

Eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda

Martha Alvarado-Ibarra
Ana Laura Tapia-Enríquez
Manuel López-Hernández
José Luis Álvarez-Vera
Maricela Ortiz-Zepeda
Ena Ramos-León

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: el curso y pronóstico de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el adulto aún son malos, a pesar de las nuevas medidas terapéuticas con las que se cuenta actualmente, porque un porcentaje importante de pacientes experimenta recaída y los esquemas de rescate ofrecen frecuencias de remisión completa bajas, con mayor toxicidad y mortalidad relacionada con el tratamiento, así como supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad acortadas.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad de los esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con recaída de leucemia linfoblástica aguda, atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de la Ciudad de México.

Pacientes y método: estudio de cohorte retrospectivo y longitudinal, de enero de 2000 a enero de 2015. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años con recaída de leucemia linfoblástica aguda que recibieron algún esquema de quimioterapia de rescate según los protocolos propios del servicio, denominados LAL o LAMMP-A. Se revisaron los expedientes clínicos, electrónicos y las hojas de seguimiento diseñadas por hematólogos del servicio. La remisión completa se evaluó al día 28 posquimioterapia y se usó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para determinar la toxicidad hematológica y no hematológica.

Resultados: se evaluaron 48 pacientes, 12 de ellos tratados con el protocolo LAL y 36 con el protocolo LAMMP-A; no se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad, riesgo, cuenta de leucocitos, blastos en la médula ósea, deshidrogenasa láctica y tiempo de la recaída entre ambos grupos ($p \geq 0.4$). La remisión completa global fue de 28%; en el grupo tratado con LAMMP-A, la remisión completa fue de 23% y de 63% en los sujetos tratados con LAL ($p=0.021$). La variable sexo mostró influencia para la remisión completa en los pacientes tratados con LAMMP-A al remitir 21% de los hombres y 77% de las mujeres ($p=0.001$); el conteo de blastos menor a 50% y el riesgo de la leucemia también mostraron influencia pronóstica para la remisión completa en los sujetos tratados en el protocolo LAL ($p \leq 0.024$). El único factor predictor de supervivencia fue la remisión completa. La mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 22%, sin encontrar diferencias en cuanto a toxicidad hematológica, no hematológica y días de hospitalización.

Conclusiones: los esquemas de quimioterapia de rescate utilizados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en la Ciudad de México, ofrecen remisión completa similar a la reportada en la bibliografía, con mortalidad relacionada

Recibido: 18 de septiembre 2015

Aceptado: 9 de octubre 2015

Correspondencia: Dra. Martha Alvarado Ibarra
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
Félix Cuevas 540
03229 México, DF
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Alvarado-Ibarra M, Tapia-Enríquez AL, López-Hernández M, Álvarez-Vera JL y col. Eficacia y seguridad de dos esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con recaída de leucemia aguda linfoblástica. Rev Hematol Mex 2015;16:271-280.

con el tratamiento y toxicidad también similares. El protocolo LAL tuvo mayor frecuencia de remisión completa al compararlo con LAMMP-A, sin encontrar diferencia en relación con la seguridad y la mortalidad relacionada con el tratamiento.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, recaída, remisión completa, supervivencia, mortalidad relacionada con el tratamiento.

Efficacy and safety of two schemes of rescue chemotherapy administered to patients with relapse of acute lymphoblastic leukemia

ABSTRACT

Background: The course and prognosis of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults persist still bad despite the new treatment with which account, a significant percentage of patients experience relapse and rescue schemes offer low frequencies of complete remission (CR) with major toxicity and treatment related mortality (TRM); with overall survival and disease free survival shortened.

Objective: To compare the efficacy and safety of chemotherapy rescue schemes administered to patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia treated at the Hematology Service of CMN 20 de Noviembre, in Mexico City.

Patients and method: A retrospective, longitudinal and comparative cohort, from January 2000 to January 2015, were included patients over 15 years of age with relapsed ALL who received chemotherapy rescue schemes of own protocols called LAL or LAMMP-A; we reviewed their clinical, electronic and tracking sheets designed for hematologists of the Service. The complete remission was evaluated at day 28 post-chemotherapy and haematological and non-haematological toxicity was evaluated according to WHO classification.

Results: A total of 48 patients were evaluable, 12 treated with LAL and 36 treated with LAMMP-A; they were no differences in sex, age, risk, leukocyte count, bone marrow blasts, lactic dehydrogenase and time to relapse ($p \geq 0.4$). The overall complete remission was 28%, in the LAMMP-A group, the complete remission was attained in 23% and was 63% in those treated with LAL ($p = 0.021$). Sex showed influence on the complete remission in patients treated with LAMMP A with remission of 21% of men and 77% of women ($p = 0.001$), blasts count less than 50% and the risk of leukemia also showed prognostic influence on complete remission in the patients receiving the LAL protocol ($p \leq 0.024$). The only predictor of survival was the RC. The treatment related mortality was 22%, with no differences in terms of hematologic and non hematologic toxicity and hospitalization days.

Conclusions: Chemotherapy rescue schedules used in CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, in Mexico City, offer complete remission similar to those reported in the literature, with TRM ant toxicity also similar, LAL scheme has a higher frequency of complete remission when compared with LAMMP-A scheme, finding no difference in relation to safety and treatment related mortality.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, relapse, complete remission, survival, treatment related mortality.

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia hematológica caracterizada por la proliferación clonal de células linfoides inmaduras en la médula ósea, la sangre periférica y otros órganos.^{1,2} La incidencia de la leucemia linfoblástica aguda es de 1-1.7 por 100,000 habitantes por año, con distribución bimodal de 4 a 5 años y en mayores de 40 años de edad,³ con mortalidad estimada de 1,440 casos anuales.⁴

Los factores pronóstico de aparición son edad mayor de 35 años, conteo de leucocitos (mayor a $30 \times 10^9/L$ en leucemia linfoblástica aguda-B y mayor a $100 \times 10^9/L$ en leucemia linfoblástica aguda-T)⁵ y alteraciones cromosómicas de mal pronóstico, como la existencia del cromosoma Filadelfia, hipodiploidía y cariotipo complejo.⁵⁻⁹

La recaída puede ser mieloide, al sistema nervioso central, algún otro órgano extramieloide o mixta. La frecuencia de recaída es de 60% a cinco años.⁷ Posterior a esto, la frecuencia de remisión completa es de 30 a 50%,¹⁰⁻¹⁵ con mortalidad relacionada con el tratamiento de 7.5-23% y supervivencia global de 7 a 10% a cinco años.^{10,16-18} Al momento de la recaída, los factores pronóstico son el tiempo a la recaída, la edad, la obtención de una segunda remisión completa y la posibilidad de trasplante.¹⁰

Los esquemas de quimioterapias de rescate usados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del ISSSTE, en la Ciudad de México, son LAL y LAMMP-A, sin contar con evaluación de estos protocolos en cuanto a su seguridad y eficacia en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída. La frecuencia de remisión completa en nuestra institución es de 95% en pacientes con leucemia linfoblástica aguda *de novo*.¹⁹

La introducción de nuevos fármacos, como la nelarabina, en pacientes con leucemia linfoblástica aguda-T y blinatumumab en pacientes con leucemia linfoblástica aguda-B ofrecen resultados prometedores, con remisión completa de 36 y 69%, respectivamente.^{20,21}

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, longitudinal y comparativo, en el que se incluyeron pacientes mayores de 15 años, hombres y mujeres, que tuvieran expediente clínico completo y con hojas de seguimiento del servicio de Hematología, que experimentaron recaída de la enfermedad y que se sometieron a algún esquema de quimioterapia de rescate propio de este servicio, durante el periodo de enero de 2000 a enero de 2015.

Se revisaron los expedientes impresos y electrónicos, así como las hojas de seguimiento de los

pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión; se evaluó la remisión completa al día 28 posquimioterapia y la toxicidad hematológica y no hematológica de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

Se dividió a los pacientes según el tipo de tratamiento de quimioterapia prescrito en pacientes tratados con los protocolos LAL y LAMMP-A (Cuadro 1).

Análisis estadístico

Utilizamos el programa estadístico SPSS v20.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión. La comparación de grupos se realizó con la pruebas t de Student, ANOVA y Kruskal-Wallis para variables cuantitativas y χ^2 para variables nominales. Consideramos significación estadística con un valor de $p < 0.05$. La supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad se evaluaron con las curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Se excluyeron 48 pacientes; la recaída en médula ósea fue de 90% y la recaída mixta a la médula ósea y al sistema nervioso central fue de 10%. Hubo predominio del sexo masculino en 67%; la media de edad a la recaída fue de 30 años, con mediana de 23 años e intervalos de 15 a 63 años. En el Cuadro 2 se describen las características de los pacientes; 36 de éstos se trataron con protocolo LAMMP-A y los 12 restantes con esquema LAL.

Eficacia

Se evaluó la remisión en 37 pacientes, con frecuencia de remisión completa global de 28%; 23% remitió con el protocolo LAMMP-A y (63%) con el protocolo LAL ($p=0.02$). De las variables analizadas, el sexo de los pacientes que recibieron el protocolo LAMMP-A influyó en la remisión completa, al remitir 21% de los hombres y 77% de las mujeres ($p=0.001$). Los pacientes con riesgo intermedio se beneficiaron con el esquema de

Cuadro 1. Protocolos de quimioterapia

Protocolo LAL				
Fármaco	Dosis	Ruta	Comentarios	Días
Dexametasona	10 mg/m ²	IV		-4 a -1
Metotrexato	12.5 mg	Intratecal		0
Citarabina	50 mg	Intratecal		0
Dexametasona	5 mg	Intratecal		0
Daunorrubicina	120 mg/m ²	IV	Continuo 48 horas	0
Ciclofosfamida	1.2 g/m ²	IV	Bolo	2
Vincristina	2 mg	IV		2
Prednisona	60 mg/m ²	VO		2-23
Asparaginasa	4,000 UI/m ²	IM		4 y L, M y V
Filgrastrim	5 µg/kg	SC	Hasta neutrófilos $\geq 0.5 \times 10^9$	9

Protocolo LAMMP-A			
Fármaco	Dosis	Ruta	Días
Etopósido	100 mg/m ²	IV	1-2
Citarabina	1.5 g/m ²	IV	1-3
Filgrastrim	5 µg/kg	SC	+7

IV: intravenosa; VO: vía oral; IM: intramuscular; SC: subcutánea.

Cuadro 2. Características de los pacientes

Total (n=48)	Núm. (%)	LAMMP-A	LAL	p
Sexo				0.36
Hombre	36 (75)	23 (63)	9 (75)	
Mujer	12 (25)	13 (37)	3 (25)	
Edad (años)				0.29
Media (intervalo)	30 (15-63)			
Mayor a 35	17 (35)	15 (41)	2 (16)	0.109
Riesgo				0.14
Bajo	19 (40)	12 (33)	7 (58)	
Intermedio	22 (46)	17 (47)	5 (41)	
Alto	7 (14)	7 (20)	0	
Leucocitos, media (intervalo) cel x 10 ⁹	14 (0-131)			0.39
Blastos en la sangre periférica (%), media (intervalo)	21 (0-95)			0.82
Blastos en la médula ósea (%)	68 (20-100)			0.33
Media (intervalo) ≥ 50%	36 (75)	29 (80)	7 (58)	0.12
Deshidrogenasa láctica media (intervalo)	690 (63-9,362)			0.45
Cariotipo (12/48)				0.39
Normal	9 (75)	5 (62)	4 (100)	
Complejo	1 (8)	1 (13)	0	
Filadelfia	2 (16)	2 (25)	0	
Sitio de recaída				0.056
Aislada a la médula ósea	43 (90)	34 (94)	9 (75)	
Mixta	5 (10)	2 (16)	3 (25)	
Tiempo de recaída (meses)				0.37
Media (intervalo)	20 (1-88)			
Temprana	20 (41)	16 (44)	4 (33)	
Tardía	28 (59)	20 (56)	8 (67)	

quimioterapia LAL, con remisión completa en 70%, y los tratados con el protocolo LAMMP-A remitieron en 8% ($p=0.03$). Los pacientes con carga tumoral baja, con menos de 50% de blastos en la médula ósea, también se beneficiaron con el esquema de quimioterapia LAL, con remisión completa de 80%, en comparación con 33% de los pacientes tratados con LAMMP-A ($p=0.024$); la edad, el tiempo a la recaída y la existencia o no de infiltración al sistema nervioso central no tuvieron valor pronóstico para la remisión completa (Cuadro 3).

La mediana de supervivencia global fue de seis meses; de cinco meses en los pacientes tratados con protocolo LAMMP-A y de seis meses en los tratados con protocolo LAL ($p=0.9$) Figura 1 A

y B. La supervivencia libre de enfermedad tuvo mediana de cinco meses; de cuatro meses en los pacientes tratados con el protocolo LAMMP-A y de cinco meses en los tratados con el protocolo LAL ($p=0.88$) Figura 1 C y D.

El único factor predictor de supervivencia fue la obtención de remisión completa, con supervivencia media de 9.3 meses en los pacientes que alcanzaron la remisión completa, en comparación con 5.7 meses en los pacientes con falla del tratamiento ($p=0.003$).

Seguridad

En los 48 pacientes evaluados la toxicidad hematológica fue grado III a IV, de acuerdo con

Cuadro 3. Factores predictores de remisión completa

Variable	Total n=37	Remisión completa (%)	p	LAMMP-A (%)	LAL (%)	p
Sexo			0.17			
Femenino	14	21		25	0	0.32
Masculino	23	43		21	77	0.001
Edad			0.2			
≥ 35	12	16		10	50	0.21
≤ 35	25	44		31	66	0.14
Riesgo		61	0.28			
Bajo	17	30		40	57	0.29
Intermedio	15	8		9	75	0.03
Alto	5			20	0	0.61
Blastos en la médula ósea			0.12			
≥ 50 %	29	27		21	50	
≤ 50 %	8	62		33	80	
Infiltración al sistema nervioso central			0.8			
Positiva	4	50		0	66	0.13
Negativa	33	33		24	62	0.08
Recaída			0.16			
Temprana	16	18		8	50	0.08
Tardía	21	47		35	71	0.17

la clasificación de la Organización Mundial de la Salud; la toxicidad renal (grado III a IV) se reportó en cinco pacientes en el grupo de LAMMP-A y en un paciente en el grupo de LAL (p=0.5). La toxicidad hepática grado III a IV se reportó en seis pacientes con protocolo LAMMP-A y en cinco pacientes con protocolo LAL (p=0.09).

De los 48 pacientes, 32 ingresaron a algún esquema de neutropenia febril de alto riesgo: 26 pacientes del protocolo LAMMP-A y ocho pacientes del protocolo LAL, con p=0.48; la media de los días de hospitalización fue de 29 en ambos grupos (p=0.21) Cuadro 4.

Mortalidad relacionada con el tratamiento

En fase de inducción, ésta fue de 22%; falleció 27% de pacientes con protocolo LAMMPA y 8% con protocolo LAL (p=0.24) Cuadro 5.

DISCUSIÓN

Éste es el primer reporte de resultados terapéuticos en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída, tratados con algún esquema de quimioterapia de rescate de los diseñados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en la Ciudad de México.

La frecuencia de la remisión completa en nuestro estudio fue de 28%, con mediana de supervivencia global de seis meses y mediana de supervivencia libre de enfermedad de cinco meses, que es similar a lo reportado en la bibliografía. En el estudio MRC UKALL XII/ECOG E2993 se evaluaron 1,500 pacientes con edades entre 15 y 60 años, con leucemia linfoblástica aguda en recaída y sometidos a quimioterapia de rescate, en el que se obtuvo remisión completa en 30% de los pacientes y supervivencia global a un año de 22% y a cinco años de 7%.

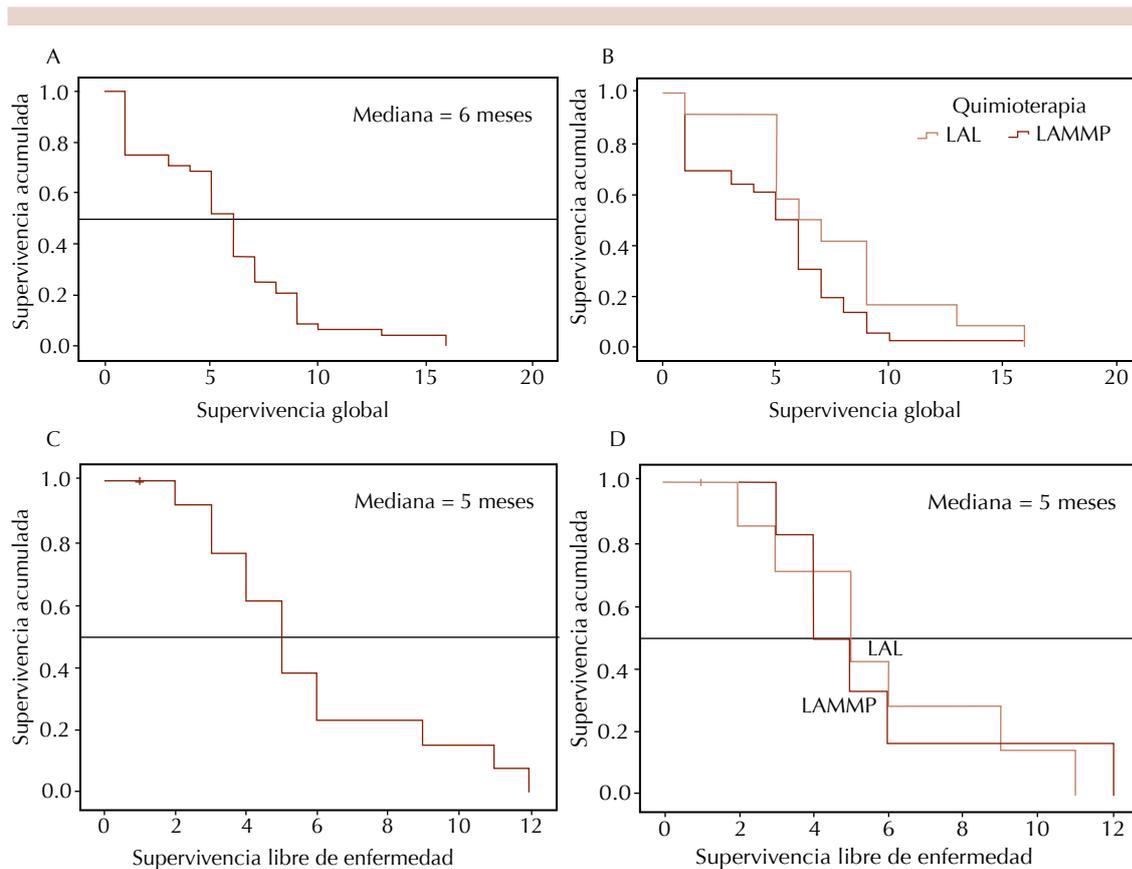


Figura 1. **A.** Supervivencia global en meses (mediana: 6 meses). **B.** Supervivencia global por protocolo de quimioterapia de rescate; mediana: 5 meses, en protocolo LAMMP-A y mediana: 6 meses en protocolo LAL; valor de $p=0.9$. **C.** Supervivencia libre de enfermedad en meses (mediana: 5 meses). **D.** Supervivencia libre de enfermedad por esquema de quimioterapia; mediana: 4 meses en protocolo LAMMP-A y 5 meses en protocolo LAL; valor de $p=0.88$.

Cuadro 4. Toxicidad

	Hematológica $p=1$	Renal $p=1$	Hepática $p=0.09$	Fiebre y neutropenia $p=0.72$	Días de hospitalización (media)
LAMMP-A (%)	100	0	11	72	29
LAL (%)	100	0	0	66	29

En otro estudio multicéntrico, reportado por el grupo alemán encabezado por Gökbuget y colaboradores, se incluyeron 82 pacientes tratados con diferentes esquemas de quimioterapia de rescate: FLAG-IDA (dosis altas de citarabina,

fludarabina e idarrubidina), citarabina a dosis altas con o sin mitoxantrona y esquema CLAE (citarabina a dosis altas, etopósido y cladribina), con remisión completa de 42%,¹⁸ que resultó mayor al compararlo con el esquema de

Cuadro 5. Respuesta y resultados posteriores a quimioterapias de rescate

	Remisión completa (%) p= 0.021	Supervivencia global media (meses) p=0.09	Supervivencia libre de enfermedad media (meses) p=0.88	Mortalidad relacionada con el tratamiento (%) p=0.24
LAMMP-A	23	5	4	27
LAL	63	6	5	8

LAMMP-A, con remisión completa de 23%; se le atribuyen mejores resultados probablemente por la administración de antracíclicos, reportado en el estudio de Gökbuget. Al compararlo con el esquema de leucemia linfoblástica aguda donde obtuvimos una remisión completa de 63%, estos esquemas parecen ser inferiores al destacar que en el esquema de leucemia linfoblástica aguda se prescriben otras sustancias, como ciclofosfamida, vincristina y asparaginasa. Al igual que en nuestro reporte, la toxicidad hematológica fue grado IV en todos los pacientes; este grupo también reportó mejor tasa de remisión completa en pacientes con recaída tardía, en comparación con los pacientes con recaída temprana (p=0.0001)¹⁷ y fue diferente a lo que encontramos en nuestro estudio, porque no se reportó diferencia estadísticamente significativa en relación con el tiempo de la recaída.

En el estudio realizado por Kantarjian y su grupo, del departamento de leucemia del centro Anderson, donde se evaluaron 245 pacientes con leucemia aguda linfoblástica resistente y en recaída, tratados con esquema de quimioterapia de rescate que incluyó esquema VAD/Hyper-CVAD, combinaciones con citarabina a dosis altas, combinaciones de metotrexato y asparaginasa y otros agentes únicos, se obtuvo remisión completa en 28% de los pacientes, con supervivencia global de 4.7 meses;²² estos resultados fueron muy similares a lo encontrado en nuestro análisis. En este estudio, los factores predictores de respuesta fueron: edad menor a 50 años, porcentaje de blastos en la médula ósea menor a 50%, existencia de blastos en sangre periférica, valor de la deshidrogenasa láctica y

tipo de quimioterapia administrada con mayor remisión completa en los pacientes tratados con VAD/Hyper CVAD. En nuestro análisis, los factores predictores de respuesta fueron: sexo femenino, porcentaje de blastos en la médula ósea menor a 50% y el uso del protocolo de quimioterapia LAL.

El protocolo LAL es similar a un estudio realizado por el grupo español PETHEMA, con remisión completa de 45%, comparado con 63% de los pacientes tratados con el protocolo LAL, sin encontrar diferencia en la supervivencia global media. Los predictores de buen pronóstico reportados por el grupo PETHEMA fueron edad menor a 30 años y duración de la primera remisión completa de más de dos años.¹¹

Otro de los fármacos prescritos recientemente es blinatomumab, con el que la frecuencia de remisión completa es de 42% y la obtención de enfermedad mínima residual negativa es de 82% de los respondedores.²³ En otro estudio, reportado por Topp y colaboradores, la administración de blinatomumab ofreció remisión completa en 69%, con supervivencia global de 9.8 meses.²¹ Blinatomumab es hasta el momento el fármaco con el que se reportan mayores tasas de remisión completa y de supervivencia.

La mortalidad relacionada con el tratamiento en nuestro estudio fue de 22%, que es similar a lo reportado en un estudio coreano, encabezado por Ahn, en el que se evaluó la administración de mitoxantrona + citarabina vs mitoxantrona, citarabina y etopósido.¹⁶ Al compararlo con nuestro protocolo LAMMP-A, la frecuencia de

remisión completa fue mayor (47 y 48%, respectivamente), lo que apoya de nuevo la adición de antracíclico al protocolo LAMMP-A, sin diferencia respecto a la mortalidad relacionada con el tratamiento, que fue de 11% en los pacientes tratados con mitoxantrona + citarabina y de 23% en los tratados con mitoxantrona + citarabina y etopósido. En el esquema con etopósido fue mayor la frecuencia de sepsis y micosis, al compararlo con el esquema sin etopósido.

En el esquema del MD Anderson, en el que se utilizó el esquema de Hyper-CVAD, la mortalidad durante los primeros 30 días posquimioterapia fue de 9%,²² menor a lo reportado con el protocolo LAMMP-A, pero igual a lo encontrado con el protocolo LAL (8%).

El único factor predictor de supervivencia global fue la obtención de remisión completa, que fue de 9.3 meses en pacientes que lograron ésta y de 5.7 meses en pacientes con falla del tratamiento. Esto resultó diferente a lo reportado por Fielding y su grupo, en donde, además de la remisión completa, la edad, el sexo, el sitio de la recaída y el tiempo de la recaída, fueron los factores predictivos de supervivencia global.¹⁰ En el estudio realizado por Gökbuget y colaboradores, los factores predictores de supervivencia fueron: edad menor a 45 años, el grupo de riesgo, el tiempo a la recaída y la remisión completa.¹⁸

La mortalidad en todos los pacientes se atribuyó a choque séptico, con frecuencia de neutropenia febril en 72% de los sujetos tratados con el protocolo LAMMP-A y de 66% de los tratados con el protocolo LAL.

En un estudio realizado por Weiss y su grupo, en el que trataron a 29 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída, con esquema a base de citarabina y antracíclico, se reportó toxicidad hematológica grado IV en todos los pacientes,

con tres episodios de proceso infeccioso que afectaron la vida; sólo un paciente (3%) murió debido a choque séptico; los días de estancia hospitalaria fueron 31, comparados con los 29 días reportados en nuestro análisis.²⁴

En otro estudio, realizado por Domínguez y colaboradores en pacientes con leucemia aguda resistente o en recaída, tratados con esquema de FLAG-IDA, la mortalidad relacionada fue de 33% con toxicidad hematológica grado IV en todos los pacientes y toxicidad hepática mayor a grado III en 33% de los pacientes; esto difiere de lo encontrado por nosotros, porque la toxicidad hepática fue de 11% en los pacientes con protocolo LAMMP-A y no hubo toxicidad hepática en los sujetos con protocolo LAL.²⁵

CONCLUSIÓN

Los esquemas de quimioterapia de rescate administrados a pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída, tratados en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, en la Ciudad de México, ofrecen remisión completa similar a lo reportado en la bibliografía; el protocolo LAL fue el más efectivo.

Los pacientes que tienen mayor probabilidad de alcanzar la remisión completa son los que recayeron con baja carga tumoral y los que iniciaron con riesgo intermedio. No se encontraron diferencias en relación con toxicidad, mortalidad y días de hospitalización.

El protocolo LAMMP-A tiene menor tasa de remisión completa, lo que podría mejorar al agregar un tercer fármaco, particularmente mitoxantrona, de acuerdo con los estudios descritos previamente. No obstante, deben seguir estudiándose los resultados terapéuticos en este grupo de pacientes y buscar experiencias con otros esquemas de tratamiento.

REFERENCIAS

1. Pui CH, Robison LL, Look At. Acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2008;371:1030-1043.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-951.
3. Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1517-1527.
4. Siegel R, MA J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
5. Rowe M. Prognostic factors in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;150:389-405.
6. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, et al. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115:206-214.
7. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukaemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005;106:3760-3767.
8. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;109:3189-3197.
9. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 2007;109:926-935.
10. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950.
11. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Hematologica* 2010;95:589-596.
12. Zwaan CM, Rizzari C, Mechinaud F, Lancaster DL, et al. Dasatinib in children and adolescents with relapsed or refractory leukemia: results of the CA180-018 phase I dose-escalation study of the Innovative Therapies for Children with Cancer Consortium. *J Clin Oncol* 2013;31:2460-2468.
13. Benjamini O, Dumlaio TL, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acutelymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2014;89:282-287.
14. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acutelymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:54-59.
15. Françoise Huguet, Thibaut Leguay, Emmanuel Raffoux, Philippe Rousselot, et al. Clofarabine for the treatment of Adult Acute Lymphoid Leukemia A review article by the GRAALL intergroup. *Leukemia Lymphoma* 2014;4:1-39.
16. Ahn JS, Yang DH, Jung SH, Lee JJ, et al. Clinical efficacy of mitoxantrone and Ara-C with or without etoposide salvage chemotherapy in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: retrospective multicenter study of the Korean Adult ALL Working Party. *Acta Haematol* 2015;133:91-97.
17. Liedtke M, Dunn T, Dinner S, Coutré SE, et al. Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2014;38:1441-1445.
18. Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. *Blood* 2012;120:2032-2041.
19. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, De Diego-Flores JE, González-Avante C. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica de novo: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico versus uno de adultos. *Gac Méd Méx* 2008;144:485-489.
20. DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. *Blood* 2007;109:5136-5142.
21. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *JCO* 2014;32:4134-4140.
22. Faderl S, Thomas Da, O'Brien S, Ravandi F, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11:54-59.
23. Wolach O, Stone RM. Blinatumomab for the Treatment of Philadelphia chromosome-negative, precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21:4262-4269.
24. Weiss MA, Aliff TB, Franke SR, Kalayco ME, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2002;95:581-587.
25. Domínguez SJ, Rodríguez Garrido JN, Sanchez M, Martín E. Efectividad y seguridad del régimen FLAG-IDA en leucemias agudas resistentes o recidivantes. *Farm Hosp* 2012;36:261-267.