



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO DE
LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS AGUDAS
CON EL PROTOCOLO HIM 2003

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO EN
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. CARLOS RODOLFO MARTINEZ PEREZ

ASESOR DE TESIS

DRA. AURORA MEDINA SANSON
Jefe del Departamento de
Oncología Pediátrica Hospital Infantil de México
Federico Gómez.

MÉXICO, D. F. Agosto 2007





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.

AGRADECIMIENTOS.

A DIOS por tu fidelidad, tu amor y la fuerza que me has dado, gracias mi señor.

A mi esposa ARELI mi negrita hermosa por tu paciencia, tu apoyo incondicional y Sobretudo tu amor, gracias preciosa por compartir contigo este logro.

IAN mi niño hermoso ese esfuerzo es para ti con todo mi amor por tu sacrificio en el cual papi no esta contigo, esto hijo es para ti.

DRA MEDINA por sus enseñanzas, su paciencia y su apoyo muchas gracias.

A MIS MAESTROS por su empeño, constancia y dedicación.

SUSAN, MARCOS, FELIX Y TEO por compartir y hacer esto mejor cada día.

A los NIÑOS ejemplo de fe, esperanza y lucha.

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	2
MARCO TEORICO.....	3
ANTECEDENTES.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
JUSTIFICACION.....	15
OBJETIVOS GENERALES.....	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
HIPOTESIS.....	16
DISEÑO DE ESTUDIO.....	16
CRITERIOS DE SELECCION.....	17
DEFINICIONES OPERACIONALES.....	18
RESULTADOS.....	19
DISCUSION.....	28
CONCLUSION.....	30
ANEXOS.....	31
REFERENCIAS.....	34

INTRODUCCIÓN

El cáncer en la población pediátrica es un problema creciente de salud pública, debido al incremento en su incidencia. En nuestro país ocupa el segundo sitio como causa de muerte, superado únicamente por accidentes y violencia, y es responsable del 11% de las muertes ocurridas en la edad pediátrica.

La leucemia aguda linfoblástica (LAL) representa el cáncer más frecuente en pediatría. Cada año se diagnostican en nuestro país entre 2500 y 3000 casos nuevos de LLA en menores de 18 años.

El reconocer que esta patología es una entidad muy heterogénea, ha permitido establecer diferencias en su tratamiento, lo cual sumado a los avances en el diagnóstico y al trabajo de los grandes grupos cooperativos de distintos países han dado lugar al incremento en la supervivencia de estos pacientes.

MARCO TEÓRICO

DEFINICION

La leucemia linfoblástica aguda es una neoplasia maligna que se origina de la proliferación clonal de una célula progenitora de linfocitos B o T, en la médula ósea. Esta proliferación descontrolada, resulta en la acumulación de células inmaduras que interfieren y suprimen el adecuado desarrollo de las células normales, evitando la hematopoyesis normal e infiltrando órganos a distancia como el hígado, bazo, ganglios linfáticos, timo, meninges y gónadas. (1,2)

EPIDEMIOLOGÍA

Las leucemias agudas son el cáncer más común de la edad pediátrica, ocupan 25-30% de todas las neoplasias malignas en este grupo de edad. Dentro de ellas, la leucemia linfoblástica aguda ocupa 75% de los casos. Se estima que en los Estados Unidos se diagnostican anualmente alrededor de 4900 casos, con una incidencia de 29.2 a 30.9 por millón de habitantes menores de 15 años (2,3)

Su pico de incidencia se encuentra entre los 2 y 5 años de edad, es discretamente más frecuente en niños que en niñas 1.3:1.0 y más común en países industrializados. (1, 2, 3)

FACTORES PREDISPONENTES

La predisposición a padecer leucemia se ha relacionado con factores ambientales, genéticos e inmunodeficiencias entre otros, aunque en la mayoría de los casos no es posible identificar este tipo de asociaciones (4).

En los países industrializados hay mayor riesgo de exposición a productos tóxicos de desechos químicos, derivados del benceno, petróleo, pinturas industriales, pesticidas, campos de corriente eléctrica de alto voltaje, lo que explica al menos en parte la mayor incidencia de esta neoplasia. Los pacientes que han recibido tratamiento con agentes alquilantes por otro cáncer, pueden desarrollar leucemia como segunda neoplasia. La radiación ionizante durante el embarazo en 1.5Gy puede incrementar hasta 1.5 veces el riesgo de padecer leucemia, particularmente cuando la exposición es temprana en el primero y segundo trimestres de embarazo. No hay hasta el momento estudios que demuestren que las infecciones virales sean un factor que predisponga a desarrollar leucemia aguda linfoblástica en humanos (5, 6).

Cuadro 1. Factores de riesgo para desarrollar leucemia linfoblástica aguda.

GRADO DETERMINADO DE RIESGO	FACTOR DE RIESGO
Evidencia Suficiente	Sexo masculino Edad 2-5 años Nivel socioeconómico alto Raza blanca con respecto a raza negra Exposición in útero a rayos x Radiación terapéutica postnatal Síndrome Down Neurofibromatosis tipo 1 Síndrome de Bloom Síndrome de Shwacherman Ataxia telangiectasia Peso alto al nacimiento.
Evidencia limitada	Tabaquismo paterno durante el embarazo Ocupación de padres con exposición a tóxicos Infección postnatal Dieta Historia materna de pérdida fetal Campos magnéticos Campo electrostático Uso de cloranfenicol postnatal

LEUCEMOGÉNESIS

Graeves en 1986 postuló que la leucemia se origina en la etapa fetal debido a rearrreglos en genes que codifican inmunoglobulinas de cadena pesada en la célula linfoide, pero estos por si mismo son insuficientes para dar origen a la leucemia, requiriendo un segundo evento que tendrá lugar en algún momento en la infancia, esta segunda alteración genética ocasiona la pérdida en el control de la proliferación celular, dando origen a la leucemia (7).

Se han identificado alteraciones genéticas que predisponen a leucemogénesis y que implican cambios en el control de la proliferación de las células hematopoyéticas. Estas alteraciones incluyen trastornos en la regulación de apoptosis y diferenciación, que pueden ocurrir como consecuencia de cambios en la actividad y expresión de protooncogenes cuyas proteínas regulan el desarrollo y diferenciación celular, y que al estar sobreexpresadas permiten que se activen sistemas de crecimiento celular o evitan la apoptosis (8, 9)

CLASIFICACION

Citomorfológica

El diagnóstico citomorfológico se basa en las características específicas de las células blasto, que permiten identificarlas como células progenitoras de los linfocitos. Estas características son el resultado de la transformación de dichas células, las cuales adquieren un fenotipo específico, distinto al de las células normales.

En 1976 el grupo Franco- Americano - Británico (FAB) propuso un sistema basado en la morfología de los blastos (10), dividiendo a la leucemia aguda linfoblástica en tres subtipos con base en la observación directa al microscopio de luz con tinción de Wright-Giemsa y después de un conteo de 500 células en un frotis de médula ósea. Para establecer el diagnóstico de Leucemia Aguda, se requiere la presencia de al menos 25% de blastos en médula ósea y para determinar el subtipo morfológico habrá que definir tamaño celular, cromatina nuclear, forma del núcleo, presencia de nucleolos, relación de citoplasma y núcleo, basofilia del citoplasma y presencia de vacuolas. Esta clasificación sigue siendo utilizada por la mayoría de los grupos de estudio y tratamiento. El cuadro 2 describe las características que definen a cada uno de los subtipos morfológicos.

Aproximadamente el 85% de los niños con leucemia aguda linfoblástica tienen morfología L1, el 14% morfología L2 y solo 1 % de morfología L3.

Cuadro 2. Clasificación Citomorfológica de la FAB para Leucemia Linfoblástica Aguda.

Característica citológica	L1	L2	L3
Tamaño de las células	Predominantemente pequeñas	Grandes, heterogéneas	Grandes homogéneas
Cromatina Nuclear	Homogénea en todos los casos	Variable; heterogénea en la mayoría de los casos	Finamente desenrollada y homogénea
Forma del núcleo	Regular ; ocasionalmente hendido o indentado	Irregular hendido, la indentación es común	Regular oval o redondeado
Nucleolo	No visible o pequeño discretamente mas vesicular	Presentes en Uno o mas y son prominentes	Prominentes, uno o mas
Cantidad de citoplasma	Escaso	Variable; moderado a abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Escasa a moderada; relativamente intensa	Variable; es profunda algunas veces	Muy profunda
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Casi siempre prominentes

Inmunofenotipo

El estudio de las características de las células leucémicas se ha modificado y ha presentado notables avances a lo largo del tiempo. En 1970 Kohler y Milstein desarrollaron anticuerpos monoclonales, que han permitido identificar la expresión de moléculas específicas en el citoplasma, la superficie y el núcleo de las células. Gracias a estos anticuerpos monoclonales, nombrados CD (determinante de clona), es posible definir el linaje y las etapas de diferenciación y maduración de las células, con el propósito de establecer una mejor clasificación, asignación de riesgo, definición del pronóstico y estratificación del tratamiento, dada la importancia que los distintos subtipos tienen en el comportamiento biológico (11).

En los últimos años, la tipificación de linaje celular ha permitido enfocar la terapéutica de modo más específico e intensificar el manejo de los pacientes con leucemias de células T, ya que se ha reconocido a este tipo celular como un factor de mal pronóstico. El linaje T se asocia con mayor frecuencia a hiperleucocitosis, masa mediastinal, visceromegalias, infiltración primaria al sistema nervioso central, es más común en varones y muestra una mayor tasa de recaídas en comparación con las leucemias de precursores de células B. El inmunofenotipo permite también identificar al grupo de leucemias de células B maduras que no son incluidas en el tratamiento convencional para leucemias linfoblásticas y que son manejadas con protocolos para Linfoma tipo Burkitt. Es además una herramienta que facilita el estudio de enfermedad residual mínima por citometría de flujo para establecer criterios de remisión y recaída. (12, 13)

Cuadro 3. Inmunofenotipo de acuerdo a la expresión de antígenos específicos, identificados por anticuerpos monoclonales.

ANTICUERPO MONOCLONAL	TIPO CELULAR
CD 1	Células T
CD 2	Células T
CD 3	Células T
CD 5	Células T
CD 7	Células T
CD 19	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD 20	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD 22	Células pre B, pre B temprana, B madura
TdT	Células pre B, pre B temprana
CD 10	Células T y Células B
Cadenas Kappa	B madura
Cadenas Lambda	B madura
HLA-DR	Células pre B, pre B temprana, Células T

Citogenética

La expresión anormal de ciertos genes y algunas alteraciones cromosómicas son eventos importantes en la génesis del cáncer, ya que modifican el control de la diferenciación y la división celular. El estudio del cariotipo y posteriormente el desarrollo de las técnicas de reacción en cadena de polimerasa (PCR) y de hibridación in situ con inmunofluorescencia (FISH), han permitido la identificación y comprensión de estas mutaciones, reconociendo a algunas de ellas como directamente implicadas en el la carcinogénesis. Estas mutaciones comprometen genes con función de protooncogenes, genes supresores de tumores, genes que conservan la integridad genómica o que regulan la reparación del DNA y genes vinculados con el envejecimiento celular y apoptosis. También pueden involucrar genes relacionados con resistencia a fármacos antineoplásicos. La identificación de alteraciones numéricas o estructurales es una herramienta que ayuda a definir mejor el pronóstico en base a su presencia (13, 14).

Cuadro 4. Alteraciones cromosómicas y estructurales consistentemente encontradas en leucemias linfoblásticas agudas.

TRASLOCACIONES	TIPO CELULAR	% PRESENTACION	PRONÓSTICO
t (12:21)(p12;q22)	pre B	25%	Bueno
t (1:19) (q23;p13)	pre B	6.5%	Malo
t (8:14) q24;q11)	B maduras	4-5%	Bueno*
t (9:22) (q34;q11)	pre B	3%	Pobre
t (4:11) (q21;q23)	pre B	5%	Pobre

*cuando se trata con protocolos para Linfoma no Hodgkin de células B

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de leucemia aguda requiere de la presencia de de un porcentaje mayor o igual al a 25% de blastos en el frotis del aspirado de medula ósea visto con microscopia de Luz, además de la integración de las características clínicas y de laboratorio. (2, 3, 10)

Cuadro Clínico

El cuadro clínico es variable, sin embargo los signos y síntomas aparecen de modo insidioso y generalmente son el reflejo de la falla de la medula ósea para producir células maduras, así como el efecto de la infiltración a órganos extramedulares por los blastos circulantes.

La fiebre es una de las manifestaciones más comunes, se encuentra en 50%-60% de los pacientes y puede ser causada por la leucemia o bien por eventos infecciosos agregados debido a la neutropenia secundaria. Otros datos clínicos son dolor articular, linfadenopatía, hepatoesplenomegalia sangrado, astenia y adinamia. El cuadro 5 detalla los porcentajes con que se presenta cada una de estas manifestaciones clínicas.

Cuadro 5. Manifestaciones clínicas frecuentemente encontradas en los pacientes con diagnóstico reciente de leucemia aguda linfoblástica.

SIGNO O SINTOMA	PORCENTAJE DE PACIENTES
Fiebre	61%
Sangrado	48%
Dolor óseo	23%
Linfadenopatía	50%
Esplenomegalia	63%
Hepatomegalia	68%

Hallazgos de Laboratorio

De modo inicial se realiza estudio de biometría hemática completa para búsqueda intencionada de cambios en hemoglobina, leucocitos y plaquetas.

La hemoglobina puede mostrar reducción moderada a grave y la anemia es característicamente normocítica-normocrómica.

La cuenta de leucocitos se encuentra baja en un 15% de los pacientes y la leucocitosis con linfocitosis es una constante. El frotis de sangre periférica puede mostrar blastos que orienten al diagnóstico.

El 92% de los pacientes cursa con trombocitopenia, y el riesgo de hemorragia se incrementa con cuentas menores de 20,000/dl. (2, 3).

El estudio de electrolitos, urea, función hepática y renal son requeridos para establecer diagnóstico de lisis tumoral y compromiso orgánico.

Es necesario obtener líquido cefalorraquídeo para estudio citoquímico, citológico y búsqueda de blastos por citocentrifugación para clasificar la posible infiltración a SNC. El diagnóstico de infiltración primaria a sistema nervioso se basa en la identificación de blastos en el citocentrifugado de líquido cefalorraquídeo obtenido de la punción lumbar al momento del diagnóstico y se identifican tres estadios.

Cuadro 6. Clasificación de Infiltración a Sistema Nervioso Central.

ESTADO DEL SNC	HALLASGOZ DEL LIQUIDO ESPINAL
SNC-1	No evidencia de blastos en líquido.
SNC-2	Menos de 5 leucocitos/ul con blastos
SNC-3	Más de 5 leucocitos/ul con blastos o parálisis de pares craneales.

Los estudios de coagulación son importantes para evaluar el estado hemostático del paciente, particularmente en caso de requerir procedimientos invasivos.

El diagnóstico de leucemia aguda requiere de la presencia de un porcentaje mayor o igual al 25% de blastos en el frotis del aspirado de médula ósea visto con microscopía de Luz, y se debe realizar citogenética e inmunofenotipo.

Otros Estudios

Debe realizarse en todos los casos radiografía postero-anterior de tórax para valorar la presencia de masa mediastinal.

La función cardíaca se evalúa con ecocardiograma para establecer la función basal debido a que el tratamiento conlleva el uso de medicamentos que pueden ser cardiotoxicos por lo cual se realiza una prueba basal y se continúa con seguimiento periódico (10).

DEFINICIÓN DEL GRUPO DE RIESGO

Algunas características de presentación clínica, hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico, alteraciones citogenéticas y el tipo celular, así como la respuesta al tratamiento inicial, son tomados en cuenta para establecer el riesgo de falla a tratamiento y el pronóstico. Las estrategias para definir el riesgo de recaída están enfocadas a determinar de modo individual al momento del diagnóstico las características específicas del paciente y la leucemia para definir el plan terapéutico.

Los grupos cooperativos que se han dedicado al tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas han identificado y establecido a lo largo del tiempo el valor pronóstico de diferentes factores, que se han visto relacionados con una disminución en la supervivencia libre de enfermedad asociada a recaída. En forma inicial, la edad y la cuenta de leucocitos en el momento del diagnóstico se establecieron como criterios para colocar a los pacientes en un riesgo alto y bajo. (1, 15, 16)

En 1996 el grupo de trabajo del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, describió esta clasificación, estableciendo que los pacientes que presentaron una cuenta mayor de 50,000 leucocitos por mm³ al momento del diagnóstico, que eran el 20% de los casos, tenían un pronóstico peor que aquellos con cifras menores. Así mismo ocurrió con los niños mayores de 10 años. Los pacientes con edad menor a un año demostraron tener una SLE a 4 años, 10 a 20% menor que los de riesgo estándar, por lo que se consideró a este grupo como de alto riesgo.

Se encontró además que los lactantes presentaban con mayor frecuencia hiperleucocitosis al diagnóstico, organomegalias masivas, trombocitopenia e infiltración primaria al sistema nervioso central y se relacionaban con translocaciones consideradas de alto riesgo como t(4:11). Estos casos presentaron una SLE evento a 4 años de 64%, muy similar a la obtenida para los niños mayores de 10 años (13, 16, 17)

Se definió como riesgo estándar a los pacientes con edades entre 1 y 9.99 años, con cuentas menores de 50,000 leucocitos por mm³, identificando una supervivencia libre de evento (SLE) a 4 años de 80.3% en este grupo, mientras que los pacientes mayores de 10 años o con cuentas mayores a los 50,000 leucocitos por mm³, eran catalogados como de alto riesgo y presentaron una SLE a 4 años de 63.9%, diferencia que fue estadísticamente significativa (10).

Los pacientes masculinos presentaron un mayor riesgo debido a la mayor asociación con translocaciones consideradas de riesgo alto como t (9:22), así como infiltración a testículos, que se consideran órgano santuario ya que la quimioterapia no penetra adecuadamente, debido a que la circulación sanguínea local actúa como una barrera que disminuye la concentración de medicamento en el testículo; los varones muestran también un incremento en la incidencia de inmunofenotipo de células T (17, 18, 19).

La respuesta al tratamiento es un indicador muy importante para establecer la fármaco resistencia de las células leucémicas. Lo anterior fue establecido por el grupo cooperativo de tratamiento de Berlín Frankfurt, Munster (BFM) en el estudio multicéntrico de 1990, donde se encontró un incremento en la supervivencia libre de evento a 5 años de hasta 90% para los pacientes que tenían una disminución a menos de 1000 blastos absolutos en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con esteroide realizando la cuenta el día 8 posterior al inicio del esteroide y que este porcentaje se disminuyó en los pobres respondedores (pacientes con más de 1000 blastos absolutos en frotis de sangre periférica del día 8). Se consideró a esta etapa de tratamiento como una prueba terapéutica con importancia como factor pronóstico (13).

La infiltración primaria al sistema nervioso central se ha considerado como un factor de alto riesgo por la dificultad del paso de los medicamentos antineoplásicos a través de la barrera hematoencefálica, lo que dificulta la erradicación completa de las células leucémicas de este sitio. Estas células pueden ser causa de recaída en el mismo sistema nervioso o bien en médula ósea. Las teorías que explican la infiltración al sistema nervioso central sugieren que la trombocitopenia con que cursan los pacientes al momento del diagnóstico puede ocasionar microhemorragias que permiten la salida de los blastos al espacio subaracnoideo; otra explicación es el paso de blastos a través de los vasos sanguíneos periósteos o bien su paso en los plexos coroideos. La infiltración primaria al sistema nervioso se presenta en 7-10% de los pacientes y las recaídas se han limitado a un 5.3%, sin embargo, la mayoría de los grupos la consideran un factor pronóstico (8, 20, 21, 22)

Actualmente las estrategias para erradicar a los blastos del sistema nervioso central se basan en el tratamiento presintomático, con la aplicación de quimioterapia intratecal empleando un esquema de tres medicamentos (metotrexante, arabinósido de citosina, hidrocortisona o dexametasona). De modo inicial el tratamiento consistía en la aplicación de radioterapia local, sin embargo los grupos internacionales fueron sustituyendo esta conducta por la aplicación de quimioterapia intratecal. Algunos grupos prefieren el uso de dexametasona en lugar de hidrocortisona, por su mejor paso por la barrera hematoencefálica. Este tratamiento mostró un resultado igual al de la radiación en la prevención de recaída en el sistema nervioso central, con reducción en efectos adversos de la radioterapia como la atrofia cortico-subcortical, la disminución en las funciones cognitivas y la aparición de segundas neoplasias (8, 21, 22, 23, 24).

En la era moderna, los esfuerzos están dirigidos a los pacientes clasificados como de alto riesgo, y el objetivo es dar un tratamiento que permita reducir al máximo los efectos tóxicos de los medicamentos empleados sin aumentar el riesgo de falla (12, 16, 17).

Cuadro 7. Estratificación de la leucemia linfoblástica aguda por grupos de riesgo.

CARACTERISTICA	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
Edad	Menor de 1 año mas de 10	2 a 9 años
Sexo	masculino	femenino
Raza	Hispanos y negros	blancos
Cuenta leucocitaria	Mayor a 50,000/ul	Menos de 50,000/ul
Morfología FAB	L3	L1,L2
Masa mediastinal	positiva	negativa
Imunofenotipo	Células T, B maduras	Células pre B, y tempranas
Organomegalias	Rebasan línea umbilical	No grandes
Cuenta plaquetaria	Menor de 50,000/ul	Mayor de 50,000/ul
SNC	Infiltrado	No infiltrado
Citogenética	Translocación de alto riesgo	Translocación bajo riesgo
Respuesta al tratamiento con esteroide	Mas de 1000 blastoS absolutos al día 8	Menos de 1000 blastos al día 8
Respuesta a la inducción	Mayor al día 28	Antes del día 28

TRATAMIENTO

La piedra angular en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda ha sido y sigue siendo el empleo de multiagentes con actividad antineoplásica y a lo largo del tiempo los esquemas se han modificado en lo que respecta a tipo y número de medicamentos, intensidad de dosis y duración del tratamiento. (2, 3, 4, 18, 19)

Fases del Tratamiento

Inducción a la Remisión

En esta etapa se busca la reducción de las células neoplásicas a una cantidad en la cual ya no sean detectables en el frotis de médula ósea (menos de 5% de blastos, medula ósea en M1 o remitida), considerando lo anterior como remisión de la enfermedad microscópicamente detectable. Es requisito también que en el cito centrifugado de líquido cefalorraquídeo no se encuentren blastos y que no haya enfermedad clínicamente detectable.

Intensificación

Los estudio realizados en los grupos cooperativos han mostrado la importancia de esta parte del tratamiento como parte de una citoreducción de los blastos que se permanecen en la medula de modo residual y que son motivo posterior de recaída por encontrarse en fase latente y una vez eliminado el estímulo de la apoptosis ocasionado por la quimioterapia de inducción, inician el ciclo celular y escapan al tratamiento intenso.

Consolidación

Una vez demostrada la remisión completa la terapia subsiguiente está encaminada a eliminar las células residuales que pueden haber quedado y esto evitar que estas células puedan desarrollar resistencia farmacológica, prevenir la recaída, manteniendo a los pacientes por mas tiempos libres de enfermedad y con sobrevida mayor al evitar el evento, el fármaco que ha demostrado mayor efectividad es el Metotrexate que se emplea a dosis 5grsm² en infusión de 24 horas con rescates de leucovorin (ácido folínico) a 15mgm² día.

Mantenimiento

El mantenimiento consiste en una terapia seleccionada de acuerdo al riesgo del paciente que a su vez está basada en el empleo de varios agentes que se rotan de modo semanal con el fin de evitar resistencia y mantener al paciente libre de enfermedad y tiene el objetivo de erradicar la enfermedad.

ANTECEDENTES

Los protocolos empleados por la mayoría de los grupos cooperativos a nivel mundial tienen el propósito de obtener mejores resultados en la supervivencia libre de evento (SLE) y disminuir los efectos tóxicos de los medicamentos empleados, con el fin de ofrecer una mejor calidad de vida a los sobrevivientes de esta neoplasia (13, 16, 26).

En 1943 Sydney Farber, médico pediatra de Nueva York inicia la era de la quimioterapia antineoplásica en el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica Aguda con el uso de aminopterina, un antifolato que produjo remisión hematológica en los pacientes con esta patología. En 1948 Elion y Hitchings sintetizaron la 2,6-diaminopurina de la bacteria *L. casei*, esta sustancia impedía la conversión de la adenina en uno de los componentes básicos del ADN y fue probada con ratones en el hospital Memorial Sloan-Kettering de Nueva York. Para elaborar el antimetabolito correcto, 6-mercaptopurina o 6-MP, Elion sustituyó un átomo de oxígeno del anillo de purina por un átomo de azufre. Esta sustancia química no sólo presentaba actividad antitumoral en ratones, sino que consiguió que la enfermedad remitiera sin provocar toxicidad excesiva en niños con leucemia aguda. Este hecho generó un gran revuelo e hizo que la Food and Drug Administration de EE.UU. aprobara su uso a finales de 1953 (25). De entonces a la fecha se han dado grandes avances, que han permitido incrementar la supervivencia de 0 a 80%.

El Hospital San Judas ha sido un centro de investigación y tratamiento de donde han surgido varias aportaciones al tratamiento de esta patología. Desde 1962 ha realizado varios protocolos nombrados *Total*, los cuales empleando diversas estrategias, han tratado de identificar nuevos medicamentos, diferentes programas para su administración, diversas combinaciones, todo ello para modificar la terapéutica y obtener los mejores resultados en lo que respecta a supervivencia global y libre de evento. Dentro de los estudios realizados y publicados por el Hospital San Judas, se encuentra el Total XI, que demostró la importancia de la intensificación del tratamiento mediante el uso de dosis máximas toleradas en el empleo de multiagentes, y probó que las células leucémicas eran más susceptibles de ser erradicadas a dosis elevadas de medicamentos y que el hecho de usar varios agentes antineoplásicos reducía la resistencia cruzada a fármacos, mejorando la remisión de la enfermedad y los resultados en supervivencia.

Este estudio sirvió de punto de partida para incrementar el uso de agentes que habían demostrado efectividad en el tratamiento de la LAL, como el Etopósido (4).

El estudio XII encontró una diferencia en la susceptibilidad a antimetabolitos como el metotrexate en los diferentes tipos celulares que originan la leucemia observando que las leucemias de células B tenían mayor captación del metotrexate, lo que permitía administrar una dosis menor del fármaco, evitando así sus efectos adversos o tóxicos, En este estudio se disminuyó la dosis de radiación a sistema nerviosos central a 18 Gy y se limitó la radioterapia a los pacientes con infiltración primaria a sistema nervioso central, con cromosoma Philadelphia o leucemia de células T, empleando sólo quimioterapia intratecal triple para el resto de los pacientes (4, 15).

El estudio XIII enfocó su esfuerzo a disminuir las recaídas tempranas al sistema nervioso central e incrementar el tiempo de supervivencia libre de evento iniciando con una estrategia de reinducción, que consistía en repetir los fármacos usados para la inducción. Esta intensificación del tratamiento permitió mejorar de modo significativo la supervivencia libre evento, se regresó a la dosis de 24 Gy para los pacientes de alto riesgo que requerían radioterapia y ésta se dio de manera más temprana (después de la consolidación) y se intensificó la quimioterapia intratecal, aumentando el número a 12 dosis (15, 27).

Entre 1983 y 1988, el Children's Cancer Study Group (CCG) llevó a cabo su primer estudio (CCG 100). Los pacientes de bajo riesgo recibieron quimioterapia de inducción con vincristina, prednisona, L-asparaginasa, e intratecal con metotrexate, y terapia de mantenimiento a base de 6-mercaptopurina y metotrexate semanal, con vincristina y prednisona cada 4 semanas, con 12 dosis de quimioterapia intratecal, sin radioterapia. En el grupo de riesgo intermedio los pacientes se dividieron en dos brazos después de la inducción, al primero se le dio intensificación y consolidación con altas dosis de metotrexate y al otro no se le dio esta intensificación; todos los pacientes de riesgo intermedio recibieron además 18 Gy de radiación craneal. En el grupo de alto riesgo, la quimioterapia consistió en prednisona, vincristina, asparaginasa, y doxorubicina además de la consolidación con altas dosis de metotrexate, e intensificación con ara C y 6- tioguanina, todos estos pacientes recibieron 24 Gy al cráneo. En los siguientes estudios se comparó el empleo de 6-mercaptopurina oral e intravenosa, así como prednisona con dexametasona. Otro estudio identificó a los pacientes según la respuesta de la médula al día 14 y 21 después de iniciado el tratamiento de inducción (16).

Los estudios del CCG lograron una supervivencia libre de evento estimada a 5 años de 65.8% para todos los pacientes, con una tasa de recaída a sistema nervioso central de 5.9% a 5 años. Se demostró que existían varios factores de riesgo que influían en la supervivencia de los pacientes. Los lactantes menores de un año tenían una supervivencia libre de evento de 33%. Los pacientes con leucemia de células T mostraban menor supervivencia a 5 años que los de células B, con cifras de 68% contra 72%. Los pacientes con más de 100,000 leucocitos al diagnóstico tenían disminución de hasta 52% en la supervivencia. La raza negra tenía SLE a 5 años de 57.6% y los pacientes con médula ósea en M3 (más de 25% de blastos en 500 células) al día 28 una SLE de 34.7% a 5 años. En el estudio 1800 del CCG, los pacientes con t (9:22), t (4:11), t (1:19) presentaron una supervivencia libre de evento menor a 57%, con alto riesgo de recaída, identificando a estas traslocaciones como factor de riesgo elevado (16)

El grupo de Berlín-Frankfurt-Münster (BFM), establecido desde 1970 para la investigación y tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en la población infantil, obtenía en sus primeros estudios una supervivencia libre de evento a 5 años de 55%. En el estudio de 1976, establecieron riesgos en los pacientes con base en la edad y la cuenta inicial de leucocitos definiendo como de alto riesgo a los menores de 1 año y mayores de 10 años y a aquellos con cuentas mayores de 50,000 leucocitos. Posteriormente se llevaron a cabo una serie de estudios nombrados ALL BFM 81, 83, 86 y 90, que establecieron pautas como el tratamiento inicial con prednisona que permitía evaluar la respuesta a esteroide mediante la cuenta de blastos absolutos en el frotis de sangre periférica del día 8, donde un número menor a 1000 era considerado de buen pronóstico, además de ser una medida de citoreducción que disminuye el riesgo de lisis tumoral y sus consecuencias (13).

Establecieron la duración del mantenimiento entre 18 y 24 meses en los niños con leucemia de riesgo bajo y alto. Las modificaciones en el empleo de daunorrubicina a 25mgm² semanal por 4 dosis, comparada con 40mgm² semanal por 4 dosis y 30mgm²dosis semanal por 3 dosis. Concluyeron que la dosis de 30mgm² era segura y efectiva, ya que menos dosis era inefectiva y mayor no ofrecía beneficios pero si incrementaba la toxicidad. Este grupo fue el pionero en la intensificación temprana del tratamiento de inducción y consolidación en el protocolo 81, donde emplearon metotrexate a dosis de 500mgm². En el protocolo 83 los pacientes de alto riesgo recibieron 5000mgm² demostrando que esto ofrecía beneficio a este grupo de pacientes. En los estudios 83 y 86 se estableció que posterior a la inducción, consolidación e intensificación, periodo que duraba 8 a 10 semanas, una fase de mantenimiento a base de metotrexate y mercaptopurina oral, alternada con vincristina y esteroide por 24 meses era suficiente para evitar recaídas en pacientes de bajo riesgo y que los pacientes tratados por un tiempo menor, presentaron disminución de la supervivencia libre de evento, con cifras de 77.3% para los que recibieron 24 meses contra 71.2% en lo tratados por 18 meses (13).

En el Hospital Infantil de México, al igual que en la mayoría de los centros que atienden a pacientes pediátricos con cáncer, la Leucemia Linfoblástica Aguda ocupa el primer lugar dentro de las neoplasias malignas (28). Desde finales de los años 40's en que se empleó aminopterina en nuestro hospital para el tratamiento de LAL, hasta la fecha, el tratamiento de la LAL ha evolucionado de manera paralela a lo que ha ocurrido en el resto del mundo.

En marzo 2003 se diseñó un protocolo prospectivo para el tratamiento de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de nuevo diagnóstico. Este protocolo fue creado integrando la experiencia propia de nuestro hospital con los conocimientos generados por los estudios cooperativos de los grandes grupos internacionales. El anexo 1 muestra los detalles de este protocolo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los resultados obtenidos en el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas con el empleo del protocolo vigente desde el 2003 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

OBJETIVOS GENERALES

Describir los resultados obtenidos al tratamiento empleando el protocolo 2003 para leucemias linfoblásticas agudas diagnosticados en el Hospital Infantil Federico Gómez en el año 2003.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las características demográficas de nuestros pacientes.

Describir las características de las LAL en nuestra población (variedad citomorfológica, inmunofenotipo, grupo de riesgo, etc.)

Calcular la tasa de remisión

Calcular la tasa de recaídas

Calcular la tasa de muertes en actividad y en remisión.

Identificar las causas de muerte.

Identificar la toxicidad a este protocolo.

Calcular la Supervivencia Global.

Calcular la Supervivencia Libre de Evento

Estimar el riesgo de falla a tratamiento en función de los factores de riesgo.

HIPOTESIS.

Los resultados obtenidos en el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas en nuestro hospital empleando el protocolo HIM 2003 logran los objetivos de curación para esta patología.

JUSTIFICACION.

Las leucemias agudas son constituyen el cáncer más frecuente en la población infantil y su tratamiento continúa siendo un reto.

Siguiendo los conceptos actuales de tratamiento para LAL, en el año 2003, cambiamos el esquema hasta entonces vigente. Este protocolo combina elementos de protocolos europeos y americanos, con algunas modificaciones derivadas de la experiencia del Departamento de Oncología de nuestro hospital. El protocolo HIM-2003 se basa en el empleo de quimioterapia con multiagentes; emplea el tratamiento inicial con esteroide, que permite utilizar esta prueba de quimiosensibilidad *in vivo* como factor pronóstico; incluye el concepto de reinducción temprana para disminuir el riesgo de enfermedad residual mínima como factor de recaída y reduce las dosis de Metotrexate con respecto a las empleadas previamente y disminuye significativamente las dosis totales de etopósido para reducir con ello el riesgo de leucemias mieloides asociadas al uso de este fármaco; contempla también el tratamiento para enfermedad presintomática del SNC, empleando radioterapia craneal sólo en un limitado grupo de pacientes.

Sin embargo, a casi tres años de iniciado este protocolo no se cuenta con ningún resultado.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, no comparativo, de Cohorte Prospectiva

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión

Edad 0-18 años
Ambos sexos
Ningún tratamiento oncológico previo
Que el paciente haya terminado las 120 semanas de mantenimiento
Que hayan transcurrido al menos 30 meses desde el diagnóstico
Que cuente con expediente completo

Exclusión

Abandono voluntario del tratamiento por causas diferentes a la progresión de la enfermedad
Diagnóstico no concluyente
Evaluación diagnóstica incompleta (que no permita asignación de riesgo)
Violaciones importantes al protocolo (empleo de medicamentos distintos a los incluidos, o variaciones no justificadas en las dosis)

VARIABLES INDEPENDIENTES

Factores de Riesgo (edad al diagnóstico, cuenta inicial de leucocitos, Inmunofenotipo, citogenética, enfermedad en SNC, respuesta a esteroide, respuesta a la inducción, etc.)

VARIABLES DEPENDIENTES

Tasa de Remisión
Tiempo a la Remisión
Tiempo a la recaída
Tiempo a la defunción
Tipo y grado de toxicidad

PROCEDIMIENTOS

Identificación de los casos tratados con el protocolo HIM-2003

Revisión retrospectiva de todos los expedientes clínicos que hayan completado 120 semanas de mantenimiento

Obtención de la siguiente información y captura en hoja de cálculo de SPSS

- Hallazgos Clínicos al Diagnóstico

- Hallazgos de laboratorio al Diagnóstico

- Inmunofenotipo, Cariotipo y estudio molecular

- Estudio de médula ósea

- Clasificación de riesgo

- Eventos de toxicidad y grado

- Fechas de remisión, recaída, muerte (cuando aplique)

- Sitio(s) de recaída

- Causa de defunción (cuando aplique)

Análisis de la información

ANALISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes, medias, medianas y rangos de las variables analizadas.

Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, empleando prueba de log-rank para establecer diferencias entre grupos.

Modelo de regresión de Cox para el análisis multivariado.

DEFINICIONES OPERACIONALES.

BUENA RESPUESTA AL ESTEROIDE.- Al día 8 de iniciado el esteroide se hace un frotis de sangre periférica y se obtiene la cifra de blastos absolutos, la cual deberá ser menor a 1000 para clasificar al paciente como buen respondedor a esteroide.

REMISION.- Se establece al encontrar un número menor de 5 % de blastos en una cuenta a 500 células en un frotis de médula ósea (médula ósea en M1)

RESPONDEDOR MUY TEMPRANO.- La médula ósea se encuentra en M1 el día 7 tomando como día uno el inicio de la quimioterapia de inducción a la remisión.

RESPONDEDOR TEMPRANO.- La médula ósea se reporta en M1 al día 14.

RESPONDEDOR LENTO.- La médula ósea se reporta en M1 después del día 28.

RETRASO EN LA INDUCCION.- Cuando el paciente no cumple con el tratamiento en las fechas señaladas debido a procesos: infecciosos, complicaciones relacionadas a la toxicidad, considerando retraso menor a dos semanas y retraso mayor a más de 2 semanas.

RECAIDA.- Se establece cuando se encuentra un número mayor a 25% de blastos en un frotis de médula ósea una vez lograda la remisión.

RECAIDA TEMPRANA.- Es cuando la recaída ocurre en los primeros 30 meses de hecho el diagnóstico.

RECAIDA TARDIA.- Es cuando el diagnóstico de recaída se establece después de los 30 meses de realizado el diagnóstico.

NEUTROPENIA.- Se define con cifras menores de 500 neutrófilos totales por decilitro o menor a 1000/dl cuando se espera un descenso en los próximos 7 días.

RESULTADOS

De marzo 2003, en que se introdujo el protocolo HIM-2003 para Leucemia Aguda Linfoblástica, a diciembre 2004, se registraron un total de 171 casos de nuevo diagnóstico. De ellos, 95 habían concluido el protocolo al momento del análisis, 71 aun están en tratamiento, cuatro pacientes se trasladaron a otra institución y un caso fue transplantado durante el mantenimiento, 3 pacientes de los que concluyeron el tratamiento no tenían expediente completo y fueron eliminados, quedando 92 casos.

De los 92 pacientes incluidos en este análisis, 54 fueron masculinos (58.7%) y 38 femeninos (41.3%), la mediana de edad al diagnóstico fue de 6 años, con una media de 7.1 (± 4.35) años (mínimo 1, máximo 15 años).

En lo que respecta a manifestaciones clínicas, la astenia y/o adinamia estuvieron presentes en 69 (75%) pacientes y la fiebre fue motivo de consulta en 65 (70%) casos, otros síntomas comunes fueron pérdida de peso, dolor óseo y 37 (40.2%) alguna manifestación de sangrado (petequias, equimosis y gingivorragia) La hepatomegalia fue el hallazgo mas frecuentemente encontrado a la exploración física, seguido de la esplenomegalia en 78 (84%) y 69 (75%) pacientes respectivamente, adenopatías en 40 (43.4%), 6 (6.5%) presentaron masa mediastinal, uno de ellos cursó con síndrome de mediastino superior. La tabla 1 detalla las características clínicas de estos 92 pacientes al momento del diagnóstico.

Los estudios de laboratorio mostraron que 80 pacientes (86.9%) presentaron anemia al momento del diagnóstico, que fue menor de 7gr/dl en 39 casos (42.3%), 49 casos (53.2%) tenían cifras de Hb entre 7-11gr/dl y 4(4.3%) mayores a 11gr/dl. Cincuenta y un pacientes (55.4%) presentaron leucocitos menores de 10,000/dl, 23 (25%) entre 10,000 y 50,000/dl y 18 (19.5%) mas de 50,000/dl. En lo que respecta a la cuenta de plaquetas, 20 (21.7%) presentaron plaquetas menores a 20,000/dl, 49 (53.2%) entre 20-99 mil/dl y 23 (25%) por arriba de 100,000. La tabla 2 describe las características de la biometría hemática al momento del diagnóstico.

Veintidos pacientes desarrollaron lisis tumoral, con hiperkalemia (>5.5 mEq/L), hiperuricemia (>7 mg/dL) y/o hiperfosfatemia (>5.9 mg/dL). En estos últimos pacientes, se presentaron 4 casos de insuficiencia renal aguda, uno requirió hemodiálisis, 2 fueron manejados en forma conservadora, y uno falleció por lisis tumoral antes de iniciar el procedimiento de diálisis.

Los subtipos morfológicos fueron L1 en 52 pacientes (56.5%) y L2 en 40 (43.5%). El inmunofenotipo fue T en 22 casos (23.9%) y de precursores B en 70 pacientes (76.1%).

Se contó con estudio de cariotipo en 18 casos, encontrando un caso con t(9;22)(q34;q11) (cromosoma Philadelphia), 6 casos t(12:21)(p12;q22). Se realizó estudio molecular por FISH o PCR en los 92 casos, en 59 casos no se encontró ninguna alteración, 16 pacientes tenían traslocación t(1:19)(q23;p13), 11 presentaron t(12:21) (p12;q22).), 5 pacientes t(4:11) (q21;q23) y en un caso se encontró t(9;22)(q34;q11) (este paciente fue diferente al detectado en los estudios de cariotipo). La tabla X detalla las características generales de estos 92 pacientes.

Tabla 1 Características clínicas presentes al diagnóstico en 92 pacientes con LLA.

CARACTERÍSTICA CLÍNICA	PACIENTES	PORCENTAJE
Perdida de peso	31	33.6%
Dolor Óseo	35	38%
Fiebre	65	70.6%
Astenia / adinamia	69	75%
Adenopatías	40	43.4%
Esplenomegalia	69	75%
Hepatomegalia	78	84.7%
Masa mediastinal	6	6.5%

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio al momento del diagnóstico en los 92 pacientes.

ESTUDIO	PACIENTES	PORCENTAJE
Hemoglobina		
< 7gr/dl	39	42.3%
7-11gr/dl	49	53.2%
mayor de 11	4	4.3%
Leucocitos		
< 10,000/dl	51	55.4%
10- 49,000/dl	23	25%
Mayor de 50,000/dl	18	19.5%
Plaquetas		
< 20,000/dl	20	21.7%
20-99,000/dl	49	53.2%
Mas 100,000/dl	23	25%

Doce de los pacientes (13%) presentaron infiltración primaria al sistema nervioso central, definida por la presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo y 80 (87%) tuvieron LCR negativo al diagnóstico.

De acuerdo a sus características al diagnóstico, 60 pacientes fueron clasificados como de alto riesgo (65.2%) y 32 (34.8%) como de riesgo habitual.

La respuesta al esteroide fue buena en 78 (84.7%) de estos 46 de alto riesgo y 32 de riesgo habitual y 14 (15.2%) con mala respuesta de estos 7(50%) fallecieron, 4(57.1%) sin enfermedad y 3 (42.8%) con enfermedad.

Se obtuvo remisión en 86 pacientes (93.5%) de los pacientes. Seis (6.5%) pacientes fueron respondedores muy tempranos, 47 (51.1%) tempranos, 33 (35.9%) tardíos y 6 (6.5%) casos no tuvieron respuesta al esquema de inducción, siendo necesario intensificar la inducción de acuerdo a lo escrito en el protocolo.

En lo referente a toxicidad, 65 pacientes (70.6%) presentaron complicaciones durante la fase de inducción a la remisión. La fiebre asociada a neutropenia 37(56.9%) fue la más frecuente; las cifras de neutrófilos absolutos durante estos episodios fueron menores de 100 en 18 casos (48.6%), de 100-500 en 11 (29.7%) mayor de 500 en 8 (21.6%). Diez casos (15.3%) cursaron con colitis neutropénica; 9 pacientes (13.8%) desarrollaron sepsis, 7 de los cuales evolucionaron a choque séptico. Se presentaron 3 casos (4.6%) de pancreatitis, 3 pacientes (4.6%) desarrollaron Diabetes mellitas y 2 (3%) íleo secundario a vincristina.

Durante la intensificación, 46 pacientes (50%) presentaron alguna complicación, la más frecuentemente encontrada fue la fiebre y neutropenia en 35 casos (38%), 24 (68%) con cuenta menor de 100 neutrófilos absolutos, 8 (22.8%) entre 100-500, y 3 (3.2%) más de 500. Seis (6.5%) presentaron sepsis, 2 (2.2%) pacientes desarrollaron pancreatitis y uno (1.1%) neumonía.

Durante el mantenimiento 46 pacientes (50%) presentaron complicaciones 18 de ellos tuvieron al menos un evento de neutropenia y fiebre, de estos eventos, 72.2% ocurrieron durante la reinducción II, 27.7% durante el mantenimiento. Se presentaron 13 eventos de sepsis, 4 de colitis neutropénica, 5 de pancreatitis; 5 pacientes presentaron Diabetes mellitus. y hubo un caso de necrosis de cabeza femoral.

Catorce pacientes (15.2%) presentaron recaída, 13 de ellos habían sido catalogados como de alto riesgo y uno como de riesgo habitual. El sitio más frecuente de recaída fue médula ósea en 8 pacientes (57.1%), 5 (35.7%) recayeron a sistema nervioso central, 2 de los cuales tenían LCR positivo a blastos al diagnóstico. Un caso (7.1%) presentó recaída combinada a médula ósea y sistema nervioso central. Las recaídas se presentaron durante la fase de mantenimiento en 10 (71.4%) pacientes y 4 (28.5%) durante la vigilancia.

Se presentaron 18 (19.5%) defunciones en este grupo de 92 pacientes. De ellas 17 (94.4%) ocurrieron en pacientes catalogados como de alto riesgo al diagnóstico y una (5.6%) en pacientes de riesgo habitual. Los fallecimientos se presentaron durante la fase de inducción en 8 casos (44.4%), durante la intensificación y consolidación no hubo defunciones, y 10 de ellas (55.6%) tuvieron lugar en el mantenimiento. Hubo 9 muertes en remisión y 6 se presentaron después de recaída. Un paciente abandonó tratamiento con enfermedad después de haber presentado recaída durante el mantenimiento y se consideró como defunción.

Las causas de defunción fueron choque séptico en 15 pacientes (83.3%), 3 de estos casos ocurrieron después de colitis neutropénica; un paciente (5.5%) falleció por lisis tumoral, uno (5.5%) debido a hemorragia pulmonar y otro (5.5%) por hemorragia de sistema nervioso central.

Se encontró una supervivencia global (SG) de 80.2% y una supervivencia libre de evento (SLE) de 72.4% en todo el grupo de 92 pacientes. Por grupo de riesgo, la SG fue de 96.9% en los pacientes de riesgo habitual y de 71.5% en los de alto riesgo ($p=0.005$). De acuerdo a la edad, se obtuvo un SG de 60% en menores de 1 año, de 92.3% en pacientes con edades de 1-9.99 años y de 65.7% para mayores de 10 años ($p=0.006$), con SLE de 60%, 82.1%, 59.5% respectivamente ($p=0.05$). Las graficas 1 a 4 muestran las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Cuando se hizo el análisis en función de los factores alto riesgo, empleando el método de Kaplan-Meier, se obtuvo una SLE de 60% para los pacientes menores de 1 año, de 56.2% para los mayores de 10 años. Los pacientes con mala respuesta a esteroide tuvieron SLE de 34.3%, mientras que en los de remisión tardía fue de 68.4%. La SLE fue de 54.3% en pacientes con LLA de células T, de 41.7% en los que tuvieron infiltración primaria a sistema nervioso central, y de 50% cuando la cuenta de leucocitos fue mayor a 50,000/dl al diagnóstico.

Al realizar el análisis multivariado, encontramos que el modelo, que incluyó las variables grupo de edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, infiltración primaria a SNC, inmunofenotipo, respuesta a esteroide y día de la remisión, en su conjunto fue significativo, aplicando la prueba de ómnibus se obtuvo una χ^2 63.56 y $p < 0.0001$. En este modelo, fueron estadísticamente significativas la edad menor de un año ($p=0.004$), la remisión tardía ($p < 0.0001$), mientras que el inmunofenotipo presentó significancia al 10% ($p=0.53$). Al ajustar para la variable infiltración primaria al SNC, también adquirieron significancia estadística las variables respuesta a esteroide ($p=0.49$) e inmunofenotipo ($p=0.40$).

Por grupo de edad se encontró que los pacientes de 1 a 9 años tienen una OR de 0.05, por lo que hay un 95% menor probabilidad de morir en este grupo en relación con los menores de un año, en el grupo de 10 años no fue significativa la diferencia.

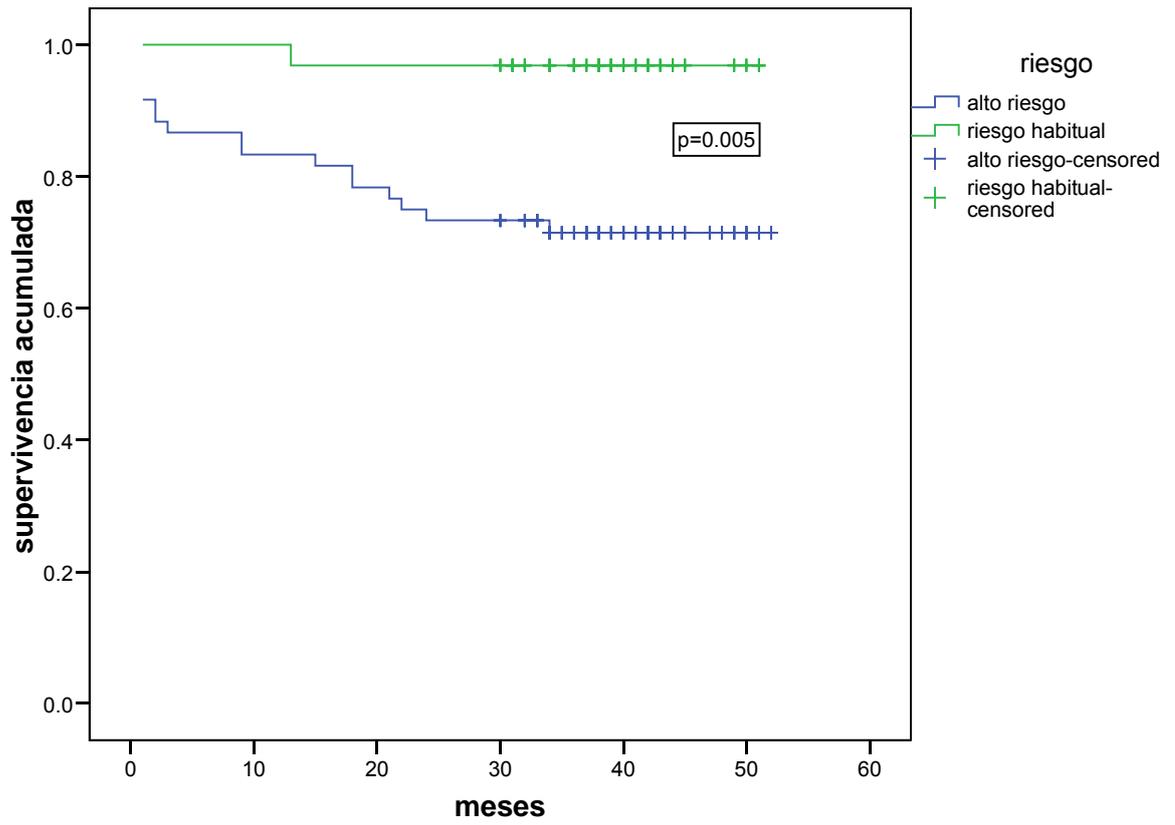
Se encontró también que tener células B conlleva un 65% menor riesgo de muerte con respecto a células T, con una significancia al 10% y $p < 0.05$.

Setenta y cuatro pacientes permanecen vivos sin enfermedad, de los cuales 43 son de alto riesgo y 31 de riesgo habitual

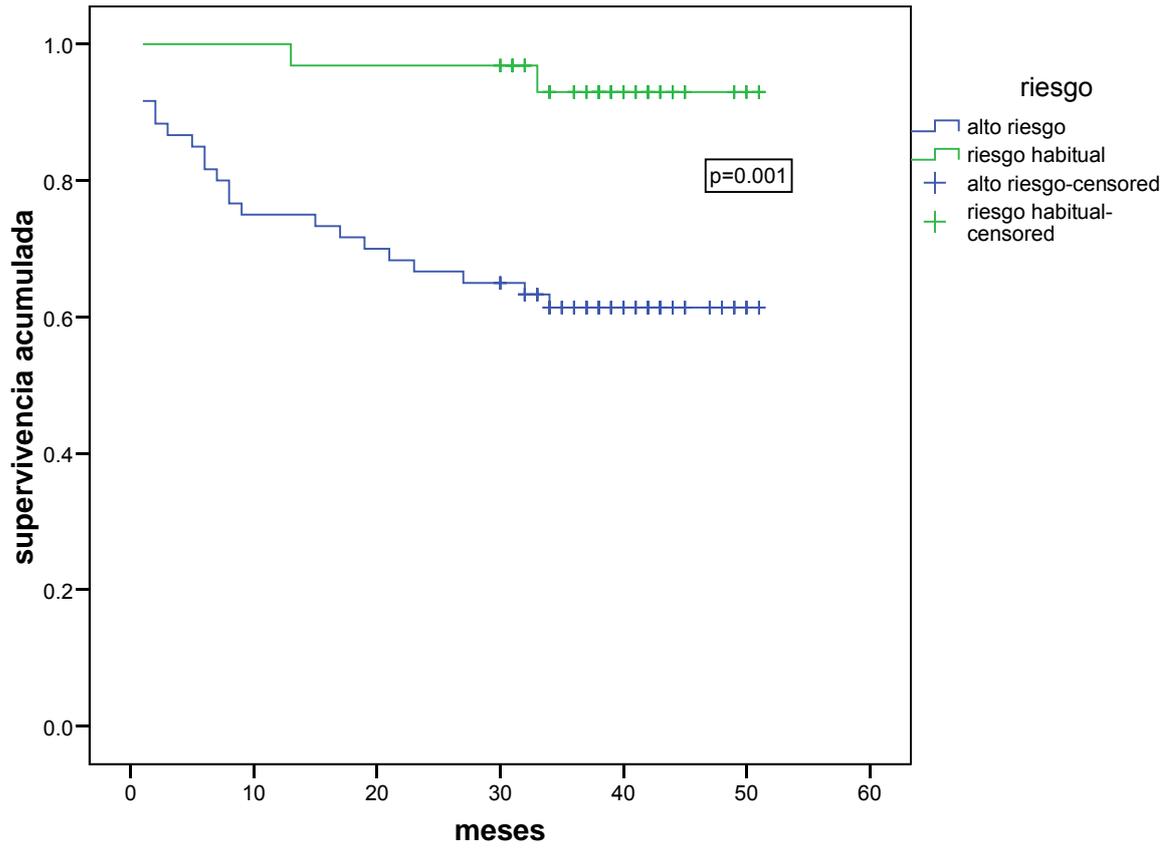
Tabla3. Características de 92 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con el protocolo HIM-2003

CARACTERISTICA	PACIENTES
EDAD	
< 1 año	5 (5.5%)
1 a 9 años	52 (56.5%)
>10 años	35 (38%)
SEXO	
Masculino	54 (58.6%)
Femenino	38 (41.3%)
Relación M:F	1.4:1
MORFOLOGIA	
L1	52 (56.5%)
L2	40 (43.5%)
INMUNOFENOTIPO	
células T	22 (24.9%)
precursores de células B	70 (76.1%)
ALTERACION CITOGENETICA	
No se encontró	59 (64.1%)
t (1:19)	16 (17.4%)
t (12:21)	11(12%)
t (4:11)	5 (5.4%)
t (9:22)	1(1.1%)
INFILTRACION A SNC	
positiva	12 (13%)
negativa	80 (87%)
RESPUESTA A ESTEROIDE	
Buena respuesta	78 (84.8%)
Mala respuesta	14 (15.2%)
REMISION	
muy Temprana	6 (6.5%)
Temprana	47 (51.1%)
Tardía	33 (35.9%)
No Remitió	6 (6.5%)

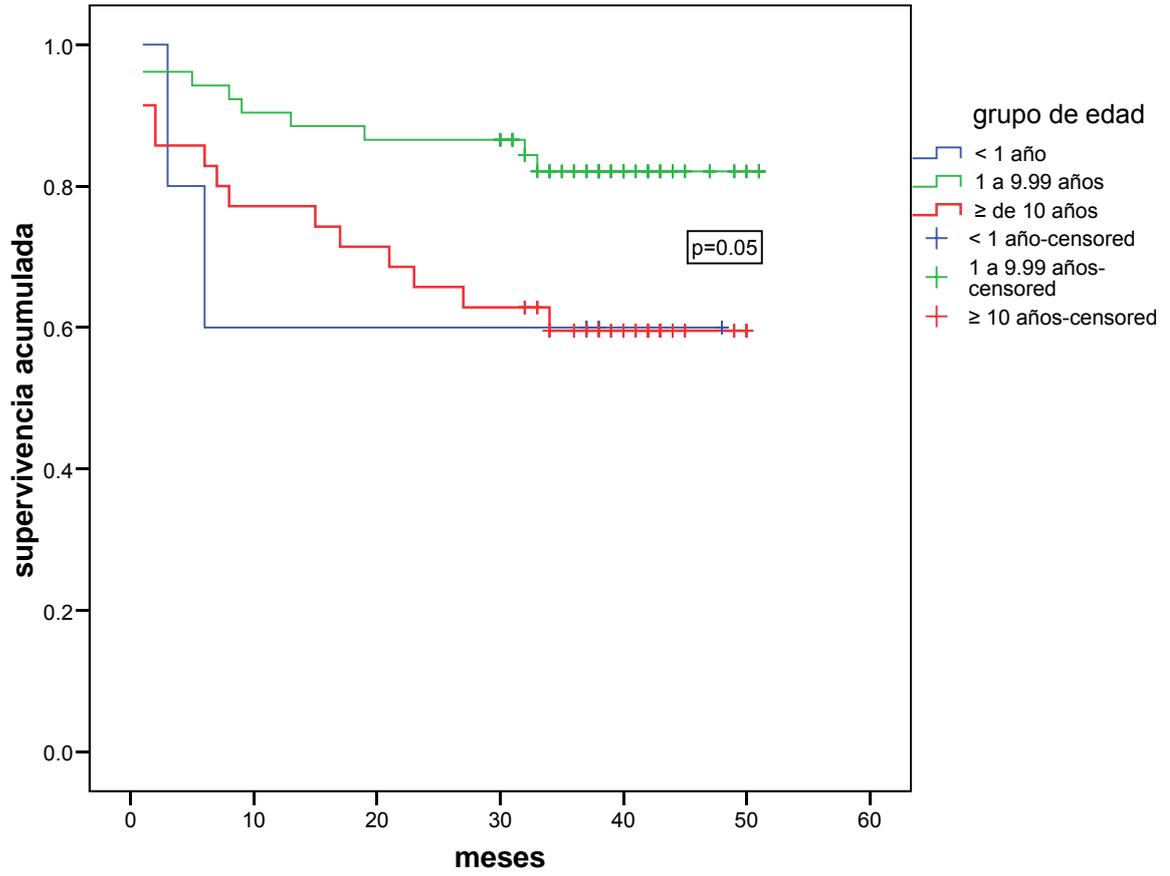
supervivencia global por grupo de riesgo



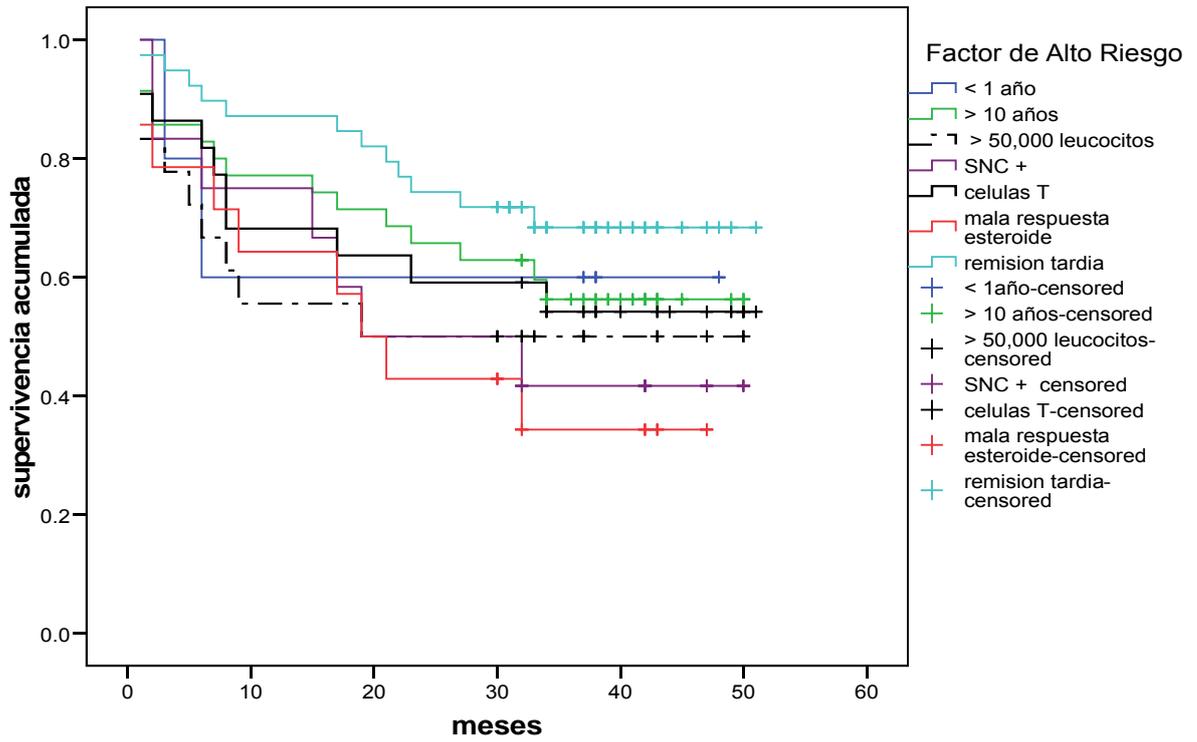
supervivencia libre de evento por grupo de riesgo



Supervivencia libre de evento por grupo de edad



Supervivencia libre de evento de acuerdo a factores de riesgo



DISCUSION

La leucemia aguda linfoblástica continúa siendo el cáncer más frecuentemente encontrado en la población infantil, su alta incidencia anual ha sido factor determinante para que los grupos internacionales diseñen y realicen nuevos protocolos para su tratamiento y desarrollen nuevas estrategias para el diagnóstico oportuno y el tratamiento de pacientes en recaída.

el Hospital Infantil de México Federico Gómez, es un instituto que ha formado parte de este esfuerzo conjunto para otorgar a los niños con Leucemia Linfoblástica Aguda el tratamiento y soporte necesario para curar esta enfermedad.

En marzo del 2003 se introdujo un nuevo protocolo, basado en el uso de quimioterapia con multiagentes y en el principio de estratificación, para ofrecer una terapia más intensa a los pacientes de alto riesgo y menos intensa a los de bajo riesgo, sin comprometer con esto las tasas de curación. A este esquema de tratamiento se le denominó HIM-2003. De entonces a la fecha, 92 pacientes han concluido este protocolo.

Los resultados del análisis de estos 92 pacientes, son comprobables con los obtenidos por la mayoría de los grupos internacionales dedicados al tratamiento de la LLA.

Las características de nuestros pacientes son en general semejantes a las de varias series, sin embargo llaman la atención algunas diferencias. Una de las más importantes es la alta proporción de casos de alto riesgo que nosotros encontramos, ya que 65.2% de nuestros casos fueron clasificados dentro de este grupo, lo que contrasta con los reportes de 36.8% del BFM, 36% del CCG y 28.5% del Hospital St. Jude (30).

Encontramos también 12 casos (13%) de infiltración primaria a SNC, que representa una cifra alta con respecto a la descrita en otras series, el CCG reporta 3.6%, el BFM describe 2.3% y el hospital St. Jude 3.9%.

El porcentaje de remisión alcanzado con este esquema, fue de 93.4%, que queda por debajo de el referido por la mayoría de los grupos (95-98%), pero es importante mencionar que la fase de inducción de nuestro esquema no difiere de la de estos grupos y una posible explicación a este hecho es la significativamente mayor proporción de pacientes de alto riesgo que encontramos en nuestra población.

En términos de supervivencia nuestros resultados son buenos y comparables con los del BFM, St. Jude, UKAL y CCG. Nosotros obtuvimos una SG de 80.2%, con SLE de 72.4% en todo el grupo. Por grupo de riesgo, la SG fue de 96.9% en los pacientes de riesgo habitual y de 71.5% en los de alto riesgo con SLE de 93% y 61.4% respectivamente. La SLE para todos los pacientes, reportada por estos grupos va de 62-78% (13,15, 16,17). El BFM reporta una SLE de 73% para pacientes de alto riesgo y 96% para los de riesgo habitual.

No tenemos cifras de referencia para comparar los resultados de este estudio con los que obteníamos en años previos y determinar si con este protocolo logramos un incremento en nuestras tasas de supervivencia, sin embargo las cifras alcanzadas, son satisfactorias considerando las características de nuestra población.

Nuestro estudio confirma también el impacto que algunos factores tuvieron como indicadores de falla a tratamiento en la SLE, por análisis de Kaplan Meier, la mala respuesta a esteroide mostró la tasa mas baja de SLE (34%), seguida de la infiltración primaria SNC, más de 50,000 leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo T, edad mayor de 10 años y edad menor de un año. Aunque en el análisis multivariado, los que mantuvieron significancia fueron la edad menor de un año y el grupo de pacientes que mostraron remisión tardía (al día 28).

En lo referente a toxicidad, la mayoría de las complicaciones y muertes por toxicidad ocurren durante la fase de inducción a la remisión, estos eventos de toxicidad se asociaron en la mayoría de los casos a neutropenia (56.9%), lo cual es esperado debido al efecto mielosupresor de la quimioterapia sumado a la falta de producción normal de células sanguíneas al inicio de esta fase. Se presentaron tres casos (4.6%) de pancreatitis, que es un evento tóxico esperado para L-asparaginasa que se ha descrito hasta en un 15% de los pacientes en los cuales se emplea este fármaco (23, 13). Se presentaron tres (4.6%) casos de Diabetes mellitas, lo cual se encuentra dentro del 12% esperado para los pacientes en los cuales se emplean esteroides. El porcentaje de muertes en remisión fue de 8.6%, lo que representa una cifra alta comparad con lo descrito en otras series el grupo BFM (30). Las muertes en otra fase de tratamiento corresponden al 10.8% de todos los pacientes y al 55.5% del total de las defunciones. De todas las muertes, 50% ocurrieron en remisión y el resto como consecuencia de recaída o falla inicial al tratamiento.

Estos resultados servirán de referencia para hacer ajustes a nuestro protocolo de tratamiento para pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

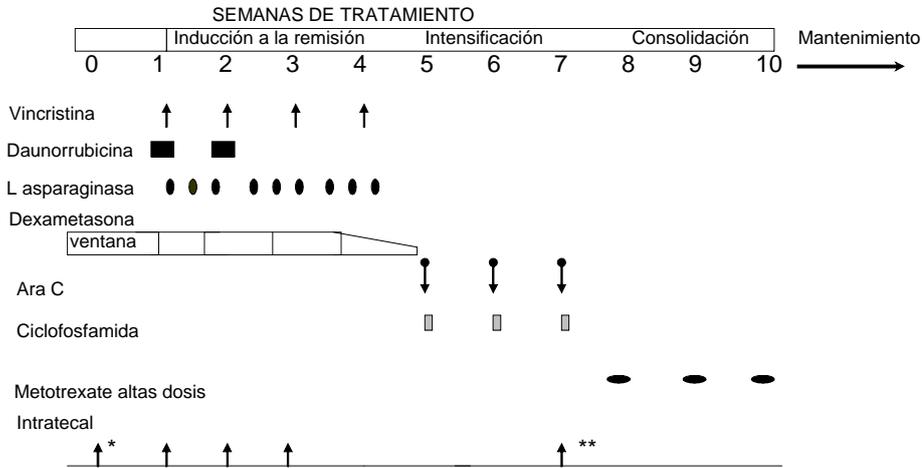
A futuro será necesario incrementar las medidas para disminuir las complicaciones graves y muertes en inducción, debido a que estas constituyen una de las principales causas de falla a tratamiento en nuestros pacientes. Una de las modificaciones a considerar es la reducción en la intensidad de la quimioterapia durante la fase de inducción en los pacientes de riesgo habitual.

CONCLUSIONES

- 1.- Nuestros resultados en lo que respecta a SLE y SG para el tratamiento de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica empleando el protocolo HIM-2003 son comparables con los del BFM, St. Jude, UKAL y CCG. Sin embargo el tiempo de seguimiento aun es corto y será necesaria la evaluación a largo plazo para determinar el efecto real de este esquema en la supervivencia de nuestros pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.
- 2.- En Nuestra población hay una alta proporción de casos de alto riesgo y un mayor porcentaje de infiltración primaria al SNC en comparación con lo descrito en las series de los grandes grupos internacionales
- 3.- La mala respuesta a esteroide mostró ser el factor que más impacto tuvo en la SL y SG por Kaplan-Meier.
- 4.- La edad menor a un año la remisión tardía (día 28) fueron las variables que mantuvieron significancia estadística como factores de riesgo.
- 5.- La toxicidad durante la inducción es alta y la tasa de muertes en esta fase del tratamiento se encuentra por arriba de lo reportado en otras series, sin embargo esto no parece ser dependiente del protocolo en si, pues al menos en esta fase el esquema no tiene variaciones con respecto al utilizado por la mayoría de los grupos.

ANEXO 1

PROTOCOLO HIM 2003 FASE DE TRATAMIENTO INTENSIVO



* La quimioterapia triple intratecal (MTX, ARA C, Dexametasona se repite 2 veces por semana hasta negativizar el LCR en caso de ser positivo al momento del diagnóstico (SNC positivo)

** Se repite cada mes hasta completar 16 dosis para pacientes de alto riesgo y 12 para riesgo habitual.

Preinducción

Dexametasona a 6mgm^2 días 1 a 7

Inducción

Vincristina 2mgm^2 dosis semanal por 4 dosis (dosis tope de 2 mg)

Daunorrubicina 30mgm^2 dosis semanal por 2 dosis.

L asparaginasa $10,000\text{UI m}^2$ día 3 dosis semanales en días alternos por 9 dosis

Dexametasona 6mgm^2 día por 28 días

Intensificación

Etoposido 300mgm^2 dosis cada 5-7 días por 3 dosis.

Arabinosido de citosina 300mgm^2 dosis cada 5-7 días por 3 dosis

Consolidación

Metotrexate $2-5\text{g/m}^2$ dosis semanal por 3 dosis

Profilaxis con Trimetoprim/Sulfametoxazol $5-10\text{mg/Kg/día}$ los jueves, viernes y sábados durante todo el tratamiento

Mantenimiento

ALTO RIESGO

1	MTX + 6MP	41	6MP+MTX	81	6MP+MTX
2	MTX +AraC 300	42	VCR+DNR	82	VCR+DXA
3	VCR+LASP+DXA	43	ADMTX	83	6MP+MTX
4	CFA+AraC 300	44	6MP+MTX	84	6MP+MTX
5	MTX + 6MP	45	MTX +AraC 600	85	6MP+MTX
6	VCR+DNR	46	VCR+LASP+DXA	86	VCR+DXA
7	ADMTX	47	CFA+AraC 300	87	6MP+MTX
8	RI VCR+DNR+LASP(3)+DXA	48	6MP+MTX	88	6MP+MTX
9	RI VCR+DNR+LASP(3)+DXA	49	VCR+DNR	89	6MP+MTX
10	RI VCR+LASP(3)+DXA	50	ADMTX	90	VCR+DXA
11	RI VCR+DXA	51	6MP+MTX	91	6MP+MTX
12	ADMTX	52	MTX +AraC 600	92	6MP+MTX
13	ADMTX	53	VCR+LASP+DXA	93	6MP+MTX
14	ADMTX	54	CFA+AraC 300	94	VCR+DXA
15	6MP+MTX	55	6MP+MTX	95	6MP+MTX
16	RII VCR+DNR+LASP(3)+DXA	56	VCR+DXA	96	6MP+MTX
17	RII VCR+DNR+LASP(3)+DXA	57	ADMTX	97	6MP+MTX
18	RII VCR+LASP(3)+DXA	58	6MP+MTX	98	VCR+DXA
19	RII VCR+DXA	59	MTX +AraC 600	99	6MP+MTX
20	VP16+AraC 300	60	VCR+LASP+DXA	100	6MP+MTX
21	VP16+AraC 300	61	CFA+AraC 300	101	6MP+MTX
22	VP16+AraC 300	62	6MP+MTX	102	VCR+DXA
23	6MP+MTX	63	VCR+DXA	103	6MP+MTX
24	MTX +AraC 600	64	ADMTX	104	6MP+MTX
25	VCR+LASP+DXA	65	6MP+MTX	105	6MP+MTX
26	CFA+AraC 300	66	MTX +AraC 600	106	VCR+DXA
27	6MP+MTX	67	VCR+LASP+DXA	107	6MP+MTX
28	VCR+DNR	68	CFA+AraC 300	108	6MP+MTX
29	ADMTX	69	6MP+MTX	109	6MP+MTX
30	6MP+MTX	70	VCR+DXA	110	VCR+DXA
31	MTX +AraC 600	71	6MP+MTX	111	6MP+MTX
32	VCR+LASP+DXA	72	MTX +AraC 600	112	6MP+MTX
33	CFA+AraC 300	73	VCR+LASP+DXA	113	6MP+MTX
34	6MP+MTX	74	CFA+AraC 300	114	VCR+DXA
35	VCR+DNR	75	6MP+MTX	115	6MP+MTX
36	ADMTX	76	VCR+DXA	116	6MP+MTX
37	6MP+MTX	77	6MP+MTX	117	6MP+MTX
38	MTX +AraC 600	78	MTX +AraC 600	118	VCR+DXA
39	VCR+LASP+DXA	79	6MP+MTX	119	6MP+MTX
40	CFA+AraC 300	80	6MP+MTX	120	6MP+MTX

Mantenimiento

RIESGO HABITUAL

1	VCR+DXA	41	VCR+DXA	81	VCR+DXA
2	6MP+MTX	42	6MP+MTX	82	6MP+MTX
3	6MP+MTX	43	6MP+MTX	83	6MP+MTX
4	6MP+MTX	44	6MP+MTX	84	6MP+MTX
5	VCR+DXA	45	VCR+DXA	85	VCR+DXA
6	6MP+MTX	46	6MP+MTX	86	6MP+MTX
7	6MP+MTX	47	6MP+MTX	87	6MP+MTX
8	6MP+MTX	48	6MP+MTX	88	6MP+MTX
9	R VCR+DNR+LASP(3)+DXA	49	VCR+DXA	89	VCR+DXA
10	R VCR+DNR+LASP(3)+DXA	50	6MP+MTX	90	6MP+MTX
11	R VCR+LASP(3)+DXA	51	6MP+MTX	91	6MP+MTX
12	R VCR+DXA	52	6MP+MTX	92	6MP+MTX
13	VP16+AraC 300	53	VCR+DXA	93	VCR+DXA
14	VP16+AraC 300	54	6MP+MTX	94	6MP+MTX
15	VP16+AraC 300	55	6MP+MTX	95	6MP+MTX
16	ADMTX (1)	56	6MP+MTX	96	6MP+MTX
17	ADMTX (2)	57	VCR+DXA	97	VCR+DXA
18	ADMTX (3)	58	6MP+MTX	98	6MP+MTX
19	VCR+DXA	59	6MP+MTX	99	6MP+MTX
20	6MP+MTX	60	6MP+MTX	100	6MP+MTX
21	6MP+MTX	61	VCR+DXA	101	VCR+DXA
22	6MP+MTX	62	6MP+MTX	102	6MP+MTX
23	VCR+DXA	63	6MP+MTX	103	6MP+MTX
24	6MP+MTX	64	6MP+MTX	104	6MP+MTX
25	6MP+MTX	65	VCR+DXA	105	VCR+DXA
26	6MP+MTX	66	6MP+MTX	106	6MP+MTX
27	ADMTX (1)	67	6MP+MTX	107	6MP+MTX
28	VCR+DXA	68	6MP+MTX	108	6MP+MTX
29	6MP+MTX	69	VCR+DXA	109	VCR+DXA
30	6MP+MTX	70	6MP+MTX	110	6MP+MTX
31	6MP+MTX	71	6MP+MTX	111	6MP+MTX
32	VCR+DXA	72	6MP+MTX	112	6MP+MTX
33	6MP+MTX	73	VCR+DXA	113	VCR+DXA
34	6MP+MTX	74	6MP+MTX	114	6MP+MTX
35	6MP+MTX	75	6MP+MTX	115	6MP+MTX
36	ADMTX (2)	76	6MP+MTX	116	6MP+MTX
37	VCR+DXA	77	VCR+DXA	117	VCR+DXA
38	6MP+MTX	78	6MP+MTX	118	6MP+MTX
39	6MP+MTX	79	6MP+MTX	119	6MP+MTX
40	6MP+MTX	80	6MP+MTX	120	6MP+MTX

REFERENCIAS

- 1.- Margolin JF, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia en Pizzo PA, Poplack DG Ed Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia: Lippincott, 5 edición, 2006: 539-589,
- 2.- Pui CH, John SD, Pullen J. Childhood Leukemias. N Engl J Med 1995; 332: 1618-1630.
- 3.- Pui CH, Evans WE, Acute Lymphoblastic leukemia. N Engl J Med 1998; 339:605-612
- 4.- Pui CH, Boyett JM, Rivera GK, Hancock M. et al. Long-term results of Total therapy studies 11, 12 and 13A for acute lymphoblastic leukaemia at St Jude Children's Research Hospital. Leukemia 2000;14 : 2286-2294
- 5.- Howard SC, Gajjar AJ, Cheng C. Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2002;288: 2001-2008.
- 6.- Jeffrey S, Selvin S, Matayer C, et al. Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Am J of Epid 2005; 163: 1091-1201.
- 7.- Graeves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia 1988; 2: 20-125.
- 8.- Pui CH and Sima Jetha. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. Nature reviews drug discovery 2007;6;149-165.
- 9.- Cline M, Mahon B, Levy M. The molecular basis of Leukemia. N Engl J Med 1994; 330; 318-330.
- 10.- Bennett Jm, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Hematol. 1976; 33: 451-458.
- 11.- Pui CH, Raskind W, Kitchingamen C. Clonal analysis of childhood acute lymphoblastic leukemia with cytogenetically independent cell populations. J Clin Invest 1989; 83: 1971-1977.
- 12.- Harms DO, Janka-Shaub GE. Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term follow-up of trails 82, 85, 89 and 92. Leukemia 2000; 14: 2234-2239.
- 13.- Vilmer E, Suciú S, et al. Long-term results of three randomized trails (588831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a CLCG-EORTC report. Leukemia 2000; 14:2257-2266.
- 13.- Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long-term result of four consecutive trails in childhood ALL performed by the ALL-BFM study from 1981 to 1995. Leukemia 2000; 14: 2205-2222.

- 14.- Stanulla M, Cario G, Meisssner B. Integrating molecular information into treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia. A perspective from the BFM Study Group. Blood 2002; 13: 2012-2023.
- 15.- Pui CH, John T Sandlund J, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia; results of total therapy study XIII at St Jude childrens research hospital. Blood 2004; 104:2690-269.
- 16.- Gaynon P, Trigg ME, Heerema NA, et al. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia:1983-1995. Leukemia 2000; 14: 2223-2233.
- 17- Conter V, Arico M, Valsecchi MG, et al. Long term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) acute Lymphoblastic leukaemia studies, 1982-1995. Leukemia 2000;14:2:96-2204.
- 18.- Nesbit M, Robison L, Ortega J, et al. Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia: association with pre-treatment patient characteristics and treatment. Cancer; 1990: 2009-20016.
- 19.- Shama G, Roshni B, Suresh P, et al. Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. Effective treatment with the modified CCG 112 protocol. Indian Journal of Cancer 2005; 42: 65-72.
- 20.- Scruppem; Reiter A, Ludwing WD et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM90. Blood 2000; 95:3310-3323.
- 21.- Pinkel D and Woo S. Prevention and treatment of meningeal leukaemia in children. Blood 1994; 84: 355-366.
- 22.- Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol. 1999; 17: 3745-52.
- 23.- Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 2006; 124:3142-9.
- 24.- Maloney KW, Shuster JJ, Murphy S, et al. Long-term results of treatment studies for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Pediatric Oncology Group studies from 1986-1994. Leukemia 2000; 14: 2279-2285.
- 25 Benett J, Catovosky, Daniel MTet al. French-American British Cooperative Group: The morphological classification of acute leukemias-concordance among observers and clinical correlation. Br J. Hematol 1981; 33: 547-553.
- 26.- Zetterstrom R, Elion GB and Hitchings GH. Breakthrough in the treatment of childhood leukaemia. Acta Paediatr 2006; 95: 898-900.
- 27.- Pui CH, Pei D, Sandlund JT. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 2005; 23 :7936-7941.
- 28.- Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, et al. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study J Clin Oncol 1999; 7: 3745-52.

29.- Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos-Castorena S, et al. Pediatric oncology at Hospital Infantil de Mexico: fifty-five years of accomplishment. Pediatr Hematol Oncol. 2002;19: 383-7.

30.- Ohuma T, Holland J, Sinks T, et al. Biochemical and pharmacological studies with L-Asp in man. *Cancer Res* 1970; 30: 2230-2297.

31.- Reiter A, Shrappe M, Ludwing W, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukaemia patients, results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994;84: 3122-3133.