

Leucemia aguda linfoblástica

COORDINADORES: J.M.^a RIBERA SANTASUSANA. *Barcelona*
J.M.^a HERNÁNDEZ RIVAS. *Salamanca*

Resumen del simposio

En la última década se están efectuando grandes progresos en el conocimiento de la biología de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) del adulto, merced a la integración del estudio morfológico con diversas técnicas diagnósticas como la citofluorometría, la citogenética y la genética molecular. A ellas hay que unir la información que proporcionan los estudios de los perfiles de expresión génica y la farmacogenómica, entre otras nuevas técnicas. El primer hecho que se ha constatado con claridad con toda la metodología de estudio descrita anteriormente es la gran heterogeneidad que tiene la LLA, de modo que bajo un mismo aspecto clínico y morfológico coexisten entidades muy diversas en su biología y pronóstico. En la primera ponencia de este simposio, el doctor Hernández Rivas efectúa un análisis detallado de los conocimientos actuales de genética molecular en la LLA.

Algunos subtipos clinicobiológicos de LLA merecen una atención especial en este simposio. Así, diversos estudios han demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes responden mejor a protocolos pediátricos que a los derivados de LLA del adulto. Por otra parte, con el perfeccionamiento de los protocolos terapéuticos pediátricos, el pronóstico de los adolescentes con LLA cada vez es más similar al de los niños. Por ello, diversos grupos han desarrollado protocolos pediátricos comunes para tratar todos los adolescentes y adultos hasta 50 años con LLA de riesgo estándar. Este aspecto se trata en la segunda ponencia de este simposio.

Los resultados del tratamiento de la LLA con reordenamiento BCR-ABL han experimentado una mejora sustancial desde la introducción del imatinib en asociación con quimioterapia, de tal modo que la combinación de imatinib y quimioterapia constituye el tratamiento de elección en la citada hemopatía. Este tratamiento se debe complementar, por ahora, con el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH). Los pacientes de edad avanzada, generalmente no candidatos a TPH, consiguen altas tasas de respuesta con imatinib sin apenas toxicidad pero por desgracia presentan altas tasas de recaída. Es de esperar que la introducción de los nuevos inhibidores de tirosincinasas (más potentes y activos frente a muchas de las mutaciones de BCR-ABL que confieren resistencia al imatinib) en fases iniciales de la enfermedad suponga un nuevo avance en el tratamiento los pacientes con LAL y reordenamiento BCR-ABL. El doctor Ottmann, con una experiencia dilatada en el empleo de los inhibidores de las tirosincinasas en el tratamiento de la LLA con reordenamiento BCR-ABL, revisa el estado actual del tratamiento de este subtipo de LLA.

Por último, el mejor conocimiento de la biología de la LLA ha determinado el desarrollo de nuevos agentes activos frente a los diversos subtipos clinicobiológicos de esta enfermedad. Entre ellos, cabe citar las nuevas formulaciones de fármacos convencionales, los nuevos antimetabolitos (clofarabina, forodesina y nelarabina), los anticuerpos monoclonales (como rituximab, epratuzumab y alemtuzumab) y los nuevos inhibidores de tirosincinasas (nilotinib, dasatinib o los inhibidores de múltiples tirosincinasas como MK0457), entre otros fármacos. Aunque la mayoría de ellos están todavía en fase de ensayos clínicos, si duda significarán un notable avance en los resultados del tratamiento de la LLA en los pacientes adultos. El doctor Hoelzer, con una dilatada experiencia en tratamientos clásicos y novedosos en LLA, efectuará una revisión del tema en profundidad. Por último, el estudio de los perfiles genéticos de resistencia a fármacos, la identificación de nuevos genes como posibles dianas terapéuticas y los avances en la farmacogenómica contribuirán en un futuro próximo a incrementar la tasa de curación de la LLA del adulto, situada por ahora en el 40% de los pacientes.

GENÉTICA MOLECULAR DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DEL ADULTO

J.M. HERNÁNDEZ RIVAS¹, N.C. GUTIÉRREZ¹, R. BURGOS¹, M. SIERRA¹, J. OLAZÁBAL¹, I. GRANADA², M. AREFI¹, M. GONZÁLEZ¹, J.L. GARCÍA¹; GRUPO COOPERATIVO ESPAÑOL DE CITOGENÉTICA HEMATOLÓGICA

¹Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca y Centro de Investigación del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC. ²Institut Català d'Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Introducción

La citogenética molecular es imprescindible en el estudio de las hemopatías malignas porque contribuye al diagnóstico y, en la mayoría de las enfermedades, aporta datos con valor pronóstico de primer nivel. Además, ha ayudado a conocer los mecanismos biológicos de las leucemias agudas mediante la identificación de los puntos de rotura de los cromosomas implicados en las translocaciones, inversiones, deleciones y otras alteraciones halladas en las leucemias y linfomas¹. Por ello, en el estudio inicial de las leucemias agudas linfoblásticas (LAL) son necesarios no sólo datos clínico-biológicos, morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos, sino los estudios de citogenética convencional y molecular. Estos análisis han permitido identificar que las LAL del adulto presentan características genéticas diferentes a las del niño, lo que justificaría su distin-

to comportamiento clínico y pronóstico (Tabla 1). Así, la t(12;21), que provoca la fusión ETV6/RUNX1 (también denominada TEL/AML1), es exclusiva de las LAL del niño y del adolescente, donde aparece en más del 25% de las LAL-B, mientras que la t(9;22), con fusión de los genes BCR/ABL, se produce con mayor frecuencia en las LAL-B del adulto, aunque puede presentarse también en los niños²⁻³. Además de éstas y otras translocaciones, hay otros mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de las LAL, como la activación de protooncogenes, la existencia de factores de transcripción alterados o las ganancias o pérdidas de varios cromosomas²⁻⁴. Algunas de ellas permitirán definir nuevas dianas terapéuticas²⁻⁵.

La mayoría de las LAL del adulto son de estirpe B (76-82%) y las lesiones moleculares asociadas son distintas de las que se producen en las LAL T⁶, por lo que se describirán de manera independiente. Las alteraciones moleculares más frecuentes en estos tipos de LAL se muestran en la Tabla 1. Junto con las LAM, las LAL son las neoplasias en las que se han descrito un mayor número de translocaciones (más de mil), de las que más de 150 son recurrentes, e implican a 82 genes de fusión⁷. Las LAL presentan reordenamientos que afectan a los genes de las inmunoglobulinas (Igs), en las LAL-B, o de los receptores de los linfocitos T (TCR), bien sea de las subunidades α/β o del complejo γ/δ . La yuxtaposición de un gen es capaz de activar a cualquiera de estos genes y de producir la aparición de una población leucémica definida por la clonalidad B o T. Estos reordenamientos clonales de los genes de las Igs y del TCR proporcionan, además, marcadores que permiten monitorizar la enfermedad mínima residual (EMR) en los pacientes que reciben tratamientos quimioterápicos con intención curativa⁸.

El mejor conocimiento de las alteraciones moleculares presentes en las LAL del adulto muestra que, en realidad, estas leucemias son un grupo heterogéneo y, en un futuro próximo, deberán ser consideradas de manera independiente. De hecho, las LAL con reordenamiento de C-MYC, o las que presentan fusión BCR/ABL, ya constituyen una entidad específica, con marcadores inmunofenotípicos, curso clínico y tratamiento diferenciado^{3,4,9-12}. Esta situación es posible que pueda extrapolarse al resto de las LAL del adulto en el futuro.

Junto a los estudios de citogenética convencional, hibridación *in situ* fluorescente e hibridación genómica comparada, en los últimos años los análisis de las LAL mediante *microarrays* genómicos han permitido conocer el estado de miles de genes en un solo experimento¹³⁻¹⁶. Los *microarrays* más usados han sido los de expresión. El análisis de un número considerable de casos de LAL del niño ha demostrado la implicación de nuevas rutas biológicas en estas enfermedades^{14,15,17}.

Tabla 1. Citogenética molecular comparativa de las LAL del niño y del adulto

Alteración cromosómica	Genes implicados	Adultos	Niños	Pronóstico
t(9;22)(q34;q11)	BCR/ABL	25%	3%	Malo
Reordenamientos de 11q23	MLL (MLL/AF4)	10%	6%	Malo
Reordenamientos de 1p32	TAL1 (SYL/TAL)	8%	7%	Intermedio
Cariotipo hiperdiploide		7%	25%	Favorable
t(8;14)(q24.1;q32)	C-MYC/IGH	4%	2%	Intermedio
t(1;19)(q23;p13)	E2A/PBX1	3%	5%	Favorable
t(12;21)(p13;q22)	ETV6/RUNX1	2%	20%	Favorable
Hipodiploidía		2%	1%	Malo
Reordenamientos de 5q35	HOX 11L2	1%	2,50%	Intermedio
t(10;14)(q24;q11)	HOX11/TRD	<1%	<1%	Intermedio

Genética molecular de las LAL-B

LAL con t(9;22)(q34;11) y fusión BCR/ABL

La translocación t(9;22)(q34;q11) es el intercambio de material entre los cromosomas 9q34 y 22q11, con la consiguiente fusión de los genes BCR/ABL. Se denomina cromosoma Ph al cromosoma 22 resultante de esta translocación. Es la alteración más frecuente en la LAL del adulto, se observa en el 25-30% de los casos, y se asocia con muy mal pronóstico¹⁸⁻²⁰ (Tabla 1). Esta situación podría cambiar con el uso de los inhibidores tirosina cinasa. Las LAL Ph+ presentan leucocitosis, expresión de CD10 y CD34 en ausencia de CD38, así como marcadores mieloides. En más de la mitad de los casos se detectan alteraciones citogenéticas adicionales: -7, deleciones en 7p, duplicación del cromosoma Ph, alteraciones de 9p, +8, +X, duplicaciones 1q e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas. Sin embargo, no se han descrito características clínicas, ni de pronóstico diferentes en presencia de alteraciones secundarias¹⁹⁻²¹. A nivel molecular, la fusión BCR/ABL es distinta en la LAL y en la LMC. Mientras que en la LMC se sitúa en la región M-bcr, en los intrones 13 y 14, y se producen los productos e13a2 o e14a2, en el 72% de las LAL-B la rotura se produce en la región m-bcr y ocasiona transcritos del tipo e1a2. En los casos restantes los transcritos son similares a los de la LMC^{2, 21, 22}. La presencia de otros transcritos como e19a2, es aún más rara²³. La proteína de fusión bcr-abl tiene actividad tirosina cinasa y altera las rutas que controlan la proliferación, supervivencia y autorrenovación de las células hematopoyéticas²⁴. La fusión BCR/ABL que se produce en la región minor, a diferencia de la producida en la M-BCR, afecta no a una célula hematopoyética inmadura, sino a una célula comprometida a línea B²⁵.

LAL con reordenamiento de 11q23 (gen MLL)

El gen MLL se localiza en la región 11q23 y está relacionado con la producción de leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas y, en menor medida, síndromes mielodisplásicos, tanto primarios como secundarios a la administración de inhibidores de la topoisomerasa II^{26, 27}. Se han descrito más de 50 genes que pueden translocarse con MLL, y el tipo de leucemia que producen estos productos de fusión está relacionado con el gen reordenado^{6, 7, 27}. Estas alteraciones se observan entre el 3 y el 7% de las LAL del adulto y se asocian con fenotipo inmaduro (CD10-) y supervivencia corta^{3, 19, 28}. Dentro de este grupo, la t(4;11) con fusión AF4/MLL es la más frecuente. Suele presentarse con isocromosoma 7q y trisomía 6, sin que su presencia implique un pronóstico diferente²⁹. Por el contrario, el resto de las LAL con reordenamiento de MLL se asocian a

cariotipos complejos, cursan con menor cifra de leucocitos y expresan marcadores T²⁸. Cualquiera de estas fusiones genera factores de transcripción quiméricos, que activan diversas cascadas, que, a su vez, modifican la expresión de genes *homeobox*, que codifican los factores de transcripción HOX. Estas proteínas regulan genes implicados en la diferenciación embrionaria y de la célula madre hematopoyética y además son importantes en la autorenovación y diferenciación de estas últimas³⁰⁻³². Este mecanismo de acción también se observa en las LAL con fusión ETV6/RUNX1 y en algunas LAL-T, por lo que podría ser uno de los elementos clave en la producción de las LAL². La proteína nuclear MLL mantiene la expresión de algunos miembros de la familia de proteínas HOX. Cuando su porción N-terminal se junta con la C-terminal de cualquiera de los genes con los que se transloca, se produce un aumento importante en su actividad transcripcional, lo que provoca una alteración de los genes HOX (principalmente de HOXA7 y de HOXA9) y una alteración en la autorenovación y en el crecimiento de los precursores hematopoyéticos³¹.

LAL con reordenamiento de C-MYC: t(8;14) y variantes

Es el único subtipo molecular que se corresponde con una morfología característica, denominada L-3 o leucemia de células de Burkitt en la clasificación del grupo FAB. A nivel citogenético hay tres variantes: la t(8;14)(q24;q32) es la más frecuente, C-MYC se transloca con IGH, y se presenta entre un 75 y un 85% de las L3, mientras que las translocaciones variantes t(2;8)(p12;q24), fusión IGK/C-MYC, y la t(8;22)(q24;q11), fusión C-MYC/IGL, son más raras (5 y 10%, respectivamente). Estas LAL tienen una alta tasa proliferativa, suelen presentar masas ganglionares y el pronóstico es intermedio^{9, 10}. Como consecuencia de la translocación el gen C-MYC, se sobreexpresa y ocasiona un aumento en la proliferación celular. Los estudios de hibridación genómica comparada han demostrado que, además de los reordenamientos de C-MYC, en las LAL de Burkitt se producen otras alteraciones genómicas tales como ganancias en el brazo largo de los cromosomas 1q, 12q, Xq y 22q, así como pérdidas en 13q. Además, las ganancias en 1q o en 7q se asocian con un pronóstico más desfavorable¹¹.

Las LAL con reordenamiento de C-MYC presentan un perfil de expresión génica característico que las diferencia del resto de las leucemias agudas, incluidas las otras LAL-B³³ y de los linfomas difusos agresivos⁹. La sobreexpresión no sólo de C-MYC, sino de otros genes tales como TERT, BYSL y MME, en los linfomas de Burkitt, así como la infraexpresión de BCL-2 en estas enfermedades, es un criterio de diagnóstico

que permite diferenciar estos procesos, por lo que la huella genética podría ser útil en el diagnóstico de las LAL tipo Burkitt^{4,9,10}.

LAL con t(1;19), fusión E2A/PBX (TCF3/PBX1)

Esta translocación se presenta en un 3% de los casos de LAL del adulto. Afecta a enfermos jóvenes, que presentan una cifra de leucocitos baja y el fenotipo corresponde a una LAL de línea B (CD34-/CD10+/marcadores mieloides negativos)^{20,28}. Estas LAL son de mal pronóstico si se tratan de manera convencional, pero con quimioterapia en altas dosis, el pronóstico es excelente². El gen PBX1 es un cofactor de los genes HOX, que se transloca con el gen TCF3 (llamado anteriormente E2A), que es un factor de transcripción. Por tanto, en esta translocación se produce un gen de fusión que codifica un factor de transcripción quimérico (TCF3/PBX1) que altera la expresión de genes HOX y del factor de transcripción TCF3³⁴. Este subtipo de LAL-B tiene un perfil de expresión génica característico y diferenciado del resto de LAL-B y T^{33,35}.

Genética molecular de las LAL-T

La LAL de fenotipo T representan tan sólo un 18-22% de las LAL del adulto. A nivel citogenético, no se observan alteraciones en muchos de estos enfermos, aunque casi todas presentan alteraciones citogenéticas crípticas³⁶. Las LAL-T se pueden dividir en varios grupos: a) LAL-T con reordenamiento de los genes del receptor de las células T (TCR): 14q11.2 (α -TCR y δ -TCR), 7q35 (β -TCR) y 7p15 (γ -TCR). Las alteraciones más frecuentes son la t(10;14)(q24;q11.2), que origina sobreexpresión del gen HOX11 y se asocia a resultados clínicos favorables; la t(1;14)(p32;q11.2), con sobreexpresión del gen SCL; la translocación críptica t(5;14)(q35;q32), con implicación de HOX11L2^{37,38} y la inv(7)(p15q34) o t(7;7)(p15;q34), donde están implicados los genes β -TCR/HOXA³⁹; b) Las alteraciones que no afectan a los TCR, como la fusión SYL/TAL o la amplificación a nivel de los episomas de la fusión NUP214/ABL1. Este último es un nuevo mecanismo génico en el que la amplificación no es de un gen (como se había observado en el gen C-MYC y las LAL3 o en N-MYC en el neuroblastoma), sino que lo que se amplifica es la fusión de dos genes y además este producto de fusión se produce fuera de los cromosomas⁴⁰; c) otros mecanismos: en las LAL-T también se han descrito mutaciones del gen NOTCH1 como implicadas en estos procesos⁴¹. Además, recientemente se ha observado la presencia de ganancias del gen MYB, situado en el brazo largo del cromosoma 6¹⁷. Este gen co-

difica un factor de transcripción nuclear implicado en proliferación, supervivencia y diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas⁴².

En las LAL-T pueden observarse alteraciones también presentes en LAL de fenotipo B, como la deleción de 6q o de 9p, implicación de C-MYC y cariotipos hiperdiploides⁴³.

Alteraciones numéricas en las LAL

La hiperdiploidía de más de 50 cromosomas se presenta en torno al 6% de las LAL del adulto^{20,28,44}. Cuando la hiperdiploidía acompaña a translocaciones conocidas no modifica las características clínicas de éstas. Los cromosomas que se adquieren con más frecuencia son 21, 4, 6, 14, 8, 10 y 17. Suele producirse en enfermos jóvenes, con poca leucocitosis, fenotipo B CD10(+) y se acompañan de pronóstico favorable. Sin embargo, la mayoría de las hiperdiploidías presentan alteraciones estructurales y la más observada es el cromosoma Ph^{28,44}. La hiperdiploidía entre 47 y 50 cromosomas es menos frecuente, se presenta en enfermos de más edad y cursa con más leucocitosis^{20,44}. También en este grupo es frecuente la asociación con t(9;22). La hipodiploidía (<46 cromosomas) se produce en el 4% de las LAL del adulto. Suelen ser enfermos jóvenes, con fenotipo de línea B y se asocia con mal pronóstico.

Algunos estudios han analizado el valor pronóstico de algunas alteraciones numéricas en las LAL del adulto, aunque los resultados son discrepantes. Así, mientras que en algunas series se propone que la ganancia del cromosoma 8 o las pérdidas de los cromosomas 5 o 7 podrían asociarse con peor pronóstico, la mayoría de los estudios no han confirmado estos hallazgos^{4,45}.

Las LAL con cariotipos complejos presentan un pronóstico relacionado con las alteraciones subyacentes (p. ej., la presencia de cromosoma Ph). Es posible que la aparición de cariotipo complejo en casos de pronóstico clínico intermedio conlleve mal pronóstico, aunque hacen falta más estudios⁴.

Otras alteraciones genéticas implicadas en las LAL del adulto

Alteraciones citogenéticas

La deleción del brazo largo del cromosoma 6, del(6q), se presenta en 7% de los casos en forma de anomalía única, o acompañada de otras alteraciones estructurales o numéricas^{19,20,44}. Aparece en enfermos jóvenes,

con hiperleucocitosis y fenotipo T²⁰. Se asocia con pronóstico intermedio o favorable salvo que se acompañe de alteraciones estructurales de mal pronóstico^{20,44}.

Mutaciones

Además de las mutaciones de NOCHT1, características de las LAL T, en las LAL se han descrito mutaciones de los genes INK4a (P16) e INK4b (P15) en una elevada frecuencia en las LAL, aunque no parecen tener influencia pronóstica⁴⁶. Además se pueden producir mutaciones en otros genes como PAX5, TCF3, EBF1, LEF1, IKZF1 e IKZF3. Todos ellos tienen relación con el desarrollo de la célula B, por lo que su alteración puede contribuir al desarrollo de LAL-B¹⁵.

Sobreexpresión genética

Los estudios de *microarrays* de ARN han puesto de manifiesto la presencia de diferentes niveles de sobreexpresión genética en los distintos grupos de LAL-B. Así FLT3 se expresaría en las LAL con reordenamiento de MLL, pero no en las que tienen fusión TCF3/PBX1 o en las BCR/ABL. Por el contrario, en los casos con fusión TCF3/PBX1 se sobreexpresarían los genes: ZAP 70, MERTK, ROR1, BLK y TNK2⁴⁷.

Otras translocaciones

Además de las mutaciones y de la sobreexpresión de nuevos genes en las LAL, recientemente se ha descrito la implicación de genes de la familia de los CEBP en estas leucemias. Las mutaciones de estos genes, sobre todo de CEBPA, han sido relacionadas con las LAM. Sin embargo, en un reciente estudio, también se han encontrado involucradas en las LAL de precursor B, en las que los genes CEBPA (19q13), CEBPD (8q11) y con menor frecuencia CEBPE (14q11), se pueden translocar con IGH. En todos estos casos se produciría una alteración en estos factores de transcripción que desempeñan un papel primordial en la proliferación y diferenciación celular⁴⁸.

Micro-RNA

Se han descrito pocos casos de LAL-B del adulto relacionados con alteraciones en los micro-RNA⁴⁹. Es posible que éste sea un mecanismo que haya que explorar en el futuro para comprobar si la asociación entre el miR-125b-1 y la LAL-B se puede generalizar a otros tipos de LAL⁵⁰.

Conclusiones

En los últimos 30 años, el análisis citogenético de pacientes con leucemia ha permitido conocer un gran número de alteraciones cromosómicas recurrentes. Algunas de dichas anomalías se asocian con características biológicas y clínicas concretas, que han sido utilizadas como marcadores diagnósticos y pronósticos, y ha permitido definir el tratamiento según grupos de riesgo. Las alteraciones citogenéticas que presentan claramente un peor pronóstico son la t(9;22)(q34;q11), la t(4;11)(q21;q23) y los cariotipos hipodiploides. Tomadas en su conjunto, las LAL del adulto se pueden clasificar en cuatro grandes bloques: el grupo mayoritario está compuesto por las LAL-B con fusión BCR/ABL, que suponen más de la cuarta parte de todas ellas; las LAL-T, que son en torno al 20%; las LAL-B con alteraciones recurrentes (fusión TCF3/PBX, MLL, MYC, con alteraciones en el número de cromosomas), cuya incidencia total es inferior al 20%, y un grupo de LAL-B con alteraciones aún no precisadas, y que constituyen el resto de las LAL. En los últimos años se han realizado considerables avances en el estudio y caracterización molecular de las LAL-T, y se han descrito nuevos mecanismos moleculares implicados en su producción tales como la amplificación de NUP214/ABL, mutaciones en NOTCH1 o sobreexpresión de MYB. Por todo ello, el estudio inicial de una LAL del adulto debe incluir el estudio citogenético molecular combinando las técnicas de citogenética convencional, FISH y PCR. Es posible que a estas técnicas se unan en un futuro próximo los estudios de *microarrays*.

Bibliografía

- Scandura JM. Advances in the molecular genetics of acute leukemia. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 323-32.
- Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48.
- Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Granada I, Hernández-Rivas JM, Parody R, et al; PETHEMA Group, Spanish Society of Hematology. Prognostic value of karyotypic analysis in children and adults with high-risk acute lymphoblastic leukemia included in the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2002; 87: 154-66.
- Harris NL, Horning SJ. Burkitt's lymphoma –the message from microarrays. *N Engl J Med* 2006; 354: 2495-8.
- Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, Den Boer ML, Minden MD, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002; 30: 41-7.
- Mitelman F, Johanson B, Mertens F. Mitelman (eds). Mitelman database of chromosome aberrations in cancer [on line], <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman> (2007).
- Mitelman F, Johansson B, Mertens F. The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 233-45.

8. Van der Velden VH, Cazzaniga G, Schrauder A, Hancock J, Bader P, Panzer-Grumayer ER, et al. European Study Group on MRD detection in ALL (ESG-MRD-ALL). Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia* 2007; 21: 604-11.
9. Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, et al. Molecular mechanisms in malignant lymphomas network project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 2006; 354: 2419-30.
10. Dave SS, Fu K, Wright GW, Lam LT, Kluin P, Boerma EJ, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 2006; 354: 2431-42.
11. García JL, Hernández JM, Gutiérrez NC, Flores T, González D, Calasanz MJ, et al. Abnormalities on 1q and 7q are associated with poor outcome in sporadic Burkitt lymphoma. A cytogenetic and comparative genomic hybridization study. *Leukemia* 2003; 17: 2016-24.
12. Primo D, Tabernero MD, Pérez JJ, Rasillo A, Sayagués JM, Espinosa AB, et al. Genetic heterogeneity of BCR/ABL+ adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: impact on the clinical, biological and immunophenotypical disease characteristics. *Leukemia* 2005; 19: 713-20.
13. Quackenbush J. Microarray analysis and tumor classification. *N Engl J Med* 2006; 354: 2463-72.
14. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA, Williams WK, Patel D, Mahfouz R, et al. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133-43.
15. Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, Miller CB, Coustan-Smith E, Dalton JD, et al. Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2007; 446: 758-64.
16. Gutiérrez NC, López-Pérez R, Hernández JM, Isidro I, González MB, Delgado M, et al. Gene expression profile reveals deregulation of new genes with relevant functions in the different subclasses of acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 402-9.
17. Lahortiga I, De Keersmaecker K, Van Vlierberghe P, Graux C, Cauwelier B, Lambert F, et al. Duplication of the MYB oncogene in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2007; 39: 593-5.
18. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgstrom GH, Brandt L, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1986; 67: 415-20.
19. Wetzler M, Dodge RK, Mrozek K, Stewart CC, Carroll AJ, Tantravahi R, et al. Additional cytogenetic abnormalities in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a study of the Cancer and Leukaemia Group B. *Br J Haematol* 2004; 124: 275-88.
20. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G, Nanni M, Derme V, Elia L, et al. A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005; 105: 3434-41.
21. Ko BS, Tang JL, Lee FY, Liu MC, Tsai W, Chen YC, et al. Additional chromosomal abnormalities and variability of BCR breakpoints in Philadelphia chromosome/BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia in Taiwan. *Am J Hematol* 2002; 71: 291-9.
22. Gabert J, Beillard E, Van der Velden VH, Bi W, Grimwade D, Pallisaard N, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia—a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; 17: 2318-57.
23. Rotoli B, Pane F, Salvatore F, Saglio G. The e19a2 bcr/abl breakpoint in acute lymphoblastic leukaemia. 2000; 110: 493-6.
24. Pane F, Intrieri M, Quintarelli C, Izzo B, Muccioli GC, Salvatore F. BCR/ABL genes and leukemic phenotype: from molecular mechanisms to clinical correlations. *Oncogene* 2002; 21: 8652-67.
25. Castor A, Nilsson L, Åstrand-Grundström I, Buitenhuis M, Ramírez C, Anderson K, et al. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature Med* 2005; 11: 630-7.
26. Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006; 20: 777-84.
27. Hernández JM, Mecucci C, Beverloo B, Sella L, Wlodarska I, Stul M, et al. Translocation t(11;15)(q23;q14) in three patients with acute non-lymphoblastic leukemia (ANLL): Clinical, cytogenetic and molecular studies. *Leukemia* 1995; 9: 1162-6.
28. Secker-Walker LM, Prentice HG, Durrant J, Richards S, Hall E, Harrison G. Cytogenetics adds independent prognostic information in adults with acute lymphoblastic leukaemia on MRC trial UKALL XA. MRC Adult Leukaemia Working Party. *Br J Haematol* 1997; 96: 601-10.
29. Schoch C, Rieder H, Freund M, Hoelzer D, Riehm H, Fonatsch C. Twenty-three cases of acute lymphoblastic leukemia with translocation t(4;11)(q21;q23): the implication of additional chromosomal aberrations. *Ann Hematol* 1995; 70 (4): 195-201.
30. Ernst P, Wang J, Korsmeyer SJ. The role of MLL in hematopoiesis and leukemia. *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 282-7.
31. Ayton PM, Cleary ML. Molecular mechanisms of leukemogenesis mediated by MLL fusion proteins. *Oncogene* 2001; 20: 5695-707. Ayton PM, Cleary ML. Transformation of myeloid progenitors by MLL oncoproteins is dependent on Hoxa7 and Hoxa9. *Genes Dev* 2003; 17: 2298-307.
32. Corral J, Lavenir I, Impey H, Warren AJ, Forster A, Larson TA, et al. An Mll-AF9 fusion gene made by homologous recombination causes acute leukemia in chimeric mice: a method to create fusion oncogenes. *Cell* 1996; 85: 853-61.
33. Haeflrich T, Kohlmann A, Schnittger S, Dugas M, Hiddemann W, Kern W, Schoch C. Global approach to the diagnosis of leukemia using gene expression profiling. *Blood* 2005; 106: 1189-98.
34. Aspland SE, Bendall HH, Murre C. The role of E2A-PBX1 in leukemogenesis. *Oncogene* 2001; 20: 5708-17.
35. Andersson A, Olofsson T, Lindgren D, Nilsson B, Ritz C, Eden P, et al. Molecular signatures in childhood acute leukemia and their correlations to expression patterns in normal hematopoietic subpopulations. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19069-74.
36. Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenbergh P, Hagemeijer A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006; 20: 1496-510.
37. Berger R, Dastugue N, Busson M, Van Den Akker J, Perot C, Ballerini P, et al; Groupe Français de Cytogenétique Hematologique (GFCH). t(5;14)/HOX11L2-positive T-cell acute lymphoblastic leukemia. A collaborative study of the Groupe Français de Cytogenétique Hematologique (GFCH). *Leukemia* 2003; 17: 1851-7.
38. Zutven LJ, Velthuisen SC, Wolvers-Tettero IL, Van Dongen JJ, Poulsen TS, MacLeod RA, et al. Two dual-color split signal fluorescence in situ hybridization assays to detect t(5;14) involving HOX11L2 or CSX in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Van Haematologica* 2004; 89: 671-8.
39. Cauwelier B, Dastugue N, Cools J, et al. Molecular cytogenetic study of 126 unselected T-ALL cases reveals high incidence of TCRbeta locus rearrangements and putative new T-cell oncogenes. *Leukemia* 2006; 20: 1238-44.
40. Graux C, Cools J, Melotte C, Quentmeier H, Ferrando A, Levine R, et al. Fusion of NUP214 to ABL1 on amplified epis-

- mes in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2004; 36: 1084-9.
41. Grabher C, Von Boehmer H, Look AT. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 347-59.
 42. Rothenberg EV, Taghon T. Molecular genetics of T cell development. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 601-49.
 43. Mancini M, Vegna ML, Castoldi GL, Mecucci C, Spirito F, Elia L, et al. Partial deletions of long arm of chromosome 6: biologic and clinical implications in adult acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2002; 16: 2055-61.
 44. Walters R, Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, Trujillo J, Cork A, et al. The importance of cytogenetic studies in adult acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1990; 89: 579-87.
 45. Dabaja BS, Faderl S, Thomas D, Cortes J, O'Brien S, Nasr F, et al. Deletions and losses in chromosomes 5 or 7 in adult acute lymphocytic leukemia: incidence, associations and implications. *Leukemia*. 1999; 13: 869-72.
 46. Faderl S, Kantarjian HM, Manshouri T, Chan CY, Pierce S, Hays KJ, et al. The prognostic significance of p16INK4a/p14ARF and p15INK4b deletions in adult acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1855-61.
 47. Chiaretti S, Guarini A, De Propriis MS, Tavolaro S, Intoppa S, Vitale A, et al. ZAP-70 expression in acute lymphoblastic leukemia: association with the E2A/PBX1 rearrangement and the pre-B stage of differentiation and prognostic implications. *Blood* 2006; 107: 197-204.
 48. Akasaka T, Balasas T, Russell LJ, Sugimoto KJ, Majid A, Walewska R, et al. Five members of the CEBP transcription factor family are targeted by recurrent IGH translocations in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Blood* 2007; 109: 3451-61.
 49. Kluiver J, Kroesen BJ, Poppema S, Van den Berg A. The role of microRNAs in normal hematopoiesis and hematopoietic malignancies. *Leukemia* 2006; 20: 1931-6.
 50. Sonoki T, Iwanaga E, Mitsuya H, Asou N. Insertion of microRNA-125b-1, a human homologue of lin-4, into a rearranged immunoglobulin heavy chain gene locus in a patient with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 2009-10.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EN ADOLESCENTES Y ADULTOS JÓVENES

J.-M. RIBERA, A. ORIOL, M. MORGADES,
J.-M. SANCHO, B. XICOY, M. BATLLE,
C. FERRA, A. FLORES, J. JUNCÀ, I. GRANADA,
F. MILLÀ, E. FELIU

Servicio de Hematología Clínica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Universidad Autónoma de Barcelona

Resumen

Los adolescentes y adultos jóvenes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) constituyen una población diferenciada tanto de los niños como de los adultos con LAL. Según los diferentes países y patrones de referencia, pueden tratarse con protocolos pediátricos o de

LAL del adulto. Como grupo, los adolescentes y adultos jóvenes con LAL tienen peor supervivencia que los niños. Diversos estudios han demostrado que los adolescentes y adultos jóvenes responden mejor a protocolos pediátricos que a los derivados de LAL del adulto. Por otra parte, con el perfeccionamiento de los protocolos terapéuticos pediátricos, el pronóstico de los adolescentes con LAL cada vez es más similar al de los niños. Por ello, diversos grupos han desarrollado protocolos pediátricos comunes para tratar a todos los adolescentes y adultos hasta 50 años con LAL de riesgo estándar.

Introducción

Con los modernos tratamientos, los niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) obtienen unas tasas de remisión completa (RC) del 98% y una probabilidad de supervivencia del 80%, lo que constituye uno de los grandes triunfos de la oncohematología¹. Por el contrario, los avances en el tratamiento de la LAL en los adultos han sido modestos, con tasas de RC del 80% y supervivencia del 40%. Los adolescentes y adultos jóvenes representan una minoría de pacientes, que se incluyen en protocolos pediátricos o de adultos en función de diversos factores (que varían entre los diferentes países) y patrones de referencia^{2,3}. Por ello, la información disponible sobre los resultados del tratamiento y el pronóstico en este grupo de pacientes no es homogénea.

En esta ponencia se discutirán las características clínico-biológicas, el tratamiento y el pronóstico de las LAL en adolescentes y adultos jóvenes.

Características clínico-biológicas de la LAL en adolescentes y adultos jóvenes

La incidencia de LAL disminuye con la edad. Así, representa el 30% de todos los cánceres de la infancia y sólo el 6% de neoplasias en adolescentes, y es una neoplasia poco frecuente en adultos⁴. Las características clínico-biológicas de la LAL también varían conforme aumenta la edad. Las principales diferencias se refieren a las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares de la LAL (Tabla 1). Así, la LAL T es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes que en niños y adultos de edad avanzada. Por otra parte, el fenotipo pro-B es más frecuente conforme aumenta la edad, en detrimento del fenotipo común. Estos cambios explicarían en parte el pronóstico diferente entre niños, adolescentes y adultos, especialmente en la LAL de precursores B⁵. Sin embargo, las diferencias

más marcadas se observan en lo que respecta a las características citogenéticas y moleculares de la LAL.

Las diferencias citogenéticas hacen referencia tanto a cambios estructurales como numéricos. Entre los primeros el más destacable es la t(9;22)(q34;q11). En efecto, la frecuencia de LAL con cromosoma Filadelfia (Ph⁺) varía claramente con la edad. Se observa en menos del 3% de niños por debajo de 18 años, en el 6% de pacientes de 18-25 años, en un 14% de adultos entre 25 y 35 años, en el 33% de pacientes entre 36 y 55 años y hasta en el 53% de adultos de más de 55 años⁶. La alteración numérica más frecuente en la LAL es la hiperdiploidía (≥ 47 cromosomas), que se observa en una tercera parte de niños con LAL de precursores B (en los que se asocia a buen pronóstico), mientras que en adultos su frecuencia es inferior al 6%¹. Además, la hiperdiploidía elevada (número de cromosomas entre 51 y 63) se asocia a un pronóstico muy bueno (SLE del 75-90%), y es excepcional en los adultos. Por el contrario, la hipodiploidía (<46 cromosomas), que se asocia a pronóstico desfavorable, se encuentra en alrededor del 5% de casos, con igual frecuencia entre niños y adultos⁷. Otra alteración citogenética y molecular que se observa con una frecuencia diferente entre niños y adultos es la t(12;21), en la que se produce el gen de fusión TEL-AML1. Se trata de una alteración crípica desde el punto de vista citogenético. Sin embargo, el reordenamiento TEL-AML1 se encuentra 25% de niños, mientras que es muy poco frecuente más allá de los 18 años^{8,9}. Los pacientes con el reordenamiento TEL-AML1 tienen una probabilidad de SG cercana al 90%, lo que se debe a la gran sensibilidad de los linfoblastos con TEL-AML1 a la quimioterapia¹⁰.

En definitiva, conforme aumenta la edad, hay un aumento en la frecuencia de las lesiones citogenéticas y moleculares que comportan mal pronóstico, a la par que hay una marcada disminución de las lesiones asociadas a un pronóstico favorable. Estos cambios en la frecuencia de lesiones genéticas ya empiezan a ser bien patentes en los adolescentes y adultos jóvenes.

Tratamiento de la LAL en adolescentes y adultos jóvenes

Protocolos pediátricos frente a protocolos de LAL del adulto en adolescentes y adultos jóvenes. Comparaciones retrospectivas

Dado que la edad es una variable continua, el hecho de que un adolescente o adulto joven se incluya en protocolos pediátricos o de LAL del adulto es un tanto arbitrario. En muchos países este límite de edad es 18 años, mientras que en muchas instituciones españolas se sitúa en los 15 años.

Tabla 1. Principales diferencias clinicobiológicas y pronósticas en la leucemia aguda linfoblástica en función de la edad

	Frecuencia (%)		SLE (% a 5 años)	
	Adultos	Niños	Adultos	Niños
Inmunofenotipo				
Pre-B	75-80	80-85	30-40	80
B maduro	3-5	2	45-55	45-85
T	20-25	15	40-50	65-75
Citogenética/genética molecular				
TEL/AML1	1-3	20-25	-	90
MLL/AF4	5-7	2	30	30
BCR/ABL	25-30	5	<10	20-40
Hiperdiploide	5	25	30-40	80-90
Normal	30	10-30	40	70-90

SLE: supervivencia libre de evento.

Tabla 2. Principales estudios retrospectivos en los que se compara la respuesta al tratamiento y la supervivencia en adolescentes y adultos jóvenes tratados con protocolos pediátricos o de LAL del adulto

País (ref.)	Protocolo	Edad	N	RC (%)	SLE 5a (%)
EE UU ⁽¹²⁾	CCG (P)	16-21	196	96	64
	CALGB (A)		103	93	38
Francia ⁽¹¹⁾	FRALLE93 (P)	15-20	77	94	87
	LALA94 (A)		100	83	41
Holanda ⁽¹³⁾	DCOG (P)	15-18	47	98	69
	HOVON (A)		44	91	34
Reino Unido ⁽¹⁶⁾	ALL97 (P)	15-17	61	98	66
	UKALLXII (A)		67	94	49
Italia ⁽¹⁴⁾	AIEOP (P)	14-18	150	94	80
	GIMEMA (A)		95	89	71(2a)
Suecia ⁽¹⁵⁾	NOPHO-92 (P)	10-40	144	99	65
	Adult (A)		99	90	48

RC: remisión completa. SLE: supervivencia libre de evento.

Diversos estudios retrospectivos publicados recientemente sugieren que el pronóstico de los adolescentes (15-20 años) con LAL es significativamente mejor cuando se tratan con protocolos pediátricos basados en quimioterapia intensiva que en protocolos de LAL del adulto (Tabla 2). El primer estudio en detectar este hecho se llevó a cabo en Francia. En él se comparó los pacientes de 15-20 años que fueron tratados con el protocolo pediátrico FRALLE-93 con los pacientes de la misma edad que recibieron el protocolo de adultos LALA-94¹¹. La tasa de RC de los 77 pacientes tratados con el protocolo pediátrico fue del 94%, frente al 83% registrado en los 100 pacientes tratados con el protocolo LAL-94. Con una mediana de seguimiento de

3,5 años, las probabilidades de supervivencia libre de evento y de enfermedad fueron superiores en los pacientes tratados con el protocolo FRALLE-93 (67 frente a 41% y 72 frente a 49%, respectivamente). Ambos grupos de pacientes fueron comparables para las principales características clínico-biológicas de la LAL y el análisis multivariable demostró una influencia independiente de la pauta de tratamiento en el pronóstico. Las diferencias en los fármacos empleados y en la intensidad de dosis de los mismos podrían explicar los mejores resultados del protocolo FRALLE-93. Así, en el estudio FRALLE-93 se empleó una dosis cinco veces mayor de prednisona que en el LALA-94 (y se utilizó un 50% más de prednisona en el tratamiento de inducción), tres veces más alcaloides de la vinca y una dosis de asparaginasa 20 veces mayor que en el protocolo LALA-94 (en este último protocolo no se empleó asparaginasa en el tratamiento de inducción). Aunque la adherencia a ambos protocolos fue similar, el intervalo entre la obtención de la RC y el tratamiento post-remisión fue de sólo 2 días en el estudio FRALLE frente a 7 en el LALA ($p = 0,0002$), y sólo en el 15% de pacientes del estudio FRALLE dicho intervalo fue superior a 7 días.

Los grupos nortamericanos Cancer and Acute Leukemia Group B (CALGB) (adultos) y Children's Cancer Group (CCG) (niños) efectuaron un análisis similar¹² y compararon retrospectivamente los pacientes de edad entre 16 y 21 años tratados entre 1988 y 1998. Se compararon 103 pacientes tratados con los protocolos CALGB con 196 pacientes tratados con los protocolos CCG. Ambos grupos fueron comparables para la edad, sexo, leucocitos, fenotipo y citogenética. Aunque la frecuencia de RC fue similar (96% para los CCG y 93% para los CALGB), la supervivencia libre de evento proyectada a 6 años fue significativamente superior para los protocolos del CCG (64 frente al 38%).

En un estudio similar llevado a cabo en Holanda en pacientes de 15-21 años se observaron los mismos resultados¹³. La SLE a 5 años fue del 69% para los pacientes tratados con el protocolo pediátrico DCOG en comparación con el 34% para los tratados con los protocolos para adultos del grupo HOVON (ALL-5 y ALL-18). También en este estudio ambos grupos eran comparables en las características iniciales de la LAL. Al igual que en el anterior las únicas diferencias residían en la mayor intensidad del tratamiento en los protocolos pediátricos. En estudios llevados a cabo en Italia también demostraron un peor pronóstico cuando los pacientes de 14-18 años se trataron con protocolos de adultos en comparación con los pediátricos, que también tenían mayor intensidad de dosis de quimioterapia¹⁴. Por su parte, en un estudio, también retrospectivo, llevado a cabo en Suecia, se compararon los pacientes de 10-40 años tratados con protocolo pe-

diátrico NOPHO-92 ($n = 144$) frente a los de idéntico intervalo de edad tratados con el protocolo del Swedish Adult ALL Group ($n = 99$)¹⁵. Las tasas de RC (99 frente a 90%) y la supervivencia libre de evento fueron significativamente superiores en los pacientes tratados con el protocolo pediátrico. El tipo de tratamiento fue una variable con significación pronóstica independiente. Cabe señalar, sin embargo, que en este estudio los adultos de edad 26-40 años tuvieron un pronóstico significativamente peor que los adolescentes y adultos jóvenes (15-25 años). Por último, en un estudio británico, también retrospectivo, del Medical Research Council (MRC) en adolescentes (15-17 años) tratados con los protocolos ALL97/revised99 (pediátrico) ($n = 61$) o UKALLXII/E2993 (adulto) ($n = 67$) entre 1997 y 2002¹⁶, la SLE también fue superior en los tratados con el protocolo pediátrico (65 frente a 49%) y se observó una menor frecuencia de muerte en remisión en los tratados con el protocolo ALL97.

¿Por qué funcionan mejor los protocolos pediátricos?

La razón de los mejores resultados obtenidos con protocolos pediátricos observados en los estudios retrospectivos comentados anteriormente no está totalmente clara^{2,3,17}. De hecho, las razones pueden ser diversas. La primera, y comprobada en diversos estudios, es la intensidad de dosis de quimioterapia, mayor en los protocolos pediátricos. Ello es especialmente cierto para fármacos tan esenciales como la vincristina (limitada a 2 mg en cada administración en protocolos de adultos), glucocorticoides, asparaginasa y metotrexato. Por el contrario, muchos de los protocolos de LAL del adulto emplean ciclofosfamida, un fármaco apenas usado en los protocolos pediátricos.

Algunas diferencias en la práctica clínica pueden tener igualmente gran relevancia. Así, el intervalo entre los ciclos de quimioterapia suele ser mayor en los protocolos de LAL del adulto. Es muy probable que no sólo la intensidad sino también la densidad de dosis tenga una gran importancia en el tratamiento de la LAL. En general la adherencia al tratamiento es mayor en los protocolos pediátricos administrados en unidades de pediatría que en los protocolos de adultos¹⁸. Es probable que ciertos factores poco medibles objetivamente como la experiencia (la LAL es la neoplasia más frecuente en la infancia, mientras que es poco frecuente en adultos), o incluso el mayor control de la enfermedad que por parte de los familiares que se observa en niños (*mother effect* en la bibliografía anglosajona)^{2,3} influyan en la evolución de la LAL. Por último, no hay que olvidar que conforme aumenta la edad se van acumulando factores pronósticos desfavorables y va disminuyendo la frecuencia de las características pronósticas favorables.

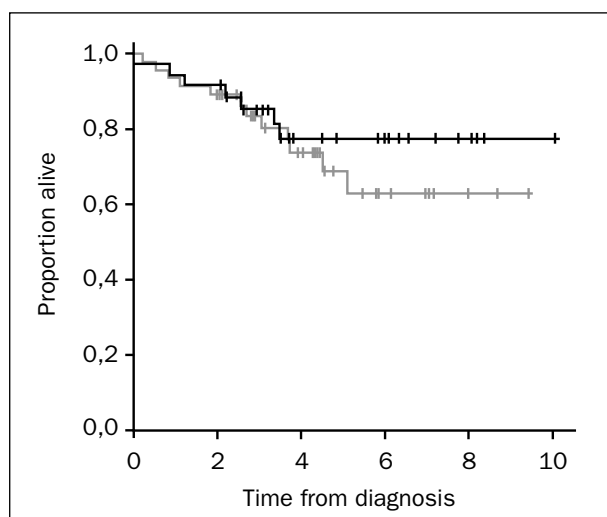


Figura 1. Comparación de las curvas actuariales de supervivencia global entre adolescentes y adultos jóvenes tratados con el protocolo PETHEMA LAL-96.

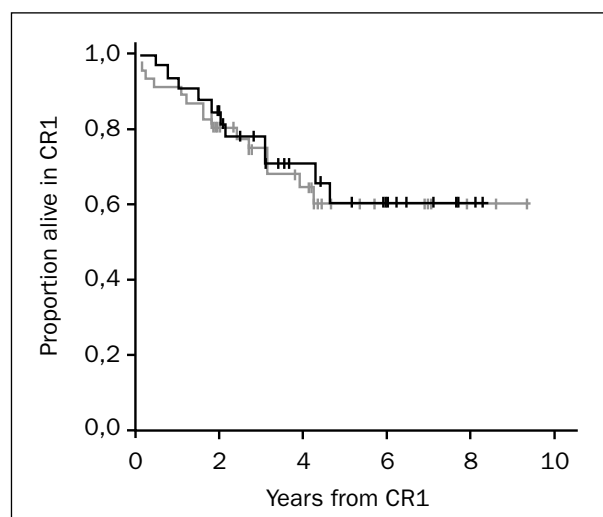


Figura 2. Comparación de las curvas actuariales de supervivencia libre de enfermedad entre adolescentes y adultos jóvenes tratados con el protocolo PETHEMA LAL-96.

Protocolos pediátricos en adolescentes y adultos jóvenes. Resultados de estudios prospectivos

Una estrategia razonable para los adolescentes y adultos jóvenes sería aplicar protocolos específicos para cada variedad clínico-biológica de LAL y sin restricción para la edad. Es probable con ello que los avances en el tratamiento de la LAL infantil se trasladen al menos en parte a la LAL del adulto. Esto es lo que en la actualidad se está llevando a cabo en varios grupos. De hecho, grupos de tanto prestigio como el Dana Farber Consortium¹⁹ han desarrollado un programa común (Dana-Farber Combined Adult/Pediatric ALL Consortium) para pacientes entre 18 y 50 años de edad. La experiencia preliminar en 71 pacientes ha demostrado una tasa de RC del 82% con SLE y SG proyectada a 2 años del 76 y 81%, respectivamente³. Resultados similares se han observado en el protocolo francés GRAALL-2003 en 212 pacientes de edades comprendidas entre 15 y 55 años. La tasa de RC fue del 93% y las probabilidades de SLE y SG proyectadas a 2 años fueron del 56 y 62%, respectivamente²⁰.

El grupo PETHEMA ha evaluado recientemente los resultados del protocolo LAL-96, que se aplica tanto a niños con LAL de riesgo intermedio como a adolescentes (15-18 años) y adultos jóvenes (19-30 años) con LAL de riesgo estándar²¹. Se ha comparado la respuesta al tratamiento entre adolescentes (n = 35) y adultos jóvenes (n = 46). Ambos grupos fueron comparables para las principales características clínico-biológicas de la LAL. La tasa de RC fue del 96%. Con una mediana de seguimiento de 4,2 años, la SLE y SG proyectadas a 6 años fueron del 60 y 69%, respectivamente, sin que se observaran diferencias estadísticamente signifi-

cativas entre adolescentes y adultos jóvenes (Figuras 1 y 2). Tampoco se observaron diferencias significativas en el intervalo entre las distintas fases del tratamiento, aunque la toxicidad hematológica en consolidación fue algo más frecuente en los adultos jóvenes. En definitiva, en nuestra experiencia la tolerancia y la respuesta al tratamiento son similares en adolescentes y adultos jóvenes, lo que justifica emplear protocolos pediátricos para tratar a los pacientes adultos jóvenes con LAL de riesgo estándar.

Agradecimientos

A los siguientes médicos, que han participado en el estudio comparativo entre adolescentes y adultos jóvenes incluidos en el protocolo PETHEMA LAL-96: ICO-Germans Trias Pujol, Badalona (J.M. Ribera, A. Oriol); La Fe, Valencia (P. Montesinos, M.A. Sanz); General, Alicante (P. Fernández-Abellán, C. Rivas); Clínico San Carlos, Madrid (E. del Potro); Clínico Universitario, Valencia (M. Tormo); Del Mar, Barcelona (E. Abella); Vall d'Hebron, Barcelona (P. Bastida, J. Bueno, J.J. Ortega); Virgen del Rocío, Sevilla (R. Parody); Morales Meseguer, Murcia (I. Heras); 12 de Octubre, Madrid (C. Grande); Carlos Haya, Málaga (C. Bethencourt); Clínico Universitario, Salamanca (J.M. Hernández-Rivas, J.F. San Miguel); Sonsoles, Ávila (A. Barez); Clínico, Valladolid (J. Fernández-Calvo, D. Borrego); Son Dureta, Palma Mallorca (A. Novo, J. Besalduch); Mutua Terrassa (J.M. Martí); General, Valencia (M. Sánchez-Delgado); Miguel Servet, Zaragoza (A. Carboné, C. Calvo); Dr. Peset, Valencia (M.J. Sayas); Clínico Virgen de la

Victoria, Málaga (M.J. Moreno); Juan Canalejo, A Coruña (G. Deben); Puerta del Mar, Cádiz (V. Martín-Reina); ICO-Duran y Reynals (J. Sarrá); General, Segovia (J.A. Queizan). Subvencionada en parte con la beca P-EF/06 de la Fundación Internacional José Carreras para la Lucha contra la Leucemia.

Bibliografía

- Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2006; 354: 166-78.
- DeAngelo DJ. The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005: 123-30.
- Sallan SE. Myths and Lessons from the Adult/Pediatric Interface in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2006: 128-32.
- Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds). *Cancer epidemiology in older adolescents and young adults 15 to 29 years of age, including SEER incidence and survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
- Pullen J, Shuster JJ, Link M, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia* 1999; 13: 1696-707.
- Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia* 1991; 5: 196-9.
- Harrison CJ, Moorman AV, Broadfield ZJ, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2004; 125: 552-9.
- Aguiar RC, Sohal J, Van Rhee F, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. MRC adult leukaemia working party. *Br J Haematol* 1996; 95: 673-7.
- Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. *Blood* 1997; 90: 571-7.
- Ramakers-Van Woerden NL, Pieters R, Loonen AH, et al. TEL/AML1 gene fusion is related to in vitro drug sensitivity for L-asparaginase in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96: 1094-9.
- Boissel N, Auclerc MF, Lheritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 774-80.
- Stock W, Satjter H, Dodge R, Bloomfield CD, Larson RA, Nachman J. Outcome of adolescents and young adults with ALL: a comparison of Children's Cancer Group (CCG) and Cancer and Leukemia Group B (CALGB) regimens [abstract]. *Blood* 2000; 96: 467a.
- De Bont JM, Holt B, Dekker AW, Van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004; 18: 2032-5.
- Testi A, Valsecchi M, Conter V, et al. Difference in outcome of adolescents with acute lymphoblastic leukemia (ALL) enrolled in pediatric (AIEOP) and adult (GIMEMA) protocols [abstract]. *Blood* 2004; 104: 539a.
- Hallbook H, Gustafsson G, Smedmyr B, Soderhall S, Heyman M; Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group; Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children > 10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006; 107: 1551-61.
- Ramanujachar R, Richards S, Hann I, Goldstone A, Mitchell C, Vora A, Rowe J, Webb D. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48: 254-61.
- Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol* 2003; 21: 760-1.
- Bleyer A. The adolescent and young adult gap in cancer care and outcome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004; 35: 182-217.
- Barry E, DeAngelo DJ, Neuberg D, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols. *J Clin Oncol* 2007; 25: 813-9.
- Huguet F, Raffoux E, Thomas X, Leguay Th, Chevallier P, Escoffre M, et al. Towards a pediatric approach in adults with acute lymphoblastic leukemia. The GRAALL/2003 study. *Blood* 2006; 108: 48a.
- JM Ribera, A Oriol, M A Sanz, M Tormo, P Fernández-Abellán, E del Potro, E Abella, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk ALL with the pediatric-based protocol PETHEMA ALL-96. *Haematologica* 2007; 92 (51): 134.