ramiro Espinoza Zamora, Cristal Medina Pérez, Juan Ojeda Tovar, Ana Florencia Ramírez Ibarra, Silvia Rivas Vera, Sergio Arturo Sánchez Guerrero, Marianela Siñani Cárdenas, Nidia Paulina Zapata Canto, Myrna Candelaria Hernández y Jorge Cortés-Franco

**Correspondencia:**

**Juan Rafael Labardini Méndez**

*Instituto Nacional de Cancerología*. San Fernando #22. Col. Sección XVI, Tlalpan. C.P. 14080. México D.F.  
e-Mail: labardini\_juan@yahoo.com.mx

### Introducción

La leucemia aguda es un trastorno maligno de la médula ósea y de la sangre periférica, caracterizado por aumento en la producción de células inmaduras llamadas blastos. La LAL es una neoplasia de células precursoras (linfoblastos) comprometidas a un linaje, ya sea B o T, con afección a médula ósea y/o a sangre periférica. Por morfología se define como linfoblasto aquella célula de tamaño pequeño a mediano, con escaso citoplasma, cromatina dispersa y en ocasiones con nucléolo visible.

### Incidencia

En Estados Unidos, en el 2010 constituyó el 3% de las neoplasias del adulto y se estimaron 24,690 casos nuevos en hombres y 19,090 en mujeres, con un total de muertes estimadas de 12,660 en hombres y 9,180 en mujeres. La tasa de incidencia es de 1.6 casos por cada 100,000 habitantes por año (1). En cuanto a LAL del adulto se demostró en el estudio SEER una incidencia mayor en la población hispana, con una tasa de 2.6 por cada 100,000 habitantes, así como una alta incidencia en la población de raza negra de hasta 3 casos por cada 100,000. Existen dos picos de incidencia por edad a los 5 años con 8 casos por 100,000 y a los 85 años de 20 casos por cada 100,000 (2).

### Factores de riesgo

Se han descrito dos factores fuertemente asociados con el desarrollo de LAL: la exposición a radiación ionizante (3) y el síndrome de Down (4). Existen otros factores como la exposición al benceno (5-7) y algunos virus (Epstein-Barr y el HTLV1). También algunos síndromes congénitos como la Ataxia telangiectasia, el síndrome de Bloom y la Neurofibromatosis (8-11).

### Diagnóstico

La LAL es una enfermedad aguda caracterizada por dolor óseo, síndrome anémico (palidez, taquicardia, astenia, fatiga), trombocitopenia (petequias, hemorragia), neutropenia (infecciones) y organomegalia (hepatosplenomegalia), con la presencia de pancitopenia, bicitopenia o leucocitosis y blastos en la médula ósea o sangre periférica. El diagnóstico inicial se realiza por la sospecha clínica y se confirma con el análisis morfológico de

la médula ósea, si se cumple con: una buena muestra, una buena tinción y suficiente tiempo para revisarla. Se clasifica por morfología según la FAB (12) en:

- 1) L1: Células pequeñas con cromatina homogénea, escaso citoplasma.
- 2) L2: Células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable.
- 3) L3: Células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuoladas.

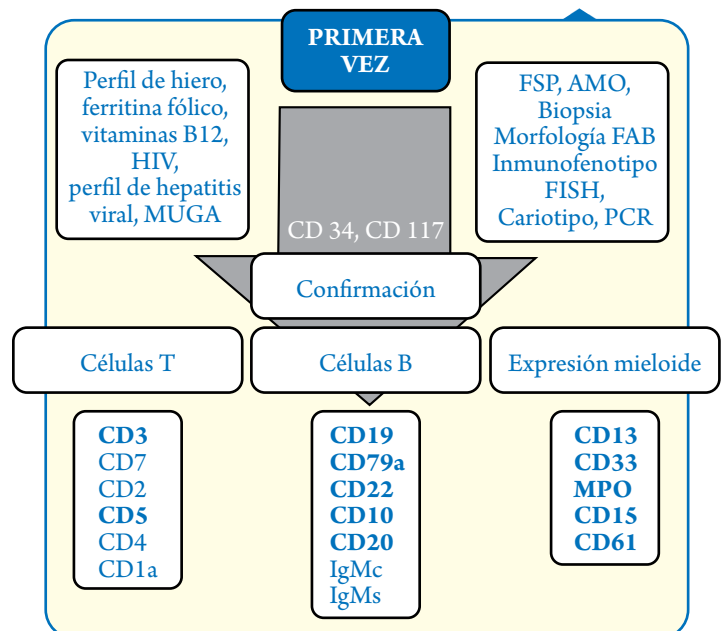
El diagnóstico es complementado con la realización de inmunofenotipo, para determinar su origen como T o B y su grado de maduración (ver Cuadros 1, 2 y 3) (13). En el Instituto Nacional de Cancerología solicitamos de primera vez el siguiente inmunofenotipo:

- Marcadores de células tempranas:  
CD 34, CD 117, HLA, TdT
- Marcadores de células B:  
CD 19, CD 79a, CD 22, CD 10, cIgM, mIgM.
- Marcadores de células T:  
CD3, CD 5, CD 2, CD 1a, CD 7.
- Mieloides:  
CD 13 y CD 33 (controles).

Los procedimientos diagnósticos se resumen en la Figura 1.

Figura 1 ■

Esquematiza los estudios diagnósticos que se realizan en todo paciente de primera vez, visto en nuestro instituto. En letra negra se encuentran los marcadores por inmunofenotipo más importantes (en caso de no tener recursos para tomar todos). Esto es de vital importancia para descartar una leucemia bifenotípica y clasificar la leucemia según su origen y maduración.



**Cuadro 1** ■

Clasificación según su origen B

Sub-grupos	HLA-DR	TdT	CD 19	CD 79 <sup>a</sup>	CD 22	CD 10	cIg M	mIg M	Citogenética y biología molecular
Pro-B	++	++	++	++	++				<b>t(4;11)</b> AL1-AF4 MLL
PreB común (CALLA)	+	++	++	++	++	++			<b>t(9;22)</b> BCR/ABL t(1;19) PBX-E2A
Pre-B	+	++	++	++	++	++	++		<b>t(12;21)</b> TEL/AML L1 (raro adulto) 11q23
B Madura	+	++	++	++	++	++	++	++	<b>T(8;14)</b> c-myc-IgH

**Cuadro 2** ■

Clasificación según su origen T

Subgrupos	cCD3	CD+	CD5	CD2	CD3	CD1	Citogenética y biología molecular
T-Temprana	++	++	+				<b>Notch 1</b> <b>t(10;14)</b> HIX11-TCR <b>t(11;14)</b> LMO/TCR <b>SIL-TAL1</b> NUP213-ABL1 HOX11 HOX 11L2
T-Cortical			++	++	+	+	
T-Madura	+		++	++	++		

**Cuadro 3** ■

Criterios para leucemia bifenotípica: Requiere 2 puntos mieloides y 1 linfoide. Si no cumple los puntos es expresión aberrante de otros marcadores.

Puntos	Linaje B	Puntos	Puntos
2	cCD79a cIgM cCD22	CD3 TCR	MPO
1	CD 19, 10, 20	CD 2,5,8,10	CD 117, 13, 33,65
0.5	TdT, CD 24	TdT, CD 7, 1a	CD 14, 15, 64

**Exámenes generales para el paciente de primera vez:**

Biometría hemática, química sanguínea, electrolitos completos, pruebas de función hepática, perfil de hierro, ácido fólico, vitamina B12, ferritina, hepatitis virales, HIV (con hoja de consentimiento informado), fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por gramografía (MUGA), punción lumbar (se realiza con menos de 20,000 leucocitos y más de 50,000 plaquetas), aspirado de médula ósea enviando material para hibridación in situ (FISH), cariotipo y estudios moleculares para leucemias T (14-16).

**FISH para el paciente de primera vez con leucemia de origen B**

- t(4;11) AL1-AF4 MLL
- t(9;22) BCR/ABL
- T(1;19) PBX-E2A
- t(12;21) TEL/AML1 (raro adulto)
- 11q23

**FISH y biología molecular de paciente con leucemia T**

- Notch 1
- t(10;14)
- HIX11-TCR
- t(11;14)
- LMO/TCR
- SIL-TAL1
- NUP213-ABL1
- HOX11
- HOX 11L2

**Estimación de riesgo en adultos**

La estimación de riesgo requiere una adecuada cantidad de datos como: leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, edad, si se obtuvo respuesta completa (RC) de las 4 a 6 semanas de iniciado el tratamiento y citogenética del paciente (17). Este se interpreta de la siguiente manera:

**1) Riesgo de recaída:**

**Riesgo estándar:** Edad menor de 50 años, leucocitos < 30,000 para linaje B, < 100,000 para linaje T, con RC de 4-6 semanas de iniciado el tratamiento y

citogenética favorable.

**Riesgo alto:** Edad > 50 años, leucocitos > 30,000 para linaje B, > 100,000 para linaje T, RC ausente a 4-6 semanas, inmunofenotipo B madura o pro-B, infiltración a sistema nervioso central y citogenética desfavorable.

### 2) Tipo de citogenética

**Citogenética de buen pronóstico:** Hiperdiploidía (> 50 cromosomas) ó hipoploidía (<40 cromosomas), gen de fusión TEL-AML1 y t(1;19)/E2A-PBX1.

**Citogenética de mal pronóstico:** t(4:11), t(1:19), t(9:22), 11q23.

### 3) Factores de riesgo para presentar falla en la inducción: (18-19)

**Bajo riesgo:** Precursor B, sin t(9:22).

**Riesgo intermedio:** Origen T con masa mediastinal.

**Alto riesgo:** Precursor B con t(9:22), origen T sin masa mediastinal.

**4) Factores de riesgo de infiltración de sistema nervioso central:** (20) DHL > 600 U/L, índice proliferativo por citometría de flujo en LCR (% S+G2M) > 14%.

**Alto riesgo:** Presencia de 1 factor de riesgo o B madura.

**Bajo:** Sin factores.

**Riesgo desconocido:** Sin información previa.

## Tratamiento

### 1. Profilaxis con quimioterapia intratecal para evitar la infiltración a sistema nervioso central:

a) La dosis establecida para la administración intratecal es 12 mg de metotrexato en el día 2 de cada fase y 100 mg de citarabina en el día 8 de cada fase.

**Paciente de alto riesgo:** 16 aplicaciones.

**Paciente de bajo riesgo:** 4 aplicaciones (2 ciclos).

**Riesgo desconocido:** 8 aplicaciones (4 ciclos).

Todos los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología se tratan con el esquema de HiperCVAD / MTX-ara-C; en caso de presentar la t(9:22) se agrega Imatinib en dosis de 600 mg cada 24 hrs por 14 días de cada fase. Todos los pacientes que tienen donador HLA compatible y alto, se llevan a trasplante alogénico. Los pacientes de riesgo estándar se llevan a mantenimiento oral por 2 años (20). Cada fase de HiperCVAD / MTX-ara-C se aplica en cuanto

exista recuperación hematológica con previa toma de aspirado de médula ósea para evaluar respuesta y descartar persistencia o recurrencia.

## Esquema de HiperCVAD/MTX-ara-C; 1 ciclo.

### Fase A.

**Ciclofosfamida:** 300 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión para 3 horas cada 12 horas los días 1 a 3 (seis dosis totales).

**MESNA:** Reposición al 100% en infusión para 24 horas (600mg/m<sup>2</sup>), iniciando junto con ciclofosfamida y terminando 6 horas posterior a última dosis.

**Vincristina:** 2 mg IV los días 4 y 11.

**Doxorrubicina:** 50 mg/m<sup>2</sup> en infusión para 24 horas el día 4.

**Dexametasona:** 40 mg IV u oral cada 24 horas del día 1 al 4 y de día 11 al 14.

### Fase B

**Metotrexato:** 200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión para 2 horas seguido de 800 mg/m<sup>2</sup> IV para 22 horas (día 1).

**Ácido fólico:** 24 horas posteriores a término de metotrexato, 50 mg una dosis y posteriormente 15 mg IV cada 6 horas por 6 dosis.

**Ara-C:** 3 g/m<sup>2</sup> en infusión para 2 horas cada 12 horas por 4 dosis los días 2 y 3.

**Metilprednisolona:** 50 mg IV cada 12 horas del día 1 al 3.

### Uso de G-CSF

**G-CSF:** 10 µg/kg diario cada 24 horas, a partir del día 5 en fase A y del día 4 en fase B. Suspender cuando los leucocitos estén mayores de 3,000 o las plaquetas sean mayores de 60,000.

**Mantenimiento oral:** Esquema de POMP.

**6-MP:** 50 mg diarios.

**Metotrexato:** 20 mg/m<sup>2</sup> semanal vía oral.

**Vincristina:** 2 mg IV mensual por 5 meses.

**Prednisona:** 200 mg/día, 5 veces al mes con la vincristina.

## Conclusiones

El diagnóstico inicial se puede hacer sólo con la morfología. El cariotipo, FISH, estudios molecula-

res y de inmunofenotipo, son muy importantes para establecer el pronóstico de los pacientes. El estado físico es muy importante para tomar una decisión terapéutica, ya que el esquema usado en nuestro instituto es mieloablatoivo. El riesgo de recaída no termina de establecerse hasta obtener una RC antes de 4 a 6 semanas. A todos los pacientes que presenten riesgo alto, se les realizará la búsqueda de compatibilidad HLA en familiares de primer grado desde el diagnóstico. La guía actual es sólo una recomendación, existen consideraciones especiales en cada paciente que deberán ser evaluadas con cuidado.

### Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 133-134▪
2. Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007▪
3. Moloney W. Radiogenic leukemia revisited. *Blood.* 1987; 70: 905-908▪
4. Zipursky A, Poon A, Doyle J, et al. Leukemia in Down syndrome: a review. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992; 9:139-149▪
5. Aksoy M, Erdem S, Dinçol G, et al. Types of leukemia in chronic benzene poisoning. A study in thirty-four patients. *Acta Haematol.* 1976; 55: 65-72▪
6. Richardson S, Zittoun R, Bastuji-Garin, et al. Occupational risk factors for acute leukaemia: a case-control study. *Int J Epidemiol.* 1992; 21:1063-1073▪
7. Rushton L, Romaniuk H. Leukemia mortality by cell type in petroleum workers with potential exposure to benzene. *Environ. Health Perspect.* 1996 ; 104 (Suppl 6):1381-1392▪
8. Sakajiri S, Mori K, Isobe Y, et al. Epstein-Barr virus-associated T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2002 ; 117:127-129▪
9. Braun-Falco O, Marghescu S. Bloom syndrome. A disease with relatively high leukemia morbidity. *Munch Med Wochenschr.* 1969; 111:65-69▪
10. Armata J, Depowska T, Moryl A. Lymphoblastic leukemia in a boy with ataxia telangiectasia. *Pediatr Pol.* 1983; 58:555-556▪
11. Gahalaut P, Ali MM. Acute lymphocytic leukemia in sporadic neurofibromatosis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 ; 73:267-268▪
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol.* 1981; 47:553-561▪
13. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia.* 1995; 9:1783-1786▪
14. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1998; 91: 3995-4019▪
15. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6306-6315▪
16. Paredes R, Romero L, López N, et al. *Bailliere's Clin Hematol 7:235 Williams Hematology.* 1994. 7ª Edición; McGraw-Hill. 2007; 91:1-5▪
17. Oudot C, Auclerc MF, Levy V, et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol.* 2008; 26:1496-503▪
18. Hoffman R, Furie B, McGlave, et al. *Hematology: Basic Principles and Practice.* 2008. (4ta ed). 63: 1-5▪
19. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al. Trejora. Biology, clonal and hematologic features of acute mega karyoblastic leukemia in children. *AM J Hematol.* 2003; 73: 71-80▪
20. Vega-Ruiz A, O'Brien S, Cortes J, et al. Secondary myelodysplastic syndrome in a patient with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia after achieving a major molecular response with hyperCVAD plus imatinib mesylate. 2008. *Leuk Res* 32:1468-1471▪