



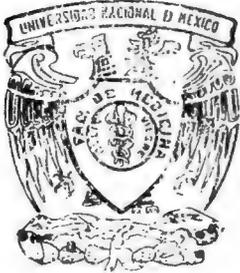
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**CARACTERISTICAS CLINICAS, HEMATOLOGICAS Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES  
CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE  
CELULAS T**

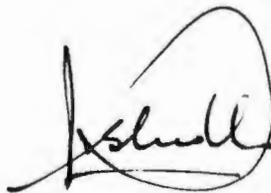
**TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA  
DR. JULIO DEMETRIO GONZALEZ ULLOA  
PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE ESPECIALISTA EN  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**



CARACTERISTICAS CLINICAS, HEMATOLOGICAS Y RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA DE CELULAS T



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE  
Y POSTGRADO



DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
Y TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



DRA. NORMA LOPEZ SANTIAGO  
TUTOR DEL TRABAJO  
DE INVESTIGACION

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme llegar hasta éste sitio.

A mis maestros con admiración y respeto.

A todas las personas que contribuyeron a la realización de éste trabajo y que me soportaron durante todo en proceso del mismo.

## DEDICATORIA

A MIS PADRES, QUE HAN ESTADO CONMIGO SIEMPRE

A MI ESPOSA, POR SU PACIENCIA Y ENTREGA A LA FAMILIA

A MIS HIJOS, QUE HAN SIDO UN ESTIMULO ESPECIAL

A MIS HERMANOS, CON TODO MI CARIÑO

## CARACTERISTICAS CLINICAS, HEMATOLOGICAS Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE CELULAS T

\*Dr. Rogelio Paredes Aguilera. \*\*Dra. Norma López Santiago. \*\*\*Dr. Julio Demetrio González Ulloa.

\*Jefe del Servicio de Hematología del Instituto nacional de Pediatría.

\*\* Médico Hematólogo Pediatra. Adscrito al servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

\*\*\* Médico Residente del segundo año de Hematología Pediátrica.

### RESUMEN

Se analizaron los datos clínicos y la respuesta a 2 esquemas diferentes de tratamiento en niños con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica de células T (LAL-T). Fueron 35 sexo masculino y 31 sexo femenino, con rango de edad de 6 meses a 16 años, y promedio de 7.5 años. 69.6% presentaron blastos en sangre periférica al diagnóstico y el 84.8% del total presentaron características morfológicas de LAL-L1. El inmunofenotipo en los primeros 28 casos se determinó con estudio de Rosetas E, CD2 y CD5, siendo positivo para los 3 en 71.4%. En los subsecuentes se utilizó un panel ampliado para la asignación de la estirpe T, y en forma global se encontró expresión de CD5 90%, CD2 94.9%, CD7 82.6%, CD3cy 66.6%, CD10 26.7%. Ocho pacientes presentaron hepatomegalia masiva, 15 esplenomegalia masiva, 8 adenomegalias de 3 ó mas cm. 14 pacientes con masa mediastinal. La infiltración extramedular mas frecuente fue a SNC con 6 casos (en uno de ellos con afección a retina). 61 pacientes presentaron anemia de diversos grados al momento del diagnóstico. La cuenta leucocitaria con rango de 600-1'000,000/mm<sup>3</sup> con mediana de 14.950/mm<sup>3</sup>. La cifra de plaquetas fue menor de 100,000/mm<sup>3</sup> en 52 pacientes. Solo 48 pacientes recibieron tratamiento, fueron divididos en dos grupos, el grupo 1 de acuerdo al protocolo 87-05, y el grupo 2 de acuerdo al protocolo 91-06. Del total, 79% lograron remisión completa continua y 8 del total cursaron con falla terapéutica. En el grupo 1 la remisión se obtuvo en 66.6% y en el grupo 2 en 79.1%, con un valor de p=0.012 sin diferencia estadística. En el grupo la sobrevida libre de evento fue de 37.2% y la sobrevida libre de enfermedad de 56%, en tanto que en el grupo 2 la sobrevida libre de evento fue de 58.1% y la sobrevida libre de enfermedad fue de 73.5%, con un valor de p=0.009 con significancia estadística.

Palabras clave: Leucemia aguda linfoblástica de células T (LAL-T). Sobrevida libre de evento. Sobrevida libre de enfermedad.

## SUMMARY

The clinical features and response to two chemotherapy protocols were analyzed in children with newly diagnosed T-cell acute lymphoid leukemia (T-ALL). Were 35 boys and 31 girls, with age ranging from 6 months to 16 years (median 7.5 years). 69.6% presented blasts in peripheral blood samples obtained at time of diagnosis, and 84.8% were with L-1 morphology. The immunophenotype was analyzed with rosette E study (sheep erythrocyte receptor) in first 28 cases, and in subsequent ones, with a panel of monoclonal antibodies, and the thymocyte phenotype expressed were CD5 90%, CD2 94%, CD7 82.6%, CD3 $\epsilon$  66.6%,  $\gamma$  CD10 26.7%. Eight patients presented massive hepatomegaly, 15 with massive splenomegaly, and 8 with lymph nodes  $> 3$ cm. Fourteen patients were with mediastinal mass. Six cases were with CNS leukemia at diagnosis. 61 patients presented anemia, and the leukocyte counts ranging from 600-1000,000  $\text{mm}^3$ . Thrombocytopenia presented in 52 cases.

Only 48 patients received therapy, 24 were treated with the 87-05 protocol (group 1), and 24 with the 91-06 protocol (group 2). 79% achieved complete remission and 8 cases were failure to therapy. In group 1 the complete remission was obtained in 66%, and in the group 2 in 79.1% ( $p=0.012$ ). In the group 1 the event-free survival was 37.2% and the disease-free survival was 56%. In the group 2, the event-free survival was 58.1% and the disease-free survival was 73.5% ( $p=0.009$ ).

Key words: Acute lymphoid leukemia, Event-free survival, Disease-free survival.

## INTRODUCCION

Las leucemias agudas se han clasificado de manera tradicional en leucemias agudas linfoblásticas (LAL) y leucemias agudas mieloides (LAM) de acuerdo a las características citomorfológicas y citoquímicas de los blastos que permite identificarlos como derivados de precursores de los linfocitos ó de los granulocitos-monocitos. El fundamento de esta clasificación se basa en que la leucemia es la resultante de la transformación maligna de una célula progenitora capaz de comprometerse ó ya comprometida con un linaje ó estirpe, lo que le permite compartir características con los progenitores normales afectados. En 1976 un grupo colaborativo Franco-Americano-Británico (FAB) propuso un sistema de clasificación y nomenclatura de las leucemias agudas, que distinguía 3 categorías en LAL y seis en LAM (1). Este sistema de clasificación es el más aceptado en la actualidad en el mundo occidental, y aunque este sistema contribuyó enormemente para la unificación de los criterios de clasificación, muy pronto se hizo aparente que el grado de concordancia entre diversos observadores era relativamente bajo, variando los porcentajes entre 58-64% para los dos subtipos principales de leucemias agudas. Este hallazgo propició una revisión del sistema de clasificación en las LAL (2) y el diseño de un sistema de puntuación basado en los rasgos distintivos mas comunes de los linfoblastos, con el fin de facilitar el análisis morfológico y mejorar la reproducibilidad de los resultados. Más tarde, se llevó a cabo también una revisión de los criterios de clasificación en LAM (3) e incluso se agregaron posteriormente dos nuevos subtipos en esta variedad de leucemia (4,5).

La aplicación de métodos inmunológicos con técnicas relativamente estándar para la caracterización de marcadores de superficie (6,7) heteroantisueros contra los antígenos propios de la LAL humana (CALLA) (8), T de linfocitos (9) humanos y clase II de la respuesta inmune (HLA-DR) junto con el empleo de la determinación de la actividad enzimática de la desoxinucleotidil Transferasa Terminal (TdT) que permitió la identificación de la estirpe en 278 de 300 casos de LA (97.2%) a principios de la década de 1980. En las 2 últimas décadas la producción de anticuerpos monoclonales (AcMo) en gran escala y su aplicación al estudio de los marcadores de superficie (7,10,11), ha significado el avance más notable en la caracterización de las células leucémicas. La utilización de la inmunofenotipificación y el análisis multiparamétrico por citometría de flujo, incrementó el grado de precisión en la identificación de la línea específica de origen de las células leucémicas y en 1985, Chan y colaboradores clasificaron con precisión 97 de 100 casos de leucemias agudas utilizando dicha metodología.

Actualmente se conoce que al clasificar una LAL de estirpe T (LAL-T) con frecuencia se presentan como una enfermedad avanzada, con grandes cargas tumorales é infiltración a órganos, secundario a una rápida replicación celular y alta capacidad de infiltración confiriendo per se un mal pronóstico (7,12,13,14). Paradójicamente, poca importancia se le había dado al grado de maduración como factor pronóstico hasta recientemente, en que se ha dividido en pretimocito, timocito temprano y timocito maduro, de acuerdo a los antígenos que expresan en su superficie y aun en el citoplasma (12,15).

Tomando en cuenta su pobre pronóstico, las LAL-T merecen mención aparte. En las diferentes series de pacientes pediátricos, se reporta una incidencia de 15% (7,12,13,14). En México, Paredes y cols. reportan una incidencia de 9.4% (16), similar a lo reportado por otros autores en poblaciones caucásicas (9.0% en Chile) (17).

De las características clínicas y de laboratorio asociadas a LAL-T destacan una evolución corta, adenomegalias importantes, hepato y esplenomegalias masivas (rebasan cicatriz

umbilical), masa mediastinal e infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC) (7,12,13,14). Como reflejo de esta rápida evolución, es frecuente encontrar hemoglobina normal ó discretamente disminuida, cuentas leucocitarias altas por arriba de 100,000/mm<sup>3</sup>, la presencia de CD3 citoplásmico (15) es un dato que hace definitivo que se trate de una leucemia de células T y los marcadores antigénicos que se encuentran en su superficie (CD2, CD7, CD5) (7,12) permiten definir su grado de maduración, aunque antiguamente se utilizaba la capacidad para formar rosetas, frente a eritrocitos de carnero (18,19), actualmente su utilización ha caído en desuso por ser una técnica más complicada y menos sensible y específica que los marcadores de superficie. Frecuentemente se encuentra la t(11;14) que se ha considerado específica para LAL-T (7 % en estudio de Ribeiro y cols.) (20), aunque otras alteraciones del cromosoma 14 (inv. 14) también se han reportado (21). Los objetivos del presente estudio fueron conocer la incidencia de la LAL-T en nuestro medio, las características clínicas y hematológicas al momento del diagnóstico, identificar factores de valor pronóstico y evaluar la respuesta al tratamiento con quimioterapia.

## MATERIAL Y METODOS

En el periodo comprendido de agosto de 1987 a febrero de 2000, ingresaron al servicio de hematología 557 pacientes con diagnóstico reciente de LAL, de los cuales sesenta y seis pacientes (11.8%) tenían LAL-T. El diagnóstico se estableció en todos los pacientes en base a las características clínicas y el análisis de los frotis de sangre periférica y médula ósea (MO) teñidas con colorante de Wright, y se clasificaron de acuerdo a los criterios morfológicos y citoquímicos del grupo FAB. Se practicó inmunofenotipificación de la población celular leucémica utilizando un panel de AcMo y dependiendo del patrón de reactividad y la expresión de los antígenos de superficie los casos de LAL se clasificaron como precursores de células B (PCB)-CD10 negativo, PCB-CD10 positivo, pre B, B y T. El criterio de positividad se consideró la expresión del marcador en por lo menos el 20% de la población celular leucémica en las LAL de PCB, B y T,  $\geq 10\%$  de Ig citoplásmica en las LAL pre B. El panel de AcMo fue el siguiente: HLA-DR, CD19, CD10, CD22cy, CD20, CD7cy, cadenas  $\mu$ , IgS, CD2, CD5, CD7, CD8, CD3cy, CD13, CD33, CD14, CD41, MPOcy, CD34, y TdT.

Se registraron las características clínicas y de laboratorio en el momento del diagnóstico al y la asociación de factores de riesgo para identificar cuales influyeron en el pronóstico.

Solo 48 pacientes recibieron quimioterapia, y la respuesta se evaluó de acuerdo al tratamiento recibido, para lo cual se dividió en dos grupos, el grupo 1 constituido por 24 pacientes recibió tratamiento de acuerdo al protocolo 87-05 (Tabla 7), y el grupo 2 integrado por 24 pacientes recibió tratamiento de acuerdo al protocolo 91-06 (Tabla 8).

Se definió como remisión completa continua (RCC) la presencia de menos de 5% de blastos en médula ósea, recuperación de parámetros hematológicos en sangre periférica y ausencia de datos de infiltración extramedular después de 4 semanas de tratamiento de inducción a la remisión. Falla terapéutica cuando existe evidencia de actividad leucémica en MO ó extramedular después del tratamiento de inducción programado. Recaída, reaparición de actividad leucémica en MO (mas de 25% de blastos) ó extramedular después de haber permanecido en remisión completa por mas de 9 semanas. Muerte en inducción como fallecimiento del paciente en etapa de inducción a la remisión. Muerte en remisión, fallecimiento en cualquier momento después de la remisión completa. Cese electivo de quimioterapia (CEQTx) es la suspensión del tratamiento una vez que ha cumplido 30 meses en remisión completa continua, y que se ha corroborado ausencia de actividad leucémica en MO y extramedular. Supervivencia libre de evento se define como el intervalo entre el diagnóstico y la presentación de algún evento, (muerte en inducción falla terapéutica). Supervivencia libre de enfermedad el intervalo entre la remisión completa y la presentación de algún evento (recaída medular extramedular y muerte en remisión).

El análisis estadístico se efectuó describiendo los resultados mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio para variables numéricas, ó mediante mediana con valores mínimos-maximos ó porcentajes para variables sesgadas ó categóricas. Las variables que mostraron significancia estadística se incluyeron en un modelo de regresión logística múltiple, teniendo como variable dependiente de interés la sobrevida y muerte. El análisis de sobrevida se efectuó mediante estadístico de Kaplan y Meier, con análisis comparativo de log-rank, considerando una p significativa  $< 0.05$ .

## RESULTADOS

El número total de pacientes con LAL-T fue de 66. El promedio de edad de estos pacientes fue de 7.5 años, con una variación de 6 meses a 16 años. De acuerdo a la distribución por grupos de edad se observó un predominio en el grupo de 2-10 años consistente en 44 casos (66.6%), siguiéndole en orden de frecuencia el grupo mayor de 10 años de edad constituido por 18 casos (27.2%), el grupo de 1-2 años 2 casos (3%) y menores de 1 año 2 casos (3%) (tabla y gráfica 1).

No se observó diferencia significativa en cuanto al sexo, ya que 35 casos fueron del sexo masculino (53%), y 31 del sexo femenino (47%), con una relación 1:1.

Mediante estudio citomorfológico en médula ósea, se diagnosticaron 56 casos como LAL-L1, 10 casos LAL-L2 y ninguno como LAL-L3, de acuerdo con los lineamientos del grupo FAB (tabla y gráfica 2).

La asignación de la estirpe T en los primeros 28 casos se estableció cuando más del 30% de los blastos expresaban los antígenos CD2 y CD5 y/o formaban  $\geq 10\%$  Rosetas E con eritrocitos de carnero. Con estos criterios 20 pacientes fueron positivos (71.4%) para los 3 marcadores y 8 aunque mostraron antígenos de superficie compatibles con LAL-T. no formaron rosetas en presencia de eritrocitos de carnero. En los años subsiguientes se utilizaron exclusivamente AcMo, para asignación a la estirpe T documentándose expresión de CD5 en 55 de 61 casos (90%), CD2 en 56 de 59 casos (94.9%), CD7 en 19 de 23 casos (82.6%), CD8 en 3 de 10 casos (30%), CD3c en 10 de 15 casos (66.6%), CD10 en 15 de 56 casos (26.7%) (tabla y gráfica 3). En 19 pacientes se encontraron marcadores aberrantes caracterizados por la coexpresión de antígenos de la estirpe B ó coexpresión de antígenos mieloides, (leucemias agudas bifenotípicas). En el primer grupo el antígeno más frecuentemente expresado fue el CD19 en 11 de 66 casos, y en el segundo grupo, la expresión del marcador CD13 en 5 casos de 66, fue el fenómeno más frecuentemente observado (tabla y gráfica 4). En dos pacientes se documentó inmunofenotipo multilineal. Solamente en 14 pacientes se realizó estudio citogenético, reportándose en 12 cariotipo normal, y en dos se reportaron alteraciones numéricas (hiperdiploidia) con 50-60 cromosomas en uno y 50-55 cromosomas en el otro. No se reportaron alteraciones estructurales. En 14 pacientes se documentó presencia de masa mediastinal en el momento del diagnóstico, (21.2%), aunque en ninguno de los casos se observó compromiso de las vías aéreas ó de la vena cava superior. En 6 pacientes se documentó presencia de infiltración a SNC (9.0%); una paciente refirió desde su ingreso visión borrosa y en el examen de fondo de ojo se encontró turbidez del vítreo en ojo izquierdo, borramiento de los bordes del disco óptico, tortuosidad importante de vasos y palidez de la retina, así como hemorragia retiniana. En el estudio de líquido cefalorraquídeo no se documentó presencia de blastos, en el día 14 de la evolución la niña desarrolló amaurosis y en ese momento en estudio de sedimento de LCR mostraba abundantes blastos considerándose que las manifestaciones referidas correspondían a una infiltración inicial a retina y SNC. Por lo que se inició tratamiento con quimioterapia intratecal con tres agentes y radioterapia local a globo ocular observándose recuperación de la función visual posteriormente.

En 4 casos se observó infiltración a parótidas en el momento del diagnóstico (6%), en 2 infiltración a testículo (3%), y en un caso a tubo digestivo, páncreas, pericardio y glándula submaxilares respectivamente (1.5%).

Ocho pacientes presentaron hepatomegalia masiva (12.1%), 15 casos esplenomegalia masiva (22.7%) y adenomegalias igual ó mayor de 3 cm de diámetro 8 casos(12.1%).

En 5 pacientes se documentó insuficiencia renal aguda en el momento del diagnóstico, que se atribuyó a síndrome de lisis tumoral aguda previo al inicio del tratamiento de inducción, y en otros 2 el síndrome se desencadenó después del inicio de la quimioterapia. En 3 de los pacientes con síndrome de lisis tumoral espontánea, se realizó diálisis peritoneal y el tratamiento de inducción a la remisión se difirió por espacio de 48 hrs. no observándose complicaciones adicionales y lográndose recuperación total de la función renal en un promedio de 4 semanas.

En 61 pacientes se documentó anemia en el momento del diagnóstico (92.4%), 6 casos fueron grado I (9.8%), 23 casos grado II (37.7%), 18 casos grado III (29.5%) y 14 grado IV (22.9%) (tabla y gráfica 5).

La cuenta leucocitaria al momento del diagnóstico fue en promedio de  $109,409/\text{mm}^3$ , con una mediana de  $14,950/\text{mm}^3$ , con rango de  $600-1'000,000/\text{mm}^3$ . 31 pacientes presentaron cuenta menor de  $10,000/\text{mm}^3$  (46.9%), 8 casos con cifras de  $10,000-49,000/\text{mm}^3$  (12.1%), 8 casos con  $50,000-99,000/\text{mm}^3$  (12.1%), 11 casos con  $100,000-250,000/\text{mm}^3$  (16.6%) y 8 con mas de  $250,000/\text{mm}^3$  (12.1%) (tabla y gráfica 6).

Se observó trombocitopenia menor de  $100,000/\text{mm}^3$  en 52 pacientes (78.7%), y cifra de plaquetas mayor de  $100,000/\text{mm}^3$  en 14 casos (21.2%). En 46 pacientes se documentaron blastos en sangre periférica al momento del diagnóstico.

De los 66 pacientes con LAL-T se excluyeron de la evaluación de respuesta al tratamiento 16 casos por las siguientes razones: 2 porque murieron por complicaciones infecciosas severas al momento de su ingreso a la sala de Urgencias (choque séptico y bronconeumonía y neuroinfección) lo que impidió iniciar quimioterapia, uno porque rehusó tratamiento en el INP y otro porque había sido tratado previamente antes de acudir al INP. Cuatro pacientes abandonaron tratamiento en la etapa de inducción a la remisión, y 10 pacientes mas abandonaron el control estando en RCC para continuar su tratamiento en una institución de seguridad social. Solo 48 pacientes fueron evaluables en cuanto a la respuesta al tratamiento, 24 manejados de acuerdo al protocolo 87-05 (Grupo1) para pacientes de riesgo alto y los 24 restantes de acuerdo al protocolo 91-06 (grupo 2) específico para células T (tablas 7 y 8). El 72.9% del grupo total logró la RCC. Siete pacientes del grupo 1 y uno del grupo 2 presentaron falla terapéutica y aunque en seis de ellos se obtuvo una RCC tardía en periodos que variaron de 9 a 27 semanas, todos sucumbieron eventualmente a su enfermedad de base. La muerte durante la inducción se presentó en un paciente del grupo 1 y en 4 del grupo 2, los cinco pacientes cursaban con algún tipo de proceso infeccioso (2 tenían choque séptico y cuadro hemorrágico, uno bronconeumonía e insuficiencia respiratoria severa, 1 choque séptico, uno choque mixto y neumonía y uno por infección polimicrobiana por *Aspergillus*, *Mucor* y *Cándida*.); solo uno de ellos cursó además con manifestaciones hemorrágicas que precipitaron la muerte. Se observó una diferencia en la obtención de la RCC entre el grupo 1 de los cuales 16 de 24 pacientes (66.6%) alcanzaron esta etapa y el grupo 2 en donde 19 de 24 (79.1%) lograron la remisión, pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa ( $p=0.012$ ) (gráfica 7). Los eventos durante la remisión fueron: en el grupo 1 hubo una muerte en inducción, 3 recaídas a MO y 3 recaídas a SNC, todas observadas en el primer año de tratamiento con 37.2% (9/24) de sobrevida libre de evento y 56% (9/16) sobrevida libre de enfermedad; en el grupo 2 hay 4 recaídas a MO en los primeros 18 meses de evolución con 58.1% de sobrevida libre de evento y 73.5% de sobrevida libre de enfermedad con un valor de  $p=$

0.009 con significancia estadística.(gráfica 8) En el grupo 1 se ha observado 4 recaídas a MO posterior al CEQTx con una supervivencia libre de enfermedad de 56% a 150 meses, a diferencia del grupo 2 en el que la supervivencia libre de enfermedad a 108 meses es de 73.5% y solo cabe recordar que en este segundo grupo 9 pacientes aun están en tratamiento Uno de los pacientes del grupo 1 con recaída a MO post cese de quimioterapia actualmente esta en segundo CEQTx.

## DISCUSION:

En este estudio realizado en niños mexicanos se demostró una incidencia de LAL-T de 11.8%, similar a lo reportado previamente por Paredes y cols. (16) en una serie con la mitad de los pacientes de los que incluye el estudio actual, y que es francamente superior a lo reportado por Ruiz-Argüelles y cols. (30) en una población predominantemente de adultos. Cuando se compara la incidencia de LAL-T de este estudio con los de población infantil en Estados Unidos (14, 22) los porcentajes son menores que el 15% reportado en dichas series, y analizando algunas otras características clínicas observamos las siguientes diferencias: la edad reportada en grupos anglosajones ha sido superior a 10 años, reportándolo como una característica biológica de la enfermedad, sin embargo en nuestro estudio no pudimos demostrar la mayor frecuencia en este grupo de edad, siendo, por el contrario, prácticamente la misma incidencia reportada para LAL precursora de células B con un 66% de pacientes con edades de 2-10 años y solo 27% mayores de 10 años. Una situación similar ocurre cuando se analiza la incidencia por sexo previamente reportada, un franco predominio en el sexo masculino, lo cual en nuestra población no ocurre, siendo la distribución por sexo 1:1, obviamente sin diferencias estadísticas. En la clasificación FAB aunque encontramos una similitud en cuanto al predominio de la morfología L1, la frecuencia de L2 es significativamente menor (15.2%) que la reportada por Pui y cols. (32%) (14), sin embargo parece no tener una diferencia significativa en el pronóstico.

En los primeros estudios de Borella y Sen (18, 19) se reporta una proporción de 62% de células formadoras de rosetas E, en el presente estudio, la formación de rosetas E en los pacientes con LAL-T se determinó en los primeros 28 casos, de los cuales 71.4% fueron positivos. En cuanto a el estudio de AcMo, Pui y cols. (14) encontraron expresión de los siguientes asociados con LAL-T: CD1 38%, CD3 50%, CD4 94%, CD8 55%, CD10 35%. El panel utilizado en nuestro estudio tiene pocas variaciones respecto al anterior y los resultados son similares en CD5 y CD10, inferiores en CD8 y los que no se realizaron en el estudio de Pui nos dieron los siguientes resultados: CD7 87.2%, CD2 94.9%, y CD3y 66.6%. La expresión de CD3 de superficie y la falta de expresión de CD5 se han asociado con mala evolución y por otro lado la presencia de CD10 y CD5 son considerados de buen pronóstico (6,14). Sin embargo en nuestro estudio no es posible demostrar esta diferencia, tal vez por el pequeño número de pacientes reportados. Aunque la maduración del timocito parece también conferir un factor pronóstico inverso (12) al reportado para la estirpe B (es decir a menor maduración un peor pronóstico) en nuestro estudio tampoco se logró identificar este dato aislado como factor pronóstico.

Aunque la extensión de la enfermedad se ha encontrado con un peor pronóstico y esto se puede comprobar en este estudio, prácticamente se correlacionó la cuenta leucocitaria elevada por arriba de 100,000, infiltración extramedular y mal pronóstico, persiste observándose un número pequeño de pacientes (4 casos) que con una enfermedad aparentemente "reciente" tienen una evolución fatal.

Durante mucho tiempo se consideró la estirpe T como un factor de riesgo alto para un mal pronóstico per se, y esto es evidente en el reportes previos de Pui (14), Paredes y cols. (16) y otros, sin embargo recientemente se propuso la instauración de protocolos de tratamiento estirpe específicos (22) con los que aparentemente este riesgo se pierde, pudiendo esperar una evolución similar a las LAL de precursores B y este hecho se reproduce en nuestro estudio, en el que al instalar un tratamiento estirpe específico en el que se seleccionan drogas que tienen mayor afinidad por blastos estirpe T la sobrevivencia actual con una

observación máxima de 108 meses es de 73.5%, en el grupo 2 con una diferencia estadística significativa ( $p=0.009$ ) y aunque hay pacientes que aun se encuentran en observación (en tratamiento) parece haberse alcanzado la meseta de eventos a partir de los 20 meses de evolución a diferencia del grupo 1 en donde los eventos post CEQTx continuaron siendo tan importantes como en LAI común (Paredes 1999).

La muerte en inducción es un grupo importante que merece especial atención en protocolos futuros ya que produce un sesgo importante en la evolución del grupo.

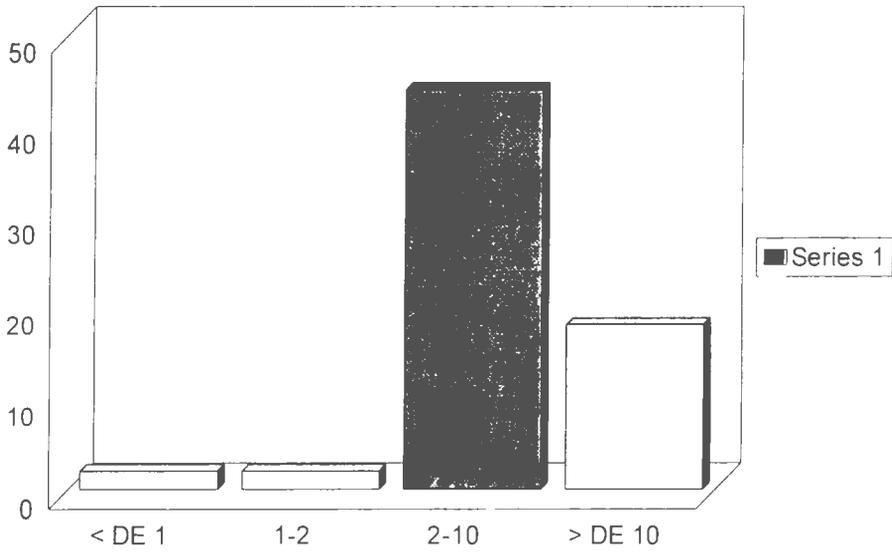
Finalmente, este estudio permite tener una base en nuestro medio para la realización de nuevos protocolos y estudios multicéntricos en los que se puede reunir un grupo mayor de pacientes, mas significativo y comparable con estudios en el extranjero.

TABLA I EDAD

EDAD EN AÑOS	NUMERO DE PACIENTES	%
< DE 1	2	3.0
1-2	2	3.0
2-10	44	66.6
> DE 10	18	27.2

# EDAD EN AÑOS

LA CELULAS 1

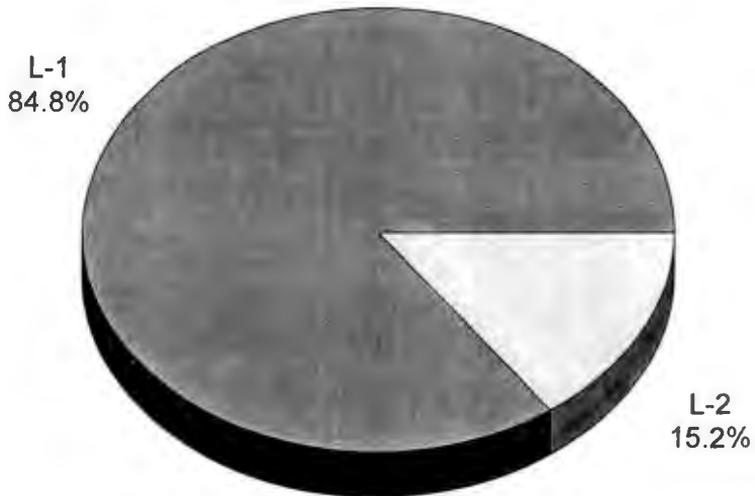


GRAFICA 1

TABLA 2 CITOMORFOLOGIA

MORFOLOGIA	NUMERO DE PACIENTES	%
L1	56	84.8
L2	10	15.2
L3	0	0.0

CITOMORFOLOGIA  
LAL CELULAS T



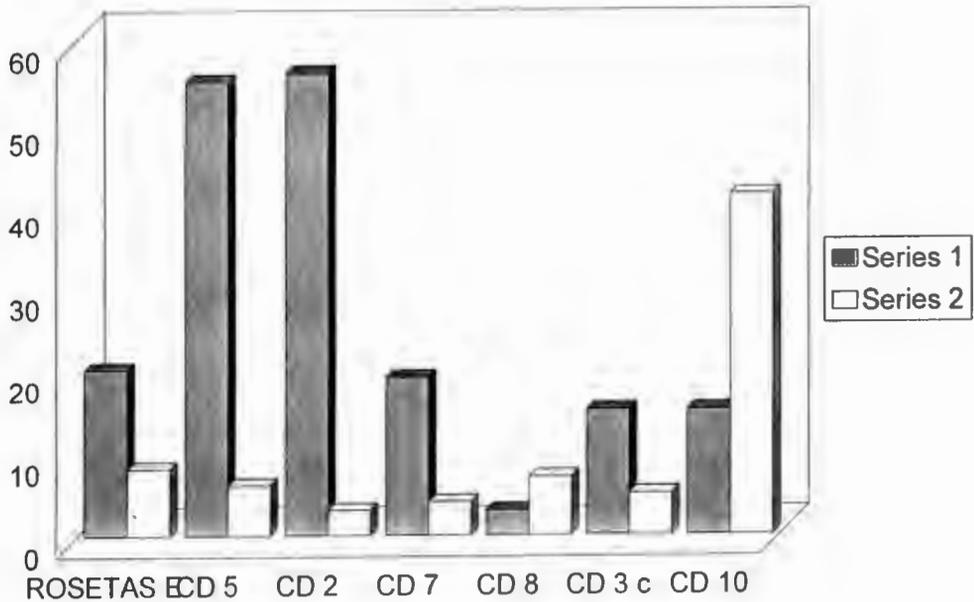
GRAFICA 2

TABLA 3 INMUNOFENOTIPO

MARCADOR	POSITIVO	%	NEGATIVO	%
ROSETAS E	21	71.4	8	28.6
CD 3	55	90.0	6	10.0
CD 2	56	94.9	3	4.1
CD 7	16	82.6	4	17.4
CD 8	5	30.0	7	7.0
CD 3c	15	66.6	5	33.4
CD 10	15	26.7	41	73.3

# INMUNOFENOTIPO

LAL CELULAS T



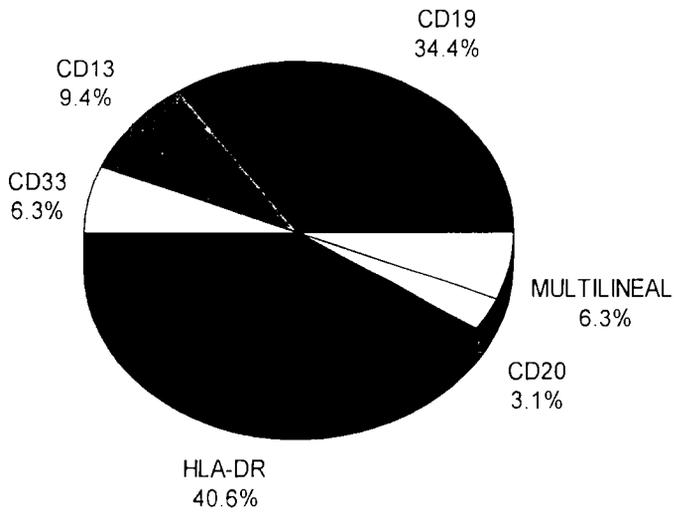
SERIE 1 POSITIVOS SERIE 2 NEGATIVOS

GRAFICA 3

TABLA 4 MARCADORES ABERRANTES

MARCADOR	NUMERO DE PACIENTES	%
CD 19	11	16.6
CD 13	5	7.5
CD 33	2	3.0
HLA DR	13	19.6
MULTILINEAL	2	3.0
CD 20	1	1.5

# MARCADORES ABERRANTES LAL DE CELULAS T



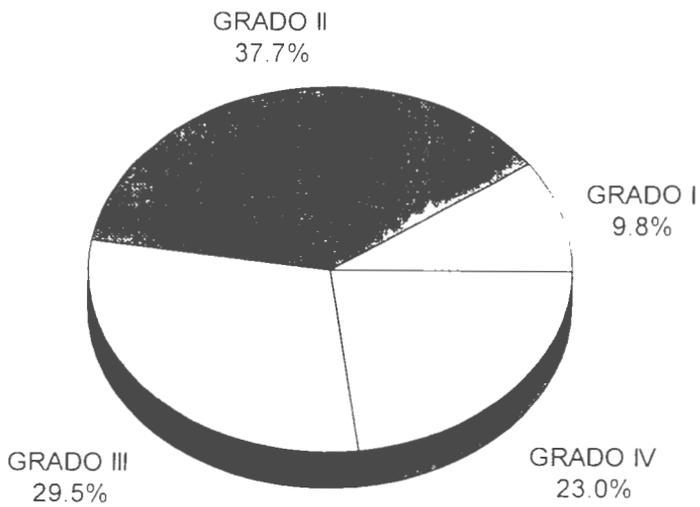
GRAFICA 4

TABLA 5 ANEMIA

GRADO DE ANEMIA	NUMERO DE PACIENTES	%
GRADO I	6	9.8
GRADO II	23	37.7
GRADO III	18	29.5
GRADO IV	14	22.9

# ANEMIA

VALOR (%)



GRAFICA 5

TABLA 6 CUENTA LEUCOCITARIA

CUENTA LEUCOCITARIA ( Xmm <sup>3</sup> )	NUMERO DE PACIENTES	%
< DE 10.000	31	46.9
10.000-49000	8	12.1
50.000-99.000	8	12.1
100.000-250.000	11	16.6
> DE 250.000	8	12.1

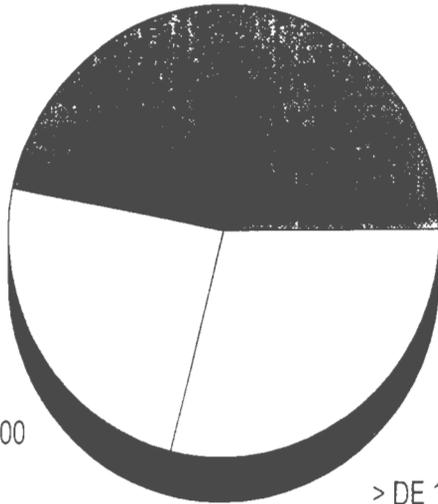
# CUENTA LEUCOCITARIA

VALOR CELULAS

< DE 10,000  
47.0%

10,000-99,000  
24.2%

> DE 100,000  
28.8%



GRAFICA 6

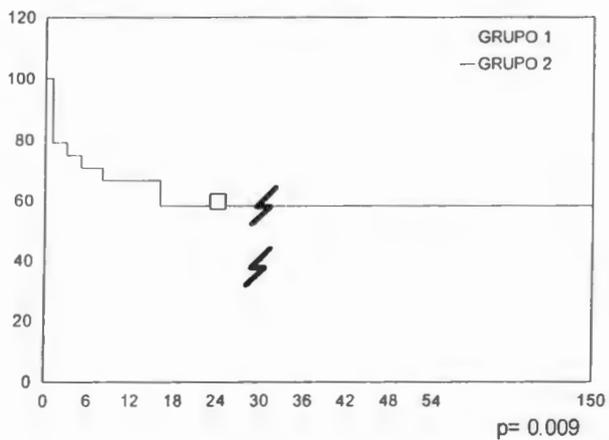
TABLA 71-ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL GRUPO I

INDUCCION	CONSOLIDACION	MANTENIMIENTO	PROFILAXIS
<p>Vincristina 2mg m2SC 5 dosis</p> <p>L-asparaginasa 10,000ui/m2SC/6 dosis</p> <p>Prednisona 60mg/m2SC/28 dias</p>	<p>Methotrexate 50MG/M2sc 3 dosis</p> <p>6-Thioguanina 150mg m2sc x</p> <p>Ara-C 300mg m2sc por 4 dias</p> <p>Ciclofoslamida 200mg m2sc x</p> <p>Ara-C 120mg m2sc por 5 dosis</p> <p>6-thioguanina 120mg m2SC 5 dosis.</p> <p>Ara-C 120 mg m2Sc 5 dosis.</p> <p>Adriamicina 30mg m2sc 1 dosis.</p> <p>Prednisona 60mg m2sc 5 dosis</p>	<p>6-mercaptopurina 50mg m2sc dia por 12 semanas</p> <p>Methotrexate 20mg m2sc semana por 12 semanas alternado con pseudoreinduccion e intensificacion despues del mes</p> <p>15 Ara-C 120mg m2sc 1 dias x</p> <p>Adriamicina 30mg m2sc 1 dia.</p> <p>Methotrexate 10mg m2sc por 4 dias y BCNU 60mg m2sc 1 dia.</p> <p>6-mercaptopurina 300mg m2sc 4dias x</p> <p>Ciclofoslamida 600mg m2sc 1dosis.</p> <p>150mg m2sc y</p> <p>300mg m2sc 2 dosis</p>	<p>Induccion 3 dosis de Methotrexate-Hidro cortisona</p> <p>Consolidacion 3 dosis de Methotrexate, Hidrocortisona, Ara-C</p> <p>Mantenimiento 1 dosis mensual con triple droga por 6 meses, cada 2 meses hasta los 15 meses en que se agrega Rtx 1800rads + 5 dosis I1 y posteriormente cada 3 meses</p>

TABLA 8 ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL GRUPO 2

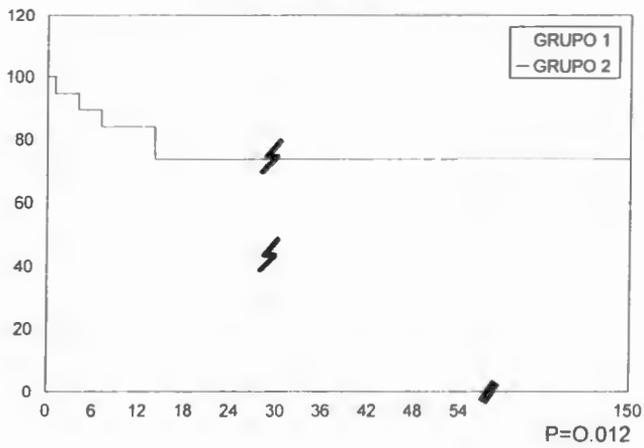
INDUCCION A LA REMISION	CONSOLIDACION	MANTENIMIENTO	PROFILAXIS A SNC
<p>Vincristina 2mg/m<sup>2</sup>SC/5 dosis.                      L-Asparaginasa 10,000U/m<sup>2</sup>SC/6 dosis.                      Prednisona 60mg/m<sup>2</sup>SC/dia, 28 dias.                      Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>sc/1 dosis.                      Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.</p>	<p>Ciclofosfamida 1800mg/m<sup>2</sup>SC/3 dosis. Ara-C 4gr/m<sup>2</sup>SC 3 dosis. Methotrexate 1gr/m<sup>2</sup>SC/4 dosis, alternado con Vumón 150mg/m<sup>2</sup>SC/2 dosis. Ara-C 300mg/m<sup>2</sup>SC/2 dosis.                      Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>SC/5dosis.                      6-Mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>SC/5dosis TAAP 6-Mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>SC/5dosis.                      Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>SC/5 dosis.                      Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      Predmisona 60mg/m<sup>2</sup>SC/5dosis.                      BCA: BiCNU 60mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>SC/1dosis Se repite                      TAAP. BCV BiCNU 30mg/m<sup>2</sup>SC/1dosis.                      Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      VP-16 150mg/m<sup>2</sup>SC/2 dosis.</p>	<p>6-Mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>SC/dia /12 semanas                      Methotrexate 20mg/m<sup>2</sup>SC/semana/12 semanas alternando con pseudoreinducción                      Intensificación después del mes 15: Ara-C 120mg/m<sup>2</sup>SC/4 dosis,                      Adriamicina 30mg/m<sup>2</sup>SC/1 dosis.                      Methotrexate 10mg/m<sup>2</sup>SC/4 dosis. BiCNU 60mg/m<sup>2</sup>SC .                      Vumón 150mg/m<sup>2</sup>SC. Ara-C 300mg/m<sup>2</sup>SC/2 dosis.                      6-Mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup>SC.                      Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>SC</p>	<p>Inducción 3 dosis de Methotrexate e Hidrocortisona.                      Consolidacion 10 dosis de Methotrexate con Hidrocortisona y ara-C.                      Mantenimiento: 1 dosis mensual con triple droga por 6 meses, cada 2 meses hasta los 15 meses en que se agrega Rx profiláctica a SNC con 1800 rad, con 5 dosis de quimioterapia intratecal y posteriormente c/3 meses.</p>

# SOBREVIVENCIA LIBRE DE EVENTO LAL CELULAS T



GRAFICA 7

## SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD LAL CELULAS T



GRAFICA 8

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukemias. *Br J Haematol* 1976 Jan 26;33:451-5
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;47:553-61.
3. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Ann Intern Med* 1985 Oct;103(4):626-29.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megacaryocyte lineage (M7). *Ann Intern Med* 1985 Sept;103(3):460-62.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML-M0). *Br J Haematol* 1991;78:325-29.
6. Greaves MF. Analysis of the clinical and biological significance of lymphoid phenotypes in acute leukemia. *Cancer Res* 1981 Nov;41:4752-63
7. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993 Jul 15;82(2):343-62
8. LeBien TW, McCormack R. The common acute lymphoblastic leukemia antigen (CD10)-Emancipation from a functional enigma. *Blood* 1989 Feb 15;73(3):625-35
9. Dowell BL, Borowitz MJ, Boyet JM, Pullen J, Crist WM, Quddus FF, et al. Immunological and Clinicopathologic features of common acute lymphoblastic leukemia antigen-positive childhood T-cell Leukemia. *Cancer* 1987 Jun 15;59(12):2020-26

10. Schroff RW, Foon KA, Billing RJ, Fahey JL. Immunologic classification of lymphocytic leukemias based on monoclonal antibody-defined cell surface antigens. *Blood* 1982;59:207-12.
11. Pui CH, Behm FG, Crist WM. Clinical and biological relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993;82:343-50.
12. Crist WM, Shuster JJ, Falletta J, Pullen DJ, Berard CW, Vietti TJ, et al. Clinical features and outcome in childhood T-cell leukemia-lymphoma according to stage of thymocyte differentiation: A Pediatric Oncology Group. *Blood* 1988 Dec;72(6):1891-97.
13. Shuster JJ, Falletta JM, Pullen DJ, Crist WM, Humphrey GB, Dowell BL, et al. Prognostic factors in childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1990 Jan 1;75(1):166-73.
14. Pui CH, Behm FG, Singh B, Schell MJ, Williams DL, Rivera GK, et al. Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcome in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990 Jan 1;75(1):174-79.
15. Van Dongen JJM, Krissansen GW, Wolvers-Tettero ILM, Comans-Bitter WM, Adriaansen HJ, Hooijkaas H, et al. Cytoplasmic expression of the CD3 antigen as a diagnostic marker for immature T-cell malignancies. *Blood* 1988 Mar;71(3):603-12.
16. Paredes Aguilera R, Romero Guzmán L, López Santiago N, Bravo Lindoro A, Correa González C, Joly Linero R, et al. Immunophenotype of acute lymphoblastic leukemia in Mexican children. *Sangre* 1999;44(3):188-94
17. Greaves MF, Colman SM, Beard MEJ, Brastock K, Cabrera ME, Chen PM, et al. Geographical distribution of acute lymphoblastic leukemia subtypes. Second report of the Collaborative Group Study *Leukemia* 1993;71:27-34.
18. Sen L, Borella L. Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *N Engl J Med* 1975 Apr 17;292(16):828-31.

19. Borella L, Sen L, Casper JT. Acute lymphoblastic Leukemia (ALL) antigens detected with antisera to E rosette-forming and non-E rosette forming ALL blasts. *J Immunol* 1977 Jan;118(4):309-15.
20. Ribeiro RC, Raimondi SC, Behm FG, Cherrie J, Crist WM, Pui CH. Clinical and biologic features of childhood T-cell leukemia with the t(11:14). *Blood* 1991 Jul 15;78(2):466-70.
21. Raimondi SC, Behm FG, Roerson PK, Pui CH, Rivera GK, Murphy SB, Williams DL. Cytogenetics of childhood T-cell Leukemia. *Blood* 1988 Nov;72(5):1560-66.
22. van den Berg H, Zsiros J, Veneberg A, Schuten NJ, Kroes W, Slater RM, Behrendt H. Favorable outcome after 1-year treatment of childhood T-cell lymphoma/T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1998;30:46-51.
23. Bernard A, Boumsell L, Reinhertz EL, Nadler LM, Ritz J, Coppin H, et al. Cell surface characterization of malignant T cells from lymphoblastic lymphoma using monoclonal antibodies: evidence for phenotypic differences between malignant T cells from patient with acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. *Blood* 1981 Jun ;57(6):1105
24. Borella L, Sen L. T-cell surface markers on lymphoblasts from acute lymphoblastic leukemia. *J Immunol* 1973 Oct;111(1):1257-60.
25. Kersey J, Nesbit M, Hallgren H, Sabad A, Yunis E, Gaji-Peczalska K. Evidence for the origin of certain childhood acute lymphoblastic leukemias and lymphomas in thymus derived lymphocytes. *Cancer* 1975;36(4):1348-52.
26. Borowitz MJ, Dowel ML, Boyet JM, Pullen DJ, Crist WM, Qudus FM, et al. Clinicopathologic aspects of E rosette negative T-cell acute lymphocytic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study . *J Clin Oncol* 1986;4:170-75.
27. Kronenberg M, Siu G, Hood LE, Shastri NA. The molecular genetics of the T-cell antigen receptor and T-cell antigen recognition. *Annu Rev Immunol* 1986;4:529-36.

28. Thiel E, Rodt H, Huhn D, Netzel B, Grosse-Wilde H, Ganeshaguru K, Thierfelder S. Multimarker classification of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance. *Blood* 1980 Nov;56(5):759-72.
29. Rivera GK, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, Pui C-H, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia with reinforced early treatment and rotational combination chemotherapy. *Lancet* 1991 Jan 12;337(8733):61-66.
30. Ruíz –Argüelles GJ, Ruíz-Argüelles A, Marin-López A. Immunologic classification of the acute non-granular leukemia in the city of Puebla, Mexico: Its value in the diagnosis and prognosis. *Rev Invest Clin* 1987 Apr-Jun;39:143-47.
31. Link M, Warnke R, Finlay J, Amylon M, Miller R, Dilley J, Levy R. A single monoclonal antibody identifies T-cell lineage of childhood lymphoid malignancies. *Blood* 1983;62:722-28.
32. Strominger JL. Developmental biology of T-cell receptors. *Science* 1989;244:943-48.
33. Ford AM, Pombo de Oliveira MS, McCarthy KP, MacLean JM, Carrico KC, Vincent RF, Greaves M. Monoclonal origin of concordant T-cell malignancy in identical twins. *Blood* 1997 Jan 1;89(1):281-85.
34. Bash RO, Hall S, Timmons CF, Crist WM, Amylon M, Smith RG, Baer R. Does activation of TAL1 gene occur in a majority of patients with T-cell acute lymphoblastic leukemia? A Pediatric Oncology Group. *Blood* 1995 Jul 15;86(2):666-76.
35. Campana D, van Dongen JJ, Mehta A, Coustan-Smith E, Wolvers-Tettero IL, Ganeshaguru K, Janossy G. Stages of T-cell receptor protein expression in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991 Apr 1;77(7):1546-54.
36. Saxon A, Stevens RH, Golde DW. Helper and suppressor T-lymphocyte leukemia in ataxia telangiectasia. *N Engl J Med* 1979 Mar 29;300(13):700-04.

37. Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977 Sept;50(3):481-92.
38. Thiel E, Kranz BR, Raghavachar A, Barthram CR, Löffler H, Messerer D, et al. Prethymic phenotype and genotype of pre-T (CD7+/ER-)-cell leukemia and its clinical significance within adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1989 Apr;73(5):1247-58.
39. Brown G, Greaves MF, Lister TA, Rapson N, Papamichael M. Expression of human T and B lymphocyte cell-surface markers on leukaemic cells. *Lancet* 1974 Sept 28;28:753-55.
40. Broder S, Poplack D, Whang-Peng J, Durm M, Goldman C, Muul L, Waldmann TA. Characterization of a suppressor-cell leukemia: Evidence for the requirement of an interaction of two T cells in the development of a human suppressor effector cells. *N Engl J Med* 1978 Jan 12;298(2):66-72.
41. Braun MP, Martin PJ, Leadbetter JA, Hansen JA. Granulocytes and cultured human fibroblasts express common acute lymphoblastic leukemia antigens. *Blood* 1983;61:718-22.
42. Metzger RS, Borowitz MJ, Jones NH, Dowell BL. Distribution of common acute lymphoblastic leukemia antigen in non hematopoietic tissues. *J Exp Med* 1981;154:1249-56.
43. Quackenbush EJ, Gougos A, Baumal R, Letarte M. Differential localization within human kidney of five membrane proteins expressed on acute lymphoblastic leukemia cells. *J Immunol* 1986 Jan 1;136(1):118-24.
44. Ritz J, Nadler LM, Bahn AK, Pesado JM, Schlossman SF. Expression of common acute lymphoblastic leukemia antigen (CALLA) by lymphomas of B-cell and T-cell lineage. *Blood* 1981 Sept;58(3):648-52.
45. Pesando JM, Tomaselli KJ, Lazarus H, Schlossman SF. Distribution and modulation of a human leukemia-associated antigen (CALLA). *J Immunol* 1983;131:2038-44.

46. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals.  
International Committee of Medical Journal Editors. N Engl J Med 1997 Jan  
23;336(4):309-15