

## VARIABLES PRONÓSTICAS Y PAPEL DE LA INTENSIFICACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA Y DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN LA SUPERVIVENCIA DE LA LAL DEL ADULTO

E. Carrillo, N. Rodríguez, J.F. Domínguez, J. González, J. Falantes, F.J. Márquez-Malaver, R. Parody, E. García-Guerrero, J.A. Pérez-Simón, I. Espigado

*Unidad Clínica de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla*

**Introducción:** La leucemia aguda linfoblástica (LAL) del adulto es una enfermedad infrecuente y heterogénea en su forma de presentación, pronóstico y tratamiento. Se acepta que confieren mal pronóstico al diagnóstico, la edad >30 años, leucocitosis  $>25 \times 10^9/L$ , afectación del SNC y determinadas alteraciones citogenéticas como t(9;22) o reordenamiento MLL. Existen datos controvertidos sobre la utilidad de la intensificación de la quimioterapia y del trasplante hematopoyético en la mejora de la supervivencia en los distintos subgrupos de riesgo.

**Objetivo:** Identificar las características clínicas, biológicas y pronósticas de una serie amplia de LAL seguidas en un solo centro durante 40 años analizando los resultados clínicos de los sucesivos protocolos de tratamientos utilizados, incluyendo el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

**Pacientes, material y métodos:** Se registraron de forma prospectiva desde 1970 a 2011, y se analizaron retrospectivamente, 233 pacientes (pts) adultos diagnosticados de LAL en un Centro. La mayoría de los pts que cumplían criterios recibieron tratamiento según protocolos PETHEMA o propios, incluyendo, desde 1978, TPH en alto riesgo de recaída. Se analizó la edad, sexo, fenotipo (desde 1978), citogenética (desde 1999), número de leucocitos y afectación de SNC, al diagnóstico. Para el análisis citogenético se hicieron 4 grupos: grupo 1: t(9;22) y reordenamiento MLL; grupo 2: cariotipo complejo; grupo 3: cariotipo normal; grupo 4: otras alteraciones. Se evaluó la respuesta a tratamiento de inducción, tasa de recaída y supervivencia global (SG). Análisis estadístico con test de Chi-cuadrado, test de Fisher y Kaplan-Meier.

**Resultados:** La **Tabla 1** resume las características de presentación y su valor pronóstico. Al diagnóstico, tuvieron valor pronóstico desfavorable, la edad >30 años, afectación del SNC y leucocitosis  $>10 \times 10^9/L$ . El cariotipo complejo fue el grupo citogenético de peor pronóstico (SG, 14% a 5 años).

La tasa de recaídas fue superior en los grupos 1 y 2. Los protocolos quimioterápicos y sus resultados se resumen en la **Tabla 2**. En cuanto a los protocolos quimioterápicos, los pts que recibieron tratamientos protocolizados obtuvieron tasas de RC de 80-90% en todos los períodos analizados. A partir de 1994 se observó menor tasa de recaída (24 vs 52%;  $p<0,001$ ) en probable relación con la intensificación de la quimioterapia protocolizada, con 48% de SG en la última década. El 17% de pacientes (40/233) recibió TPH (desde 1994, el 26% -27/102-). Hubo mayor SG a 5 años en pacientes que recibieron trasplante (70%) que en los que no (36%) y en pts con TPH en 1ª RC (83% vs 50%). No hubo diferencias en cuanto al tipo de trasplante.

**Conclusiones:** 1) Los factores pronósticos que influyeron en la SG, además de los clásicos descritos, fueron el cariotipo complejo y el número de leucocitos al diagnóstico  $>10 \times 10^9/L$ . 2) Existió una progresiva disminución de la tasa de recaída, probablemente relacionada con la intensificación de la quimioterapia, que conllevó un incremento de la supervivencia global. 3) El TPH parece contrarrestar el mal pronóstico de pacientes que por criterios pronósticos adversos lo recibieron en primera RC.

*(ver tablas en páginas siguientes)*

# VARIABLES PRONÓSTICAS Y PAPEL DE LA INTENSIFICACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA Y DEL TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO EN LA SUPERVIVENCIA DE LA LAL DEL ADULTO

E. Carrillo, N. Rodríguez, J.F. Domínguez, J. González, J. Falantes, F.J. Márquez-Malaver, R. Parody, E. García-Guerrero, J.A. Pérez-Simón, I. Espigado

Unidad Clínica de Hematología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla

Tabla 1

Variable		Nº pacientes/ casos disponibles	Supervivencia global a 5 años	Significación esta- dística
Sexo	Mujeres	111	37,4%	PNS
	Hombres	122	31,6%	
		Total 233		
Edad (años)	Mediana 36 (15-86)	62	39,7%	P<0,01
	15-20	47	52,9%	
	20-30	115	22,8%	
	>30	Total 224		
Fenotipo	B	130	42%	PNS
	T	38	24%	
	Mixto	3	66%	
	No B no T	1	-----	
		Total 172		
Citogenética	Grupo 1: Phi o Reord.MLL	21	SG a 2 años:	P<0,01
	Grupo 2: Cariotipo complejo	7	46,8%	
	Grupo 3: Normal	16	14%	
	Grupo 4: Otras alteraciones	9	81%	
		Total 53	33%	
Recaídas según citogenética (%)	Grupo 1	90%		P<0,03
	Grupo 2	85%		
	Grupo 3	23%		
	Grupo 4	40%		
Nº leucocitos al diagnóstico	<1.0x10 <sup>9</sup> /L	60	47%	P<0,03
	>1.0x10 <sup>9</sup> /L	89	30,9%	
		Total 149		
Afectación SNC al diagnóstico	Sí	16	18%	P<0,01
	No	171	36%	
		Total 199		
Tratamiento	Quimioterapia	193	28,7%	P<0,02
	Quimioterapia + TPH	40	61,8%	
			Total 233	
	Subgrupo desde 1994			P<0,01
	Quimioterapia	27	36%	
	Quimioterapia + TPH	75	70%	
		Total 102		
Tipo TPH	Autólogo	21	61,5%	P= 0,9
	Alogénico	19	61,8%	
			Total 30	
	Subgrupo desde 1994			P=0,1
	Autólogo	9	85%	
	Alogénico	18	65%	
		Total 27		
Situación al TPH	1ª RC	23	72,7%	P<0,05
	Otra RC	7	57%	
	Refractario/ recaída	7	21,4%	
	Otra situación	3		
		Total 40		
	Subgrupo desde 1994			PNS
	1ª RC	18	83%	
	Otra RC	2	-----	
	Refractario/recaída	5	50%	

Tabla 2. Pacientes tratados según protocolos específicos y resultados clínicos

PROTOCOLO (intervalo de vigencia)	Nº ptes	CONTENIDO				Tasas RC	Tasas recañadas	SG a 5 años	Nº ptes sometidos a TPH
		Inducción	Consolidación	Reinducción:	Mantenimiento:				
LAL-68 (1968-1977)	18	VCR+PD VCR/DMC/PRD/ IT 4-6 semanas	RT craneal + MTX IT	VCR/PD x 3 sem/IT Cada 3 meses	6MP/MTX 36 meses	83%	80%	16%	0/18
LAL-78 (1978- 1984)	15	VCR/PD/L-ASP +/- DM/IT 4 semanas	6MP RT craneal vs MTX/ARAC IT	VCR/PD/DMC/IT Cada 3 meses	6MP/MTX 34 meses	85%	66%	21%	1/15
LAL-84 (1984-1989)	29	VCR/PD/L-ASP +/- DMC/IT 4 semanas	ARA-C/TG MTX +/- RT craneal	CF/VCR/VM-26/ PD/IT 6 semanas	6MP/MTX 24 meses	88%	46%	41%	3/29
LAL-89 (1989-1991)	22	VCR/PD/DM/IT 4 semanas	ARA-C/TG MTX +/- RT craneal	CF/VCR/VM-26/ PD/IT 6 semanas +/- TPH	6MP/MTX 24 meses para no TPH	89%	86%	13%	7/22
LAL-92 (1992-1993)	12	VCR/PD/DMC/L- ASP/IT	ARA-C/TG MTX +/- RT craneal o M- AMSA/ARA-C AD si no RC	CF/VCR/VM-26/ PD/IT 6 semanas +/- TPH	6MP/MTX 24 meses para no TPH	80%	62%	41%	2/12
LAL-94 (1994- 1996)	11	VCR/PD/L-ASP/ CF/ID/IT 5 semanas  I	MTX AD/DXM/ARAC Ó AMSA en no RC vs 3 bloques/3 semanas DXM/ VCR/MTX AD/ARAC AD/L- ASP/6-MP/CF/VM-26/IT.	ALO-TPH o TASP vs 3 bloques iguales que consolidación. IT	6MP/MTX 24 meses para no TPH.	94%	18%	72%	6/11
Pethema LAL-96 RI (1996-2011)	9	VCR/DMC/PRD/ CFM/L-ASP/IT 4 semanas	Ciclos impares: 6MP/MTX AD Ciclos pares: VP_16 y ARAC/IT ----- DXM/DMC/ CFM/L-ASP/IT	VCR/L-ASP/PD/ MTX/6MP  IT	6MP/MTX	85%	50%	55%	2/9
Pethema LAL-2003 (2003-2011)	27	VCR/DMC/PD/ CFM/L-ASP/IT 4 semanas	3 bloques -DX/VCR/MTX/ARA-C/L- ASA/6MP/IT -DX/MTX/VCR/L-ASP/ MITOX -DX/ARA-C/VP-16/L-ASA/IT	3 bloques idénticos o alo-PTH  IT	6MP/MTX	85%	37%	55%	4/27
PHI Pethema	12	IMATINIB VCR/DMC/PD/IT	Ciclos impares: 6MP/MTX AD/IT Ciclos pares: VP_16 y ARAC ----- DXM/DM/ CFM/L-ASP	TPH alogénico		84%	30%	25%	10/12
Fragiles (Índice comorbilidad Chalson>3)	2	VCR/DXM 4 semanas	-----	-----	6MP/MTX 24 meses	50%	50%	50% a 0,7 años	0
Pethema >55años	2	VCR/IDA/DXM/CFM/ARA-C/IT 4 semanas MTX/L-ASP: ciclos pares ARA-C dosis intermedias: ciclos impares MTX/L-ASP: ciclos pares ARA-C dosis intermedias: ciclos impares  6MP/MTX 24 meses				100	50%	Corto seguí- miento	0
No protocolo	48					52%	63%	15%	1/48
Ptes con seguimiento inadecuado para el análisis	26								
Ptes con seguimiento inadecuado para el análisis	26								