



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“INCIDENCIA DE INFILTRACION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN:

H E M A T O L O G I A

PRESENTA:

DRA . HELGA PATRICIA SORKEE DAVILA

ASESORES:

DRA. EMMA ALVAREZ PANTOJA.

DR. LUIS MEILLÓN GARCÍA



IMSS



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DRA. ADRIANA BARILE FABRIS
Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. LUIS ANTONIO MEILLON GARCIA.
Jefe del Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

DRA. EMMA ALVAREZ PANTOJA
Asesor de Tesis.
Medico Adscrito al Servicio de Hematología
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI

DRA. HELGA PATRICIA SORKEE DAVILA
Investigador principal.
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

A MI MADRE.

Por ser guía en mi camino y encontrarse en todo momento. Por darme su esmero, y sacrificio, pero ante todo por darme su amor incondicional.

A MI HERMANA.

Que al igual que mi madre ha estado siempre conmigo hasta en los momentos más difíciles.

A LA DRA EMMA ALVAREZ PANTOJA.

Por toda mi admiración, por el empeño y dedicación aplicados a la enseñanza. Por su ayuda para concluir mi tesis.

“La amistad es un regalo que se entrega aunque no haya nada que celebrar, sólo por agradecer cuando te aprecian de verdad “

A MIS ASESORES DE TESIS

Y también amigos: Dr. César Alvarez González y Gamaliel Benitez Arvizu por haber colaborado en la asesoría estadística de mi tesis.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

Lourdes Betancourt Acosta, Wendy Cabrera Rodríguez, Javier García Salas y Rubicela Montiel, por compartir todos los momentos difíciles en el transcurso de nuestro aprendizaje.

Dr: José Alberto Sánchez Cañas y Bernardo Nava, por darme su amistad y apoyo.

A TODOS LOS MEDICOS DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

Dr. Gutiérrez Espíndola, Dra. Nancy Delgado, Dra. Cinthya Gómez, Dra. Susana Guerrero, Dra. Elizabeth Sánchez, Dr. Fernando Pérez Rocha, Dr. Jesús Medrano, Dr. Eduardo Terreros, Dr. Alejandro Fernández, Dr. Gabriel Chávez, Dr. Kevin Nacho. Por compartir su experiencia y sus conocimientos durante el proceso de nuestra enseñanza.

Y PRINCIPALMENTE A DIOS.

Por ser guía en mi camino, por darme fe, fortaleza y paciencia para superar todos los obstáculos, por darme su amor incondicional, y por darme a todas aquellas personas que han colaborado en la realización de todas mis metas.

“La recompensa no está en el resultado, si no en el esfuerzo realizado bajo la mirada de Dios”.

INDICE.

	PAGINA.
1. RESUMEN.	1
2. INTRODUCCION.	3
3. JUSTIFICACION.	14
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	15
5. OBJETIVO.	16
6. HIPOTESIS.	17
7. PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.	18
8. ANALISIS ESTADISTICO	25
9. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.	26
10. FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO	27
11. RESULTADOS.	28
12. DISCUSION Y CONCLUSIONES.	33
13. ESQUEMAS	36
14. BIBLIOGRAFIA.	53

1. RESUMEN

INCIDENCIA DE INFILTRACION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

INTRODUCCION.

Se ha definido la infiltración a Sistema Nervioso Central como la presencia de más de 5 leucocitos por microlitro en Líquido Ceforraquídeo y la presencia de blastos posterior a la centrifugación de Líquido Ceforraquídeo o la presencia clínica de alguna alteración en los pares craneales⁽⁵⁾. La incidencia de infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC) en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se encuentra en menos del 5% al diagnóstico⁽⁸⁾ Se ha reportado que la incidencia de infiltración a SNC en adultos oscila entre 7 al 10% al diagnóstico⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾. Los esquemas usuales de tratamiento para profilaxis de SNC consisten en: Quimioterapia intratecal (QT IT), Quimioterapia sistémica Radioterapia.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾ El tratamiento profiláctico a SNC tanto en niños como en adultos ha disminuido la incidencia de recaídas hasta en un 5-10%. Sin tratamiento adecuado 70-80% de los niños y 30-50% de los adultos en Remisión Completa (RC) recaen tanto a SNC, Médula Ósea (MO) o ambas.⁽⁹⁾

OBJETIVO

Determinar la incidencia de infiltración a SNC en pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

PACIENTES MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo. Se incluyeron 60 expedientes clínicos de pacientes con edad entre 16 y 60 años con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda desde enero de 2005 a agosto de 2006 del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI.

RESULTADOS

Se analizaron las características de 50 pacientes. La edad media de presentación fue de 36.9 años, el 52% del sexo masculino y 48% femenino. El 98% presentó anemia, el 46% con cifra leucocitaria menor de 30,000/microlitro y 32% cifras mayores de 100,000/microlitro. El 74% de los pacientes presentaron trombocitopenia, y un 58% con DHL mayor de 1000U/L. El 92% de los pacientes presentó LLA L2. Recibieron quimioterapia (QT) intensa 46 pacientes, a todos ellos se les realizó punción lumbar con aplicación de quimioterapia intratecal (QT IT) de acuerdo a cada esquema de QT sistémica utilizado. El esquema más utilizado fue HCVAD en 36(72%) pacientes.

El 19.5 % presentó infiltración a Sistema Nervioso Central (SNC) al diagnóstico, diagnosticándose por medio de características tanto citoquímicas y citológicas de Líquido Ceforraquídeo (LCR) se reportaron como "positivos y negativos para infiltración". El 55.5%(5) de los pacientes correspondieron al género masculino, y el 44.4%(4) al femenino. La edad media de presentación fue de 38.6 años. Con LLA L2 en un 77.8% pacientes. Recibieron esquema de HCVAD 89% de los casos, además de QT IT que consistió en la aplicación de triple esquema con: Metotrexate 12 mg, dexametasona 8 mg, y Citarabina (ARAC) 40 mg cada 48 horas hasta negativizar. En el 99 % de los pacientes se negativizó el LCR.

En el 77.7% (7) de los pacientes con infiltración a SNC inicial se documento remisión completa en medula ósea, sin embargo todos presentaron recaída de la enfermedad en un lapso de 30 a 60 días. El 42.8%(3) a Médula Ósea, el 28.6% solo a SNC y el 28.6% únicamente a MO. Seis (66.6%) de los pacientes continuaron con el esquema de QT IT cada 48 hrs. así como esquema inicial de quimioterapia sistémica, tres de ellos (33.3%) recibieron Radioterapia Terapéutica.

Al término del estudio el 22.2%(2) de los pacientes se encuentran vivos; 1 paciente con remisión completa de la enfermedad, actualmente en quimioterapia de mantenimiento, y el otro en quimioterapia paliativa.

La media de Supervivencia global fue de 169 días con intervalo de 84-290 días.

El 26% de los pacientes con LLA y sin infiltración leucémica a SNC presentaron recaída a SNC durante la evolución de la enfermedad.

CONCLUSIONES.

Se concluye que la incidencia de infiltración a Sistema Nervioso Central es mayor, comparada con la Literatura Internacional.

2. INTRODUCCION.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica que resulta de mutaciones somáticas en una célula progenitora linfoide en uno de varios estadios de desarrollo. ⁽¹⁾

Es un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la proliferación y acumulación maligna de células linfoides inmaduras en la médula ósea, sangre y órganos linfoides. ⁽²⁾

La Leucemia Linfoblástica Aguda es la enfermedad oncológica más frecuente en los niños con aproximadamente 2400 nuevos casos diagnosticados anualmente en los Estados Unidos, en contraste, esta enfermedad representa el 1% de los cánceres en el adulto conformando 20% de las leucemias en esta población. En niños el pico de incidencia de la Leucemia Linfoblástica Aguda ocurre aproximadamente a los 2 a 3 años de edad, y hay un segundo pico en adultos a la edad de 65 años. ^{(1) (4)} La transformación leucémica de las células hematopoyéticas requiere pérdida de los controles de proliferación normal, un bloqueo en la diferenciación, y la resistencia a las señales apoptóticas. ⁽³⁾

El diagnóstico de la Leucemia Linfoblástica Aguda se basa en criterios morfológicos, inmunológicos y citogenéticos.

Las alteraciones citogenéticas son un factor pronóstico importante para evaluar la evolución y supervivencia de los pacientes. Aproximadamente el 80 % de los adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda presentan alteraciones citogenéticas.

Antes de iniciar el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda es indispensable tener las características clínico-biológicas iniciales, que serán esenciales para establecer el pronóstico y para seleccionar el tipo y la secuencia de tratamiento.

En el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda se distinguen varias fases: **Inducción a la Remisión, consolidación y mantenimiento; además de profilaxis a Sistema Nervioso Central.**

Con este tratamiento la tasa de Remisión Completa varía del 75-85%, así mismo se registra una mortalidad del 15-20% aproximadamente, variando con la edad aumentando el porcentaje en adultos mayores de 60 años. La causa más frecuente de muerte son las infecciones.

En la profilaxis a Sistema Nervioso Central el tratamiento convencional consistía en radiación craneoespinal (entre 18 y 24Gy(Grays)) y/o quimioterapia intratecal, con ello se consiguió disminuir la tasa de recidivas hasta menos del 20%. No obstante, las secuelas neurotóxicas, con efecto de las funciones intelectuales (con mayor frecuencia en niños) y el aumento de incidencia de segundas neoplasias en el área irradiada, llevaron a la búsqueda de tratamientos alternativos que excluyeran la irradiación craneal. En un estudio realizado en 467 pacientes adultos en un período de 14 años realizado en 22 hospitales españoles se encontró que la recaída a Sistema Nervioso Central era similar en pacientes que recibían Radioterapia (RT) y los que no la recibían.

Actualmente se ha sustituido en un porcentaje elevado de pacientes, la irradiación craneal por quimioterapia intratecal con triple droga citarabina, metotrexate y esteroides, iniciándose desde la Inducción a la Remisión continuando hasta el tratamiento de mantenimiento. Así mismo en las recaídas a Sistema Nervioso Central se ha utilizado altas dosis de Quimioterapia Sistémica con buena respuesta. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Se ha definido la infiltración a Sistema Nervioso Central como la presencia de más de 5 leucocitos por microlitro en Líquido Cefalorraquídeo y la presencia de blastos posterior a la centrifugación de Líquido Cefalorraquídeo, o la presencia clínica de alguna alteración en los pares craneales ⁽⁵⁾.

En un estudio de cohorte de 526 pacientes tratados de acuerdo a los protocolos de Dutch LLa-7, LLa-8 el diagnóstico se basó en la siguiente clasificación:

SNC 1.: Sin evidencia de leucemia meníngea.

SNC 2.: Blastos en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) sin pleocitosis (leucocitos menores a 5/microlitro)

SNC 3 : Blastos en Líquido Cefalorraquídeo (LCR) con pleocitosis o parálisis de pares craneales.

SNC 4: Pacientes con punción lumbar traumática (mayor de 10 eritrocitos /mL), siendo estos clasificados como:

Punción lumbar traumática + (blastos en LCR).

Punción lumbar traumática – (sin evidencia de blastos).

La incidencia de infiltración a sistema Nervioso Central (SNC) en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se encuentra en menos del 5% al diagnóstico ⁽⁸⁾. Kantarjian et al. reportan que menor o igual al 10% de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda tienen infiltración a Sistema Nervioso Central al diagnóstico ⁽⁷⁾. Fiére y sus colaboradores del Grupo Francés de Terapia en adultos con LLa reportan que al diagnóstico 38 de 572 (7%) pacientes tienen involucro a SNC. ⁽¹⁷⁾. En otro estudio Cortés y colaboradores reportaron evidencia de infiltración a SNC al diagnóstico de un 4%.⁽¹⁸⁾

El tratamiento profiláctico a SNC tanto en niños como en adultos ha disminuido la incidencia de recaídas hasta en un 5-10% Sin tratamiento adecuado 70-80% de los niños

y 30-50% de los adultos en Remisión Completa (RC) recaen tanto a SNC, Médula Ósea (MO) o ambas. ⁽⁹⁾

Los factores de mal pronóstico predictivos para infiltración a SNC al diagnóstico y en recaída han sido bien establecidos para la Leucemia Linfoblástica Aguda en niños. Sin embargo se han realizado pocos estudios en adultos para valorar los factores de riesgo tanto al diagnóstico o en la recaída siendo ésta aproximadamente en un 30% en adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda. ⁽⁹⁾

Se han encontrado los siguientes factores de mal pronóstico:

Respuesta inicial al tratamiento. Se ha observado que el tiempo de Remisión Completa (RC) al diagnóstico mayor a 4 semanas es un factor de mal pronóstico. Estudios recientes reportan que la presencia de Enfermedad Mínima residual en Médula Ósea al día 7 o 14 también se asocia a peor pronóstico, siendo datos publicados en estudios de niños predominantemente. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Anormalidades Citogenéticas: Presencia de Cromosoma Philadelphia (Ph), t(4;11), t(1;14), t(1;19), t(10;14), anomalías estructurales tales como: 9p, 6q y 12p. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

En un estudio realizado por Jacob M y cols. demostró que los pacientes que presentaban Cromosoma Ph negativo tenían una RC del 93%, y por lo tanto un mejor pronóstico. ⁽¹⁰⁾

Cuenta inicial de leucocitos al diagnóstico: Reportada de manera arbitraria como mayor de 30,000 para linaje B y mayor de 100,000 para linaje T. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Edad: Se ha observado que a mayor edad (más de 60 años) peor pronóstico. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Sexo: Ha sido reportado como factor pronóstico independiente, siendo de peor pronóstico el sexo masculino, posiblemente por el impacto que tiene la infiltración testicular que es otro de los reservorios de infiltración extramedular en LLA. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Sin embargo se han reportado en estudios recientes factores de mal pronóstico para infiltración a SNC tanto al diagnóstico como en recaída.

Presencia de blastos y leucocitos: La presencia de blastos en LCR y una cuenta de leucocitos menor a 5 /microlitro (mcl) (SNC2) es un factor de mal pronóstico para recaída a SNC siendo necesario el tratamiento adicional directo de quimioterapia intratecal en algunos estudios. ⁽⁵⁾ En otros estudios el estadio SNC2 no tiene relevancia pronóstica a menos que se encuentre la presencia de TdT +. En cambio la presencia de punción lumbar traumática y blastos en LCR se han asociado con peor pronóstico teniendo una Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de 59% a 10 años y sugiriéndose en estos casos un tratamiento más intenso. ⁽¹³⁾

Inmunofenotipo Linaje B y Linaje T: Son factores predictivos en el diagnóstico y recurrencia de infiltración a SNC. ⁽¹⁾⁽⁴⁾

Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda Linaje T (LLA T), y cuenta mayor de 100,000 leucocitos tienen mayor riesgo de presentar infiltración a SNC al diagnóstico y tienen mayor riesgo de recaídas. ^{(1),(2),(3),(4),(5)}

Lazarus et al reporta que la LLA con fenotipo T, con cuenta elevada de leucocitos, y masa mediastinal al diagnóstico se ha relacionado con la presencia de infiltración a SNC al diagnóstico⁽¹⁵⁾ y que a pesar del tratamiento con quimioterapia intensa, Radioterapia Craneoespinal (24 Gray (Gy) craneal y 12 espinal), o el Transplante de Células Hematopoyéticas (TCH) con Radiación Corporal Total (RCT) con 13.2 Gy en aproximadamente la mitad de los pacientes con infiltración a SNC al diagnóstico tienen

mayor riesgo de recaída única a SNC o combinada (en Médula Osea, testículo, bazo, hígado, ganglios etc.) con una SLE 29% comparados con otros pacientes. ⁽¹⁵⁾

El fenotipo B maduro tiene mayor riesgo de incidencia de infiltración a SNC. Gururangan et al, y Thomas et al. encontraron un riesgo de incidencia al diagnóstico de infiltración a SNC en pacientes con Leucemia de estirpe B(10.6%) y linfoma de Burkitt (42%) respectivamente. ⁽¹⁹⁾

Deshidrogenada Láctica elevada (DHL). La DHL elevada se ha relacionado con riesgo de recaída a nivel de SNC.

Sancho et al. Reportaron que la DHL mayor de 1000 era un factor de riesgo predictivo para recaída a SNC. ⁽¹²⁾

La profilaxis al SNC debe formar parte de cualquier estrategia de tratamiento en la LLA ya que puede tener mayor riesgo de recaída si no se efectúa y debe de iniciar en la fase de inducción a la remisión, continuar durante la consolidación y en el período de mantenimiento. Los esquemas usuales de tratamiento para profilaxis de SNC consisten en: Quimioterapia intratecal (QT IT) Incluye Metotrexate (MTX), Citarabina (ARAC), y esteroides, quimioterapia sistémica.: Altas dosis de ARAC y MTX. y Radioterapia. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾

Investigadores del Grupo Oncológico de Pediatría mostraron que el triple esquema de terapia intratecal con MTX, ARAC e hidrocortisona daban resultados comparables con la Radioterapia craneal, sugiriendo que éste tratamiento se podría reducir de 3 años a 1 año en pacientes con riesgo estándar de LLA.

Recientemente en un estudio aleatorizado comparó la efectividad de el triple esquema con el uso único de MTX siendo el primer esquema efectivo para reducir la frecuencia de recaída única a SNC, sin embargo se asociaba inexplicablemente a un incremento mayor relacionado a recaída testicular o de Médula Osea, siendo una

explicación a estos resultados que probablemente la recaída a SNC única era una temprana manifestación de recaída a otros sitios. ⁽²⁰⁾

Es importante prevenir la punción lumbar traumática (PLT), especialmente al diagnóstico cuando hay mayor porcentaje de blastos en la circulación, siendo ésta un factor potencial de riesgo para recaída a SNC y resultando una menor SLE

En un estudio realizado por Scott y sus colaboradores se encontraron factores no modificables para PLT siendo mayor en pacientes menores de edad (menores de 1 año), debido a la dificultad técnica y espacio intervertebral pequeño.

Otro factor no modificable para PLT es la mayor incidencia en raza negra (36%) en comparación a raza blanca (28%), encontrando mayor lordosis en la primera, lo que disminuye la posibilidad de una adecuada punción lumbar.

La reducción de PLT ha ocurrido en los últimos 10 años, gracias al implemento de diferentes estrategias tales como: Adecuada anestesia para disminuir la ansiedad y el miedo, la educación al paciente acerca del procedimiento, la cuenta de plaquetas mayores de 100,000 recomendada por algunos autores, mayor experiencia para realizar punciones lumbares, y el intervalo mayor a 2 semanas de la siguiente punción lumbar. ⁽⁶⁾⁽¹¹⁾

Es bien reconocido que la quimioterapia sistémica ha tenido influencia sobre la leucemia extramedular.

En un metanálisis de 43 estudios reportan que altas dosis de Metotrexate (HDMTX) reduce la recaída hematológica, y mejora la SLE, pero que tiene marginal efecto en el control de la infiltración a SNC. Estos resultados reflejan la cantidad de dosis aplicada a los pacientes (0.5-1gr/m²SC) en el pasado, con la sugerencia de utilizar mayor dosis de éste (p.ej 5g/m²SC) siendo más efectivo en el control del tratamiento a este nivel.

En estudios recientes se comparó la aplicación de dexametasona con dosis de 6-6.5mg/m²SC/día teniendo menor porcentaje de recaídas a SNC, comparándola con dosis de prednisolona a 40mg/m²SC, teniendo la primera mayor penetración al SNC y vida media mayor.⁽²¹⁾ Sin embargo en otro estudio aleatorizado comparó que la dexametasona a dosis de 8 mg/m², y la prednisolona a 60mg/m² por día mostraron similar eficacia, dándose como explicación que en los estudios previos no se había dado la dosis equivalente de prednisolona.⁽²²⁾

En un estudio del Grupo Oncológico de Niños demostraron que pacientes tratados con Tioguanina a altas dosis relativamente mostró mejores resultados en el control del SNC comparados con esquema convencional de mercaptopurina.⁽²¹⁾

Desde 1970 hasta mediados de los años ochenta, el tratamiento convencional sobre SNC consistía en: Irradiación holocraneal (entre 18 y 24 Gy) y 5 o 6 dosis intratecales de Metotrexate administradas inmediatamente después de alcanzada la remisión. Con ello se consiguió disminuir la tasa de recidivas neuromeningeas desde el 50% hasta menos del 10%.⁽¹⁶⁾

Sin embargo se ha observado que la radioterapia puede tener consecuencias tales como: neoplasias secundarias, endocrinopatías, secuelas neurotóxicas con efecto de las funciones mentales sobre todo en niños, motivo por el cual ha sido reducida e incluso omitida en algunos estudios.⁽²⁰⁾⁽²³⁾⁽²⁷⁾

La inclusión del tratamiento con quimioterapia (QT) sistémica (dosis elevadas de MTX y ARAC), junto con la terapia intratecal han llevado a plantear la necesidad de eliminar la RT holocraneal, actitud que se lleva a cabo en un gran número de protocolos actuales para LLA sin que ello haya determinado una variación en las tasas de recaída en el SNC.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Investigadores del Grupo de Berlin-Frankfurt, mostró que la cantidad de radioterapia aplicada a pacientes con SNC3 puede ser reducida a 12 Gy sin que haya riesgo de recaídas a éste nivel. ⁽²³⁾ En estudios realizados tanto en pacientes pediátricos como en adultos se observó la factibilidad de omitir la radioterapia en pacientes con LLA. En varios estudios pediátricos mostraron el riesgo acumulado de recaída sola a SNC fue de 4.2% y 3.0%, y el riesgo de recaída incluyendo a SNC y Médula Osea fue de 8.3% y de 6.0%(24)(25). La SLE a 5 años fue entre 60-68% en varios estudios sugiriendo que el riesgo alto de recaída estaba relacionado directamente al tratamiento inadecuado con quimioterapia sistémica. ⁽²⁶⁾

En el estudio GIMEMA ALL 0288 para adultos con LLA encontraron recaída única a SNC en un 8%, decreciendo el porcentaje al 2% en el siguiente estudio (0394), en el cual se aplicó dosis de dexametasona a 20mg/m².⁽²⁶⁾ In the Hyper -CVAD study of the M.D. Anderson Cancer Center, quienes aplicaron dosis altas de QT sistémica así como quimioterapia intratecal(QT IT) con metotrexate y ARAC (más de 16 dosis en pacientes de alto riesgo), el riesgo de recaída fue relativamente bajo cerca de un 4%. ⁽⁷⁾ Se ha mencionado que la radioterapia puede ser utilizada como terapia de rescate en pacientes con recaída a SNC o recurrencia. ⁽²⁷⁾

La recaída a SNC se define tanto como nueva infiltración a SNC única o combinada con infiltración a otro nivel (Médula Osea más frecuentemente).

La inclusión de profilaxis a SNC ha sido regla para el tratamiento para disminuir la recurrencia a < del 5%, sin embargo los estudios realizados han sido en niños. Los esquemas usuales de tratamiento para LLA son: QT IT y RT craneal. Sin embargo con el uso de QT sistémica con medicamentos quimioterápicos que atraviesan la barrera hematoencefálica han ido eliminando el uso de RT principalmente en niños. En adultos

hay poca información que valora la frecuencia de recurrencia de infiltración a SNC en pacientes que reciben QT sistémica y QT IT.

En un metanálisis realizado por Sancho et al. analizaron una serie de estudios de pacientes adultos con LLA que han sido tratados, con esquemas homogéneos de QT incluyendo altas dosis de QT sistémica e IT. En este estudio la frecuencia de la recurrencia a SNC sin RT, fue similar a otros estudios 5.8%, comparados con otros quienes utilizan RT profiláctica a SNC. ⁽¹²⁾

En otro estudio realizado en un centro multicéntrico alemán se incluyeron más de 4000 pacientes adultos con LLA empleando diferentes regímenes de profilaxis a SNC la frecuencia de recaída o recurrencia en pacientes quienes recibieron QT IT, RT craneal y QT sistémica fue del 5% comparados con los que recibieron o QT sistémica o QT IT (15%). ⁽²⁶⁾

Annino et al. observó un 8% de recurrencia con el esquema de tratamiento con QT sistémica con altas dosis de MTX sin ARA C 16 g/m² SC durante el primer año de tratamiento y 16 QT IT con MTX + PDN, mientras que en el estudio realizado por Linker et al. la frecuencia de recurrencia o recaída utilizando tanto QT IT y sistémica fue del 3%. Kantarjian et al. observó en su estudio, que la frecuencia de recurrencia fue del 1%, utilizando QT IT y sistémica con altas dosis de ARAC 12 g/m² durante 4 ciclos Sin embargo en los 2 últimos estudios la dosis utilizada de QT sistémica con ARAC oscilaba entre 12- 16 g/m² por 4 ciclos. Observándose en estos últimos que el porcentaje de frecuencia de recurrencia de infiltración a SNC se relacionaba con la dosis de ARAC aplicada.

Otra posible razón por la cual la frecuencia de recurrencia SNC fue mayor se relaciona con la dosis del tratamiento de QT IT utilizándose MTX 12 mg o 15 mg ARAC 30 mg e hidrocortisona 20 mg en este estudio, Annino et al. Utilizó MT 12 mg,

metilprednisonlona 40 mg, mientras que en el estudio de Kantarjian et al. Utilizó MTX 12 mg y ARAC 100 mg. ⁽⁷⁾⁽⁹⁾⁽¹¹²⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁶⁾

Los factores pronósticos que involucran la recurrencia de infiltración a SNC han sido poco estudiados en adultos, sin embargo en estudios realizados por Bassan et al. en niños, observó que la presencia de inmunofenotipo de células B maduras y células T fueron los principales factores predisponentes para la infiltración a SNC al diagnóstico, y en el estudio realizado por Sancho et al. se encontró que solo la presencia de DHL mayor de 1000 y la infiltración testicular predisponía a mayor recurrencia de infiltración a SNC. El pronóstico para los pacientes que presentaron recurrencia de infiltración a SNC fue pobre, siendo los factores predisponentes: la baja frecuencia de remisión y el incremento de recurrencias a pesar del tratamiento sistémico, solo el 33% de los pacientes presentaron segunda remisión completa sin embargo su sobrevida fue pobre. ⁽¹²⁾

Siguiendo los resultados de estudios realizados en niños se observa que es posible la omisión de RT craneal pero aplicando altas dosis de QT sistémica aunada con QT IT.

3. JUSTIFICACION.

En el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI se proporciona atención a pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda. Hasta el momento no se conoce la incidencia de infiltración a Sistema Nervioso Central en estos pacientes, por lo que se decidió realizar este estudio.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de infiltración a sistema Nervioso Central (SNC) en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se encuentra en menos del 5% al diagnóstico. ⁽⁸⁾

Diferentes estudios reportan infiltración a Sistema Nervioso Central al diagnóstico en menos del 10% de pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

El tratamiento profiláctico a SNC tanto en niños como en adultos ha disminuido la incidencia de recaídas hasta en un 5-10%. Sin tratamiento adecuado 70-80% de los niños y 30-50% de los adultos en Remisión Completa (RC) recaen tanto a SNC, Médula Osea (MO) o ambas.

La infiltración al Sistema Nervioso Central es una condición de mal pronóstico para el paciente, es necesario detectarla para implementar el tratamiento oportuno y evitar la evolución desfavorable de los pacientes. La edad, cuenta de leucocitos, DHL, estirpe, fenotipo, cariotipo, infiltración extramedular y punción traumática se han visto relacionados con la infiltración al SNC, sin embargo estos han sido evaluados en población infantil y no en población adulta, en la literatura nacional es escasa la información acerca de este tema, motivo por el cual se decide a realizar este estudio.

5. OBJETIVO

GENERAL.

Determinar la incidencia de infiltración a SNC en pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

ESPECIFICOS.

1. Determinar los factores asociados a infiltración a Sistema Nervioso Central en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda..

6. HIPOTESIS.

La incidencia de infiltración a SNC es elevada, en pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

7. PACIENTES MATERIAL Y METODOS.

Estudio Observacional, descriptivo, longitudinal.

Se revisaron expedientes clínicos del Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI. Se incluyeron pacientes con edad entre 16 y 60 años con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda durante el período de enero de 2005 y agosto de 2006.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE

INFILTRACION A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

- Definición conceptual : presencia de células leucémicas en sistema nervioso central.
- Medición : positivo o negativo
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional :

Positivo: Presencia de blastos. con cifra de menos o más de 5 leucocitos por campo en el citocentrifugado. o

Punción lumbar traumática.

Presencia de síntomas neurológicos asociados a infiltración.

Negativo Ausencia de blastos en LCR.

Menos de 5 leucocitos por campo con o sin blastos.

Ausencia de síntomas neurológicos

VARIABLES DEPENDIENTES:

1. TIPO DE LEUCEMIA SEGÚN LA FAB.

- Definición conceptual : asignación de clasificación
- Medición : leucemia linfoblástica aguda, Tipo : cualitativo
- Definición operacional :

Linfoblastos **L1** son de tamaño pequeño, con relación núcleo citoplasma elevada y nucleolos pequeños y discretos. Se observa con más frecuencia en niños, representando el 80-85%.

Linfoblastos **L2** es la variedad más frecuente en el adulto (60-70%), son células grandes, muestran considerable variación en su tamaño y tienen uno ó más nucleolos prominentes y abundante citoplasma basófilo. Más frecuente en adultos 60-70%.

Linfoblastos **L3** son grandes, exhiben basofilia citoplasmática profunda y vacuolización citoplasmática prominente y son idénticas citomorfologicamente a las células del linfoma de Burkitt. Representa aproximadamente menos del 5% tanto en niños como en adultos.

(4)

2. EDAD.

- Definición conceptual : tiempo transcurrido desde el nacimiento.
- Medición : en años.
- Tipo : cuantitativo
- Definición operacional : se consideró adulto cuando la edad era igual o mayor a 16 años, hasta 60 años.

3. SEXO.

- Definición conceptual : cada uno de los grupos principales en los cuales se divide a los seres vivientes categorizados según sus funciones reproductivas.

- Medición : masculino y femenino
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : masculino y femenino

4. HEMOGLOBINA.

- Definición conceptual : compuesto contenido en los glóbulos rojos encargada del transporte de oxígeno hacia las células de los tejidos.
- Medición : en gramos/decilitro (g/dL)
- .Tipo : cuantitativo
- Definición operacional : se divide en 3 grupos: menor de 10 g/dL, mayor de 10 g/dL y normal (hombres mayor o igual de 14g/dL y mujeres mayor o igual a 13 g/dL)

5. LEUCOCITOS.

- Definición conceptual : células de la sangre que se encargan de la defensa del organismo contra antígenos extraños
- Medición : cantidad por microlitro se sangre
- Tipo : cuantitativo
- Definición operacional : se dividió en 3 grupos : menor de 30 000, de 30 000 a 100 000 y mayor de 100 000 leucocitos/microlitro

6. DESHIDROGENASA LACTICA.

- Definición conceptual : enzima sérica encargada de la deshidrogenación del ácido láctico.
- Medición : unidades/litro (U/L)
- Tipo : cuantitativo.

- Definición operacional : se dividió en tres categorías: normal (240 a 480 U/L) mayor de 480- a 1000 U/L y mayor de 1000 U/L

7. ENSANCHAMIENTO MEDIASTINAL.

- Definición conceptual : diámetro transverso de mediastino aumentado en la radiografía postero-anterior de tórax.
- Medición : positivo o negativo.
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : positivo si el diámetro estaba aumentado en la radiografía de tórax tomada antes del inicio de la quimioterapia, negativo si el diámetro era normal

8. HEPATOMEGALIA.

- Definición conceptual : crecimiento del hígado sospechado por presencia del borde inferior de su lóbulo derecho a nivel del polo inferior del riñón derecho.
- Medición : positivo o negativo
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : positivo si en el ultrasonido el borde inferior del lóbulo derecho hepático está a nivel del polo inferior del riñón derecho y negativo si el borde inferior del lóbulo derecho hepático no rebasa el polo inferior del riñón derecho.

9. ESPLENOMEGALIA.

- Definición conceptual : aumento en el tamaño del bazo.
- Medición : positivo o negativo
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : positivo si en el ultrasonido el diámetro máximo del bazo es mayor de 12 cm y negativo si el diámetro máximo del bazo es igual o menor de 12 cm

10. INMUNOFENOTIPO

- Definición conceptual : caracterización de los marcadores de membrana presentes en las células mediante métodos de laboratorio.
- Medición : (ANEXO 2)

Fenotipo B

LLA Pro B ó Pre B temprana.

LLA pre B

LLA B Madura

Fenotipo T

LLA Pro T

LLA pre T

LLA Cortical.

LLA T madura.

- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : positivo si el valor del marcador de membrana fue igual o mayor del 20% en las células leucémicas determinado por citometría de flujo y negativo si era menor de 20%.

11. CARIOTIPO.

- Definición conceptual : imagen cromosómica de un ser.
- Medición : alteraciones numéricas y estructurales.
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : se describieron de acuerdo al riesgo asignado. (ANEXO 3)

12. .RESPUESTA AL TRATAMIENTO.

- Definición conceptual : efecto del tratamiento instaurado
- Medición : remisión completa y falla a tratamiento

- Tipo : cualitativo

Remisión completa: cuenta de blastos en la médula osea menor de 5%, celularidad del 20%, neutrófilos mayores de 1500/mm³, plaquetas mayores de 100000/mm³ después de 1 a 2 ciclos de quimioterapia.

Falla del tratamiento: Ausencia de remisión completa después de 1 a 2 ciclos de quimioterapia o bien tambien si el paciente fallece durante la quimioterapia o antes de su recuperación medular.

13. SUPERVIVENCIA GLOBAL.

- Definición conceptual : tiempo transcurrido desde el diagnóstico de leucemia aguda hasta la defunción o término del estudio.
- Medición : en días
- Tipo : cualitativo
- Definición operacional : se registró la cantidad de días por cada paciente hasta su defunción o hasta la fecha de corte del presente estudio

SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

a) TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Todos los pacientes con diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda e infiltración a Sistema Nervioso Central desde el 1º de enero de 2005 hasta el 31 de agosto de 2006.

b) CRITERIOS DE SELECCION.

CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes adultos con Diagnóstico confirmado de Leucemia Linfoblástica Aguda e infiltración de SNC.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda.

METODOLOGIA:

Se revisaron los expedientes de los pacientes con el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI desde el 01 de enero de 2005, hasta el 31 de agosto de 2006.

Se recolectaron los datos en el formato del ANEXO 1.

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencia expresada en medias y porcentajes.

9. RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

Recursos humanos.: Se realizó el estudio con la Asesoría del Jefe de Servicio Dr: Luis A. Meillón G., así mismo de la Asesora de Tesis Dra: Emma Alvarez Pantoja.

Se obtuvo la lista de pacientes, gracias a la colaboración de las Químicas Rocío Godínez y de Laura Rabelo.

Recursos institucionales: Archivo clínico.

Recursos materiales: Expediente clínico de cada paciente.

No requiere recursos financieros, ni apoyo externos a la institución.

10. FACTIBILIDAD

En el servicio de Hematología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, se atiende a pacientes adultos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda por lo que fue factible llevar a cabo este estudio.

11. RESULTADOS.

Se incluyeron a 60 pacientes adultos con Diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de Novo, que ingresaron al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del 01 de enero de 2005 al 31 de agosto de 2006. Se analizaron las características de 50 pacientes excluyéndose 10 por falta de acceso al expediente clínico. La edad media fue de 36.9 años (16-60 años). 26 pacientes (52%) correspondieron al género masculino y 24 (48%) al género femenino ver tabla 1y gráfica 1.

En la Exploración Física al diagnóstico se encontró palidez en el 98% de los pacientes , sangrado en el 30%, con púrpura el 26%, fiebre el 54%, infección en 48%, adenomegalias en 38%, hepatomegalia en el 16%, y esplenomegalia en el 30% ver tabla 2.

El 98% presentó anemia con valor medio de hemoglobina de 8.4 g/dL (intervalo 4.8 a 14.5gr/dL). El valor medio de leucocitos fue de 95.7/microlitro (intervalo 0.4-400,000), el 46% con cifras menores a 30,000/microlitro y 32% con cifras mayores de 100,000/microlitro. La cuenta de neutrófilos fue menor de 1000/microlitro en el 90.2% de los casos. El valor medio de la cifra plaquetaria fue de 42, 500/microlitro (intervalo de 0-178,000). El 74% de los pacientes presentaron trombocitopenia con cifras menores de 50,000/microlitro. Se observó aumento de la cifra de DHL (92%), teniendo una cifra mayor de 1000U/L en el 58% de los pacientes ver tabla 3.

Los estudios de gabinete reportaron: Ensanchamiento mediastinal en 4% de los casos; hepatomegalia 84% y esplenomegalia en un 70%.

Se les realizó Ultrasonido testicular a 23 (88%) pacientes, reportándose normal en 16(69.5%) pacientes, y en 7(24%) probable infiltración, con realización de biopsia testicular en los todos los pacientes siendo positiva en uno solo.

Morfológicamente, según la clasificación de la FAB, 2 (4%) correspondieron al tipo L1, 46 (92 %) al tipo L2, y 2 (4%) al tipo L3 ver gráfica 2. En los 50 pacientes se realizó inmunofenotipo demostrando que 26 (52%) corresponde a Pre B Temprana CALLA positivo, 10 (20%) Pre B CALLA positivo, 2 (4%) Pre B Temprana CALLA negativo, 1 (2%) B Común, 1 (2%) Pre B Tardía, 7(14%) Estirpe T. Hubo coexpresión de marcadores de otras líneas celulares en el 42 % (21 pacientes), de estos el 45% correspondía a marcadores mieloides (CD 11, CD 11 b, CD13, CD15, CD 117) ver tabla 4.

En 35 (70%) pacientes se realizó cariotipo. Dieciocho (51.4%) normal, 4 (11.4%) con cromosoma Filadelfia, y 11 (23.1%) con alteraciones numéricas ver tabla 5.

Se dio tratamiento con quimioterapia intensa en 46 (92%) y el resto no fue candidato a recibir ésta quimioterapia por comorbilidad asociada.

Los esquemas de quimioterapia utilizados fueron: HCVAD en 36(72%) pacientes, OPAL 3(6%) pacientes, OPA 6(12%) pacientes y otro (LAL 2000) en el 2% de los pacientes ver gráfica 3

Se documento remisión completa en el 64% (32) de los pacientes ver gráfica 4.

A 46 (92%) pacientes se les realizó punción lumbar (PL) con administración de quimioterapia intratecal (QT IT) según esquemas de quimioterapia administrados (ver anexo 4). A los 4 (8%) restantes, no se les realizó punción lumbar por complicaciones inherentes de la enfermedad y contraindicación para la realización de ésta (trombocitopenia severa, hemorragia cerebral).

Recibieron Radioterapia profiláctica a Sistema Nervioso Central 5 (71.4%) de 7 pacientes de acuerdo al esquema de quimioterapia con OPA u OPAL (ver anexo 5).

1 paciente que recibió esquema de LAL 2000, recibió también radioterapia craneospinal, de acuerdo a este esquema.

Se documentó infiltración a Sistema Nervioso Central al diagnóstico en 19.5% (9) de los pacientes, diagnosticándose por medio de características tanto citoquímicas y citológicas de Líquido Cefalorraquídeo ver gráfica 5.

Reportándose como "positivos y negativos para infiltración". El 55.5% (5) de los pacientes correspondieron al género masculino, y el 44.4% (4) al femenino. La edad media de presentación fue de 38.6 años.

En la exploración física se encontró palidez en todos los pacientes, fiebre en el 55.6%, infección en 55.6%, esplenomegalia en el 55.6%, sangrado en 44 %, púrpura en 22%, adenomegalias en 44%, y hepatomegalia en el 22.2% de los pacientes ver tabla 6.

Todos los pacientes presentaron anemia, con valores medios de hemoglobina de 8.6gr (intervalo de 5.2 a 10.5gr/dL), La cifra media de leucocitos por microlitro fue 112,000, el 44% de los pacientes presentaron cifras menores de 30,000 y el 44% cifras mayores a 100,000. En cuanto a la cifra de neutrófilos el 77% de los pacientes presentó neutropenia grave (cifras menores de 500/microlitro). Se observó aumento en la cifra de DHL en el 89% de los pacientes con una media de 1675U/L (intervalo 179-3930U/L). El diagnóstico morfológico de acuerdo a los criterios de la FAB 7(77.8%) pacientes fue LLA L2. A todos los pacientes se les realizó inmunofenotipo presentando con mayor frecuencia marcadores de Estirpe B (77.7%), de los cuales corresponde el 44.4.% (4) a Pre B Temprana CALLA +, y 33.3% (3) a Pre B CALLA +. El

22.2%(2 pacientes) tuvo marcadores de Estirpe T. El 22.2% presentó marcadores mieloides.

A 7 (77.8%) pacientes se les realizó cariotipo, siendo éste normal en el 57.1%. Se observó en 3 (42.8%) pacientes cariotipo anormal, de los cuales la alteración del cromosoma 11 se presentó con mayor frecuencia (67%). A todos los pacientes se les realizó Radiografía de Tórax, reportándose normal en 8(89%) pacientes y ensanchamiento mediastinal en uno. A los 5 pacientes del género masculino se les realizó Ultrasonido (USG) testicular sin presentar infiltración en 3 (60%) y en 2(40%) se reportó como probable infiltración, realizándose biopsia testicular y presentando infiltración solo 1 paciente.

De acuerdo a los factores de riesgo evaluados en cada uno de los pacientes se inició como terapia de elección esquema de HCVAD (89%) ya que todos presentaron factores de riesgo desfavorable. Solo en un paciente (11%) se dio esquema de OPA por presentar comorbilidad (Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión Arterial Sistémica); El tratamiento para la infiltración leucemica a SNC consisto en QT IT con aplicación de triple esquema con: Metotrexate 12 mg, dexametasona 8 mg, y Citarabina (ARAC) 40 mg cada 48 horas hasta negativizar.

El número de punciones lumbares realizadas a cada uno de los pacientes fue de 5 en el 55.5% de los pacientes y en el resto no se especifica el numero de punciones lumbares. El 99 % de los pacientes alcanzó la negativización de la enfermedad a nivel de Sistema Nervioso Central.

En el 77.7% (7) de los pacientes con infiltración a SNC inicial se documento remisión completa en medula ósea, sin embargo todos presentaron recaída de la enfermedad en un lapso de 30 a 60 días. El 42.8%(3) a Médula Osea, el 28.6.% solo a SNC y el 28.6% únicamente a MO. Seis (66.6%) de los pacientes continuaron con el esquema de QT IT cada 48 hrs así como esquema el esquema inicia de quimioterapia sistémica, tres de ellos (33.3%)

recibieron Radioterapia Terapéutica (24 Gy en 16 sesiones a Encéfalo y 16 Gy en 12 sesiones a columna vertebral).

Los pacientes que presentaron recaída a MO y a SNC recibieron tratamiento con esquema de quimioterapia de rescate (ARAC 2 gr/m² SC c 12 hrs y Mitoxantrona 8-10 mg/m² SC c 24 horas, ambos por 3 días). Al término del estudio el 22.2%(2) de los pacientes se encuentran vivos; 1 paciente con remisión completa de la enfermedad, actualmente en quimioterapia de mantenimiento, y el otro en quimioterapia paliativa.

El 77% (7) falleció por actividad de la enfermedad.

La media de Supervivencia global fue de 169 días con intervalo de 84-290 días.

El 26% de los pacientes con LLA y sin infiltración leucémica a SNC presentaron recaída a SNC durante la evolución de la enfermedad.

12. DISCUSION Y CONCLUSIONES.

La incidencia de infiltración a sistema Nervioso Central (SNC) en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se encuentra en menos del 5% al diagnóstico ⁽⁸⁾. En pacientes adultos se ha reportado una incidencia de infiltración a SNC que oscila entre el 5-10%.

⁽⁷⁾⁽¹⁷⁾

El tratamiento profiláctico a SNC tanto en niños como en adultos ha disminuido la incidencia de recaídas hasta en un 5-10%

Se han descrito en diferentes estudios factores de mal pronóstico al diagnóstico y en la recaída siendo ésta aproximadamente en un 30% en adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda.⁽⁹⁾ Respuesta inicial al tratamiento, anormalidades citogenéticas, cuenta inicial de leucocitos al diagnóstico, edad, sexo, presencia de blastos y leucocitos en LCR, inmunofenotipo Linaje B y Linaje T y DHL.

Los esquemas usuales de profilaxis a SNC consisten en: Quimioterapia intratecal (QT IT) Incluye Metotrexate (MTX), Citarabina (ARAC), y esteroides, quimioterapia sistémica.: Altas dosis de ARAC y MTX. y Radioterapia. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾

Sin tratamiento adecuado 70-80% de los niños y 30-50% de los adultos en Remisión Completa (RC) recaen tanto a SNC, Médula Ósea (MO) o ambas. ⁽⁹⁾

Nuestro hospital es lugar de referencia donde tratamos a un número importante de pacientes por año con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda

El estudio realizado en nuestro servicio mostró una elevada incidencia de infiltración a sistema Nervioso Central comparado con otras Literaturas. Ya que se presentó en un 19.5% de los casos. Los factores predictivos para la infiltración a SNC y

recaída fueron semejantes a los descritos en la literatura. Hay un predominio en la afección del sexo masculino (proporción 1.2:1). Los síntomas referidos son inespecíficos donde destacan palidez, astenia y fiebre; mismos que se reportan en la literatura. Sólo un paciente tuvo manifestaciones neurológicas sugerente de infiltración a SNC. Al examen físico se observan más datos de infiltración extramedular como son: esplenomegalia (55.6%), hepatomegalia (22.2%) y adenomegalias (44%) Todos los pacientes en nuestro estudio presentaron anemia con valores medios de hemoglobina de 8.6 gr/dL, se presentó neutropenia grave en el 77% de los casos, y el porcentaje de los pacientes con cifra leucocitaria, fue semejante en relación a cifras de leucocitos menores de 30,000, y mayores de 100,000 /microlitro. El hallazgo de ensanchamiento mediastinal en la radiografía de tórax se reportó en estos pacientes del 11.1% cifra semejante, comparada con la reportada en la literatura (15%) generalmente asociado a LLA de estirpe T (85%). estos hallazgos documentan la elevada masa tumoral que presentaron nuestros pacientes. Se mostró predominio en los marcadores linfoides de Estirpe B y de éstos el inmunofenotipo Pre B Temprana Calla +.

El cariotipo no se pudo realizar en todos los paciente pero el 57.1% que contaba con el resultado presentaron, en su mayoría, un resultado normal no se observó presencia de cromosoma Filadelfia, quizás porque no se pudo contar con estudios de mayor sensibilidad que pudieran incrementar la detección de alteraciones (hasta en un 80%).

El 85% de los pacientes presentó recaída sola o combinada a MO y SNC por lo tanto el porcentaje de recaídas es mayor comparado a otros estudios reportados en la literatura. Así mismo el tiempo de recaída a SNC fue corto ya que se presentó entre 30 y

60 días. Las posibles causas que pudieran contribuir al elevado porcentaje descrito en nuestros resultados serían:

El esquema de QT sistémica aplicada no modificándose cuando hay recaída a SNC.

Es importante también, valorar la dosis de quimioterapia sistémica adecuada que atraviesa la Barrera Hematoencefálica, ya que en la Literatura se reportan dosis de metotrexate y citarabina mayores a las utilizadas en nuestros esquemas.

El número de punciones IT aplicadas: ya que en algunos pacientes se menciona el protocolo de negativización, no contando el número de quimioterapias aplicadas posterior a dicha negativización, mencionándose en la Literatura que deben realizarse 2 PL posterior a la negativización.

LIMITACIONES:

Es importante considerar que fue retrospectivo.

Tiene un número pequeño de muestra, requiere un mayor número de pacientes con seguimiento a largo plazo.

No se contó con el número completo de expedientes, ya que los datos no coincidían al momento de su búsqueda.

Sin embargo este estudio puede ser la base para otros estudios prospectivos, que servirá para la modificación de conducta en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda e infiltración a Sistema Nervioso Central e implementación de nuevas técnicas de diagnóstico.

13. ESQUEMAS.

1 TABLAS.

Tabla 1. *Distribución de la Leucemia Linfoblástica Aguda por género y edad de acuerdo al número de casos reportados.*

		GENERO		TOTAL	PORCENTAJE %
		MASCULINO	FEMENINO		
EDAD	10-20	5		5	10
	21-30	11	4	15	30
	31-40	5	5	10	20
	41-50	4	4	8	16
	51-60	1	11	12	24
TOTAL		26	24	50	100%

Tabla 2. Hallazgos a la Exploración Física en pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.

Hallazgo	Número	Porcentaje (%)
Palidez.	49	98
Sangrado.	30	60
Infeccion :		
Vias Respiratorias Altas.	24	48
Vias Respiratorias Bajas.		
Gastrointestinal.	14	58.3
Genitourinara.	6	25
	3	12.5
Adenomegalias.	1	4.1
Esplenomegalia.		
Hepatomegalia.	19	38
	15	30
	8	16

Tabla 3. Parámetros de Laboratorio más relevantes en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Parámetro	Subgrupos	Número	Porcentaje
Leucocitos	< 30 000/microlitro	23	46
	30 000 – 100 000/microlitro	11	22
	> 100 000/microlitro	16	32
Plaquetas	< 50 000/microlitro	37	74
	50 000 – 100 000/microlitro	8	16
	101,000-150,000/microlitro	3	6
Hemoglobina	< 10 g/dL	35	70
	10 - 13 ó 14 g/dL*	14	28
	Normal	1	2
Neutrófilos	0-500/microlitro	44	88
	501- 1000/microlitro	2	4
	1001-1500/microlitro	4	8
DHL	< 480 U/L	4	8
	481-1000 U/L	17	34
	> 1000	29	58

Tabla 4. Resultados de inmunofenotipo en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

INMUNOFENOTIPO	FRECUENCIA	PORCENTAJE %
Pre B Temprana CALLA+	26	52
Pre B CALLA positivo.	10	20
Pre B Temprana CALLA -	2	4
Pre B Tardía.	1	2
Pre B.	2	4
B Común.	1	2
B Madura.	1	2
Estirpe T.	7	14
Total	50	100%

Tabla 5: resultados de citogenética en pacientes con leucemia linfoblástica aguda

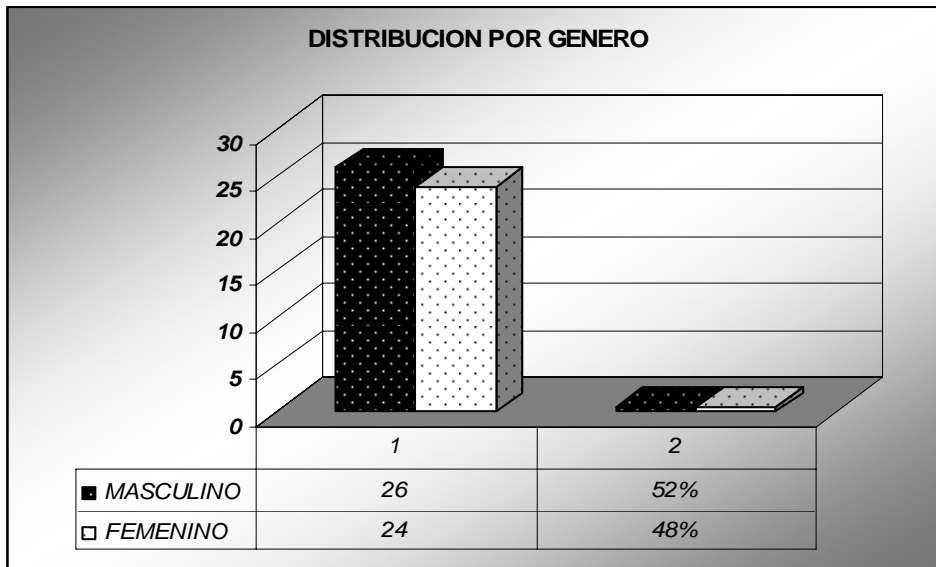
Resultado	Frecuencia (%)
Normal	18(36%)
Cromosoma Filadelfia	4 (8%)
No realizado	15(30%)
Alteraciones Numéricas:	4(8%)
hiperdiploidia > 50 cromosomas.	
hipodiploidias	2(4%)
del (6q)	1(2%)
del (9q)	1(2%)
del (11q)	2(4%)
47 xx	1(2%)
Otras:	
Inv 9	1(.5%)
Rupturas intercromosómicas	1(.5%).

Tabla 6. Características de los pacientes con Diagnóstico de LLA e infiltración a SNC "POSITIVA" O "NEGATIVA"

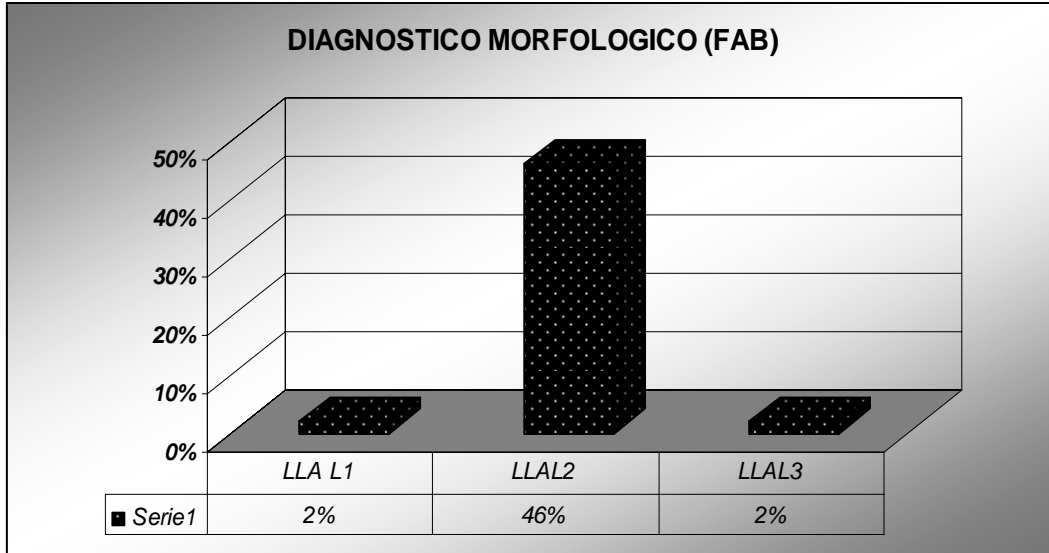
*** Se excluyó en esta tabla los 4 pacientes a los que no se realizó PL inicial (esquema de quimioterapia paliativa).

VARIABLE	# PACIENTES INFILTRACION A SNC INICIAL "POSITIVO"	# PACIENTES INFILTRACION A SNC INICIAL *** "NEGATIVO"
EDAD < 30años.	5(55.5%).	15 (36.5%).
GENERO.		
MASCULINO	5 (55.5%).	18 (48.6%).
FEMENINO	4 (44.4%).	19 (51.3%).
INFILTRACION EXTRAMEDULAR	7 (77.7%).	28 (75.6%)
LEUCOCITOS.		
0-29000/microlitro.	4 (44%).	18 (48.6%)
30-100,000/microlitro.	1 (12%)	8 (21.6%).
> 100,000/microlitro.	4 (44%).	11 (29.7%)
HEMOGLOBINA.		
< 10gr/dL	5 (55.5%)	28 (75.6%)
PLAQUETAS		
< 50,000	8 (88.8%).	25 (67.8%)
DHL > 1000U/L	7 (77.7%).	18 (48.3%).
MORFOLOGIA (FAB)		
L1		2 (5.4%).
L2	8 (88.8)	34 (91.8%).
L3	1 (12%)	1 (2.7%).
INMUNOFENOTIPO		
Pre B Temprana CALLA +	5 (55.5%).	19 (51.4%)
Pre B CALLA +		
Pre T.	2 (22.2%).	6 (16.2%).
Estirpe T	2 (22.2%).	2 (5.4%)
Pre B CALLA -		2 (5.4%)
		3 (8.1%).

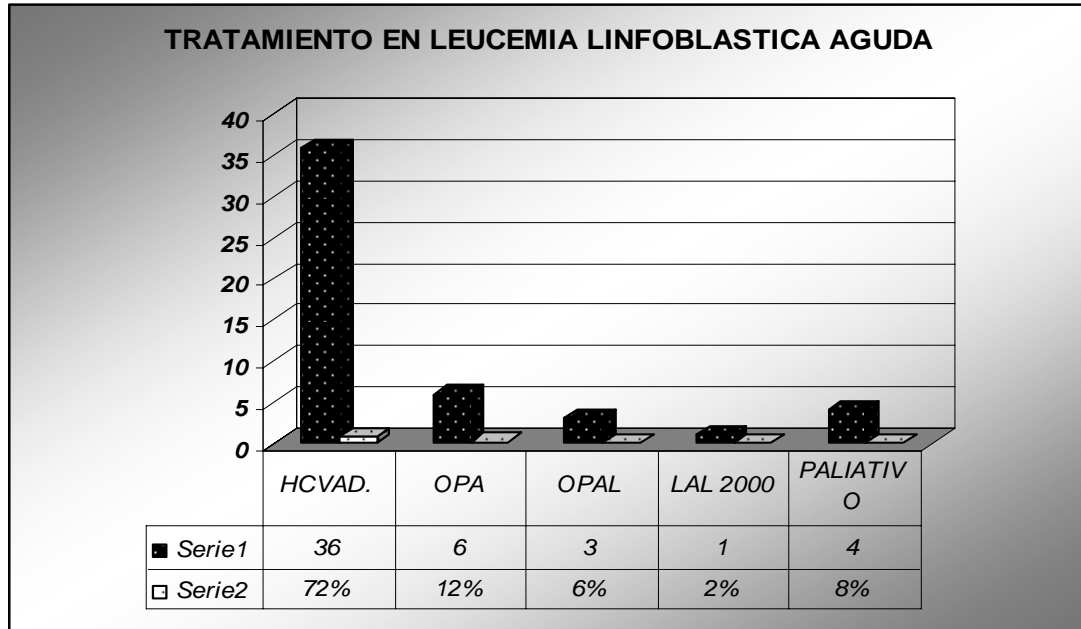
b). GRAFICAS.



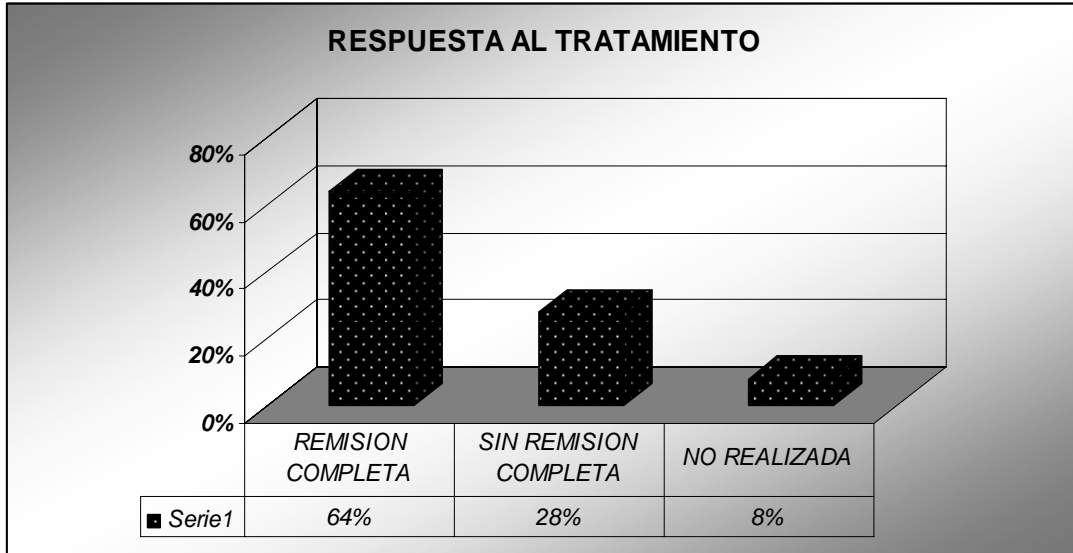
GRAFICA 1. *Distribución de pacientes con LLA por Género.*



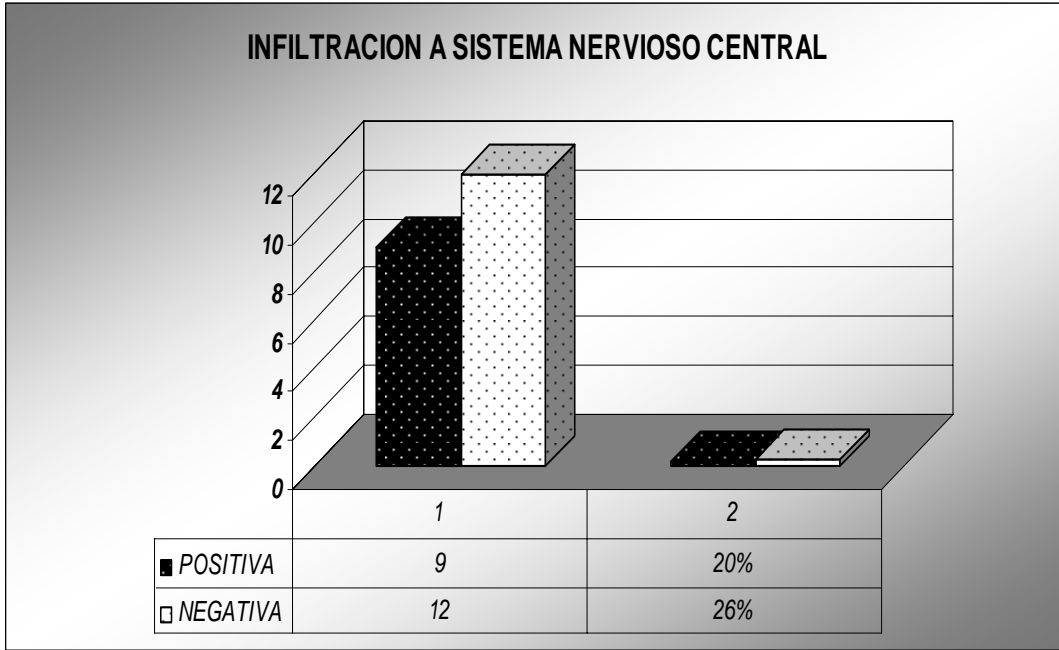
GRAFICA 2. *Distribución de pacientes con LLA de acuerdo al diagnóstico morfológico.*



.GRAFICA 3. Tratamiento Quimioterápico en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.



GRAFICA 4. *Respuesta al Tratamiento en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda.*



GRAFICA 5. *Porcentaje de pacientes con Infiltración a Sistema Nervioso Central Inicial.*

c) ANEXOS.

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS EN PACIENTES CON LLA E INFILTRACION A SNC AL DIAGNOSTICO O DURANTE SU EVOLUCION.

Fecha de ingreso: _____ FOLIO: _____
NOMBRE: _____ Filiación _____ Sexo: ____
Edad _____

Exámen físico al diagnóstico:

Adenopatías _____

Palidez _____ Sangrados _____

Púrpura _____

Hepatomegalia _ cm _____ Esplenomegalia _ cm _____

Dolor oseo _____

Fiebre _____ Infección _____

Infiltración extramedular :

USG Abdomen.

USG TESTICULAR.

RX TORAX

BIOPSIA DE TESTICULO.

TAC

Laboratorio y gabinete:

BH al diagnóstico

Hb				
Hto				
VCM				
HCM				
Leuc				
Neutr				
Linf				
Basof				
Eos				
Mono				
Plaq				
DHL				

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS EN PACIENTES CON LLA E INFILTRACION A SNC AL DIAGNOSTICO O DURANTE SU EVOLUCION.

Remisión completa (S) (N) 1era MO_____

SE DIO RADIOTERAPIA PROFILACTICA? (SI) (NO)
NUMERO DE SESIONES Y GY_____

INFILTRACION A SNC **AL DIAGNOSTICO** (SI) (NO).
TIPO DE TRATAMIENTO_____
QT IT_____
MTX_____ ARAC_____ ARAC_____ NUMERO DE QT IT APLICADAS._____
ALCANZO NEGATIVIZACION? (SI) (NO)

INFILTRACION A SNC DURANTE SU EVOLUCION: (SI) (NO).
TIPO DE TRATAMIENTO_____ QT IT_____ NUMERO_____
MTX_____ ARAC_____ DEXA_____ NUMERO_____

CONTINUO CON EL MISMO TRATAMIENTO SISTEMICO? (SI) (NO).

ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA SISTEMICA.
ESQUEMA APLICADO.
OPAL_____ -
HCVAD_____.
MODIFICADO_____.

RECAIDA A SNC DESPUES DE ALCANZAR NEGATIVIZACION A LCR? (SI) (NO)
TIEMPO DE RECAIDA ENTRE UNA Y OTRA (S)._____

SE DIO TRATAMIENTO? (SI) (NO)

TIPO DE TRATAMIENTO?
INTRATECAL (SI) (NO) DOSIS Y TIPO DE TX_____
SISTEMICO (SI) (NO). DOSIS Y TIPO DE TX.
RADIOTERAPIA TERAPEUTICA (SI) (NO).
DOSIS Y NUMERO DE SESIONES.

VIVE (SI) (NO).

ANEXO 2. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas. ⁽¹⁶⁾

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.		
LINAJE B. Pro-B o pre-B temprana. Pre-B calla positivo. Pre-B. Madura.	(CD 79a+, CD 19+, CD22+) CD79a+ y CD19+ ó CD22+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y CD10+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y cu+ CD79a+ y CD19+ ó CD22+ y sIg+	CD10-, cu-, sIg- cu-, sIg- sIg-
LINAJE T. Pro-T. Pre-T. Cortical. Madura.	(CD3+) CD3+ y CD7+ CD3+ y CD7+ ó CD2+ ó CD5+ CD3+ y CD1+ CD3+	CD7-, CD5-, CD1- CD3-, CD1-
<p>El marcaje de un antígeno positivo se da si el 20% o mas de las células lo expresan. Para definir un linaje positivo se requiere por lo menos de 2 o más antígenos de línea mieloide, o linfoide B ó T. Muchos casos pueden expresar marcadores de inmadurez o no específicos como CD34, HLA-DR, TdT, CD 56 y PgP (MDR-1). Algunas ocasiones (hasta 30%) puede un linaje mieloide o linfoide coexpresar simultaneamente marcadores de otra línea celular. Ellos se catalogan como infidelidad de línea (LMA-Ly+ ó LLA-My), excepto en los casos que se reunan criterios para leucemia bifenotípica.</p>		

ANEXO 3 Anomalías citogenéticas más frecuentes en la leucemia aguda linfoide. ⁽¹⁶⁾

Anomalía.	Frecuencia aproximada (%).	
	Niños.	Adultos.
<i>Hiperdiploidia.</i>	30-40	20
<i>Hiperdiploidia superior a 50</i>	20-25	5-10
<i>Hipodiploidia</i>	5	5-10
<i>T(9;12)</i>	3-4	25
<i>T(1;19)</i>	6	rara.
<i>T(4;11)</i>	2-3	5-10
<i>T(8;14)(q24;q32)/t(2;8), t(8;22).</i>	1-2	5-10
<i>t(11;14), t(10;14)/t(1;14), t(8;14), inv(14).</i>	2-3	1-2
<i>del(9p)</i>	5-10	-
<i>del(6q)</i>	10	1-2
<i>12p12</i>	10	-

ANEXO 4. Esquema de HyperCVAD para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo.

Fase A:

- **CICLOFOSFAMIDA:** 300 mg/m²/EV en perfusión de 3 horas cada 12 horas días 1,2 y 3 (6 dosis, total 1800 mg/m²)
- **MESNA:** 1800 mg/m² en perfusión continua días 1-4, iniciándose 1 hora antes de la ciclofosfamida
- **DAUNORRUBICINA :** 45 mg/m²/d/EV día 4
- **VINCRISTINA:** 2 mg/EV días 4 y 11
- **G-CSF:** 5mg/Kg/SC/d desde el día +5 hasta la recuperación granulocitaria

Fase B:

- **METOTREXATO:** 1 gr/m²/ EV día 1 en infusión de 24hrs.
- **CITARABINA o ARA-C:** 3 g/m²/ EV a pasar en 2 horas, cada 12 horas, días 2 y 3 (4 dosis).
- **ACIDO FOLÍNICO:** 60 mg/ev seguido de 15 mg/6h/EV durante 2 días, iniciando su administración a las 12 horas de finalización del metotrexato (36 horas del inicio)
- **G-CSF:** 5 mg/kg/d/SC desde el día +4 hasta que se produzca la recuperación granulocitaria

Profilaxis del sistema nervioso central día 2 y día 7 de Quimioterapia.

ANEXO 5. PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DEL ADULTO DE RIESGO NORMAL.

OPAL

INDUCCION A LA REMISION

- **ONCOVIN (vincristina)** 1.4 mg/m² SC IV (máximo 2 mg). Los días 1, 7, 14, 21, 28, 35 y 42 del ciclo.
- **PREDNISONA** 60 mg/ m² SC VO del día 1 al 42 del ciclo. Con dosis de reducción gradual al terminar.
- **DAUNORRUBICINA** 45 mg/m² SC IV. Los días 1, 21, y 42 del ciclo.
- **L ASPARAGINASA** 7000 u/m² SC IM del día 1 al 7 del ciclo.
- En caso de gran masa mediastinal dar radioterapia adicional.
- Realizar medula ósea el día 1,26 y 42 del ciclo. En caso de no presentar remisión completa el día 42 pasa a protocolo para refractarios.

PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

- Con quimioterapia intratecal en el día 1 y 42 al documentar remisión. Posteriormente bimestral hasta terminar los 36 meses de quimioterapia.
- **Metotrexate 12 mg + Ara C 40 mg + dexametasona 8 mg en el día 2 y 7 del ciclo.**

- En cada aplicación hacer citoquímico y citológico para descartar actividad a nivel de SNC.
- RADIOTERAPIA A ENCEFALO.

Posterior al día 42 del ciclo, al documentarse remisión completa. El paciente deberá de ser enviado con mantenimiento. Al terminar la RT, si la BHC es normal iniciar con tratamiento de consolidación.

CONSOLIDACION

CICLOS BIMENSUALES ROTATORIOS

E1

Vincristina 1.4 mg/m² SC IV el día 1 y 7.

Prednisona 60 mg/m² SC/ día VO del día 1 al 14. Al terminar reducir la dosis de forma gradual.

Daunorrubicina 45 mg/ m² SC /día IV en bolo el día 1

E2

Mitoxantrona 6 mg/m² SC IV para 1 hora el día 1.

Ara C 75 mg/m² SC IV o SC cada 24 hrs. Del día 1 al 5.

Prednisona 60 mg /m² SC VO/ día del día 1 al 14. Al terminar reducir la dosis de forma gradual.

E3

L Asparaginasa 7000 U/m² SC IM. Del día 1 al 7.

VP 16 (Etoposido) 100 mg/m² SC IV: El día 1 y 14 del ciclo.

Ciclofosfamida 100 mg /m² SC VO cada 24 hrs. Del día 1 al 14.

Prednisona 60 mg/m² SC VO /día del día 1 al 14. Al terminar reducir la dosis de forma gradual.

Cuando el paciente no es candidato para recibir L asparaginasa se pasara al esquema E4.

E4

Ciclofosfamida 650 mg/m² SC IV en bolo el día 1.

Metotrexate 300 mg/m² SC IV el día 1 y 14. Con rescate con acido folinico 21 mg IV 24 hrs después de su aplicación y continuar con 6 mg VO cada 6 hrs por 6 dosis.

Prednisona 60 mg/m² SC VO al día del día 1 al 14. Al terminar reducir la dosis de forma gradual.

E5. REFUERZO

Fase A. Día 1 del ciclo.

Ciclofosfamida 650 mg /m² SC IV en bolo en el día 1.

Ara C 75 mg/m² SC IV o SC cada 24 hrs del día 1 al 5.

Daunorrubicina 40 mg/m² SC IV el día 1.

Prednisona 60 mg/m² SC VO el día 1 al 10. Al terminar reducir la dosis de forma gradual.

FASE B. Día 21 del ciclo.

Metotrexate 200 mg/m² SC IV el día 1 y 14.

Con rescate con ácido folínico 24 hrs posterior a su aplicación. Igual que en E4.

Ara C 75mg/m² SC IV o SC los días 1 a 5.

Prednisona 60 mg/m² SC VO/ día. Del día 1 al 10 del ciclo. Con reducción gradual al terminar.

MANTENIMIENTO

Se administra al finalizar la inducción a la remisión y entre cada consolidación con cifra mayor de 2000 leucocitos totales/dl. Con la finalidad de mantener estos entre 3000 y 4000 en caso de leucocitos totales mayores de 4000 y en ausencia de infección, aumentar el mantenimiento en forma gradual hasta un máximo de 25 mg/m² SC.

- 6 MERCAPTOPURINA 60 mg/m² SC VO diarios.

- METOTREXATE 15 mg/m² SC VO por dosis. Los días martes y viernes. Sin rescate.
- Nota.
- Se efectuara medula ósea previo a cada ciclo de quimioterapia de consolidación o refuerzo con administración de quimioterapia intratecal profiláctica.
- La L asparaginasa se aplicara a los pacientes menores de 40 años.
- Se ajustara la dosis de los medicamentos mielosupresores al 75% cuando los neutrofilos se encuentren debajo de 1500. Se diferirá cuando estén por debajo de 500/dl.
- La vincristina se podrá aplicar siempre ya que no es mielosupresora. Se reducirá al 50% cuando presente datos de neuropatía periférica importante o se diferirá en caso de íleo paralítico.
- Cuando se difiera un medicamento se evaluara al paciente en una semana con revisión clínica y BHC.
- Realizar US testicular al diagnostico y antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento.

14. BIBLIOGRAFIA.

1. Ernest Beutler, Marshall A. Lichtman, Barry S. Coller et al. Williams Hematology, Seventh edition 2006 Capítulo 97.
2. Myron S, Richard K, Carleton C, Stanley R, et al. Value of Immunophenotype in Intensively Treated Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Cancer and leukemia Group B Study 8364 Blood, Vol 93, No. 11 (June 1) 1999: pp 3931-3939
3. Ching-Hon Pui, Childhood Leukemias, 2da edition 2006
4. Ronald Hoffman, Edward J. Benz, Sanford J. Shatter. Hematology Basic Principles and Practice, Fourth Edition. 2005.
5. Mahamoud HH, Rivera GK Hancock ML, et al: Low Leucocyte counts with blasts cells in cerebrospinal fluid in children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. N. Engl. J. Med 329:314-319, 1993.
6. Burger B, Zimmermann M, Mann G, et al: Diagnostic cerebrospinal fluid examination in children with acute lymphoblastic leukemia: Significance of low leucocyte counts with blasts or traumatic lumbar puncture.
7. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with Hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2000;18:547-561.
8. Bleyer WA, Poplack DA. Prophylaxis and treatment of leukemia in central nervous system and other sanctuaries. Semin Oncol 1985; 12(2):131-48.

9. Cortes Je, Kantarjian Hm, et al. The value of high-dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86(6):2091-7
10. Jacob M, Rowe, Buck G, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALLXII/ECOG E2993. *Blood*, 1 december 2005 Volume 106, Number 12.
11. Maroeshka W.M. William A, et al. Prognostic Significance of Blasts in the Cerebrospinal Fluid Without Pleiocytosis or a Traumatic Lumbar Puncture in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Experience of the Dutch Childhood Oncology Group *Clin Oncol* 24:2332-2336.
12. Sancho J.M, Ribera J.M, et al. Central Nervous System Recurrence in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* June 15, 2006 / Volume 106 / Number 12.
13. Pui C-H, Sanlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia results of Total Therapy Study XIII B at St. Jude Children's research Hospital. *Blood*. 2004;104:2690-2696.
14. Rocha JCC, Cheng C, Liu W, et al. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005; 105:4752-4758.
15. Lazarus HM, Richards, Chopra R et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis : results from the international ALL trial MRC UKALL-XII ECOG E2993. *Blood* 2006; 108:465-472.
16. Sanz -Sabafren J, Besses Raebel C, et al. *Hematología Clínica*. 4a Edición. Capítulo 21.
17. Fiére D, Lepage E, Sebban C, et al. Adult acute lymphoblastic leukemia : a multicentric randomized trial testing bone marrow transplantation as postremission therapy. The French

- Group on Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol.* 1993;11:1990-2001.
18. Cortés J, O'Brien SM, Pierce S, Keating MJ, Kantarjian HM, et al. The value of high – dose systemic chemotherapy and intrathecal therapy for central nervous system prophylaxis in different risk groups of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1995;86:20091-20097.
 19. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, *et al.* Hyper-CVAD program in Burkitt's type adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1999; 17:2461-70.
 20. Matioub Y, Lindemulder S, Gaynon PS, et al. Intrathecal triple therapy decreases central nervous system relapse but fails to improve event-free survival when compared to intrathecal methotrexate: results Children's Cancer Group (CCG) 1952 study for standard-risk acute lymphoblastic leukemia. A report from Children's Oncology Group. *Blood* 2006;108:1165-1173.
 21. Mitchel CD, Richards SM, Kinsey SE, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukemia results of the UK Medical Research Council ALL 97 randomized trial. *Br J Hematol.*2005;129:734-745.
 22. Igarashi S, Manabe A, Ohara A, et al. No advantage of dexamethasone over prednisolone for the outcome of standard- and intermediate-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in The Tokyo Children's Cancer Study Group L 95-14 protocol. *J Clin Oncol.*2005;23:6489-6498.
 23. Scrappe M Reiter A, Ludwig W-D, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-8FM 90. *Blood.*2000;95:3310-3332.

24. Vimer E, Suci S, Ferster A,, et al. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG- EORTC report. *Leukemia* 2000;14:2257-2266.
25. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia*.2000;14:1354-1361.
26. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long- term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomnized study. *Blood*. 2002;99:863-871.
27. Ching-Hon Pui. Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and Treatment. *American Society of Hematology*.2006; 142-146.