

**LEUCEMIAS AGUDAS SECUNDARIAS A TRATAMIENTO CON
QUIMIOTERAPIA Y/O RADIOTERAPIA: ESTUDIO DE 23 PACIENTES EN
UN SOLO CENTRO.**

Trabajo de Investigación. Doctorado

Programa de Medicina Interna. Universitat Autònoma de Barcelona.

Junio 2010.

Autora: Cristina Motlló Borrella, licenciada en Medicina.

Directores: Evarist Feliu Frasnado, Catedrático de Medicina - Hematología de la Universitat Autònoma de Barcelona. Josep Maria Ribera Santasusana, Profesor Titular de Medicina – Hematología de la Universitat Autònoma de Barcelona.

Correspondencia: C Motlló. Servicio de Hematología. Hospital Germans Trias i Pujol –
ICO Badalona. C/ Canyet s/n 08916 Badalona.

krysmotllo@hotmail.com

Agradecimientos: al Dr. Juan Manuel Sancho por su colaboración en la realización de este trabajo.

ÍNDICE

Índice	pág. 02
Certificado de los directores	pág. 03
Resumen	pág. 05
Resum	pág. 06
Introducción	pág. 07
Pacientes y método	pág. 12
Resultados	pág. 14
Discusión	pág. 17
Conclusiones	pág. 20
Tablas y figuras	pág. 21
Referencias	pág. 30

CERTIFICADO DE LOS DIRECTORES

Evarist Feliu Frasnado, Catedràtic del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Leucemias agudas secundarias a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia: estudio de 23 pacientes en un solo centro” ha estat realitzat sota la meva direcció, en col·laboració amb els Drs. Josep Maria Ribera Santasusana i Juan Manuel Sancho Cía, per la llicenciada Cristina Motlló Borrella, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d'investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 28 de maig de 2010.

Josep Maria Ribera Santasusana, Professor titular del Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona,

FA CONSTAR,

que el treball titulat “Leucemias agudas secundarias a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia: estudio de 23 pacientes en un solo centro” ha estat realitzat sota la meua direcció, en col·laboració amb els Drs. Evarist Feliu Frasnado i Juan Manuel Sancho Cía, per la llicenciada Cristina Motlló Borrella, trobant-se en condicions de poder ser presentat com a treball d’investigació de 12 crèdits, dins el programa de doctorat en Medicina Interna (curs 2009-2010), a la convocatòria de juny.

Barcelona, 28 de maig de 2010.

RESUMEN

El uso de citotóxicos ha incrementado la incidencia de leucemias agudas secundarias (LAS). De 23 LAS diagnosticadas en 20 años, se analizaron los agentes citotóxicos, características clínico-biológicas, tratamiento y pronóstico. Los agentes recibidos en la neoplasia previa fueron: alquilantes, inhibidores de DNA topoisomerasa II, antitubulina y radioterapia. El 95% de las LAS presentaban alteraciones citogenéticas. Trece pacientes recibieron quimioterapia intensiva (con un trasplante de progenitores hematopoyéticos [TPH] en 3) y 10 sólo soporte (supervivencia mediana de 3 frente a 0,079 años, $p=0,004$). El pronóstico y la respuesta al tratamiento fueron malos, pero asociar quimioterapia y TPH podría prolongar la supervivencia.

Palabras clave: leucemia aguda secundaria, quimioterapia, radioterapia, tratamiento intensivo, trasplante de progenitores hematopoyéticos.

RESUM

L'ús d'agents citotòxics ha incrementat la incidència de leucèmies agudes secundàries (LAS). De 23 LAS diagnosticades en 20 anys, s'analitzaren els agents citotòxics, característiques clínico-biològiques, tractament i pronòstic. Els agents rebuts a la neoplàsia prèvia fóren: alquilants, inhibidors de la DNA topoisomerasa II, antitubulina i radioteràpia. El 95% de les LAS presentàven alteracions citogenètiques. Tretze pacients reberen quimioteràpia intensiva (amb un trasplantament de progenitors hematopoètics [TPH] en 3) i 10 només suport (supervivència mediana de 3 en front a 0,079 anys, $p=0,004$). El pronòstic i la resposta al tractament fóren dolents, però associar quimioteràpia i TPH podria perllongar la supervivència.

Paraules clau: leucèmia aguda secundària, quimioteràpia, radioteràpia, tractament intensiu, trasplantament de progenitors hematopoètics.

INTRODUCCIÓN

1. LEUCEMIA AGUDA

Concepto, epidemiología, etiología y patogenia

Las leucemias agudas (LA) son enfermedades que se caracterizan por la proliferación incontrolada de un clon de células inmaduras de la hematopoyesis, denominadas blastos, que infiltran la médula ósea e invaden la sangre periférica y, eventualmente, otros órganos. La infiltración de la médula ósea provoca una disminución de la producción de los elementos hematopoyéticos sanos.

Las LA pueden clasificarse en dos grandes grupos: la leucemia aguda mieloblástica (LAM), en la cual la célula causante procede de la serie mieloide y la leucemia aguda linfoblástica (LAL), que procede de la serie linfoide.

La incidencia de las LA es de 1 a 3 casos por cada 100.000 habitantes y año. La edad de presentación varía en función del tipo de LA. Mientras que la incidencia de la LAM aumenta de forma gradual con la edad, las LAL son más frecuentes en la infancia (constituyen la neoplasia más frecuente en esta franja de edad) y representan el 15-20% del total de LA. No se ha demostrado la existencia de diferencias entre razas, áreas geográficas, ambientes ni clases sociales.

En su patogenia, todavía no bien conocida, se hallan implicadas alteraciones genéticas y epigenéticas que afectan a genes clave para la proliferación y/o apoptosis de las células progenitoras hematopoyéticas.

Clínica y diagnóstico

La sintomatología de las LA suele iniciarse pocas semanas antes del diagnóstico y se caracteriza por un síndrome constitucional y por las manifestaciones clínicas provocadas por la insuficiencia medular derivada de la infiltración por células blásticas. El descenso de producción de elementos de la serie eritropoyética provoca síndrome anémico, con astenia intensa como principal síntoma. La disminución de la serie granulopoyética comporta una mayor predisposición a infecciones. Finalmente, el descenso de la cifra de plaquetas por déficit de producción es causa de diátesis hemorrágica de menor o mayor envergadura, siendo muy frecuentes las petequias o las gingivorragias. La fiebre y la diátesis hemorrágica están presentes en el momento del diagnóstico en el 50% de los pacientes afectados de LA. La infiltración por blastos en otros órganos es responsable de organomegalias e incluso de insuficiencia funcional de dicho órgano.

El diagnóstico de la LA se basa en la observación de una extensión de médula ósea al microscopio. La definición actual de LA según los criterios diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) exige la presencia de una infiltración por células blásticas superior al 20% (frente al 30% de la clásica clasificación Franco-Alemana-Británica [FAB]). En las tablas 1 y 2 se detallan ambas clasificaciones.

La identificación del subtipo concreto de LA se basa en técnicas complementarias de distinta sensibilidad. Por un lado, la clásica citoquímica, con tinciones como la peroxidasa (positiva en general en las LAM y negativa en las LAL), las esterasas (positivas en las LAM de estirpe monocítica), o la PAS (positiva en LAL). El estudio mediante citofluorometría permite la identificación de marcadores celulares en las células blásticas y de este modo una mejor diferenciación de los diferentes subtipos de LAM y LAL.

Los estudios citogenético y molecular también han permitido establecer diferencias entre los distintos subtipos de LAM y LAL, determinando nuevos factores pronósticos. La citogenética convencional y, más recientemente, la hibridación “*in situ*” fluorescente (FISH) han permitido una detección más precisa de alteraciones citogenéticas que pueden comportar cambios pronósticos y terapéuticos, como la translocación t(9;22), que da origen al cromosoma Philadelphia (Ph), o la t(8;14) que aparece en la LAL de fenotipo B maduro (LAL3 tipo Burkitt). El estudio molecular mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede detectar alteraciones moleculares, como el gen *BCR/ABL* resultado de la mencionada translocación t(9;22); o la duplicación en tándem del gen *FLT3*, cuya importancia en el pronóstico ha sido puesta de manifiesto en los últimos años.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento con intención curativa se basa en quimioterapia intensiva combinada en determinados casos con trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

En el caso de las LAM el tratamiento se basa en quimioterapia de inducción a la remisión, que tiene como objetivo eliminar la presencia de células blásticas en la médula ósea hasta obtener la remisión completa (RC). La inducción se realiza con la combinación de antraciclinas y citarabina, asociada o no con etopósido en pautas de 7 días (por ejemplo: idarubicina 12 mg/m² i.v días 1, 3 y 5, citarabina 500 mg/m²/12h i.v. días 1, 3, 5 y 7, etopósido 100 mg/m² i.v. días 1 a 3, y G-CSF 150 µg/m² días 1 a 7). En las LAM con leucocitosis o en las que tienen componente monocítico, se suele realizar tratamiento intratecal. Una vez alcanzada la RC, se efectúa el tratamiento de consolidación (en general 1 o 2 ciclos) y, adicionalmente, TPH en pacientes con LAM

de riesgo intermedio o alto. Un caso especial es el de la LA promielocítica, un tipo de LA con la $t(15;17)$ y $PML/RAR\alpha$, que se trata con ácido holo-transretinoico (ATRA) asociado a antraciclinas con elevado porcentaje de remisiones completas.

El tratamiento de las LAL se adapta al riesgo y al subtipo morfológico. En general, se realiza una inducción a la remisión con quimioterapia sistémica e intratecal en un esquema de un mes de duración. Una vez alcanzada la remisión y, en función del riesgo de la LAL, se realiza el tratamiento de consolidación con distintos bloques de quimioterapia, seguido de tratamiento de mantenimiento. El tratamiento en total dura 2 años. En los pacientes de riesgo elevado se suele efectuar un TPH alogénico. En el caso especial de la LAL-3 tipo Butkitt el tratamiento se basa en la administración de quimioterapia sistémica con altas dosis de metotrexato y citarabina asociados a rituximab.

El pronóstico depende de la situación clínica inicial del paciente y de las alteraciones citogenéticas y moleculares halladas en el momento del diagnóstico. De forma general, las LAM presentan una supervivencia libre de enfermedad de un 30-70%. En el caso especial de la LAM promielocítica supera el 90%. Las LAL infantiles presentan una tasa global de curación del 70% y en el adulto del 40%.

2. LEUCEMIA AGUDA SECUNDARIA

El creciente uso de terapias intensivas en el tratamiento de pacientes con enfermedades neoplásicas, así como la mejora de la supervivencia de estos pacientes, ha provocado un aumento de la incidencia de las neoplasias secundarias. Éstas representan en la actualidad hasta un 10% de las neoplasias mieloides^[1]. Dentro de éstas pueden diferenciarse las leucemias agudas secundarias (LAS) y los síndromes mielodisplásicos

(SMD) secundarios, que en la nueva clasificación de las hemopatías malignas de la OMS (2008) se agrupan bajo el término genérico de neoplasias mieloides secundarias a tratamiento (*therapy-related myeloid neoplasms*; ICD-O 9920/3)^[2]. La diferencia básica entre LAS y SMD secundarios a tratamiento es el recuento de blastos en médula ósea, que debe ser mayor o igual al 20% en el caso de las LAS, e inferior a esta cifra en los casos de SMD, excepto para aquellos casos en los que existe una t(8;21) o una inv(16)^[3], que se consideran LAS a pesar de que el porcentaje de blastos sea menor del 20%. Por otra parte, las LAS de origen linfoide son una entidad muy poco frecuente. Más del 60% de los casos de LAS linfoides se asocian con la alteración del gen *MLL* (11q23)^[4], y con menos frecuencia con la t(9;22)^[5].

La complejidad de los tratamientos antineoplásicos, con combinaciones de múltiples fármacos, hace muy difícil conocer cuáles son los agentes más leucemógenos y cuáles actúan con mayor rapidez en la transformación leucémica de las células progenitoras de la hematopoyesis.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínico-biológicas, así como el tratamiento y el pronóstico de una serie de pacientes diagnosticados de LAS a tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia en un solo centro en un periodo de 20 años.

PACIENTES Y MÉTODO

Entre enero de 1989 y mayo de 2009, se diagnosticaron en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol 471 leucemias agudas, de las cuales 383 correspondían a LAM, 86 a LAL y 2 a LA bifenotípicas. Del total de leucemias agudas, 23 (4,88%) fueron LAS a tratamiento antineoplásico y constituyen el grupo de estudio del presente trabajo.

En cada paciente se revisó la neoplasia previa y el tratamiento antineoplásico recibido, que se clasificó en dos grandes grupos: radiaciones ionizantes (radioterapia) y agentes citotóxicos, que a su vez se clasificaron en 5 grupos: 1) agentes alquilantes, 2) inhibidores de la DNA topoisomerasa II, 3) agentes antitubulina, 4) antimetabolitos, y 5) inhibidores de la aromatasasa.

En cada paciente se recogieron las siguientes variables en el momento del diagnóstico de la LAS: el estado general determinado según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)^[6], el hemograma, la bioquímica y las características inmunofenotípicas, citogenéticas y moleculares, así como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la neoplasia previa.

El estudio citogenético de las LAS se realizó en médula ósea. Las muestras se procesaron mediante métodos de estimulación directa en cultivos de 24 horas de células procedentes de médula ósea y se aplicó la técnica de bandas G^[7]. Los cariotipos se formularon de acuerdo con la normativa ISCN vigente del momento del diagnóstico. En los casos que fue necesario se aplicaron las sondas de hibridación in situ fluorescentes (FISH) pertinentes de acuerdo con las instrucciones del manual de la casa comercial. El estudio molecular de la LAS se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa

para el estudio de la presencia de la mutación en tándem del gen *FLT3* y del producto de fusión de *PML/RAR α* .

Finalmente, se analizó el tipo de tratamiento que recibieron los pacientes para la LAS, agrupándolo en dos tipos: quimioterapia intensiva y tratamiento de soporte orientado a control de síntomas (analgésicos, antibióticos y soporte con hemoderivados, entre otros).

Análisis estadístico: las características basales se describieron como frecuencia y porcentajes. Las curvas actuariales de supervivencia se trazaron según el método de Kaplan-Meier^[8] y se compararon con el log-rank test^[9].

El análisis estadístico se ha llevado a cabo con el paquete SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 15 para Windows.

RESULTADOS

La mediana de edad de los 23 pacientes fue de 61 años (extremos 25-76) y 12 (52%) eran varones. Diecinueve presentaron una LAM, 3 una LAL y uno una leucemia aguda bifenotípica. De las 19 LAM, 2 casos se clasificaron como promielocíticas.

Respecto a la neoplasia previa al diagnóstico de la LAS, 12 pacientes habían presentado un tumor sólido (neoplasia de mama en 4 casos, pulmón en 2, y cérvix, ovario, recto, vejiga, tumor germinal y tumor de Wilms en un caso, respectivamente), 8 habían presentado un linfoma (en 6 casos no hodgkiniano y en 2 de Hodgkin), 2 un mieloma múltiple y un paciente una trombocitemia esencial. En la tabla 3 se refleja la relación entre la neoplasia inicial y el tipo de LAS.

Respecto al tratamiento de la neoplasia inicial, en la tabla 4 se pueden observar las asociaciones terapéuticas. Nueve pacientes recibieron radioterapia (3 en monoterapia y 6 en asociación con agentes quimioterápicos), mientras que 20 recibieron quimioterapia (3 en monoterapia y 17 en asociación con otros agentes quimioterápicos o con radioterapia). Los agentes quimioterápicos utilizados fueron: alquilantes (17 pacientes), inhibidores de la DNA topoisomerasa II (14), antitubulina (12), antimetabolitos (6) e inhibidores de la aromatasa (un paciente). La mediana de tiempo entre la exposición a los agentes leucemógenos y la LAS fue de 3 años (extremos 1,2-15,8), con mayor latencia en los casos de uso de monoterapia o de un menor número de agentes leucemógenos.

Las características clínico-biológicas de las LAS se reflejan en la tabla 5. El estado general del paciente era malo en la mayoría de casos y casi todos presentaban citopenias marcadas. De los 20 pacientes en los que se efectuó el estudio citogenético, sólo en uno

el cariotipo fue normal, y se hallaron alteraciones en los cromosomas 5 (delección del brazo corto, monosomía o adhesión) o 7 (delección o monosomía) en 8 (30%) casos. Sólo se estudiaron 9 pacientes con técnicas de biología molecular, cuyos resultados se exponen en la tabla 6, donde destaca el reordenamiento PML/RAR α en dos pacientes.

En la figura 1 se describe el tratamiento y la evolución de los pacientes de la serie. De los 23 pacientes, 13 (56,5%) recibieron quimioterapia intensiva. Siete pacientes con LAM recibieron quimioterapia según la pauta ICE (idarubicina 10 mg/m² i.v días 1, 3 y 5, citarabina 100 mg/m² i.v. días 1 a 7 y etopósido 100 mg/m² i.v. días 1 a 5). Dos pacientes con LAM promielocítica recibieron quimioterapia según el protocolo PETHEMA 96^[10] con idarubicina y ATRA. Dos pacientes con LAL recibieron quimioterapia según el protocolo PETHEMA LAL-AR 93^[11] con vincristina, prednisona, L-asparaginasa y una antraciclina. Un paciente con LAM recibió quimioterapia según la pauta IDICE (idarubicina 12 mg/m² i.v días 1, 3 y 5, citarabina 500 mg/m²/12h i.v. días 1, 3, 5 y 7, etopósido 100 mg/m² i.v. días 1 a 3, y G-CSF 150 μ g/m² días 1 a 7). Finalmente un paciente con LAM recibió quimioterapia según la pauta FLAG-IDA (fludarabina 30 mg/m² días 1 a 4, citarabina 2000 mg/m² días 1 a 4, idarubicina 10 mg/m² días 1 a 3, G-CSF 300 μ g/m² días -1 a 5). De estos 13 pacientes, 6 consiguieron una RC. De ellos, 2 recibieron un posterior TPH: uno alogénico y uno autogénico por falta de donante emparentado, y los dos persisten en respuesta tras 1 mes y 18 meses del TPH, respectivamente. Un paciente falleció por un shock séptico durante el tratamiento de inducción; otro recibió quimioterapia de consolidación y persiste libre de enfermedad tras 3 años del diagnóstico; otro, con una LAM promielocítica, no recibió tratamiento de consolidación por recuperación hemoperiférica lenta y persiste libre de enfermedad tras 3 años desde el diagnóstico y el último recibió dos ciclos de

consolidación pero recayó y falleció a los 4 años del diagnóstico. Siete de los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva no presentaron respuesta completa al tratamiento, por lo que en tres casos se pautó quimioterapia de segunda línea. En uno se logró respuesta, por lo que se efectuó un TPH alogénico y persiste en respuesta tras 1,5 meses del TPH. Dos pacientes sufrieron pancitopenia prolongada después de la quimioterapia y uno de ellos está pendiente de TPH. Los 10 pacientes que no se trataron con quimioterapia intensiva recibieron tratamiento de soporte orientado a control de síntomas y todos fallecieron.

La mediana de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamiento de soporte fue de 0,9 meses (intervalo de confianza 95% [IC 95%] 0-0,292), mientras que la de los pacientes que recibieron quimioterapia intensiva fue de 36 meses (IC 95% 0-8,5); ($p = 0,004$) (figura 2).

DISCUSIÓN

Las LAS son una entidad cada vez más frecuente dadas las terapias más complejas e intensivas que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del cáncer. Los pacientes diagnosticados de LAS tienen un pronóstico malo, pero en los últimos años una pequeña proporción de pacientes consiguen RC prolongadas con quimioterapia y TPH, como se ha observado en el presente estudio.

Hasta un 50% de las LAS ocurren en pacientes con antecedentes de neoplasia de mama, linfomas no hodgkinianos y linfoma de Hodgkin^[12], al igual que lo observado en nuestro estudio. En esta serie es de señalar que las dos LAS promielocíticas ocurrieron tras una neoplasia de mama, asociación que ya había sido descrita en estudios previos^[13,14]. En un estudio reciente de Mays et al^[15] se describió la relación directa entre la exposición a agentes inhibidores de la DNA topoisomerasa II (mitoxantrona y epirubicina), fármacos muy utilizados en el tratamiento del cáncer de mama, y el desarrollo de la t(15;17) en las LAS promielocíticas. Un dato que apoyaría esta relación es la aparición de casos de LAP en pacientes con esclerosis múltiple que han recibido tratamiento con mitoxantrona^[16-18].

Respecto al tratamiento de la primera neoplasia, 17 de los 23 pacientes recibieron asociaciones de agentes antineoplásicos, que llega hasta 6 tipos de agentes en un paciente. Aunque parece que determinados fármacos pueden tener un poder leucemógeno mayor, lo que sí parece claro es que hay una mayor probabilidad de desarrollar una LAS con las asociaciones de múltiples agentes, hecho que dificulta el análisis de cuál es el fármaco principalmente implicado en el desarrollo de la LAS. En nuestra serie los agentes más frecuentes son los ya descritos en estudios previos^[3,12,19]:

radioterapia, agentes alquilantes e inhibidores de la DNA topoisomerasa II. Se ha descrito que la exposición a radioterapia y agentes alquilantes se asocia con más frecuencia a alteraciones cromosómicas no balanceadas con pérdidas que afectan de forma predominante a los cromosomas 5 y/o 7. En nuestra serie hallamos 6 pacientes tratados exclusivamente con radioterapia y/o agentes alquilantes y sólo en 2 casos el estudio citogenético demostró alteraciones del cromosoma 5. En sentido inverso, de los 8 pacientes que presentaron alteraciones de los cromosomas 5 o 7, 7 habían recibido tratamiento con radioterapia y/o agentes alquilantes. Por otro lado, la exposición a inhibidores de la DNA topoisomerasa II se asocia a alteraciones citogenéticas balanceadas con translocaciones que afectan a los genes *MLL* (11q23) y *AML1* (21q22) con mayor frecuencia^[3,19]. En nuestra serie ningún paciente se trató exclusivamente con inhibidores de la DNA topoisomerasa II, pero de los 14 pacientes que recibieron este fármaco en asociación, 7 presentaron alteraciones del cromosoma 11 en la región 11q23 o del cromosoma 21 en la región 21q22 o en forma de trisomía. También se ha descrito el desarrollo de LAS en pacientes tratados con fludarabina, con una frecuencia entre el 1 y el 4%^[20-22], con idénticas características clínicas y citogenéticas a las observadas en los agentes alquilantes y la radioterapia. En el presente estudio sólo se detectó un paciente tratado previamente con fludarabina en asociación con inhibidores de la DNA topoisomerasa II y agentes alquilantes y presentó una LAS con monosomía del cromosoma 7 y trisomía del cromosoma 21.

El tiempo hasta la aparición de la LAS oscila entre pocos meses y bastantes años^[19]. Clásicamente se afirmaba que los pacientes tratados con radioterapia o agentes alquilantes presentaban un tiempo de latencia entre 5 y 10 años, mientras que era menor de 5 años en pacientes tratados con inhibidores de la DNA topoisomerasa II^[1]. En el

presente estudio, la mediana de tiempo de latencia fue de 3 años (1,2;15,8). De los 6 pacientes tratados exclusivamente con radioterapia y/o agentes alquilantes, sólo uno sobrepasó los 5 años de tiempo de latencia. En cambio, de los 14 pacientes que recibieron tratamiento con inhibidores de la DNA topoisomerasa II, 6 presentaron una latencia de entre 2 y 3 años, coincidiendo con lo descrito en la bibliografía^[3].

El pronóstico de la LAS es malo, tanto por la agresividad de la hemopatía en si misma como por el hecho de que una gran parte de pacientes suelen ser de edad avanzada, lo que condiciona una mayor comorbilidad asociada y que el paciente no sea tributario a tratamiento agresivo. El tratamiento de la LAS dependerá, como en todas las leucemias agudas, de la edad, del estado general del paciente en el momento del diagnóstico y de las comorbilidades asociadas. Se han descrito series de pacientes tratados con antraciclinas y citarabina (aisladas o asociadas a quinina, fludarabina o etopósido), citarabina a dosis bajas o, en caso de leucemia aguda promielocítica, antraciclinas con ATRA^[19,23], pero a pesar de esto, la supervivencia global a los 5 años es menor del 10%^[2]. Respecto a las LAS linfoblásticas, de los 3 pacientes de nuestra serie, sólo uno era menor de 70 años, por lo que sólo éste recibió tratamiento con intención curativa, manteniéndose en RC hasta el momento de realizar el análisis (6 años). Una vez obtenida la RC, el tratamiento más eficaz es el TPH alogénico, tal y como demostraron Ducastelle et al^[23] al compararlo con una segunda consolidación con quimioterapia. En un estudio con más de 400 pacientes tratados con TPH se constató una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 35%^[24]. Se analizaron los factores de riesgo para la aparición de complicaciones en el TPH alogénico en estos pacientes, entre los que destacaron la realización del TPH sin hallarse el paciente en RC, la citogenética de riesgo intermedio o alto y la edad avanzada. En el presente estudio se han realizado 3

TPH, dos alogénicos y uno autogénico sin observarse recaída, aunque el seguimiento es todavía corto (18 meses).

CONCLUSIONES

La incidencia de LAS en nuestro centro se corresponde con la descrita en estudios previos. En este estudio retrospectivo, los fármacos que más se han relacionado con la posterior aparición de una LAS son los agentes alquilantes, los inhibidores de la DNA topoisomerasa II, los agentes antitubulina y la radioterapia.

Los resultados de este estudio permiten confirmar que los pacientes diagnosticados de LAS presentan un deterioro del estado general y una alteración de los parámetros hematológicos y bioquímicos en el momento del diagnóstico. Mediante el estudio citogenético se objetivan alteraciones en el cariotipo en el 95% de los casos estudiados, pero dadas las asociaciones terapéuticas recibidas por los pacientes previamente a la aparición de la LAS es difícil establecer una relación con la exposición a un fármaco determinado.

En relación al tratamiento de este tipo de leucemias, podemos objetivar que una estrategia con intención curativa, añadiendo el TPH en aquellos casos en los que sea posible, presenta mejores resultados que el tratamiento de soporte de forma estadísticamente significativa, aunque el seguimiento es todavía corto.

Así pues, los resultados de este estudio de pacientes con LAS a tratamiento antineoplásico confirman las características clínico-citológicas y el mal pronóstico de los mismos. Con todo, sugieren que las estrategias de tratamiento basadas en

quimioterapia intensiva con intención curativa, incluyendo el TPH, podrían mejorar los malos resultados descritos tradicionalmente para este grupo de enfermedades.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla1. Clasificación Franco-Alemana-Británica de las leucemias agudas

TIPO	CARACTERÍSTICAS
LAM (positiva para mieloperoxidasa)	
LAM0 (no diferenciada)	<3% blastos MPO+; marcadores celulares mieloides o positividad para MPO por CMF
LAM1 (sin maduración)	≥3% de blastos MPO+; ausencia o poca granulación en los blastos.
LAM2 (con maduración)	≥3% de blastos MPO+; granulación en más de un 10% de los blastos.
LAM3 (promielocítica)	Granulación intensa, astillas citoplasmáticas; negatividad para HLA-DR. Hay una variante hipogranular.
LAM4 (mielomonocítica)	>20% de promonocitos, esterasas inespecíficas positivas. Hay una variante eosinofílica.
LAM5 (monocítica)	Dos variantes LAM5a (monoblastos) y LAM5b (promonocitos). Positividad para esterasas y marcadores celulares monocíticos (CD14 y CD11).
LAM6 (eritroblástica)	Eritroblastos >50% y ≥30% de blastos mieloides entre las células no eritroides; positividad para glucoforina.
LAM7 (megacarioblástica)	Positividad para marcadores plaquetarios por CFM (CD41 y CD61) o ultraestructura.
LAL (negatividad para mieloperoxidasa)	
LAL1	Blastos de pequeño tamaño, con escaso citoplasma y vacuolización variable; núcleo regular sin nucléolos.
LAL2	Blastos de tamaño heterogéneo, con citoplasma y vacuolización variables; núcleo regular sin nucléolos.
LAL3 (Burkitt)	Blastos grandes, con citoplasma muy basófilo y vacuolización intensa; núcleo regular con nucléolos.

LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfóide; MPO: mieloperoxidasa; CFM citofluorometría

Tabla 2. Clasificación de las leucemias agudas de la Organización Mundial de la Salud.

Leucemia aguda mieloblástica	
LAM con anomalías genéticas recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> - LAM con t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>. - LAM con inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1q22); <i>CBFB-MYH11</i>. - LA, promielocítica con t(15;14)(q22;q12); <i>PML-RARA</i>. - LAM con t(9;11)(p22;q23); <i>MLLT3-MLL</i>. - LAM con t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i>. - LAM con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); <i>RPN1-EVII</i>. - LAM megacarioblástica con t(1;22)(p13;q13) <i>RBM15-MKLI</i>. - LAM con mutación de <i>NPM1</i>. - LAM con mutación de <i>CEBPA</i>.
LAM con displasia multilínea	
LAM secundaria a tratamiento	
LAM no categorizable	<ul style="list-style-type: none"> - LAM con mínima diferenciación. - LAM sin maduración. - LAM con maduración. - LA mielomonocítica. - LA monoblástica y monocítica. - LA eritroide. - LA megacarioblástica. - LA basofílica. - Panmielosis aguda con mielofibrosis.
LA de linaje ambiguo	<ul style="list-style-type: none"> - LA indiferenciada - LA con fenotipo mixto con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>. - LA con fenotipo mixto con t(v;11q23); reordenamiento de <i>MLL</i>. - LA con fenotipo mixto, mielode/B no categorizable. - LA con fenotipo mixto, mioide/T no categorizable. - LA con fenotipo mixto no categorizable – raras. - Otras leucemias de linaje ambiguo - Linfoma/leucemia linfoblástica de células Natural killer.
Leucemia aguda linfoblástica	
Linfoma/leucemia linfoblástica B no categorizable	
Linfoma/leucemia linfoblástica B con anomalías genéticas recurrentes	<ul style="list-style-type: none"> - L/LL B con t(9;22)(q34;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>. - L/LL B con t(v;11q23); reordenamiento de <i>MLL</i>. - L/LL B con t(12;21)(p13;q22); <i>TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)</i> - L/LL B con hiperdiploidia. - L/LL B con hipodiploidia (LAL hipodiploide). - L/LL B con t(5;14)(q31;q32); <i>IL3-IGH</i>. - L/LL B con t(1;19)(q23;p13.3); <i>E2A-PBX1 (TCF3-PBX1)</i>

Linfoma/leucemia linfoblástica T

LA: leucemia aguda. LAM: leucemia aguda mieloblástica; L/LL: linfoma/leucemia linfoblástica.

Tabla 3. Distribución del tipo de leucemia aguda secundaria según el tipo de neoplasia inicial.

LAS	Tipo neoplasia inicial			
	Neoplasia sólida	Mieloma múltiple	Linfoma	Otras
LAM	10	1	7	1
LAL	2	1	0	0
LAB	0	0	1	0

LAS: leucemia aguda secundaria; LAM: leucemia aguda mieloblástica; LAL: leucemia aguda linfoblástica; LAB leucemia aguda bifenotípica.

Tabla 4. Frecuencia de leucemias agudas secundarias en relación con los agentes leucemógenos o combinaciones de los mismos.

Agente leucemoide		
	Frecuencia	%
Agente alquilante	2	8,6
Agente alquilante + Inhibidor DNA topoisomerasa II	2	8,6
Agente alquilante + Inhibidor DNA topoisomerasa II + Agente antitubulina	5	21,7
Agente alquilante + Inhibidor DNA topoisomerasa II + Agente antitubulina + Antimetabolitos	2	8,6
Agente alquilante + Inhibidor DNA topoisomerasa II + Agente antitubulina + RT	2	8,6
RT	3	13,1
RT + Antimetabolitos	1	4,4
Agente alquilante + RT	1	4,4
Antimetabolito	1	4,4
Agente alquilante + Agente antitubulina + Antimetabolitos	1	4,4
Inhibidor DNA topoisomerasa II + Agente antitubulina	1	4,4
Agente alquilante + Inhibidor DNA topoisomerasa II + Agente antitubulina + RT + Antimetabolitos + Inhibidor aromatasas	1	4,4
RT + agentes alquilantes + inhibidor de la DNA topoisomerasa II	1	4,4
TOTAL	23	100

RT: radioterapia

Tabla 5. Características clínicas y analíticas de la leucemia aguda secundaria en el momento del diagnóstico.

	NÚMERO DE PACIENTES	%
Características clínicas		
ECOG 0-2*	14	70
ECOG 3-4*	6	30
Hepatomegalia**	6	29
Esplenomegalia**	6	29
Adenopatías	0	0
Parámetros hematológicos		
Anemia (Hb<125g/L)	22	96
Leucopenia (<4x10 ⁹ /L)	14	61
Neutropenia (<1x10 ⁹ /L)	15	65
Plaquetopenia (<150x10 ⁹ /L)	22	96
Parámetros bioquímicos		
Insuficiencia renal	4	17
LDH elevada* (>450U/L)	6	30
Hipoalbuminemia (<30 g/L)	5	25

* resultados en 20 pacientes. ** resultados en 21 pacientes.

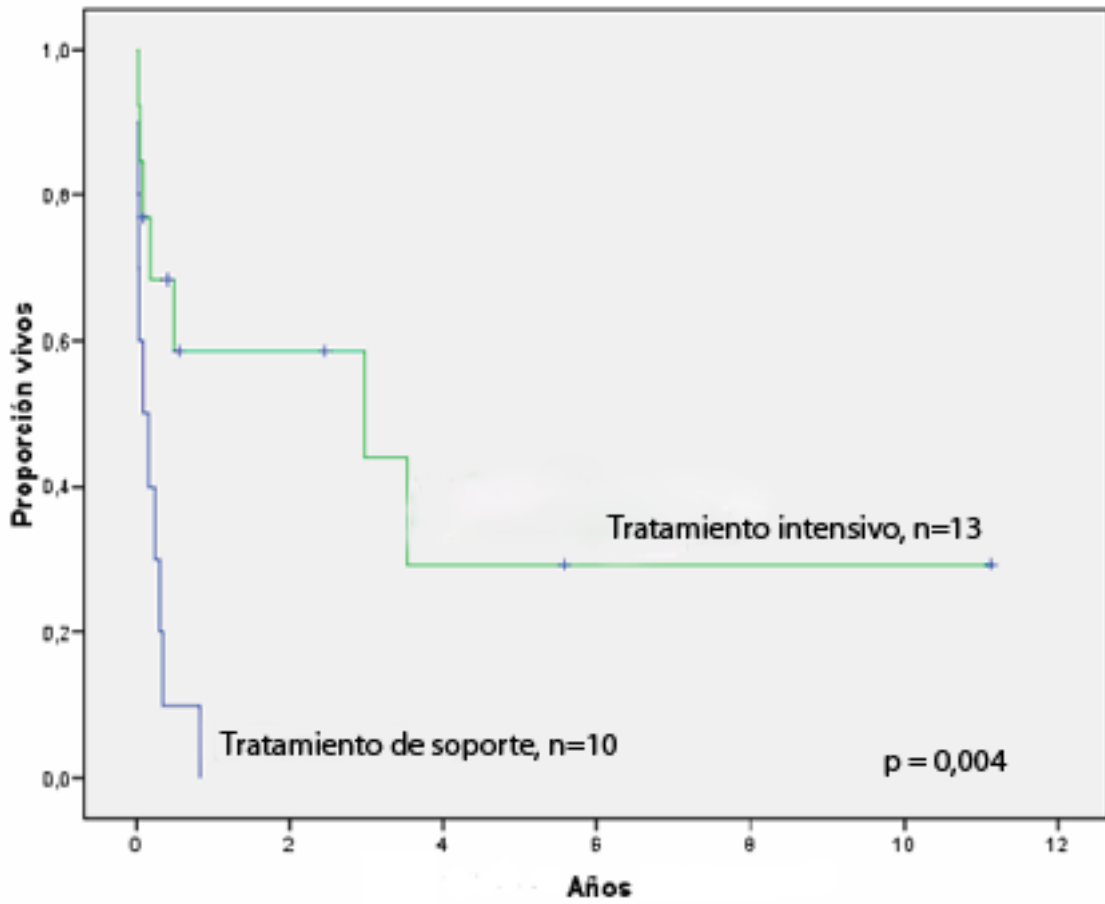
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. LDH: lactato deshidrogenasa.

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas y moleculares en el momento del diagnóstico de la leucemia aguda secundaria.

	NÚMERO DE PACIENTES	%
Citogenética*		
Normal	1	5
Simple (menos de 5 alteraciones cromosómicas)	17	85
Complejo (más de 5 alteraciones cromosómicas)	2	10
Afectación del cromosoma 7 (del7, -7)	5	25
Afectación del cromosoma 5 (5q-, -5, add5)	3	15
Biología molecular**		
Normal	5	56
Duplicación interna en tándem del gen <i>FLT3</i>	2	22
<i>PML/RARα</i>	2	22

* resultados en 20 pacientes. ** resultados en 9 pacientes.

Figura 2. Supervivencia de los pacientes con leucemia aguda secundaria en relación con el tipo de tratamiento.



REFERENCIAS

1. Czader M et Orazi A. Therapy Related Myeloid Neoplasms. *Am J Clin Pathol.* 2009;132:410-25.
2. Swerdlow HS, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition, 2008. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer.
3. Godley LA, Larson RA. Therapy-related Myeloid Leukemia. *Semin Oncol.* 2008;35:418-29.
4. Chen W, Wang E, Lu Y, Gaal KK, Huang Q. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia without 11q23 abnormality: report of six cases and a literature review. *Am J Clin Pathol.* 2010;133:75-82.
5. Lee SG, Choi JR, Kim JS, Park TS, Lee KA, Song J. Therapy-related acute lymphoblastic leukaemia with t(9;22)(q34;q11.2): a case study and review of literature. *Cancer Genet Cytogenet.* 2009;191:51-4.
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5:649-55.
7. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet.* 1971;2:971-2.
8. Kaplan GL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc.* 1958;53:457-81.
9. Blanc JM, Altman DG. The logrank test. *BMJ.* 2004;328:1073.

10. Sanz MA, Martín G, González M, León A, Rayón C, Rivas C, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA Group. *Blood*. 2004;103:1237-43.
11. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM et al. PETHEMA Group, Spain. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*. 2005;90:1346-56
12. Leone G, Mele L, Pulsoni A, Equitani F, Pagano L. The incidence of secondary leukemias. *Haematologica*. 1999;84:937-45.
13. Ono M, Watanabe T, Shimizu C, Hiramoto N, Goto Y, Yonemori K, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukaemia caused by hormonal and radiation in a patient with recurrent breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38:567-70.
14. Mistry AR, Felix CA, Whitmarsh RJ, Mason A, Reiter A, Cassinat B et al. DNA topoisomerase II in therapy-related acute promyelocytic leukaemia. *N Engl J Med*. 2005; 352:1529-38.
15. Mays AN, Osheroff N, Xiao Y, Wiemels JL, Felix CA, Byl JA, et al. Evidence for direct involvement of epirubicin in the formation of chromosomal translocations in t(15:17) therapy-related acute promyelocytic leukaemia. *Blood*. 2010;115:326-30.

16. Biosca I, Pascual AM, Casanova B, Coret F, Sanz MA. Four new cases of therapy-related acute promyelocytic leukemia after mitoxantrone. *Neurology*. 2008;71:457-8.
17. Hasan SK, Mays AN, Ottone T, Ledda A, La Nasa G, Cattaneo C et al. Molecular análisis of t(15;17) genomic breakpoints in secondary acute promyelocytic leukemia arising after treatment of multiple sclerosis. *Blood*. 2008;112:3383-90.
18. Pascual AM, Téllez N, Boscá I, Mallada J, Belenguer A, Abellán I, et al. Revision of the risk of secondary leukaemia after mitoxantrone in multiple sclerosis populations is required. *Mult Scler*. 2009;15:1303-10.
19. Larson RA. Therapy-related myeloid neplasms. *Haematologica*. 2009; 94: 454-9.
20. Coso D, Costello R, Cohen-Valensi R, Sainty D, Nezri M, Gastaut JA, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplasia in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving fludarabine as initial therapy. *Ann Oncol*. 1999;10:362-3.
21. Morrison VA, Rai KR, Peterson BL, Kolitz JE, Elias L, Appelbaum FR et al. Therapy-related myeloid leukemias are observed in patients with chronic lymphocytic leukemia after treatment with fludarabine and chlorambucil: results of an intergroup study, Cancer and Acute Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol*. 2002;20:3878-84.
22. McLaughlin P, Estey E, Glassman A, Romaguera J, Samaniego F, Ayala A et al. Myelodysplasia and acute myeloid leukemia following therapy for indolent

- lymphoma with fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone (FND) plus rituximab and interferon alpha. *Blood*. 2005;105:4573-5.
23. Ducastelle S, Adès L, Gardin C, Dombret H, Prébet T, Deconinck E et al. Long-term follow-up of autologous stem cell transplantation after intensive chemotherapy in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006;91:373-6.
24. Kröger N, Brand R, van Biezen A, Zander A, Dierlamm J, Niederwieser D, et al. Risk factors for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia treated with allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94:542-9.