

11237  
233



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**RECAIDA EXTRAMEDULAR EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA  
LINFOBLASTICA TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA, DESDE ENERO DE 1981 A  
DICIEMBRE DEL 2000: CORRELACION DE LOS FACTORES DE RIESGO  
AL DIAGNOSTICO, MOMENTO DE LA RECAIDA Y RESPUESTA AL  
TRATAMIENTO.**

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA LA

**DRA. MIRNA GUADALUPE RIOS OSUNA**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

**PEDIATRIA**



MEXICO, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2003



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RECAIDA EXTRAMEDULAR EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA  
TRATADOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA, DESDE ENERO DE 1981 A DICIEMBRE DEL 2000: CORRELACION DE  
LOS FACTORES DE RIESGO AL DIAGNÓSTICO, MOMENTO DE LA RECAIDA Y  
RESPUESTA AL TRATAMIENTO.



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez  
Director de Enseñanza  
Profesor Titular del curso



Dr. Luis Heshiki Nakandakari  
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Paredes Aguilera  
Jefe del servicio de Hematología Pediátrica.  
Tutor del trabajo de investigación



Dra. Norma López Santiago  
Medico adscrito al servicio de Hematología  
Cotutor de trabajo de investigación.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Agradecimiento:**

**A DIOS por el maravilloso regalo  
de la vida.**

**A MIS PADRES por su incondicional  
apoyo y amor en todo momento.**

**A MIS MAESTROS por sus enseñanzas  
y empeño en formarme como  
Pediátra.**

**A MIS HERMANOS Y SOBRINOS  
Por ser parte de mi vida.**

**A MIS AMIGOS: Yael, Paty, Silvia,  
Gaby, Paco, René, Omar y Héctor,  
por su gran apoyo en los momentos  
difíciles.**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**A LOS NIÑOS DEL INP  
Por ser los mejores libros  
para aprender pediatría.**

## INDICE

|       |                             |    |
|-------|-----------------------------|----|
| I.    | INTRODUCCION                | 4  |
| II.   | JUSTIFICACION               | 7  |
| III.  | OBJETIVOS                   | 8  |
| IV.   | DISEÑO DEL ESTUDIO          | 9  |
| V.    | MATERIAL Y METODOS          | 9  |
|       | 7.1. Criterios de inclusión |    |
|       | 7.2. Criterios de exclusión |    |
|       | 7.3. Descripción del método |    |
| VI.   | DEFINICIONES OPERACIONALES  | 11 |
| VII.  | RESULTADOS                  | 13 |
| VIII. | DISCUSIÓN                   | 15 |
| IX.   | CONCLUSIONES                | 17 |
| X.    | BIBLIOGRAFIA                | 19 |
| XI.   | ANEXO I                     | 20 |
| XII.  | CUADROS                     | 21 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## INTRODUCCION

### Definición:

Recaída se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa. La recaída a médula ósea (MO) requiere de encontrar mas de 25% de blastos de MO. Esto debe ser confirmado con inmunofenotipo. Si la recaída a MO es sospechada, por ejemplo, por la presencia de mas de 5% de blastos la citometría de flujo no es suficiente para corroborar el diagnóstico. Del mismo modo métodos de genética molecular, si bien son altamente sensibles en detectar células leucémicas pequeñas por reacción en cadena de polimerasa no permiten concluir el diagnóstico de los casos sospechados de recaída de LAL, porque estos no pueden diferenciar entre enfermedad residual y recaída de leucemia.(1. 2. 5)

La preparación de Cytospin y si es posible la realización de inmunofenotipo es necesaria para el diagnóstico de recaída a SNC.(8) Actualmente las recaídas a SNC generalmente son asintomáticas y se descubren en forma fortuita al aplicar quimioterapia intratecal profiláctica. La simple pleocitosis con linfocitos en el líquido cefalorraquídeo no es suficiente para un diagnóstico correcto, se requiere la identificación de blastos y más de 5 células para establecer el diagnóstico, igualmente la simple sospecha de contaminación con pleocitosis linfática no hace el diagnóstico de recaída a SNC. Particularmente en pacientes asintomáticos, la punción lumbar debe ser repetida 1 o 2 semanas después, para hacer el diagnóstico definitivo. (5,6)

La recaída testicular se sospecha fuertemente en jóvenes prepúberes con dolor e inflamación testicular unilateral o bilateral. Para confirmar el diagnóstico se requiere la biopsia testicular abierta y confirmación inmunohistopatológica. (5,6)

Si la recaída es diagnosticada en algún sitio, un examen clínico completo es necesario para detectar también manifestaciones clínicas de leucemia en otros sitios. En pacientes con recaída extramedular (EM) puede ser que involucre también MO, en estos pacientes 5% o más de blastos en MO son suficientes para el diagnóstico combinado de recaída EM/MO.(1.,2,5,6)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Definición de acuerdo al momento de la recaída:**

En la literatura la definición de acuerdo al momento de recaída es similar pero no idéntica. Como una regla puede establecerse que el pronóstico de los pacientes con recaída de LAL es inversamente relacionado a la duración de la primer remisión. Debido a que la duración del tratamiento de primera línea es diferente en varios estudios, la definición de "después del cese electivo de tratamiento" o " 6 meses después de terminar la terapia de mantenimiento", puede ser caracterizado para grupos de pacientes con recaída de LAL. Sin embargo si el tratamiento de primera línea es dado por 3 años en algunos estudios y por 2 años en otros, estas definiciones difieren en 1 año en términos de duración de primera remisión. El pronóstico es mejor en niños que tienen recaídas 6 meses después del cese electivo del tratamiento de primera línea (recaída tardía).(4)

### **Distribución de sitios de recaída:**

Aunque la incidencia de recaída a MO después de terapia de primera línea puede ser reducida con regímenes intensivos, la recaída MO es el sitio más frecuente de recaída, esta involucra el 80% de los pacientes con LAL. El segundo sitio más frecuente es el SNC, seguido de recaída testicular. Raramente otros sitios anatómicos son observados como sitios de primera recaída.(4,5)

### **Recaída a Sistema Nervioso Central:**

La recaída a SNC puede considerarse como metástasis de LAL. La incidencia de recaída a SNC en algunos estudios es de 80-85% de todas las recaídas extramedulares. Estudios citogenéticos documentan cariotipo similar entre células leucémicas del líquido cerebroespinal y de MO. La Leucemia de SNC puede resultar de diseminación por vía hematogena o por extensión directa de MO de huesos del cráneo. Por vía hematogena puede ocurrir por medio de migración de células leucémicas del endotelio de las venas o como consecuencia de hemorragias petequiales en caso de trombocitopenia severa. Los plexos corooides tienen abundantes capilares y es aquí un sitio frecuente de infiltración leucémica. La diseminación directa de células leucémicas puede ocurrir por involucro de MO craneal a través de los plexos venosos de la superficie aracnoidea.(4,5,8)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Los signos y síntomas de invasión a SNC incluyen cefalea, náusea, vómito, letargia, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema y manifestaciones de incremento de la presión intracraneana. Los pares craneales involucrados son el siete, tres, cuatro y seis. Una manifestación menos usual de LAL en SNC es el síndrome de obesidad hipotalámica y diabetes insípida. Leucemia con involucro de meninges y compresión del cordón espinal también puede observarse. Es rara la presentación de masas intracraneales de células leucémicas.(5,8,11)

La recaída a SNC es encontrada al diagnóstico en menos del 5% de los niños con LAL. Con la institución de tratamiento preventivo a SNC, el examen de LCR después de la punción lumbar es una parte integral de los protocolos de tratamiento. La enfermedad sintomática de SNC es poco frecuente y el diagnóstico se hace más frecuentemente en pacientes asintomáticos. (1,2,7)

#### **Estadios de recaída a SNC de acuerdo a los hallazgos del líquido cefalorraquídeo:(1)**

|         |   |
|---------|---|
| ESTADIO | HALLAZGOS DE LCR  |
| SNC-1   | sin linfoblastos  |
| SNC-2   | <5 células blancas con presencia de blastos al centrifugar. |
| SNC-3   | = ó >5 células blancas con presencia de blastos .           |

#### **Recaída Testicular:**

En años recientes la incidencia de recaída testicular se reporta del 16%, sin embargo en nuevas revisiones se reporta una incidencia del 10%. En muchachos quienes tienen satisfactoriamente completo su primer curso de tratamiento para LAL, la recaída testicular es principalmente tardía. Cuando se sospecha recaída testicular clínicamente, la biopsia bilateral esta indicada porque frecuentemente la enfermedad afecta al testículo contralateral. La interpretación histológica es frecuentemente difícil. La incidencia de resultados falsos negativos de biopsias obtenidas durante quimioterapia de mantenimiento o al terminar la quimioterapia es del 10%. El inmunofenotipo de las biopsias testiculares puede ayudar a confirmar la presencia de LAL testicular pero no esta comprobado que mejora el rango total de detección.(4,5)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En la recaída testicular, la enfermedad usualmente se localiza en los espacios intersticiales y en casos avanzados la infiltración leucémica de los túbulos puede presentarse. Diversos factores son asociados con el incremento en el porcentaje de recaída testicular, incluyendo el conteo inicial de leucocitos ( $>20,000/\text{mm}^3$ ), LAL de células T, la presencia de linfadenopatías y esplenomegalia, la presencia de trombocitopenia ( $<30,000/\text{mm}^3$ ). (1,2,4,5)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **JUSTIFICACIÓN:**

Hace 4 décadas se sabía que las remisiones completas en leucemia eran interrumpidas por recaídas a SNC, y estas disminuyeron en forma importante al establecer tratamiento profiláctico a SNC. Sin embargo a pesar de su utilización, este tipo de recaídas se sigue observando en aproximadamente 15% de los pacientes, tanto en pacientes de riesgo alto como de riesgo habitual, y con menor frecuencia a otros sitios extramedulares como testículo. Hasta el momento se han descrito factores de riesgo que puedan predecir su aparición, pero se desconoce en nuestra población los factores de riesgo que permitan predecir dicha complicación.

Aun cuando hay algunos reportes de respuesta a tratamiento en diferentes protocolos del servicio de Hematología, no existe hasta el momento una descripción de los sitios de recaída ni la evolución observada posterior a la recaída. El conocimiento de estos datos nos permitirá establecer la posibilidad de supervivencia posterior a una recaída, ya que se describe en la literatura que dependiendo del sitio y momento de la recaída existe o no posibilidades de sobrevivir.

Por otra parte se espera que la incidencia de recaídas extramedulares haya disminuído al intensificar los esquemas de tratamiento en los diferentes protocolos llevados a cabo en los últimos 20 años.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**OBJETIVO:**

- 1) Identificar las características clínicas y de laboratorio en el momento del diagnóstico, que permitan sospechar la posibilidad de recaída.
- 2) Conocer la incidencia de recaídas extramedulares en los diferentes esquemas de tratamiento
- 3) Correlacionar la respuesta al tratamiento con el momento de recaída. (si esta sucedió en tratamiento o posterior al cese electivo de quimioterapia)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **DISEÑO:**

Estudio retrospectivo, observacional y transversal.

Se estudiaron grupos de acuerdo a protocolo de tratamiento a que fueron sometidos y a su vez estos se subdividieron en grupos dependiendo del riesgo en que se clasificaron al momento del diagnóstico.

## **MATERIAL Y METODOS:**

Se revisaron los expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de LAL atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Enero de 1981 a diciembre del 2000, dividiéndolos en grupos de acuerdo a protocolo de tratamiento que recibieron. Cada grupo de acuerdo al protocolo recibido se dividió a su vez en riesgo alto y riesgo habitual y se compararon las características clínicas y de laboratorio de los pacientes con recaídas y aquellos que no las presentaron.

Se evaluó la respuesta al tratamiento posterior a la recaída analizando el tratamiento que recibieron y el tiempo que tardaron en obtener una segunda remisión completa continua y la evolución posterior; nuevas recaídas al mismo sitio o a otro, recaída refractaria, muerte durante la segunda inducción a la remisión, o cese electivo de quimioterapia.

## **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- Todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica que recibieron tratamiento con quimioterapia entre enero de 1981 a diciembre del 2000 en el Servicio de Hematología.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **CRITERIOS DE EXCLUSION:**

- Pacientes con diagnóstico de LAL que iniciaron esquema de quimioterapia y que en forma arbitraria abandonaron el tratamiento por un mes o mas fueron excluidos.
- Pacientes que ingresaron al servicio con diagnóstico de recaída o con inicio de tratamiento en otro hospital.

### **DESCRIPCION DEL METODO:**

Los datos de cada paciente fueron recolectados en formatos especiales (ver anexo 1), incluyendo nombre, registro, fecha de ingreso, riesgo en que se clasificaron, edad, sexo, leucocitos, clasificación de la FAB, inmunofenotipo, infiltración inicial a SNC, testículo o presencia de masa mediastinal, cariotipo, duración de primera remisión completa continua, sitio de recaída, resolución de la segunda inducción a la remisión, presencia de segunda recaída, sitio de segunda recaída. Posteriormente los datos fueron capturados en sistema de computo personal pentium III con disco duro de 10 Gb.

### **DEFINICIONES OPERACIONALES:**

#### **LEUCEMIA AGUDA:**

Proliferación maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos linfoides normales. (18)

#### **DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA:**

Observación de blástosis medular igual o superior al 30% de la celularidad total, siendo estos de características mieloides o linfoides. (19).

#### **LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA:**

Grupo heterogéneo de células malignas en médula ósea caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas de tipo linfoblastico en sitios medulare y extramedulares, que se clasifican en subgrupos de acuerdo a la clasificación de la FAB e inmunofenotipo. (1,2)

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### CLASIFICACION FRANCO-AMERICANO, BRITANICO (FAB):

Sistema de clasificación uniforme para las leucemias agudas y síndromes mielodisplásicos desarrollado por un grupo internacional de investigadores en 1976, este sistema se basa en la morfología de los blastos por tinción de Romanovsky y tinciones citoquímicas. (19)

#### LAL L1:

Células pequeñas, uniformes con citoplasma escaso, basófila moderada, núcleo de forma regular nucleolos casi imperceptibles.

#### LAL L2:

Células grandes, no uniformes, citoplasma, cantidad y grado de basófila en citoplasma variables, núcleo con forma irregular con nucleolos muy notables.

#### LAL L3:

Células grandes, uniformes, citoplasma moderadamente abundante, vacuolas muy notables, núcleo con forma regular con nucleolos sobresalientes.

#### RECAIDA:

Se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimiento anatómico posterior a una remisión completa. (1,2)

#### RECAIDA A MEDULA OSEA:

Es la presencia de más de 25% de blastos en aspirado de médula ósea posterior a una remisión completa. (1,2)

#### RECAIDA EXTRAMEDULAR:

Es la presencia de células leucémicas en cualquier sitio diferente a médula ósea, siendo el más frecuente SNC y testículo. (8).

#### CARGA LEUCOCITARIA:

Número de células (serie blanca), detectadas en 1 recuento de sangre periférica en pacientes con LAL (18).

#### HIPERLEUCOCITOSIS:

Número incrementado de células en sangre periférica, consideradas mayor de 100.000 cel/L.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS:

Se estudio un total de 744 pacientes distribuidos de la siguiente forma:

Protocolo 8103: 53 pacientes.  
Protocolo 8404: 63 pacientes.  
Protocolo 8705: 100 pacientes.  
Protocolo 9106: 300 pacientes.  
Protocolo 9707: 228 pacientes.

En la tabla número 1, se establece la distribución por sexo, edad y riesgo en cada uno de los protocolos.

Las recaídas encontradas en cada grupo fueron:

Protocolo 8103: se encontraron 16 recaídas a médula ósea, de las cuales 4 pacientes llegaron a un cese electivo de quimioterapia, el tiempo promedio de la recaída fue de 21 meses y particularmente para los pacientes que llegaron a segundo cese electivo de quimioterapia, se encontraron por lo menos 10 meses después de haber obtenido el primer cese (esto quiere decir que fueron recaídas tardías), en dos pacientes se documento recaída a médula ósea y SNC en forma simultánea y ninguno de los dos respondió a una segunda quimioterapia. Nueve pacientes tuvieron recaída a SNC y 3 de ellos lograron un segundo cese electivo de quimioterapia, en este grupo no se incluyo a los que recayeron simultáneamente a MO ya que se consideró como de mayor trascendencia e importancia a esta. En cuanto a la distribución de recaída de acuerdo al riesgo fue mayor el número de recaídas a MO en el grupo de riesgo habitual.

Protocolo 8404: Se encontraron 15 recaídas a MO, el tiempo promedio de recaída fue de 33.8 meses, de estos 10 pacientes se clasificaron como riesgo habitual y 5 de riesgo alto, uno de ellos llego a cese electivo de quimioterapia. Se encontraron 8 recaídas a SNC con un tiempo promedio de recaída de 38.6 meses, dos pacientes fueron de riesgo alto y 12 de riesgo habitual y únicamente 3 llegaron a un cese electivo de quimioterapia. Se registraron 3 pacientes con recaída a testículo, en dos de ellos se documento como enfermedad oculta al cese electivo de quimioterapia, uno de los pacientes tuvo una segunda recaída 8 meses después a MO y el otro llegó a un segundo cese electivo de quimioterapia, el tercer paciente tuvo enfermedad manifiesta a los 29 meses de remisión, este paciente tuvo una segunda remisión que solo duro 3 meses para finalmente recaer a MO en forma refractaria.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

Protocolo 8705: se encontraron 30 recaídas a MO, el tiempo promedio de recaída fue de 31.4 meses, presentándose la recaída en 18 pacientes de riesgo habitual y en 12 de riesgo alto. 3 pacientes llegaron a cese electivo de quimioterapia, se presentaron 5 recaídas a SNC, con un promedio de recaída de 24.2 meses, 2 pacientes eran de riesgo alto y 3 de riesgo habitual, de estos solo uno llegó a cese electivo de quimioterapia, hubo 5 recaídas a testículo con un promedio de recaída de 40.8 meses, de estos 2 pacientes eran de riesgo alto y 3 de riesgo habitual, se presento cese electivo de quimioterapia en 3 pacientes, uno presento recaída a MO y el otro abandono tratamiento posterior a documentar infiltración a testículo.

Protocolo 9106: encontramos 18 recaídas a MO, el tiempo promedio de recaída fue de 18.5 meses, 11 pacientes correspondieron a riesgo alto y 8 a riesgo habitual, de estos uno presento cese electivo de quimioterapia. Se presentaron 6 recaídas a SNC, con un promedio de recaída de 19 meses, 2 de riesgo alto y 4 de riesgo habitual, ningún paciente presento cese electivo de quimioterapia, se presentaron 3 recaídas a testículo, con un promedio de recaída de 52 meses, 2 pacientes de riesgo alto y 1 de riesgo habitual, de estos 2 llegaron a segundo cese electivo de quimioterapia, y el tercero presentó recaída a MO.

Protocolo 9707: encontramos 31 recaídas a MO, el tiempo promedio de recaída fue de 10.3 meses, 21 pacientes pertenecían al grupo de riesgo alto y 10 pacientes a grupo de riesgo habitual. En SNC se registraron 2 recaídas, el promedio de recaída fue de 24 meses, 1 paciente era de riesgo alto y 1 de riesgo habitual. Cuatro fueron las recaídas a testículo, con un tiempo medio de recaída de 12 meses, de estas 3 eran de riesgo alto y 1 de riesgo habitual.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**DISCUSIÓN:**

Como era de esperarse y de acuerdo con lo que se refiere en la literatura, las recaídas a MO son las más frecuentes. En los dos primeros protocolos se pudieron obtener en un pequeño grupo de pacientes (6) con esta complicación una segunda remisión prolongada duradera y actualmente se encuentran en segundo cese electivo de quimioterapia, lo cual es probable que refleje la susceptibilidad existente aún en células residuales, ya que en los cuatro casos que lograron un nuevo cese de quimioterapia la recaída se documentó en forma tardía, esto es posterior a los 6 meses de cese de tratamiento inicial, mientras que los pacientes que recayeron durante el tratamiento eventualmente tuvieron una segunda remisión, sin embargo en todos ellos se observó una segunda recaída con o sin extensión de la enfermedad o bien desde la primera recaída esta fue refractaria a cualquier

tratamiento, traduciendo que se había desarrollado una resistencia a la mayoría de las drogas utilizadas. Igualmente llama la atención un mayor número de recaídas en riesgo habitual, esto probablemente esté en relación a la intensidad de tratamiento que en los primeros protocolos era casi exclusivamente con 4-6 drogas disponibles en nuestro País, y el que en riesgo alto haya un mayor número de fallas al tratamiento de inducción a la remisión precisamente atribuible a este tratamiento. En contraste a partir de 1987 en que la intensificación de la terapia cada vez ha sido mayor incluso utilizando drogas estirpe específicas a dosis intermedias o altas, se observa una franca inversión en la distribución de las recaídas, actualmente con un mayor número de ellas en pacientes con riesgo alto. Este hallazgo pudiera tener la siguiente explicación: de acuerdo a las teorías de citorreducción temprana, el utilizar una consolidación más intensa ha permitido una mayor destrucción de blastos en las etapas tempranas de la enfermedad, lo que ha hecho que a pesar de tener un crecimiento más lento, se esté incidiendo en los momentos que teóricamente, podría haber el desarrollo de clones resistentes, este propósito se ve reforzado al utilizar en forma cíclica esquemas de pseudorreinducción-intensificación durante el período de mantenimiento.

En cuanto a las recaídas extramedulares la más importante es a SNC, aunque en número total y porcentualmente esta ha ido disminuyendo hasta ser de menos del 1% en el protocolo actual, aunque este deberá tener mayor tiempo de observación ya que muchos de los pacientes aún están en tratamiento. En los protocolos previos es importante hacer notar que cuando la recaída ocurrió en los primeros 18 meses de evolución, esta siempre fue seguida de una segunda recaída ya sea medular o extramedular, que de alguna manera predican que se ha perdido el control de la enfermedad, y muy probablemente se inició ya el desarrollo de clones resistentes. En cambio las recaídas extramedulares tardías en sitios que se consideran

"santuarios", ya sea por que las barreras naturales no permiten una adecuada penetración de drogas antineoplásicas, o en el caso del SNC porque a pesar de aplicarse directamente en el canal raquídeo, las condiciones anatómicas y la fisiología del mismo, no permiten una adecuada difusión de las drogas, lo cual estaría indicando mas probablemente la presencia de células residuales "sensibles" aún a las drogas antineoplásicas, y esto es lo que permite que un tratamiento intensivo local que incluye la aplicación de radioterapia localizada ya sea craneoespinal en el caso de SNC o a testículo directamente asociada a quimioterapia sistémica con una duración mínima de 2 años, sean suficientes para lograr la erradicación total de la enfermedad y eventualmente la curación del paciente, como parece suceder en los casos que reportamos. Por otra parte el utilizar estas medidas como parte del tratamiento intensivo desde la primera remisión completa continua, no está justificado, dada la baja incidencia que encontramos actualmente, 0.8% para SNC y 2.3% para testículo, que no justifica utilizar procedimientos tan agresivos y que aumentan en forma importante la morb-mortalidad a corto, mediano y largo plazo.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Margolin J, et al: **Acute lymphoblastic Leukemia**. Principles and practice of Pediatric Oncology, third edition, 409-450.
2. Chin-Hon, P: **Acute lymphoblastic Leukemia**. Pediatrics Clinics Northeamerica 1997; 44(4):831-846.
3. Paredes Aguilera R, et all. **Inmunofenotipo de la leucemia aguda linfoblástica en niños mexicanos**. Sangre 1999; 44(3):188-194.
4. Henze G. **Chemotherapy for Relapse Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**. In Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1998;5:2-4:199-213.
5. Gaynon, Paul S, et all, **Survival after Relapse in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia**. Cáncer, 1998; 82,7:1387-1394.
6. Young J.,Gloeckler Ries L, et all, **Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years**. Cancer, 1986; 58:598.
7. Gurney J., Severson R, et all, incidence of cancer in children in the United States:sexo, race and 1 year age, specific rates by histologic type. Cancer, 1995; 75: 2186
8. Ritchey AK; et all, **Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leucemia: a pediatric oncology group study**. J. Clin Oncol 1999; 17(12):3745-52.
9. Laver JH; Baredo JC; et all. **Effects of cranial radiation in children with risk T cel acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report**. Leukemia 2000, marzo; 14(3):369-73.
10. Podraza W; et all. **Childhood leukaemia relapse risk factors. A rough sets approach**. Med Inform Internet 1999;24(2):91-108.
11. Van Den Berg H; et all. **Delayed cranioespalinal irradiation for a first isolated central nervous relaps of acute lym phoblastic leukemia: report on 14 casos**. Med Pediatr Oncol 2000 Jun;34(6):402-6.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

12. Bader P; Klingebiel T. **Prevention of relapse in pediatric patients with acute leukemias and MDS after allogeneic SCT by early immunotherapy initiated on the basis of increasing mixed chimerism: a single center experience of 12 children.** Leukemia 1999 Dec; 13(12):2079-86.
13. McCarthy AJ, **FLAG(fludarabine, high-dose cytarabine, and G-CSF)for refractory and high-risk relapsed acute leukemia in children.** Med Pediatr Oncol 1999 Jun; 32(6):411-5.
14. Lo Nigro L, et al. **Clonal stability in children with acute lymphoblastic leukemia who relapsed five or more years after diagnosis.** Leukemia 1999 feb;13(2):190-5.
15. Wall AM; et al. **Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia.** Leukemia 2000 feb; 14(2):221-5.
16. Bessho F, **Central nervous system leukemia recurring over more than 16 years.** Med Pediatr Oncol 2000 May; 34(5):379-80.
17. Au WY; et al. **Isolated extramedullary relapse of acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic bone marrow transplantation.** Bone Marrow Transplant 1999 Nov; 24(10): 1137-40.
18. P. Neglia, MD. **Epidemiology of children acute leukemias** (review). Pediatr Clin of North Am, V(4): 727-41, 1988.
19. Bennett JM, MD. **French-American-British (FAB) cooperative group proposal for the classification of acute leukemias.** Br J Haematol 33:451-458, 1976.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE \_\_\_\_\_ FECHA ING. \_\_\_\_\_

REGISTRO

SEXO:

EDAD (meses)

RIESGO \_\_\_\_\_

LEUCOCITOS

1) < 9,999    2) 10,000 - 49,999    3) 50,000 - 99,999  
4) > 100,000

FAB  1) L1    2) L2    3) L3

INMUNOFENOTIPO

1) Nula    2) común    3) Pre B    4) B    5) T

INFILTRACION INICIAL A SNC

1) Si    2) No

INFILTRACION INICIAL A TESTICULO

1) Si    2) No

MASA MEDIASTINAL

1) Si    2) No

CARIOTIPO

1) normal    2) hiperdiploidias    3) hipodiploidias  
4) Alteraciones estructurales

DURACION DE PRIMERA RCC (meses)

SITIO DE RECAIDA

1) MO    2) SNC    3) TESTICULO  
4) MO Y SNC    5) MO Y TESTICULO  
6) SNC Y TESTICULO  
7) MO, SNC, TESTICULO

EVOLUCION DE SEGUNDA INDUCCION A LA REMISION

2) 2ª RECAIDA    3) RECAIDA REFRACTARIA    4) CESE EFECTIVO QX.    1) MUERTE

DURACION DE LA 2ª RECAIDA (meses)

SI HUBO 2ª RECAIDA:

1) Si    2) No

DURACION DE LA 2ª RCC (meses)

SITIO DE LA 2ª RECAIDA

1) MO    2) SNC    3) TESTICULO  
4) MO Y SNC    5) MO Y TESTICULO  
6) SNC Y TESTICULO  
7) MO, SNC, TESTICULO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 1: Distribución de los pacientes estudiados por edad, sexo y riesgo.

| Protocolo | No.pac | M   | F   | RH  | RA  |
|-----------|--------|-----|-----|-----|-----|
| 8103      | 53     | 37  | 16  | 35  | 18  |
| 8404      | 63     | 34  | 29  | 46  | 17  |
| 8705      | 100    | 61  | 39  | 59  | 41  |
| 9106      | 300    | 173 | 127 | 159 | 141 |
| 9707      | 228    | 130 | 98  | 116 | 112 |

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tabla 2: Distribución por sitio de recaída, y riesgo

|      | RMO | dRCC | RA | RH | RSNC | dRCC | RA | RH | TESTICULO | dRCC | RA | RH |
|------|-----|------|----|----|------|------|----|----|-----------|------|----|----|
| 8103 | 16  | 21   | 5  | 11 | 9    | 16.1 | 4  | 5  | 0         |      |    |    |
| 8404 | 15  | 33.8 | 5  | 10 | 14   | 38.6 | 2  | 12 | 3         |      |    |    |
| 8705 | 30  | 31.4 | 12 | 18 | 5    | 24.2 | 2  | 3  | 5         | 40.8 | 2  | 3  |
| 9106 | 18  | 18.5 | 11 | 8  | 6    | 19   | 2  | 4  | 3         | 32   | 2  | 1  |
| 9707 | 31  | 10.3 | 21 | 10 | 2    | 24   | 1  | 1  | 4         | 12   | 3  | 1  |

dRCC: tiempo promedio transcurrido entre el momento de la obtención de la remisión y el momento de la recaída

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN