

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
DELEGACION 2 NORESTE, D.F.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESQUEMA DE MANEJO
NEW YORK II EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA
LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:
DR. SENÉN MARINO TÉLLEZ SALMERÓN

ASESOR:
DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS



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.

Dr. José Luis Matamoros Tapia
Director de Educación e investigación en salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Jorge E. Menabrito Trejo
Jefe de la División de Pediatría
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Mario González Vite
Profesor Titular del curso de Pediatría Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Nora Nancy Nuñez Villegas
Médico Adscrito de Hematología Pediátrica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Senén Marino Téllez Salmerón
Residente de 4º año
Pediatría Médica
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza
Centro Médico Nacional La Raza

Agradecimientos:

A la Dra. Nancy Nuñez por su apoyo y guía en la realización de este trabajo.

A la Dra. Laura Espinoza, por su ayuda en la elaboración de este estudio.

A mis padres por su amor, entrega y apoyo incondicional, a pesar de la distancia.

A mis hermanos por su amor y palabras de aliento.

A mis sobrinos por ser un motor en mi vida

A Oswelia Costilla, por tu apoyo. Gracias hermana.

A tí que con tu amor has llenado mi vida. Gracias por estar conmigo.

A todos los seres maravillosos que a través de su inocencia me permitieron mi formación como especialista.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Resumen | 1 |
| Antecedentes científicos | 3 |
| Justificaciones | 8 |
| Pregunta de investigación | 9 |
| Objetivo general | 9 |
| Objetivos específicos | 9 |
| Tipo y diseño del estudio | 10 |
| Identificación de variables | 10 |
| Material y métodos | 12 |
| Análisis estadístico | 13 |
| Metodología | 13 |
| Recursos | 14 |
| Consideraciones éticas | 14 |
| Factibilidad | 14 |
| Resultados | 15 |
| Discusiones | 21 |
| Conclusiones | 25 |
| Anexos | 26 |
| Bibliografía | 31 |

RESUMEN

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Evaluación de los resultados del esquema de manejo New York II en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en recaída.

INTRODUCCIÓN:

Las leucemias constituyen el tipo de cáncer más común en la infancia, representando el 30% de los cánceres en niños menores de 15 años siendo la LLA responsable del 78% de los casos. Los tratamientos actuales para la LLA logran índices de remisión completa tras la terapia de inducción del 98%, pero se observa una recurrencia de la enfermedad de entre el 15 a 30%, ello sobre todo en pacientes de alto riesgo al diagnóstico para los cuales se han implantado protocolos de quimioterapia más agresivos como lo es el protocolo New York II. Los pacientes pediátricos con LLA en recaída que son sometidos a un nuevo esquema de quimioterapia logran una segunda remisión completa en un porcentaje oscilante de entre el 82 al 95%, con una supervivencia libre de enfermedad a 2 a 5 años del 20 a 25%. El protocolo de tratamiento New York II fue utilizado en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo al diagnóstico y no para recaídas, sin embargo en el servicio de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza se implementó su uso en el tratamiento de aquellos pacientes pediátricos con LLA en recaída desde el año 1999 no teniéndose hasta el momento una evaluación de los resultados de dicho protocolo.

OBJETIVO:

Realizar una evaluación de los resultados del esquema de manejo New York II en pacientes pediátricos con LLA en recaída mediante la determinación del porcentaje de pacientes que logran la segunda remisión completa, sobrevida libre de evento, así como la morbilidad y mortalidad asociadas.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño: El presente es un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo.

Descripción del estudio: El universo de trabajo está representado por todos los pacientes pediátricos con LLA que recibieron al diagnóstico quimioterapia de inducción con el protocolo CMR 2002 y que al presentar una primera recaída hayan recibido la reinducción a la remisión con el protocolo de tratamiento New York II del periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008 en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza. Mediante el análisis de los expedientes clínicos y aplicación de la hoja de colección de datos se obtendrán las determinantes para la evaluación de los resultados del protocolo de tratamiento con base al porcentaje de remisión completa, sobrevida libre de evento, morbilidad y mortalidad asociadas

Identificación e variables: Leucemia linfoblástica aguda en recaída, sobrevida libre de enfermedad, morbilidad, mortalidad, remisión completa.

Análisis estadístico: Las variables cualitativas se muestran en frecuentes y las variables cuantitativas en porcentajes. Se presentan los resultados en gráficas del programa de Excel del paquete de Office 2007.

RESULTADOS:

Se estudiaron a 65 pacientes siendo 42 (65%) del género masculino y 23 (35%) del género femenino. Agrupando las edades de los pacientes al diagnóstico de LLA se encontró la siguiente distribución: ningún paciente (0%) menor de 1 año, 23 (35.3%) de 1 a 3 años, 22 (33.8%) de 4 a 6 años, 7 (10.7%) de 7 a 9 años, 9 (13.8%) de 10 a 12 años y 4 (6.1%) de 13 a 15 años. La distribución por el tipo morfológico de leucemia fue la siguiente: 26 (40%) tuvo el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 de riesgo habitual (L1 RH), 20 (31%) de leucemia linfoblástica aguda L1 de alto riesgo (L1 AR), 12 (18 %) de leucemia linfoblástica aguda L2 de alto riesgo (L2 AR) y 7 (11%) de leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual (L2 RH). 33 pacientes (50.7%) eran de riesgo habitual y 32 (49.3%) de alto riesgo al diagnóstico. 40 pacientes (62%) presentaron recaída aislada a médula ósea (MO), 14 (22%) a sistema nervioso central, 5 (8%) a testículo (TES), 4 (6%) a médula ósea y sistema nervioso central (MO y SNC), 1 (1%) a médula ósea y testículo (MO y TES), y 1 (1%) a médula ósea, sistema nervioso central y testículo (MO, SNC, TES).

Al analizar y agrupar los meses de sobrevida libre de enfermedad tras alcanzar la primera remisión con el protocolo de tratamiento CMR 2002 previo a la recaída se obtuvieron los siguientes datos: 6.15% de los pacientes se mantuvieron de 1 a 5 meses en remisión, 18.46% de 6 a 10 meses, 15.43% de 11 a 15 meses, 18.46% de 16 a 20 meses, 10.76% de 21 a 25 meses, 10.76% de 26 a 30 meses, 7.69% de 31 a 35 meses, 6.15% de 41 a 45 meses, 4.61% de 46 a 50 meses y 1.53% de 61 a 65 meses. Con un promedio de meses en remisión completa previo a la recaída de 20.96%. Al momento de realizar el análisis del estudio 32 pacientes estaban vivos (49.2%), mientras que 33 pacientes habían fallecido (51.8%).

Se logró alcanzar una segunda remisión completa en 54 pacientes (83%) con un porcentaje de fallas en lograr esta segunda remisión del 16.9% (11 pacientes). Tras un seguimiento de 60 meses, la sobrevida libre de enfermedad fue del 33.84%, con una media de 5.5 \pm 6.24 meses. De los 32 pacientes vivos 22 estaban libres de enfermedad (4 en consolidación, 17 en mantenimiento y 1 en vigilancia), 8 en tratamiento paliativo y 2 en falla terapéutica.

Se registró en el 100% de los pacientes episodios de fiebre y neutropenia atribuibles a la quimioterapia, registrándose el mayor número y severidad de los casos en la fase de consolidación, seguida por la de mantenimiento.

De las 33 defunciones registradas (50.76%), 20 fueron en pacientes de alto riesgo y 13 de riesgo habitual, 21 en el género masculino y 12 en el femenino, 1 relacionada a perforación intestinal y sepsis y las 32 restantes por sepsis. Al analizar el sitio de recaída y la mortalidad asociada se encontró que de los 40 pacientes con recaída a médula ósea 20 fallecieron (50%), 7 de 14 (50%) con recaída a sistema nervioso central, 4 de 5 (80%) con recaída testicular, 3 de 4 (75%) con recaída a médula ósea y sistema nervioso central, 1 (100%) con recaída a médula ósea y testicular, y 1 (100%) con recaída tanto a médula ósea, sistema nervioso central y testicular.

Por último, al agrupar a los pacientes por los meses de sobrevida libres de enfermedad, se obtuvieron los siguientes datos: 20% de los pacientes se mantuvieron de 1 a 3 meses en remisión, 7.6% de 3 a 6 meses en remisión, 15.3% de 6 a 9 meses, 6.15% de 9 a 12 meses, 6.15% de 12 a 15 meses, 7.6% de 15 a 18 meses, 4.6% de 18 a 21 meses y el 1.5% de 21 a 24 meses. La media de sobrevida libre de enfermedad fue de 5.55 meses + 6.24.

CONCLUSIONES:

Se encontró mayor frecuencia de recaídas en el género femenino respecto al masculino. El sitio más frecuente de recaída fue la aislada a médula ósea, cuando se presentó recaída a 3 órganos, la mortalidad se incrementó a 100%. No se encontró diferencia estadísticamente significativa para recaída entre los pacientes de riesgo habitual o riesgo alto.

Se encontró un 83% de segundas remisiones, por lo que el protocolo New York II es eficiente en lograr segundas remisiones en la fase de inducción.

La mortalidad global relacionada al protocolo New York II fue del 26.1% (17), superior a la reportada en la literatura mundial. El 100% de los pacientes registró episodios de fiebre y neutropenia atribuibles a la quimioterapia, la mayor frecuencia y severidad de los casos se presentó en la fase de consolidación.

El principal factor pronóstico fue el tiempo de la primera remisión completa, cuando es menor de 24 meses los resultados son desfavorables.

Dada la elevada toxicidad y morbimortalidad asociada al protocolo New York II habrá que replantear el esquema de tratamiento óptimo para estos pacientes.

La evaluación mediante la medición de los niveles de enfermedad residual mínima durante el seguimiento de los pacientes permitirá identificar a aquellos pacientes que tienen buena respuesta al esquema de quimioterapia así como aquellos que presentarán recaída temprana, para los cuales habrá que replantear la modalidad terapéutica más eficiente.

PALABRAS CLAVES:

Leucemia linfoblástica aguda en recaída, quimioterapia, inducción a la remisión, mortalidad, morbilidad, sobrevida libre de enfermedad, esquema de tratamiento New York II, protocolo CMR 2002.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En 1845 Virchow realizó las primeras descripciones de los cuadros leucémicos. Un año más tarde publicó detalles sobre las características anatomopatológicas de las leucemias, considerando que estas enfermedades tenían su origen en la médula ósea y que se debían a un aumento descontrolado de la producción de células sanguíneas por la misma. ⁽¹⁾.

Las leucemias constituyen el tipo de cáncer más común en la infancia, representando el 30% de los cánceres en niños menores de 15 años. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se presenta 5 veces más frecuentemente que la leucemia mieloblástica aguda (LMA), y constituye el 78% de todos los tipos de leucemia infantil. ⁽²⁾.

En los Estados Unidos de América, la incidencia de LLA ha ido incrementando con el paso de los años, en parte debido al mayor conocimiento de la patología que ha llevado a un diagnóstico más frecuente. La incidencia actualmente es de 4 nuevos casos por 100,000 niños menores de 15 años con un pico de máxima incidencia entre los 2 y 5 años de edad. La LMA presenta un pico de máxima incidencia en el primer año de vida y va en decremento progresivo a mayor edad. ⁽³⁾

En México el cáncer pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000. Cada niño representa un costo para las instituciones de salud de 620 mil dólares anuales. Además, la tasa de mortalidad por cáncer en países subdesarrollados es el doble que en la de países desarrollados. ⁽⁴⁾.

En un estudio realizado por Mejía y colaboradores ⁽⁵⁾ en la unidad de investigación médica en epidemiología clínica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social se analizaron los casos de leucemia infantil en la Ciudad de México. Se detectó que las leucemias agudas representan el 40% de todas las neoplasias mientras que en otros países constituyen entre del 30 y 40%., encontrando un aumento importante en la incidencia de LLA, reportándose una tasa de incidencia de 7.75 por millón de niños menores de 15 años en 1982 y del 22.19 por millón en 1991. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón; entre 1996 y 1998, de 60.3., y en el periodo de 1996 a 2000 muestra una tasa de 63.7, una de las más altas reportadas en el mundo.

En la década de los años 70 se estableció la clasificación de las leucemias de la FAB con base a sus características morfológicas y citoquímicas, estableciéndose los tipos linfocítica y mielocítica agudas. El primer tipo incluye los subtipos L1, L2 Y L3., el segundo se subclasifica desde M0 a M7. ⁽⁶⁾.

De acuerdo al inmunofenotipo e identificación de secuencias de maduración y anticuerpos de linaje asociados, la LLA se clasifica en de origen B o T. La de linaje B incluye los subtipos pre-B temprana, pre-B y de células B. Sin embargo en algunos estudios se han detectado expresión de ambas líneas de antígenos en un porcentaje que oscila en el 22% de los casos de LLA y del 60% en LMA. ⁽⁷⁾.

El Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos de América recomendó una clasificación de riesgo de la LLA de linaje B con base a la edad, cuenta leucocitaria inicial y los hallazgos citogenéticos e inmunofenotípicos. ⁽⁸⁾.

Un estudio retrospectivo realizado por Silverman y colaboradores ⁽⁹⁾, basándose en el protocolo de Dana Farber Cancer Institute (DFCI), de abril de 1986 a mayo del 2003 clasificaron a los pacientes en diferentes grupos de riesgo. Riesgo habitual (edad de 2 a 9 años, conteo inicial de leucocitos menor de 20,000, fenotipo B inmaduro, ausencia de masa mediastinal, ausencia de cromosoma Filadelfia, ausencia de compromiso de sistema nervioso central), de muy alto riesgo

(cuenta leucocitaria mayor de 50,000, edad menor de 12 meses y mayor de 10 años), y de alto riesgo (pacientes que no entran en la clasificación de los grupos anteriores). Durante este periodo se trataron 384 niños de los cuales 215 (56%) fueron de alto o muy alto riesgo.

Anomalías clonales cromosómicas se han identificado en el 80 a 90% de los casos de leucemia aguda en niños. La LLA puede clasificarse de acuerdo al número de cromosomas, siendo dos grupos los de relevancia clínica: hiperdiploidia (más de 50 cromosomas por célula) que se asocia con mejor pronóstico y el de hipodiploidia (menos de 45 cromosomas) que se asocia con mal pronóstico. ⁽¹⁰⁾.

La leucemia se debe a una desregulación de la expansión clonal de células progenitoras linfoides o mieloides las cuales están bloqueadas en un estadio de diferenciación particular. ⁽¹¹⁾.

Las traslocaciones son el marcador citogenético más común en las leucemias infantiles. Los reordenamientos cromosómicos contribuyen a las leucemias mediante la movilización de protooncogenes en la vecindad de secuencias promotoras. El prototipo de este mecanismo es la t(8;14)(q24;q32.3) de la LLA de células B, en la cual el protooncogen MYC del cromosoma 8 queda bajo el control de secuencias reguladoras del gen de inmunoglobulina del cromosoma 14, quedando desregulado y provocando una expresión inapropiada de su factor de transcripción nuclear el cual interactúa con la proteína MAX, lo que influencia la expresión de otros genes envueltos en la proliferación celular. ⁽¹²⁾.

El gen BCR-ABL en la LLA y leucemia mielocítica crónica (LMC) resultante de la t(9;22)(q34;q11) que conforma el cromosoma Filadelfia, es el mejor conocido gen de fusión en leucemias infantiles., cuya presencia se relaciona con una extraordinaria resistencia a la quimioterapia. ⁽¹³⁾.

Anomalías estructurales cromosómicas que afectan la región q23 del cromosoma 11 son comunes en las leucemias agudas infantiles. Aproximadamente 5% de todos los niños con LLA y 70% de los niños presentan reordenamientos en 11q23, principalmente t(4;11)(q21;23), el cual crea el gen de fusión MLL-AF4 que se asocia con hiperleucocitosis y mal pronóstico. ⁽¹¹⁾. El 90% de los pacientes con LLA y que presentan más de 50 cromosomas por célula, pueden curarse mediante el uso de una quimioterapia con antimetabolitos. ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento con glucocorticoides, vincristina y asparaginasa resulta en remisión completa en 99% de los niños con LLA de bajo riesgo (linaje B, edad entre 1 y 9 años, y cuenta leucocitaria menor de 50,000 mm³). La quimioterapia post-remisión con combinación de antimetabolitos, usualmente mercaptopurina y metotrexate por 2 a 3 años, produce curación en 80% de estos pacientes. ⁽¹⁴⁾.

El 40% de los pacientes con LLA presentan uno o más factores predictivos de mal pronóstico (cuenta leucocitaria mayor de 50,000 por mm³, edad mayor de 9 años e inmunofenotipo celular T). Puesto que la mayor rapidez en la reducción de la clona leucémica se correlaciona con mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad, la mayoría de los protocolos para LLA de alto riesgo usan 4 o más drogas para inducir la remisión completa, seguido un periodo breve de intensificación para erradicar blastos residuales. De cualquier forma una tercera parte de estos pacientes continúa teniendo pobre respuesta, siendo necesaria la realización de trasplante de médula ósea u otras alternativas terapéuticas. Los pacientes de muy alto riesgo incluyen los que presentan cromosoma Filadelfia, t(4;11), cuenta leucocitaria inicial mayor de 200,000 por mm³, así como niños con reordenamientos en el gen MLL. ^{(15) (14)}.

Es importante distinguir en los pacientes con inmunofenotipo pre-B a aquellos que presenten la t(1;19) de los que no la presentan, ya que los primeros requieren un quimioterapia intensificada mientras que los segundos pueden ser tratados con regímenes para LLA de bajo riesgo. ⁽¹⁶⁾.

Los radioterapia craneal se aplicará en pacientes con cuenta leucocitaria inicial mayor de 100,000 por mm³, cromosoma Filadelfia o presencia de células leucémicas en líquido cerebroespinal al momento del diagnóstico. Se prefiere la radiación hiperfraccionada a la radioterapia convencional puesto que disminuyen los efectos adversos. En un estudio se observó que la sustitución de

dexametasona por prednisona induce una reducción significativa de la incidencia de recaída a sistema nervioso central. (17).

Sergio Amadori (18) realizó un estudio entre enero de 1972 a diciembre de 1979 en el Instituto de Hematología de la Universidad de Roma. Se incluyeron a 39 pacientes con leucemia linfoblástica aguda en primera recaída a médula ósea. Todos ellos recibieron esquema de inducción a la remisión inicial a base de vincristina y prednisona así como profilaxis a SNC con radioterapia o metrotexate. La quimioterapia de reinducción fue el esquema VPD (vincristina, prednisona y daunomicina) y los pacientes que no lograron la remisión tras 4 semanas del esquema VPD recibieron 10 días de asparginasa y profilaxis a SNC con metrotexate. Los pacientes que lograron una segunda remisión completa fueron divididos en grupos, recibiendo terapia con esquemas de mantenimiento COAP, POMP o CART. Se logró alcanzar remisión completa en 30 pacientes (79%) tras una media de 26 días de (rango de 9 a 60 días), 23 la alcanzaron tras 4 semanas del esquema VPD. Un paciente falleció por sepsis por gram negativos durante la segunda semana de la reinducción. La duración de la segunda remisión osciló entre 1 mes a más de 6 años con una media de 36 semanas presentando nuevamente recaída 23 pacientes (20 en médula ósea, 2 en SNC y 1 en ambos). La duración de la segunda remisión completa fue significativamente más prolongada en los pacientes que recibieron consolidación en base a esquemas COAP, POMP o CART; 9 recayeron durante el primer año y 6 continúan en segunda remisión completa tras 37 a 260 semanas.

En el estudio publicado por Culbert y col. (19) realizado de Enero de 1979 a Abril de 1983 y que incluyó a 26 centros hospitalarios miembros del Grupo Oncológico Pediátrico en los cuales se aplicó el protocolo POG 7834 a pacientes pediátricos en primera recaída a cualquier sitio. Dicho protocolo consiste en radioterapia local en el sitio de recaída, una fase de inducción a base de esquema, una fase de continuación con terapia triple intratecal y regímenes a base de 6-tioguanina y citarabina alternados con vincristina, prednisona, ciclofosfamida y citarabina. De los 39 pacientes con recaída a médula ósea solo 32 lograron remisión completa (82%) con una supervivencia libre de enfermedad a 4 años del 3%; 34 de 36 pacientes con recaída a SNC lograron la remisión (94%) con una supervivencia a 4 años libre del 23% y 19 de 20 pacientes con recaída testicular logran la remisión (95%) con una supervivencia libre de enfermedad a 4 años del 58%. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron pancitopenia, mucositis e infección. Se registraron 8 defunciones (6 durante la inducción y 2 en la continuación). Concluyendo que la posibilidad de curación de los pacientes pediátricos con LLA en recaída se logra cuando dicha recaída está confinada a SNC o gónadas y que son tratados vigorosamente con radioterapia y el esquema VAP.

El porcentaje de pacientes pediátricos con LLA en recaída a médula ósea que tras quimioterapia logran una supervivencia libre de enfermedad a 2 años oscila del 20 a 25%, siendo el trasplante alogénico de médula ósea el tratamiento de elección en niños que alcanzan la segunda remisión, con una supervivencia del 30%. Bello y col. (20) realizaron un estudio en el Hospital pediátrico de Filadelfia entre Junio de 1983 y Agosto de 1986 mediante el cual se analizó la eficacia de un esquema de quimioterapia en 27 pacientes pediátricos que presentaron su primera recaída. La fase de inducción duró 35 días con esquema VPD; la fase de consolidación desde el día 35 al 50 con teniposido, arabinósido de citosina y L-asparginasa., y la fase de mantenimiento a base de 13 ciclos cada 8 semanas y cada ciclo fue a base de que vincristina, daunomicina, prednisona, arabinósido de citosina y L-asparginasa así como quimioterapia intratecal con metrotexate, hidrocortisona y arabinósido de citosina. En 23 de los 27 pacientes (85%) se logró la remisión tras la fase de inducción y consolidación., con una expectativa de sobrevida libre de enfermedad a 5 años menor al 20%.

Los tratamientos actuales para la LLA logran índices de remisión completa tras la terapia de inducción del 99%, pero se observa una recurrencia de la enfermedad de entre el 15 a 30%. Jughes y col. (21) realizaron una revisión de pacientes pediátricos con LLA que presentaron recaídas de entre Abril de 1986 y Mayo del 2003 sometidos tanto inicialmente como en la recaída con quimioterapia en base a protocolos del Instituto de Cancerología Dana Farber (DFCI). Todos los protocolos comprenden una fase de inducción (combinación de vincristina, doxorubicina, L-

asparginasa, metrotexate y glucocorticoides), seguida de una fase de intensificación y una de mantenimiento (por espacio de 2 años posteriores a alcanzar la remisión completa). La profilaxia a SNC incluyó quimioterapia intratecal con o sin radioterapia craneal. En dicho periodo fueron tratados 384 niños de los cuales 169 (44%) eran de riesgo habitual, alcanzando remisión completa 376 niños (97.6%) y de éstos 47 presentaron recaída (médula ósea en 19 pacientes, SNC en 3, testicular en 1, en médula ósea y SNC 9, en médula ósea y testicular en 2). De estos 47 pacientes, 34 recibieron una nueva inducción con protocolo DFCl siendo 29 los que lograron una segunda remisión (85.3%)., los 5 restantes fueron refractarios al tratamiento y 4 de ellos fallecieron. De estos 29 pacientes, 20 recibieron trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas, de los cuales 10 permanecieron vivos y libres de enfermedad hasta el momento de la publicación del artículo y los restantes 11 pacientes fallecieron), con una supervivencia global a 10 años de $57 \pm 11.8\%$ y la media de supervivencia fue de 126 meses para pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. De los restantes 9 pacientes que lograron una segunda remisión, 3 recibieron un trasplante autólogo de médula ósea y murieron, y los últimos 6 no recibieron trasplante y hasta la publicación solo sobrevivieron 2, con una tasa de supervivencia a 10 años de $11.6 \pm 10.1\%$. De los 34 niños con recaída, 13 están vivos (supervivencia global a 10 años de $40.6 \pm 10.1\%$) y hasta la publicación del estudio 12 se encontraban en remisión completa. La tasa de supervivencia global a 10 años fue mejor para los pacientes que presentaron recaída habitual que los de alto riesgo, de 58.4 ± 13.5 vs 13.4 ± 8.85 respectivamente. Los autores concluyen que los niños con LLA en recaída tratados inicialmente con protocolos DFCl pueden lograr una segunda remisión usando el mismo régimen de quimioterapéuticos usado inicialmente, no observando diferencias significativas con lo reportado con otros regímenes de reinducción más agresivos y la toxicidad es más limitada. (Anexo 2).

Henze y col. ⁽²²⁾ reportan un índice de segunda remisión completa del 92% mediante una combinación de prednisona, vincristina, L-asparginasa y dosis altas de citarabina; observando una mortalidad por toxicidad del 1.5% la cual es inferior a la reportada por el grupo oncológico pediátrico (de entre 3 a 6%); sin embargo la tasa de supervivencia global no difiere en mucho a la reportada en los protocolos DFCl. ⁽²²⁾.

Giona y col. ⁽²³⁾ reportan un índice de segunda remisión del 77% con un protocolo de reinducción a base de citarabina en dosis intermedia, idarrubicina y prednisona. Sin embargo las tasas de supervivencia y mortalidad son similares a las reportadas en los protocolos DFCl.

En el estudio MRC UKALL 1 realizado por Lawson y col. ⁽²⁴⁾ se reporta una tasa de segunda remisión completa del 95% mediante una combinación de epirrubicina, vincristina, L-asparginasa y dexametasona. La tasa de mortalidad fue menor al 1%.

Las combinaciones de quimioterapia intensiva han mejorado la sobrevida de los niños con LLA de alto riesgo de recaída temprana. En el estudio realizado por Steinerz y col. ⁽²⁵⁾ reportan la experiencia piloto del Protocolo New York II del Memorial Sloan-Kettering, el cual está basado en el régimen New York al que se le realizaron cambios con el objetivo de disminuir la toxicidad. Entre dichos cambios se encuentran la suspensión de la radioterapia, extensión del uso de la asparginasa, cambio de dosis en bolo a infusión de daunorrubicina para evitar la cardiotoxicidad. Se analizaron a los niños de mediano riesgo (aquellos no clasificables como de alto riesgo o de buen pronóstico) y de alto riesgo de recaída temprana (menores de 1 año, mayores de 10 años, cuenta leucocitaria igual o mayor de 50,000/ml, morfología superior al 25% de L2 de la FAB y características linfomatosas), excluyéndose niños con buen pronóstico (entre 2 a 10 años de edad con cuenta leucocitaria menor de 10,000/ml). Se examinaron los datos de pacientes en tratamiento entre noviembre de 1986 y mayo de 1992, siendo la media de seguimiento de 25 meses. El estudio incluyó a 44 *pacientes (11 niñas y 33 niños) de los cuales 31 eran de alto riesgo* y 13 de mediano riesgo. En base a la secuencia de administración de la daunorrubicina (en bolo o en infusión) y la ciclofosfamida, a los pacientes se les dividió en 4 grupos. De los 44 pacientes, 3 fallecieron sin completar el tratamiento (todos ellos pertenecían al grupo de alto riesgo y fallecieron por enclavamiento cerebral, insuficiencia respiratoria y por perforación intestinal y sepsis por Pseudomonas respectivamente) y 41 lograron remisión (93%). De los 41 pacientes que lograron remisión, 2 presentaron recaída (ambos pertenecían al grupo de alto riesgo de recaída y

fallecieron a pesar del uso de otros esquemas de reinducción) y uno del grupo de mediano riesgo murió durante la remisión por meningitis. 38 de los 41 pacientes (86% del grupo total de 44) presentaron remisión completa de los 25 a 73 meses del estudio. Con una media de seguimiento de 54 meses, la tasa de supervivencia libre de eventos fue de $86\% \pm 10\%$. ($83 \pm 14\%$ en el grupo de alto riesgo y del $93 \pm 10\%$ en los de riesgo medio). El riesgo de recaída para el grupo de mediano riesgo fue del 0% y del 7% en el de alto riesgo. La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 4 años fue del 93%. En cuanto al análisis del aspirado de médula ósea, al día 7, 11 de 43 médulas (25.6%) presentaban más de 25% de linfoblastos., y en solo 3 de 42 (7.1%) al día 14. Los regímenes que comenzaron con daunorrubina produjeron una más rápida y prolongada reducción en las células leucémicas comparados con los que comenzaron con ciclofosfamida. La infusión de daunorrubina seguida de ciclofosamida produjo una más rápida citorreducción en comparación de la daunorrubina en bolo. La mayor toxicidad observada durante el tratamiento fueron las infecciones, presentes en el 35% de los pacientes durante la fase de inducción y consolidación. La mitad de los pacientes presentaron un episodio de bacteriemia del catéter venoso durante los 2 años de mantenimiento. Durante la fase de inducción y de mantenimiento se registraron otras complicaciones temporales como incremento en las pruebas de funcionamiento hepático, hiperglucemias, hipertrigliceridemias, así como citopenias. Además 14 de 18 pacientes que recibieron bolos con daunorrubina y ninguno de los 18 pacientes que recibieron daunorrubina en infusión, quienes fueron monitorizados con ecocardiogramas, presentaron decremento significativo en la funcionalidad cardíaca. (Anexo 3).

Basados la experiencia piloto del protocolo New York II, Morland y Shaw ⁽²⁶⁾ realizaron un nuevo estudio en la Unidad oncológica pediátrica del Hospital Royal Alexandra en Sidney, Australia., el cual se desarrolló de entre diciembre de 1989 y abril de 1994 y que incluyó a 30 niños con LLA quienes sufrieron primera recaída tras manejo inicial con el protocolo V del grupo cancerológico australiano y neozelandés. De los 30 pacientes del estudio 18 eran niños y 13 niñas., los sitios de recaída fueron 20 a médula ósea, 6 a SNC, 3 a médula ósea y sistema nervioso central y 1 a nivel testicular., la media de edad tras la primera recaída fue de 6.89 años con un intervalo promedio de 2.25 años desde que se alcanzó la remisión y la recaída. Con la finalidad de reducir la cardiotoxicidad por antracíclicos, en la fase de inducción a 20 de los 30 niños se les aplicó etopósido $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ en infusión continua de 48 horas en lugar de daunorrubina a $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{día}$ IV en infusión continua de 48 horas los días 1 y 2 como lo establece el protocolo New York II, aplicándose el restante esquema del protocolo sin ninguna otra modificación. Se registraron un total de 11 muertes; 3 de ellas durante la fase de inducción (2 por sepsis por gram negativos y 1 por hemorragia intracerebral); 3 durante la realización de trasplante de médula ósea y 5 por recaídas durante su seguimiento. De los 27 niños que completaron la remisión/consolidación en 2 se registró falla en alcanzar la segunda remisión (índice de falla del 7%), siendo esto debido a desviaciones en la aplicación del protocolo (en un paciente se disminuyó la dosis de metrotexate por evento de mucositis severa en el protocolo previo y en el otro no recibió asparginasa por previa anafilixia durante su administración). Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes con un total de 55 admisiones hospitalarias por episodios de neutropenia y fiebre. Ocho pacientes requirieron manejo en la unidad de cuidados intensivos. Se realizaron un total de 10 trasplantes de médula ósea de los cuales 5 pacientes estaban vivos y libres de enfermedad hasta la fecha de publicación del estudio (los trasplantes se realizaron en base al criterio del médico tratante. Tres pacientes mueren por complicaciones durante la realización del mismo, y 2 pacientes fallecen por recaída 5 a 8 meses posteriores al mismo).

JUSTIFICACIONES

Las leucemias representan la primera causa de cáncer en la población pediátrica mexicana y a partir del año 2000 la segunda causa de muerte en este mismo grupo de edad lo cual la vuelve un problema de salud pública.

En estudios realizados a nivel mundial se ha hecho evidente que mientras más rápido se logre la reducción de la clona leucémica se relaciona con una mayor tasa de sobrevida libre de enfermedad, logrando los tratamientos actuales índices de remisión completa de hasta un 98%. Sin embargo se reporta una recurrencia de la enfermedad de un 15 a 30% de los casos. Por lo anterior diversas instituciones han establecido protocolos de quimioterapia intensiva para pacientes de alto riesgo de recaída temprana, con los cuales se ha logrado una remisión completa de la enfermedad en la fase de inducción de entre 85 a 95%, con tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años oscilantes entre 50 a 85%.

En el servicio de hematología pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional La Raza se implantó el uso del esquema de manejo New York II desde el año 1999 para pacientes con LLA en recaída. Asimismo en el año 2002 se crea la clínica de leucemias y se establece el protocolo de quimioterapia denominado CMR 2002 (el cual es una adaptación del protocolo DFCI 2000-01) como el tratamiento de inducción a la remisión en pacientes de reciente diagnóstico. Antes de este año, los pacientes eran tratados con el protocolo de inducción CMR89, un esquema de quimioterapia distinto al CMR 2002. Con base en lo anterior y con la finalidad de evitar otra variable de confusión se decide que la muestra de estudio se constituya con aquellos pacientes que recaen con este último protocolo.

Este estudio representa la primera evaluación sobre los resultados obtenidos con este protocolo desde su implantación en el servicio, de ahí la importancia, trascendencia y justificación del estudio. Además se hizo una revisión extensa de la literatura no encontrándose algún otro estudio con base a la evolución y resultados de pacientes que recibieron el protocolo de tratamiento New York II, siendo los mencionados en los antecedentes los dos únicos publicados. Con base en los resultados que se obtengan se plantearán las modificaciones necesarias que nos permitan brindar a los pacientes una opción terapéutica que redunde en mejorar el porcentaje de sobrevida libre de evento, disminuir la morbimortalidad asociada al esquema de quimioterapia y evaluar en qué momento, una vez conseguida la nueva remisión completa, es necesario realizar el trasplante de progenitores hematopoyéticos que como se señaló anteriormente es el tratamiento ideal en estos pacientes y con el cual se logran los mejores índices de supervivencia libre de enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Cuáles son los resultados del esquema de manejo New York II en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008 ?

OBJETIVO GENERAL:

Determinar los resultados del esquema de manejo New York II en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar el porcentaje de remisión completa en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.
2. Determinar la sobrevida libre de enfermedad en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.
3. Determinar la morbilidad asociada en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.
4. Determinar el porcentaje de mortalidad asociada en los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:

El presente es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo.

IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE:

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN RECAÍDA

Definición conceptual: Más de 25% de linfoblastos en médula ósea y 2% o más linfoblastos circulantes; o aparición de células leucémicas en cualquier sitio extramedular: o población linfoblástica mayor al 5%, culminando en más de 25% en 2 o más médulas separadas una semana una de otra.

Definición operacional: Más de 25% de linfoblastos en médula ósea y 2% o más linfoblastos circulantes; o aparición de células leucémicas en cualquier sitio extramedular: o población linfoblástica mayor al 5%, culminando en más de 25% en 2 o más médulas separadas una semana una de otra.

Escala de medición: Cualitativa

Indicador: Presente / ausente

VARIABLE DEPENDIENTE:

SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD:

Definición conceptual: Es el período de tiempo en el cual el paciente sobrevive sin cáncer detectable. Este término identifica a los pacientes con LLA que están en remisión completa contra aquellos que han tenido un episodio de recaída o progresión.

Definición operacional: Número de días que se consignan en el expediente clínico sin evidencia clínica, de laboratorio y/o estudios de imagen de actividad tumoral (sin blastos en sangre periférica, líquido cefalorraquídeo con reporte negativo a infiltración por linfoblastos, USG testicular u ovárico sin datos de actividad tumoral, TAC de cráneo sin datos de infiltración tumoral, AMO con menos de 25% de linfoblastos, biopsia ovárica o testicular con reporte negativo para infiltración leucémica) que sean indicativos de enfermedad leucémica.

Escala de medición: Cuantitativa discreta

Indicador: Meses

REMISIÓN COMPLETA:

Definición conceptual: Sangre periférica sin linfoblastos y médula ósea normocelular con menos de 5% de linfoblastos y con cuenta de neutrófilos absolutos mayor a 1000/mm³ y plaquetas mayores de 100,000/mm³ y sin evidencia de leucemia extramedular

Definición operacional: Sangre periférica sin linfoblastos y médula ósea normocelular con menos de 5% de linfoblastos y con cuenta de neutrófilos absolutos mayor a 1000/mm³ y plaquetas mayores de 100,000/mm³ y sin evidencia de leucemia extramedular:

Escala de medición: Cualitativa

Indicador: Presente/ ausente

MORBILIDAD:

Definición conceptual: Frecuencia en que se presenta una enfermedad en una población. Efectos adversos que causa un tratamiento.

Definición operacional: Son los efectos adversos del protocolo de tratamiento New York II (mielosupresión, colitis neutropénica, choque hipovolémico, síndrome de lisis tumoral, sepsis, choque séptico, toxicidad hepática) que se presentan en los pacientes pediátricos con LLA en recaída.

Escala de medición: Cualitativa

Indicador: Presente / ausente.

MORTALIDAD:

Definición conceptual: Término demográfico que designa un número de muertes en una población o tiempo determinado.

Definición operacional: Número de muertes de pacientes con LLA en recaída que recibieron el protocolo de tratamiento New York II y que son atribuibles a efectos adversos de la quimioterapia en el periodo comprendido entre junio del 2002 a junio del 2007.

Escala de medición: Cualitativa

Indicador: Presente / ausente

MATERIAL Y MÉTODOS:

UNIVERSO DE TRABAJO:

Estará integrado por todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda en recaída que hayan recibido el esquema de manejo New York II en el servicio de hematología pediátrica del hospital general Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre junio del 2002 a junio del 2007

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Todos los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda en recaída que hayan recibido quimioterapia de acuerdo con el esquema de manejo New York II.

Que cuenten con expediente clínico completo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes mayores de 16 años

Pacientes que hayan recibido al diagnóstico inicial un protocolo de inducción diferente al CMR 2002.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se medirán en frecuencias (meses)

Las variables cuantitativas se medirán en porcentajes.

METODOLOGÍA

1. Se revisará la libreta de registro de pacientes del servicio de hematología pediátrica del CMN La Raza y se obtendrá nombre y número de afiliación de los pacientes en los que se haya documentado recaída y se haya establecido manejo de reinducción a la remisión con el esquema de manejo New York II.
2. Se revisaran los expedientes clínicos correspondientes en el archivo clínico.
3. Se registrarán los datos obtenidos en las hojas de concentración de datos (Anexo 1).
4. Se analizarán los datos para determinar la tasa de remisión completa lograda en pacientes pediátricos con LLA en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II.
5. Se analizarán los datos para determinar la tasa de supervivencia libre de enfermedad lograda en pacientes pediátricos con LLA en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II.
6. Se analizarán los datos para determinar la morbilidad asociada en pacientes pediátricos con LLA en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II.
7. Se analizarán los datos para determinar la tasa de mortalidad asociada en pacientes pediátricos con LLA en recaída que recibieron el esquema de manejo New York II.
8. Se presentarán los resultados en tablas y gráficas del programa Excel de office.
9. Se realizarán conclusiones del estudio para la presentación del mismo.

RECURSOS

El estudio será sustentado en su totalidad por el investigador, por lo que no se requieren recursos fuera de la unidad ni apoyo externo.

Se requerirá del siguiente equipo:

Lápices, plumas, hojas, borrador

Expedientes clínicos

Hojas de concentración de datos

Computadora

CONSIDERACIONES ÉTICAS

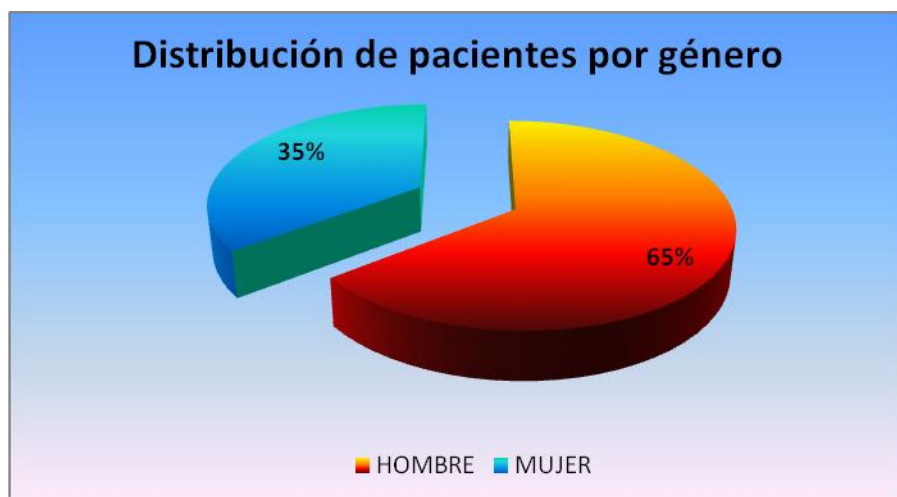
La realización del proyecto no implica problemas éticos ya que se trata de un estudio retrospectivo que tan solo requerirá el análisis del expediente clínico respetándose la confidencialidad de los pacientes. Ya que representa un riesgo menor al mínimo no se requiere carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO

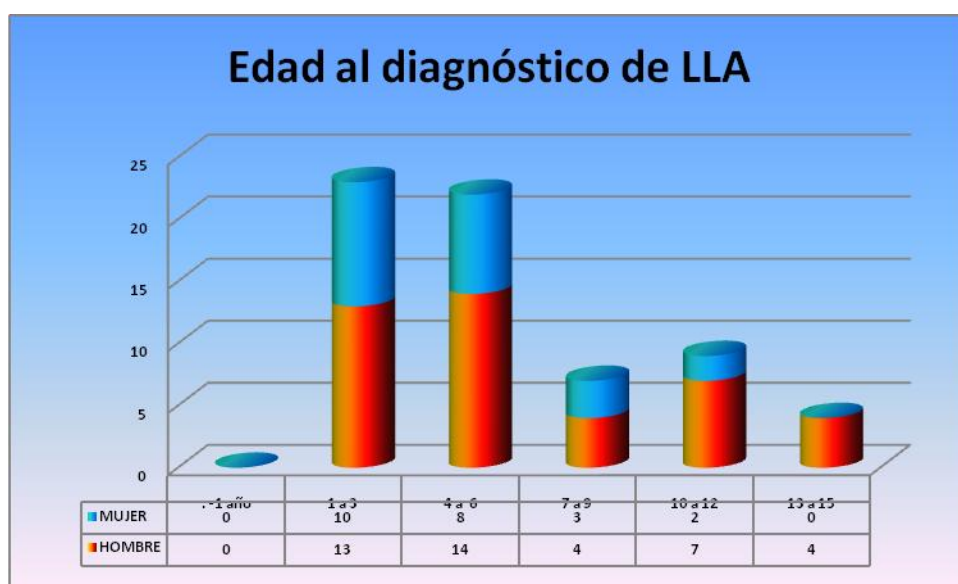
Ya que los expedientes se encuentran disponibles en el archivo y que el resto de insumos requeridos pueden ser obtenidos, consideramos al estudio factible de realizarse.

RESULTADOS

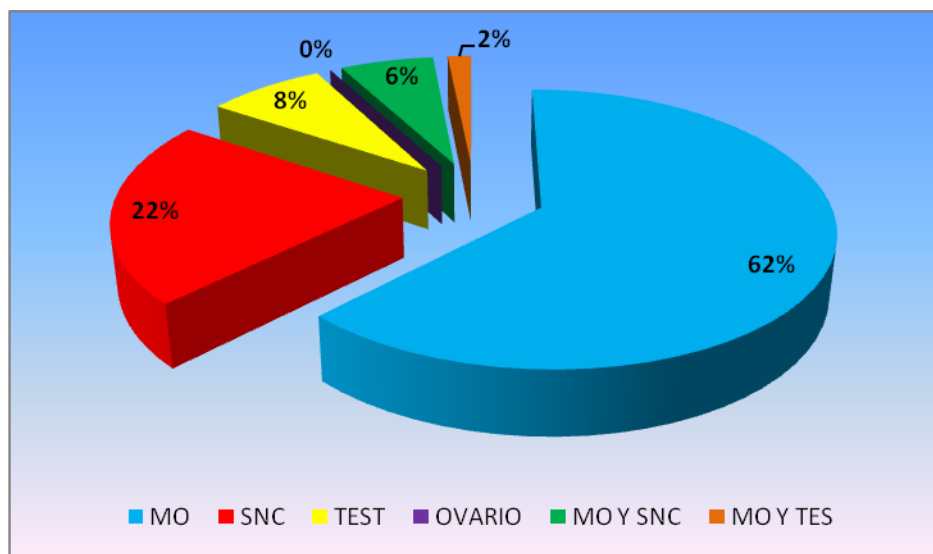
Se estudiaron a 65 pacientes con leucemia linfoblástica aguda con recaída a los que se les inició esquema de manejo New York II en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008. De éstos, 42 corresponden al género masculino (65%) y 23 al género femenino (35%).



Agrupando las edades de los pacientes al diagnóstico de LLA se encontró la siguiente distribución: ningún paciente (0%) menor de 1 año, 23 (35.3%) de 1 a 3 años, 22 (33.8%) de 4 a 6 años, 7 (10.7%) de 7 a 9 años, 9 (13.8%) de 10 a 12 años y 4 (6.1%) de 13 a 15 años.

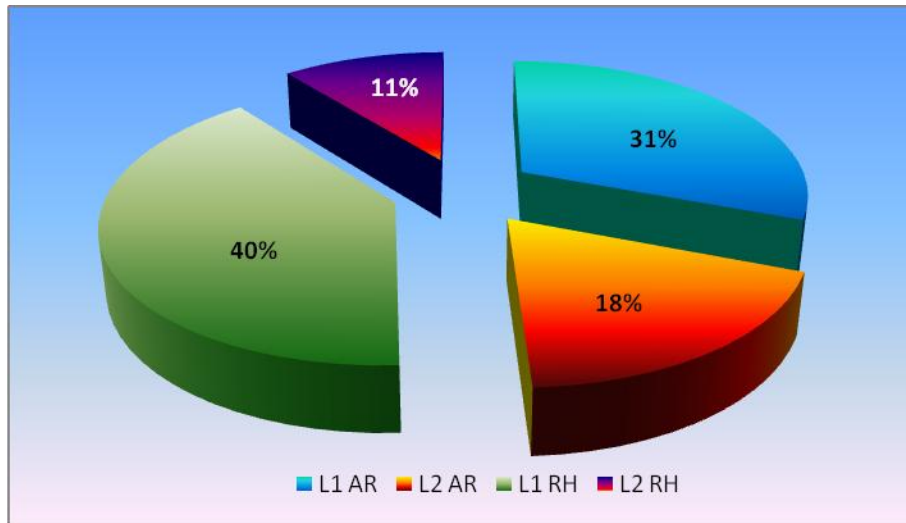


Al revisar los sitios de recaída, se encontró la siguiente distribución: en médula ósea (MO) fueron 40 pacientes (62%); sistema nervioso central (SNC) 14 pacientes (22%); testículo (TES) 5 pacientes (8%); médula ósea y sistema nervioso central (MO Y SNC) 4 pacientes (6%); médula ósea y testículo (MO Y TES) 1 paciente (1%); y médula ósea, sistema nervioso central y testículo (MO,SNC,TES) 1 paciente (1%). No se encontró ningún caso de recaída en ovario.

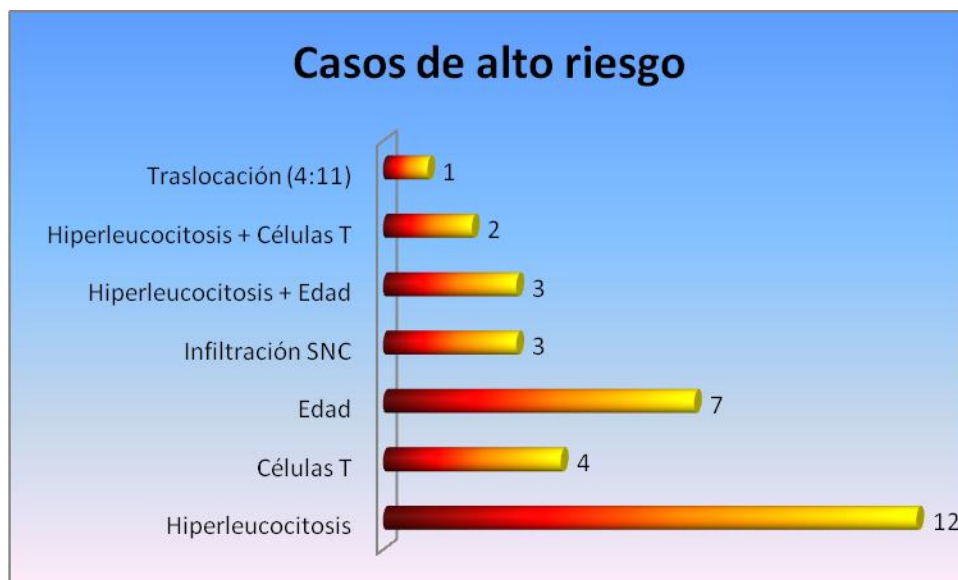


| SITIO DE RECAÍDA | TOTAL |
|--|-------|
| Médula Ósea | 40 |
| Sistema Nervioso Central | 14 |
| Testículo | 5 |
| Ovario | 0 |
| Médula ósea y Sistema Nervioso Central | 4 |
| Médula ósea y testículo | 1 |
| Médula ósea, Sistema Nervioso Central y Testículo | 1 |

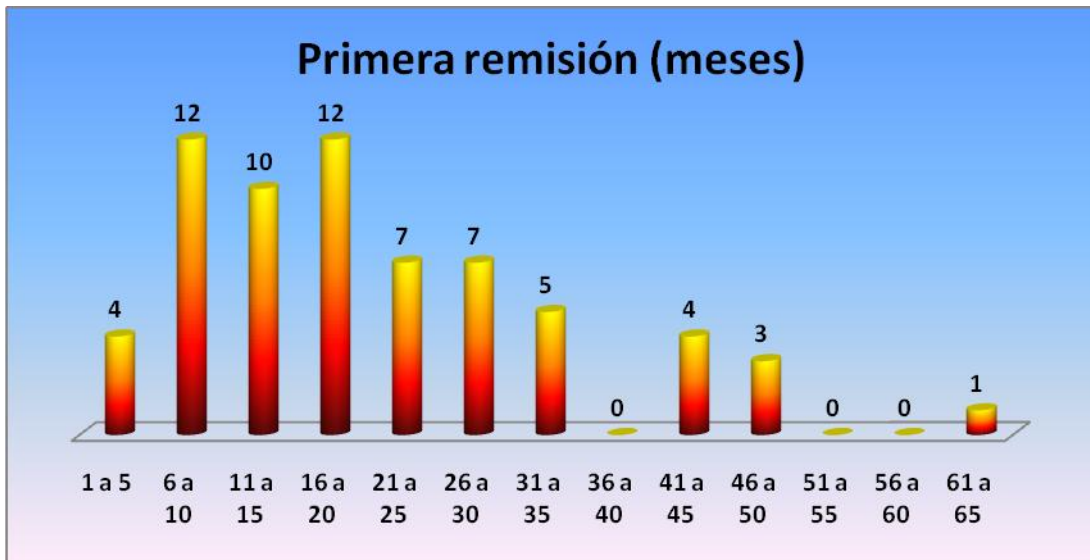
Al realizar la distribución por el tipo morfológico de leucemia, de los 65 pacientes, 26 (40%) tuvo el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda L1 de riesgo habitual (L1 RH), 20 (31%) de leucemia linfoblástica aguda L1 de alto riesgo (L1 AR), 12 (18 %) de leucemia linfoblástica aguda L2 de alto riesgo (L2 AR) y 7 (11%) de leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual (L2 RH). En total 33 pacientes (50.7%) eran de riesgo habitual y 32 (49.3%) de alto riesgo al diagnóstico.



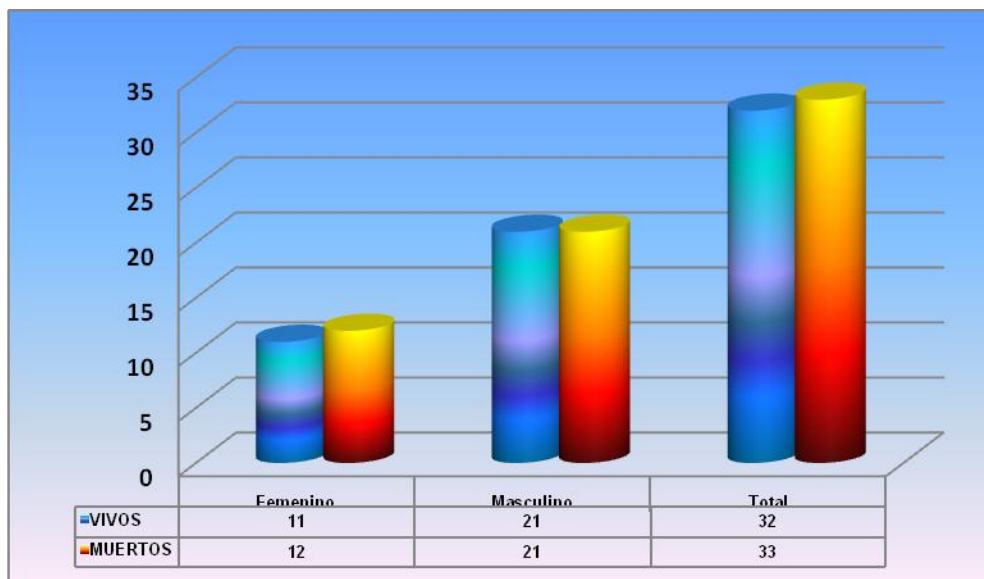
| Distribución por tipo de riesgo | |
|---------------------------------|----|
| Riesgo alto | 32 |
| Riesgo habitual | 33 |



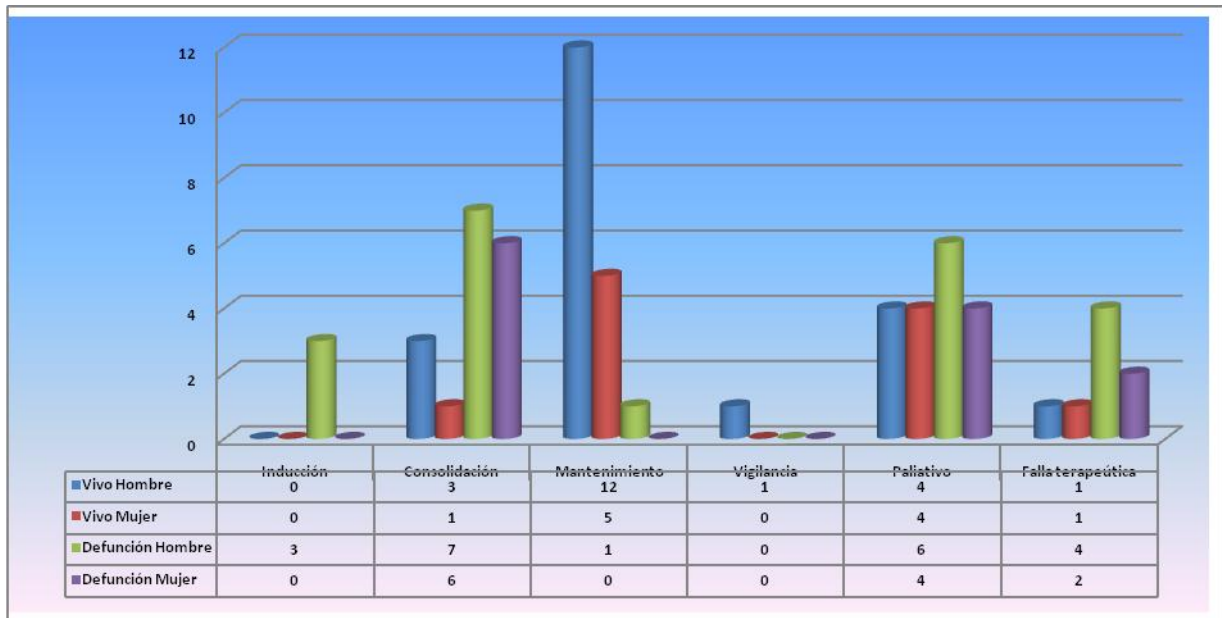
Al analizar y agrupar los meses de sobrevida libre de enfermedad tras alcanzar la primera remisión con el protocolo de tratamiento CMR 2002 previo a la recaída obtuvimos los siguientes datos: 6.15% de los pacientes se mantuvieron de 1 a 5 meses en remisión, 18.46% de 6 a 10 meses, 15.43% de 11 a 15 meses, 18.46% de 16 a 20 meses, 10.76% de 21 a 25 meses, 10.76% de 26 a 30 meses, 7.69% de 31 a 35 meses, 6.15% de 41 a 45 meses, 4.61% de 46 a 50 meses y 1.53% de 61 a 65 meses. Con un promedio de meses en remisión completa previo a la recaída de 20.96 meses.



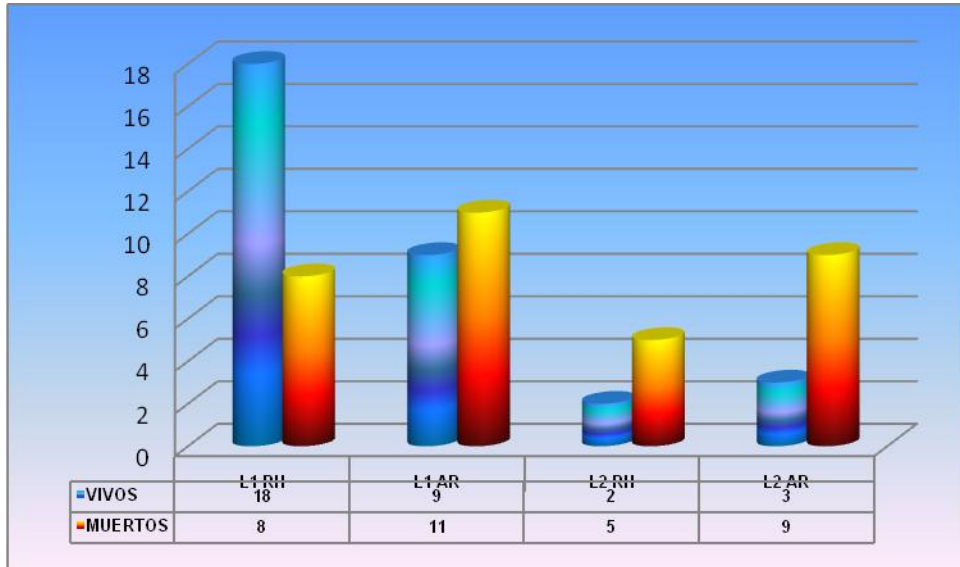
Al momento de realizar el análisis del estudio 32 pacientes estaban vivos (49.2%), mientras que 33 pacientes habían fallecido (51.8%). Del total de pacientes vivos, el 65.6% son hombres y el 34.4% mujeres. De los pacientes que fallecieron 63.6% eran hombres y el 36.4% mujeres.



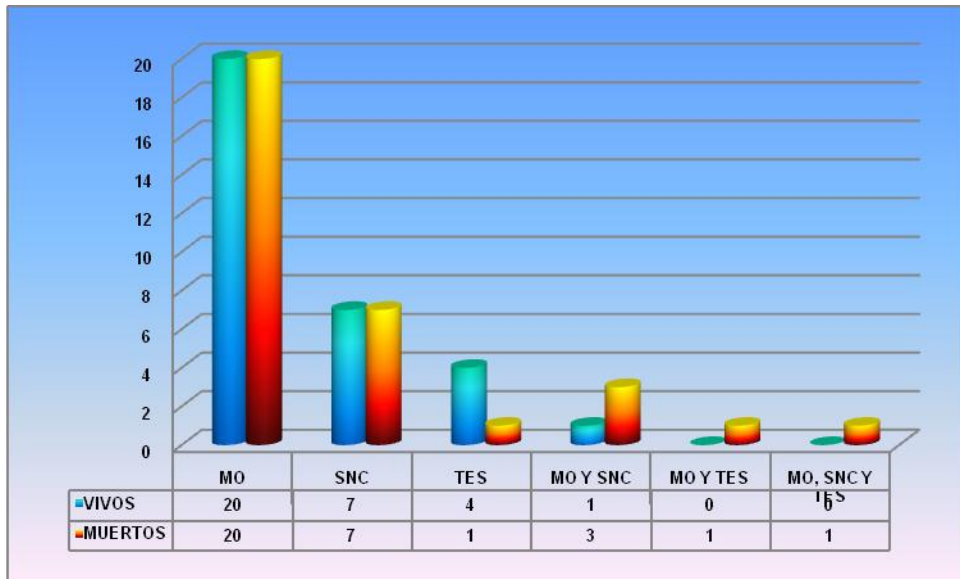
A continuación se presenta la gráfica que indica el número de pacientes por género que se encuentran vivos o han fallecido, de acuerdo a las etapas del tratamiento con NY-II.



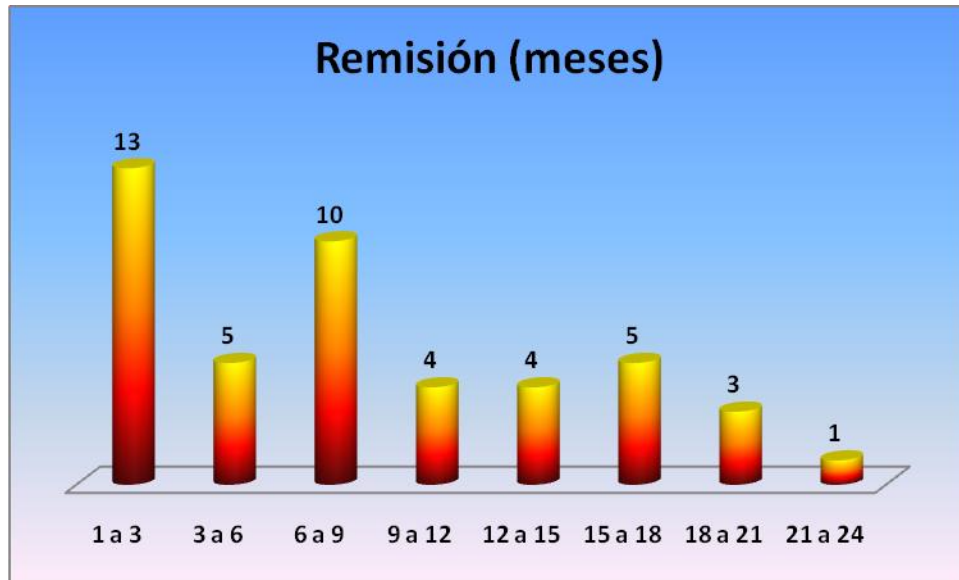
Al analizar el tipo de leucemia, el riesgo al diagnóstico y la mortalidad se encontró que de los 36 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo habitual (L1 RH) 8 fallecieron (22.2%), de los 20 pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo (L1 AR) 11 fallecieron (55%), de los 7 pacientes con leucemia linfoblástica aguda L2 de riesgo habitual (L2 RH) 5 fallecieron (71.4%) y de los 12 pacientes con leucemia linfoblástica aguda L2 de alto riesgo (L2 AR) 9 fallecieron (75%).



Al analizar el sitio de recaída y la mortalidad asociada encontramos que de los 40 pacientes con recaída a médula ósea 20 fallecieron (50%), 7 de 14 (50%) con recaída a sistema nervioso central, 4 de 5 (80%) con recaída testicular, 3 de 4 (75%) con recaída a médula ósea y sistema nervioso central, 1 (100%) con recaída a médula ósea y testicular, y 1 (100%) con recaída tanto a médula ósea, sistema nervioso central y testicular. Así cuando la recaída fue a un solo órgano el promedio de mortalidad fue del 47.4%, la cual se elevó hasta el 83.3% cuando la recaída era en 2 órganos y del 100% en 3 órganos.



Por último, al agrupar a los pacientes por los meses de sobrevida libres de enfermedad, obtuvimos los siguientes datos: 20% de los pacientes se mantuvieron de 1 a 3 meses en remisión, 7.6% de 3 a 6 meses en remisión, 15.3% de 6 a 9 meses, 6.15% de 9 a 12 meses, 6.15% de 12 a 15 meses, 7.6% de 15 a 18 meses, 4.6% de 18 a 21 meses y el 1.5% de 21 a 24 meses. La media de sobrevida libre de enfermedad fue de 5.55 meses + 6.24.



DISCUSIÓN

Con el transcurso de las décadas y mediante la intensificación de los esquemas de quimioterapia se han mejorado los resultados en niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) sometidos a esta modalidad de tratamiento, con porcentajes de remisión completa de hasta el 95% en la fase de inducción. En la década de los 90's los índices de supervivencia libre de enfermedad a 5 años oscilaba de entre 70 a 83%, con un índice de curación de aproximadamente 80%. Resultados emergentes sugieren que un índice de cura cercano al 90% puede obtenerse en un futuro próximo ^(27,28).

Sin embargo, a pesar de la mejoría en las últimas décadas en el tratamiento de niños con LLA aún se experimentan recaídas de entre un 10 a 30% de los pacientes ^(21,28,29,30). En nuestro estudio no fue posible determinar este porcentaje ya que no contamos con el registro de la población de niños con leucemia linfoblástica aguda diagnosticados en el servicio de Hematología Pediátrica en el periodo comprendido entre junio del 2003 a junio del 2008.

En la literatura mundial se reporta que el sitio más frecuente de recaída es la aislada a médula ósea siguiendo en orden decreciente la del sistema nervioso central, testicular, ganglios linfáticos, espacio pleural, ovario, cámara anterior del ojo, hueso, hígado, pulmón y piel ^(1,11,26,31,32). Lo anterior coincide con lo encontrado en nuestro estudio, siendo el sitio más frecuente de recaída la aislada a MO (62%) y en orden decreciente a sistema nervioso central, testicular, no se presentó ninguna a ovario.

Actualmente los protocolos de tratamiento para niños con leucemia aguda utilizan la denominada terapia adaptada al riesgo de recaída del paciente. Dichos protocolos utilizan una variedad de estudios que incluyen la morfología, inmunofenotipo, citogenética y diagnóstico molecular. Este abordaje no tan solo ofrece una plataforma eficiente para identificar los subtipos pronósticos de leucemia conocidos, ya que podría mostrar secuencias genéticas que permitirían identificar más tempranamente a aquellos pacientes con alto riesgo de recaída ^(20,28,31).

Se han tratado de establecer los factores asociados al riesgo de recaída, clasificándose a los pacientes en de alto riesgo o de riesgo habitual (3,8,11,14,15,25,29).

La mayoría de las recaídas ocurren en el grupo de alto riesgo, sin embargo siguen presentándose recaídas en denominados pacientes de riesgo habitual e incluso en un estudio de Chessells la mayoría de las recaídas se registraron en el grupo de riesgo habitual (11,15,31,34). En nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre pacientes de riesgo habitual o de alto riesgo (50.7 vs 49.3%) y la recaída.

En múltiples estudios se han analizado los indicadores de la clasificación de los pacientes como de alto y bajo riesgo en relación al riesgo de recaída. En el estudio publicado en España por Pérez y colaboradores se analizaron los factores pronósticos de LLA en niños en un periodo de 20 años. El estudio incluyó 232 pacientes reportándose 36 recaídas; se encontró que en este grupo de pacientes con recaída la mayor parte eran del género masculino, con antecedente de recaída temprana y en el rango de edad mayor de 2 y menor de 12 años, sin embargo ninguna de estas variables fue estadísticamente significativa. Las variables número de leucocitos al diagnóstico, cifra de hemoglobina (Hb) y número de blastos en sangre periférica al día 8 del tratamiento presentaron asociación estadísticamente significativa con la recaída precoz. La hiperleucocitosis incrementó la probabilidad de recaída 4.63 veces (32). Por su parte, Schrappe encontró que la edad inferior a un año, traslocación t (9:22) e hiperleucocitosis son las variables predictoras más importantes para predecir la recaída (35).

En nuestro estudio no encontramos una diferencia estadísticamente significativa entre la categorización de riesgo y la edad con el riesgo de recaída. En relación a la edad de diagnóstico inicial la mayoría de las recaídas se presentaron en el rango de edad mayor de 1 y menor de 12 años (93.8%) lo cual es un parámetro de categorización de riesgo habitual, 6.15% en mayores de 12 años y ninguna en menor de 1 año (éstos 2 últimos grupos son categorizados como de alto riesgo). En cuanto al género, en contraposición con el estudio de Pérez, se presentó un número mayor de recaídas en el femenino en relación al masculino (65 vs 35%). En nuestro grupo de estudio se documentó hiperleucocitosis en 17 pacientes (26%), sólo un paciente (1.53%) presentó traslocación, pero difiere de la reportada por Schrappe, ya que es t (4:11).

En el estudio realizado por Chessells se analiza la relación del sitio de recaída con su implicación en el pronóstico de los pacientes utilizando protocolos BFM encontrando que la sobrevida libre de evento a 7 años es mejor en pacientes con recaída tardía a médula ósea junto con extramedular que aquellos pacientes con recaída aislada a médula ósea o combinada a médula ósea y sistema nervioso central (72% vs 15% vs 33% respectivamente), y que a mayor número de recaídas peor pronóstico y aumento en la mortalidad de los pacientes (30). En nuestro estudio al analizar estos datos encontramos una coincidencia con lo reportado por Chessells, con una mortalidad promedio en recaída aislada a médula ósea o extramedular del 47.4%, la cual se incrementó hasta a un 100% cuando la recaída fue a 3 órganos.

Se ha intentado establecer un esquema de tratamiento universal que garantice los mejores resultados en pacientes pediátricos con LLA en recaída, de cualquier manera aún no se ha precisado el régimen de tratamiento que sea mejor para alcanzar esta segunda remisión completa.

En la literatura mundial se han publicado múltiples protocolos de tratamiento para niños con LLA en recaída, con resultados que van desde un 70% hasta 97% de segundas remisiones (19,21,22,23,24,36,37). Steinherz (25) utilizando el protocolo New York II en pacientes con alto riesgo de recaída obtuvo un 93% de remisiones; en Australia, Morland (26) documentó un 83.3% de segundas remisiones con la utilización del protocolo New York II en pacientes con LLA y recaída. Lo anterior coincide con los resultados de nuestro estudio en donde encontramos un 83% de segundas

remisiones, por lo tanto podemos considerar que el protocolo New York II es eficiente en lograr segundas remisiones en la fase de inducción.

A pesar de esto, encontramos un porcentaje de fallas en alcanzar segunda remisión del 16.9% la cual es superior a la registrada por Morland utilizando el protocolo New York II en pacientes con segunda recaída (7%), sin embargo, debemos tomar en consideración, que dicho estudio se realizó en población australiana de alto riesgo y nosotros consideramos a los pacientes de bajo y alto riesgo en población mestiza.

Al analizar la mortalidad asociada al protocolo New York II, nos encontramos que en lo publicado por Steinerz ⁽²⁵⁾ se reportó una mortalidad global del 6.8% todas las muertes se registraron en la fase de inducción, en pacientes catalogados de alto riesgo al diagnóstico inicial. Por su parte Morland ⁽²⁶⁾ encontró una mortalidad global del 10%, siendo las 3 únicas muertes registradas en la fase de inducción. En otro estudio realizado por Tzortzou ⁽²⁸⁾ en la cual aplicaron el protocolo New York II a 23 pacientes de alto riesgo una mortalidad global del 21.7% registrándose una muerte (4.3%) en la fase de inducción y 4 (18.1%) en consolidación. En nuestro estudio se documentaron 33 muertes (50.76%) de las cuales 17 (26.1%) fueron durante las fases del esquema de tratamiento New York II, registrándose 3 (4.6%) en la fase de inducción, 13 en consolidación (20%) y 1 en mantenimiento (1.5%). De las restantes 16 muertes (24.6%), 10 niños (15.4%) se encontraban en tratamiento paliativo y 6 (9.2%) en falla terapéutica. Así la mortalidad global relacionada al protocolo New York II reportada en nuestro estudio (26.1%) es superior a la registrada por Steinerz o Morland y similar a la reportada por Tzortzou, aunque nuestra población es mayor que la de las investigaciones mencionadas.

Al analizar el protocolo New York II tomando en cuenta el género, la categorización del riesgo al diagnóstico y su relación con la mortalidad encontramos que en el estudio publicado por Tzortzou ⁽²⁸⁾ las 5 muertes registradas fueron en población catalogada de alto riesgo al diagnóstico, 3 del género masculino y 2 del femenino, 1 por sangrado de tubo digestivo y 4 por septicemia. Morland ⁽²⁶⁾ registró 3 defunciones sin especificarse el riesgo al diagnóstico inicial ni el género, 2 por sepsis por gam-negativos y una por hemorragia intracraneal. Por su parte Steinerz ⁽²⁵⁾ registra 3 defunciones en pacientes de alto riesgo ninguna en riesgo habitual., todos del género masculino y debidas a falla respiratoria, perforación y sepsis por pseudomonas y otro por lesión intraparenquimatosa.

En nuestro estudio de las 33 defunciones registradas, 20 fueron en pacientes de alto riesgo y 13 de riesgo habitual, 21 en el género masculino y 12 en el femenino, 1 relacionada a perforación intestinal y sepsis y las 32 restantes por sepsis. De las 17 muertes registradas durante las fases de tratamiento del protocolo New York II, 11 fueron en pacientes de alto riesgo y 6 de riesgo habitual, 11 del género masculino y 6 en el femenino, 1 relacionada a perforación intestinal y sepsis.

Analizando la morbilidad asociada al protocolo New York II, Morland ⁽²⁶⁾ registró 55 hospitalizaciones por fiebre y neutropenia durante las fases de inducción y consolidación con un promedio de 2 admisiones hospitalarias por paciente. Steinerz ⁽²⁵⁾ reporta en una población de 47 niños, durante la fase de inducción 15 procesos infecciosos severos; en la fase de consolidación se registraron en 6 pacientes un episodio de bacteriemia, 9 presentaron 2 episodios y 3 presentaron 3 o 4 episodios; la fase de mantenimiento fue la mejor tolerada con solo una admisión hospitalaria por fiebre y neutropenia. Además durante su seguimiento el 16.27% de los pacientes mostraron reacción alérgica a la asparginasa, 39.53% presentaron elevaciones transitorias de las pruebas de funcionamiento hepático y 41.86% hiperglucemias. Lo anterior coincide con lo reportado en nuestro estudio en donde en el 100% de los pacientes se registró episodios de fiebre y neutropenia atribuibles a la quimioterapia, registrándose la mayor frecuencia y severidad de los casos en la fase de consolidación, seguida por la de mantenimiento.

Buchanan ⁽³¹⁾ encontró que tres factores se asocian con respuesta favorable al tratamiento: sexo femenino, primera remisión prolongada (más de 24 meses) y ausencia de blastos en frotis de sangre periférica al tiempo de la recaída. Por su parte Pérez ⁽³²⁾ identificó que los factores

relacionados con mala evolución en pacientes con recaída son: recaída precoz (antes de 12 meses), presencia de más de 1000 blastos/ μ l en sangre periférica al día 8 y la presencia de más de 5% de blastos en médula ósea al día 33 de tratamiento. En el estudio realizado por Bello ⁽²⁰⁾ se menciona que una recaída precoz afecta desfavorablemente la eficacia de la terapia de salvamento. Nosotros encontramos que el 33.84% de los pacientes, tuvieron recaída precoz y el 30.8% mantuvieron una primera remisión prolongada, no podemos establecer la presencia o ausencia de blastos, ya que al no ser objetivo del estudio, no contamos con el reporte de los frotis para realizar el análisis.

Por último al analizar la sobrevida libre de evento con el protocolo New York II, Steinherz ⁽²⁵⁾ reporta tras un seguimiento de 54 meses la sobrevida libre de evento del 83% en una población de 44 pacientes. Tzortzatou ⁽²⁸⁾ en 23 pacientes de alto riesgo al diagnóstico, reporta una sobrevida libre de enfermedad del 65%. En nuestro estudio (65 pacientes), tras un seguimiento de 60 meses, la sobrevida libre de enfermedad fue del 33.84%, con una media de 5.5 \pm 6.24 meses. Hay que recalcar que al momento del estudio 32 pacientes se encontraban vivos: 22 libres de enfermedad (4 en consolidación, 17 en mantenimiento y 1 en vigilancia), 8 en tratamiento paliativo y 2 en falla terapéutica.

Tratando de explicar todo lo mencionado, diversos autores ^(20,31) señalan que la evolución no depende directamente del factor de riesgo al diagnóstico, tipo de leucemia o protocolo de tratamiento empleado, sino que el tiempo de la primera remisión completa es fundamental, cuando es menor de 24 meses los resultados son desfavorables; en nuestro estudio menos de la tercera parte de la población mantuvo una primera remisión prolongada.

Estudios han demostrado que la medición de la enfermedad residual mínima es útil en la evolución, pronóstico y respuesta al tratamiento. El examen convencional de la médula ósea tan solo puede detectar al menos 3 a 5% de blastos como mínimo. Técnicas inmunohistoquímicas o PCR detectan combinaciones aberrantes de antígenos en la superficie celular presentes en el 60% de las células leucémicas pudiendo detectar a una célula en 10⁴ células. Una enfermedad residual mínima menor a 0.01% durante o tras completar la terapia de inducción identifica a los pacientes con buena respuesta al tratamiento., en contraparte, los pacientes con niveles del 0.01% incrementan varias veces el riesgo de recaída temprana. Se postula que aquellos pacientes con recaída más temprana son aquellos que presentan altos niveles de enfermedad residual tras alcanzar la 1ª remisión. Sin embargo estas técnicas moleculares no están disponibles para el estudio de la mayoría de los pacientes ^(21,27).

Estudios prospectivos han determinado que pacientes con altos niveles de enfermedad residual se benefician más del trasplante alogénico de células madres hematopoyéticas comparado con quimioterapia de continuación, y que aquellos pacientes con niveles bajos de enfermedad residual mínima pueden manejarse con quimioterapia sola ⁽²⁷⁾.

En pacientes con LLA índices de sobrevida libre de enfermedad del 30-40% son obtenidos con quimioterapia comparado con el 45-75% mediante el uso de trasplante alogénico. La interpretación de estos resultados es complicado debido a los criterios utilizados en la selección de pacientes para trasplante y por el escaso número de pacientes estudiados. Aun así, el trasplante alogénico claramente beneficia a pacientes con alto riesgo o con pobre respuesta al tratamiento inicial. Por ello las indicaciones para trasplante deben ser evaluadas continuamente ^(21,30,34,38).

Finalmente, la observación más importante de este trabajo, es que el tratamiento para la población pediátrica con LLA en recaída con el esquema New York II, está obteniendo resultados favorables en lograr remisiones durante la inducción, sin embargo dado la elevada toxicidad y morbimortalidad asociada a la quimioterapia habrá que replantear el esquema de tratamiento óptimo para estos pacientes, con la finalidad de lograr sobrevida libre de enfermedad a largo plazo pero sobre todo mejorar la calidad de vida de nuestros niños.

También habrá que realizar modificaciones en la evaluación del seguimiento de los pacientes mediante la medición de los niveles de enfermedad residual mínima, como criterio pronóstico, ya

que nos permitirá identificar aquellos pacientes que tienen buena respuesta al esquema de quimioterapia así como aquellos que presentarán recaída temprana, para los cuales habrá que replantear la modalidad terapéutica más eficiente.

CONCLUSIONES:

Se encontró mayor frecuencia de recaídas en el género femenino respecto al masculino.

El sitio más frecuente de recaída fue la aislada a médula ósea, cuando se presentó recaída a 3 órganos, la mortalidad se incrementó a 100%.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa para recaída entre los pacientes de riesgo habitual o riesgo alto.

Encontramos un 83% de segundas remisiones, por lo que el protocolo New York II es eficiente en lograr segundas remisiones en la fase de inducción.

La mortalidad global relacionada al protocolo New York II fue del 26.1%, superior a la reportada en la literatura mundial.

El 100% de los pacientes registró episodios de fiebre y neutropenia atribuibles a la quimioterapia, la mayor frecuencia y severidad de los casos se presentó en la fase de consolidación.

El principal factor pronóstico fue el tiempo de la primera remisión completa, cuando es menor de 24 meses los resultados son desfavorables.

Dada la elevada toxicidad y morbimortalidad asociada al protocolo New York II habrá que replantear el esquema de tratamiento óptimo para estos pacientes.

Podemos sugerir realizar modificaciones en la evaluación del seguimiento de los pacientes mediante la medición de los niveles de enfermedad residual mínima, que nos permitirá identificar aquellos pacientes que tienen buena respuesta al esquema de quimioterapia así como aquellos que presentarán recaída temprana, para los cuales habrá que replantear la modalidad terapéutica más eficiente.

ANEXOS:

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PROTOCOLO DE RECAÍDAS NYII

NOMBRE _____

EDAD _____

SEXO _____

NUMERO DE AFILIACIÓN _____

DIAGNÓSTICO

| DIAGNÓSTICO INICIAL | FECHA DX | EDAD DX | RIESGO AL DX | PROTOCOLO | TIEMPO REMISIÓN COMPLETA | NO L-ASA | INMUNOFENOTIPO | FECHA RECAÍDA |
|---------------------|-----------|----------|----------------------------|----------------|--------------------------|----------|----------------|---------------|
| | | | | | | | | |
| SITIO DE RECAÍDA | PROTOCOLO | FECHA DX | FECHA DE REMISIÓN COMPLETA | INMUNOFENOTIPO | DOSIS ANTRACÍCLICO | RECAÍDA | DEFUNCIÓN | TMO |
| | | | | | | | | |

MORBILIDAD

| FASE | DÍAS DE ESTANCIA | DÍAS DE NEUTROPENIA | INFECCIONES | COMPLICACIONES |
|-------------------------|------------------|---------------------|-------------|----------------|
| INDUCCIÓN A LA REMISIÓN | | | | |
| CONSOLIDACIÓN | | | | |
| MANTENIMIENTO | | | | |

ANEXO 2.

| Protocolos DFCI | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Protocolo | 87-01 | 91-01 | 95-01 | 2000-01 |
| Ventana | Asp x 1 dosis | Esteroides por 3 días | | |
| Inducción (4 semanas) | Vincristina 1.5 mg/m2 semanales Prednisona 40mg/m2/día Doxorrubicina 30mg/m2 x 2 dosis MTx 40mg/m2 IT AraC (dosis de acuerdo a edad) | Vincristina 1.5 mg/m2 semanales Prednisona 40mg/m2/día Doxorrubicina 30mg/m2 x 2 dosis MTx 40 g/m2 IT AraC (dosis de acuerdo a edad) | Vincristina 1.5 mg/m2 semanales Prednisona 40mg/m2/día Doxorrubicina 30mg/m2 x 2 dosis MTx 40 g/m2 Asparginasa 25,000 U x 1 dosis IT AraC (dosis de acuerdo a edad) DO IT AraC +Mtx +HcD16 | Vincristina 1.5 mg/m2 semanales Prednisona 40mg/m2/día Doxorrubicina 30mg/m2 x 2 dosis, asociada con dexrazoxane para pacientes de alto riesgo MTx 40 g/m2 Asparginasa 25,000 U x 1 dosis IT AraC (dosis de acuerdo a edad) DO IT AraC +Mtx +HcD14 |
| Sistema nervioso central (3 semanas) | IT Mtx + AraCx2/ semanal por 2 semanas y después cada 18 semanas (riesgo habitual) + radiación craneal 1,800 cGy (alto riesgo) | IT Mtx + AraCx2/ semanal por 2 semanas y después cada 18 semanas (niñas de riesgo habitual) + radiación craneal 1,800 cGy (niños de riesgo habitual y de alto riesgo) | IT Mtx + AraCx2/ semanal por 2 semanas y después 1/9 semanal por 6 semanas luego cada 18 semanas o en pacientes de alto riesgo igual que 91-01 + radiación craneal 1,800 cGy (8 a 10 fracciones) | IT AraC+Mtx +HCX 2 semanal por 2 semanas luego cada 9 semanas por 6 y después cada 18 semanas (pacientes de riesgo habitual) o en pacientes de alto riesgo con 91-01 (alto riesgo)x2 + radiación craneal 1,200 cGy (alto riesgo con negatividad en SNC) O 1,800 cGy (alto riesgo con positividad en SNC) |
| Intensificación (30 semanas). Ciclos cada 3 | Riesgo habitual: VCR 2 mg/m2 IV x 1 dosis. 6-MP 50 mg/m2/día x 14 días. Prednisona 40 | Riesgo habitual: Igual que 87-01; excepto Dexametasona 6 | Riesgo habitual: Igual que 87-01 Alto riesgo: Igual | Riesgo habitual: Igual que 87-01 excepto prednisona y dexametasona. |

| | | | | |
|--|---|---|---|--|
| semanas | <p>mg/m²/día x 5 días. Mtx 30 mg/m² IM semanal. Asp 25,000 U/m² IM cada semana x 20</p> <p>Alto Riesgo: VCR igual excepto Prednisona 120 mg/m² cada 3 semanas con dosis acumulativa de 360 mg/m²</p> <p>Muy alto riesgo: Igual que alto riesgo mas Mtx 130 mg/m² IV x 2 dosis. AraC 100 mg/kg cada 12 horas x 6</p> | <p>mg/m²/día x 5 días (en lugar de prednisona).</p> <p>Alto riesgo: Igual que 87-01 excepto Dexametasona 18 mg/m²/día x 5 días (en lugar de prednisona)</p> <p>Doxorrubicina dosis acumulada 360 mg/m²</p> <p>Muy alto riesgo: Igual que alto riesgo mas Mtx 130 mg/m² IV x 2 dosis. AraC 100 mg/kg cada 12 horas x 6</p> | <p>que 87-01 excepto dexrazoxane con doxorubicina.</p> <p>Dosis acumulada de doxorubicina: 300 mg/m²</p> | <p>Asparginasa 25,000 U dosis fija o individualizada x 30</p> <p>Alto riesgo: Igual que 87-01 excepto dexrazoxane para todos los pacientes. Dosis acumulada de de doxorubicina: 300 mg/m²</p> |
| Mantenimiento | Igual que la intensificación pero sin Asp | Igual que 87-01 | Igual | Igual |
| IT: Intratecal. Mtx: Metrotexate. VCR: Vincristina. AraC: Arabinósido de citosina. | | | | |

ANEXO 3

| Protocolo New York II del Memorial Sloan-Kettering | |
|--|--|
| <p>INDUCCIÓN:</p> <p>Día 0: AraC 20,30,50 o 70 mg IT para edades menor de 1 año, de 1 a 2, de 2 a 3 y mayor de 3 años, respectivamente.</p> <p>Ciclofosfamida 1ª Secuencia (Regimen I):</p> <p>Día 0: Ciclofosfamida 1200 mg/m² IV.</p> <p>Día 2, 3: Daunorrubicina 60 mg/m²/día x2 o 120 mg/m² para 48 horas.</p> <p>Día 1, 8, 15, 22: Vincristina 1.5 mg/m² IV</p> <p>Día 1 a 22: PDN 60 mg/m²/día VO</p> <p>Daunorrubicina 1ª Secuencia (Regimen II):</p> <p>Día 0, 1: Daunorrubicina 60 mg/m²/día x2 o 120 mg/m² para 48 horas.</p> <p>Día 2: Ciclofosfamida 1200 mg/m² IV</p> <p>Día 2, 9, 16, 23: VCR 1.5 mg/m² IV</p> <p>Día 2 a 23: PDN 60 mg/m²/día VO</p> <p>Día 4 y cada lunes, miércoles y viernes: L-asparginasa 6000 U/m²/día IM.</p> <p>Día 15, 22 : Mtx 6, 8, 10 o 12 mg IT para menores de 1 año, de 1 a 2, de 2 a 3, y más de 3 años respectivamente.</p> <p>Para pacientes con afección del SNC al diagnóstico, recibirán adicionalmente Mtx IT el día 8, y 12 Gy de radioterapia espinal durante el primer ciclo de mantenimiento.</p> | <p>PRIMER MANTENIMIENTO: (El día 56 de la consolidación es el día 0, comienza cuando ANC es mayor a 1000/ml y la cuenta plaquetaria es mayor 100,000/ml.</p> <p>Día 0, 7, 15, 22: Mtx IT</p> <p>Día 0 a 12: Gy radiación intratecal (1.8 Gy x 10 solo en pacientes con cuenta leucocitaria mayor a 50,000/ml, enfermedad de SNC o linfoma al diagnóstico.</p> <p>Día 0 a 12: PDN 15 mg/m²/día VO (Solo los pacientes que reciben radioterapia craneal).</p> <p>Día 0, 1, 2, 3: 6-mercaptopurina 300 mg/m²/día VO.</p> <p>Día 4: Ciclofosfamida 600 mg/m² IV.</p> <p>Día 4, 11, 18, 25, 32, 39, 46, 53, 60: L-asparginasa 25,000 U IM.</p> <p>Día 11, 18, 25: VCR 1.5 mg/m² IV</p> <p>Día 18 a 25: PDN 180 mg/m²/día VO</p> <p>Día 25: Mtx 150 mg/m² IV por 4 horas.</p> <p>Día 40, 41: Daunorrubicina 20 mg/m²/día IV o en infusión de 48 horas.</p> <p>Día 42, 43, 44: AraC 100 mg/m²/día en infusión continua de 72 horas.</p> <p>Día 42, 43, 44: Tioguanina 40 mg/m²/dosis VO cada 12h x 6.</p> |
| <p>CONSOLIDACIÓN: (Inicia el lunes mas cercano al día 28 o cuando ANC es mayor a 500/ml y la cuenta plaquetaria es mayor a 100,000/ml).</p> <p>Día 28, 29, 35, 36: Ara 3000 mg/m² en 3 horas IV</p> <p>Día 28, 30, 32, 37, 39, 42, 44, 46, etc., hasta el comienzo del mantenimiento: L-asparginasa 6000 U/m²/día IM</p> <p>Día 31 y 38: Mtx 150 y 200 mg,</p> | <p>CICLOS SUBSECUENTES DE MANTENIMIENTO:</p> <p>Día 60/0: Mtx IT</p> <p>Día 0, 1, 2, 3: 6-mercaptopurina 300 mg/m²/día VO.</p> <p>Día 4: Ciclofosfamida 1200 mg/m² IV</p> <p>Día 11, 18, 25: VCR 1.5 mg/m² IV</p> <p>Día 18 a 25: PDN 180 mg/m²/día VO</p> |

| | |
|---|---|
| <p>respectivamente, en alrededor de 4 horas.</p> <p>Día 39 y 46: VCR 1.5 mg/m² IV</p> <p>Día 39 y 46: Prednisona 180mg/m²/día VO.</p> | <p>Día 25: Mtx 200 mg/m² IV en 4 horas, escalando la dosis 50 mg/m² cada ciclo subsecuente hasta mucositis o ANC menor a 500/ml.</p> <p>Día 40, 41: Daunorrubicina 20 mg/m²/día o en infusión de 24h o dactinomicina 750 mcg/m² IV día 41.</p> <p>Día 42, 43, 44: AraC 100 mg/m²/día en infusión continua de 72 horas.</p> <p>Día 42, 43, 44: tioguanina 40 mg/m²/dosis VO cada 12 horas x 6.</p> |
| <p>IT: Intratecal. Mtx: Metrotexate. VCR: Vincristina. AraC: Arabinósido de citosina</p> | |

BIBLIOGRAFÍA

1. MOLINES, H. Leucemias linfoblásticas agudas infantiles, evolución histórica y perspectivas futuras. BSCP Can Ped 2001; 25: 2: 279-290.
2. GREENLEE R, Murray T, Bolden S, Wingo P. Cancer statistics 2000. CA Caner J. Clin. 50: 7-34.
3. KERSEY JH, Sabad A, Gail P, Hallgren H, Yuris E, Nesbit ME. Acute lymphoblastic leukemia cells with T lymphocyte markers. Science 183: 1355-136.
4. JUÁREZ S, Mejía J, Rendón E, Kauffman A, Yamamoto L, Chavez A, et al. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. Gac Med Mex 2003;139: 325-336.
5. MEJÍA J, Ortega M, Fajardo A. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Parte 1. Rev Med IMSS 2005; 43(4): 323-333.
6. BENNETT J, Catovsky D, Daniel M, Buckley J, Crist W, Leung N, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia. Br J Haematol. 1991;78:325-9.
7. PUI C-H, Behm F, Shuster J, Singh B, Head D, Chan L, et al. Clinical and biologic relevance of immunologic marker studies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1993;82:343-62
8. SMITH M. Towards a more uniform approach to risk-classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. Chicago: American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2a edición, Chicago 1994:124-30.
9. SILVERMAN L; Declerck L; Gelber R; Gaynon P, Pottier D, Buchanan G, et al. Results of Dana Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). Leukemia. 2000;14:2247-2256.
10. PUI C-H, Crist W, Look A, Behm F, Takahashi C, Shuster J, et al. Biology and clinical significance of cytogenetic abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1990;76:1449-63
11. PUI, C-H. Childhood Leukemias. The New England Journal of Medicine. 2005; 332: 1618-1630.
12. KALWINSKY D, Raimondi S, Schell M, Vincent T, Smith F, Lampkin B, et al. Prognostic importance of cytogenetic subgroups in de novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol 1990;8:75-83.
13. SURYANARAYAN K, Hunger S, Kohler S, Daniels J, Muller A, Waller E, et al. Consistent involvement of the bcr gene by 9;22 breakpoints in pediatric acute leukemias. Blood 1991;77:324-30.
14. RITTER J, Creutzig U, Reiter A, Riehm H, Schellong G. Childhood leukemia: cooperative Berlin-Frankfurt-Münster trials in the Federal Republic of Germany. J Cancer Res Clin Oncol 1990;116:100-3.
15. RIBEIRO R, Pui C-H. Prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia. Hematol Pathol 1993;7:121-42.

16. RAIMONDI S, Behm F, Roberson P, Reiter A, Evans H, Shuster J, et al. Cytogenetics of pre-B-cell acute lymphoblastic leukemia with emphasis on prognostic implications of the t(1;19). *J Clin Oncol* 1990;8:130-38.
17. JONES, B. Low incidence of meningeal leukemia when prednisone is replaced by dexamethasone in the treatment of acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 1991;19:269-75.
18. AMADORI S, Aloe M, Meloni G, Pacilli L, Arico M, Papa G, et al. Combination chemotherapy for marrow relapse in children and adolescents with acute lymphocytic leukaemia. *Scand J Haematol.* 1981;26:292-96.
19. CULTBERT S, Shuster PhD, Land V, Tone L, Wharam M, Thomas P, et al. Remission induction and continuation therapy in children with their first relapse of acute lymphoid leukemia. *Cancer* 1991;l:37-42.
20. BELLO J, Luery N, Scher C, Pharm D. Multiagent chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. *Cancer.* December. 1990: 2492-2497.
21. HUGHES J, Moghrabi A, Rousseau P, Leclerc J, Barrette S, Bleyer A, et al. Second induction in pediatric patients with recurrent acute lymphoid leukemia using DFCI-ALL Protocols. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:73-79.
22. HENZE G, Fengler R, Hartmann R, Harms D, Reiter A, Bowman J, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood.* 1991;78:1166-72.
23. GIONA F, Testi A, Annino L, Conti E, Lucas A, Vela E, et al. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: the GIMEMA/AIEOP experience. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. *Br J Haematol.* 1994;86:55-61.
24. LAWSON E, Harrison G, Richards S, Thompson E, Chessells J, Smith R, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: a report on the medical research council UKALLR1 study. *Br J Haematol.* 2000;108:531-43.
25. STEINHERZ P, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Glenn H. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse. *Cancer* 1993;2:10: 3120-3130
26. MORLAND B, Shaw P. Induction toxicity of a modified Memorial Sloan Kettering-New York II. Protocol in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia: a single institution study. *Medical and Pediatric Oncology* 1996;27: 139-144.
27. PUI C-H, William E. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 1998; 339: 605-615.
28. TZORTZATOU-STATHOPOULOU F, Papadopoulou A, Moschovi M, Botsonis a, Tsangaris G. Low relapse rate in children with acute lymphoblastic leukemia after risk-directed therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2001; 23(4): 591-597.
29. EINSIEDEL H, Von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, et al. Long term outcome in children with relapsed ALLL by risk-stratified salvage therapy: Results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *Journal of clinical oncology.* 2005; 23(31): 7942-7950.
30. CHESSELLS J. Recent advances in management of acute leukaemia. *Arch Dis Child.* 2000; 82: 438-442.
31. BUCHANAN G. Diagnosis and management of relapse in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America.* 1990; 4(5): 971-995.

32. PEREZ A, Ojembarrena A, Ramírez M, García J, González M, Gomez T, Díaz M. Veinte años de experiencia en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65(3): 198-204.
33. CARROLL W., Bhojwani D, Min D, Raetz E, Relling M, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2003: 102-131.
34. CHESSELLS J. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. *Br J Haematol*. 1998; 102: 423-38.
35. SCHRAPPE M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig W, et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. Berlin-Frankfurt-Münster. *Leukemia*. 2000; 14: 2205-22.
36. BUCHANAN G, Rivera G, Boyett J. Reinduction therapy in 297 children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1998; 72: 1286-1292.
37. UNDERZO C, Dini G, Locatelli F. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Haematologica*. 2000; 85: 47-53.
38. SANDLER Eric, Homans A, Mandell L, Amylon M, Wall D, et al. Hematopoietic stem cell transplantation after first marrow relapse of non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Pilot Feasibility Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28: 210-216.