



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE RECAÍDA EXTRAMEDULAR EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA EXPERIENCIA DEL SERVICIO DE
HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE HEMATÓLOGA PEDIATRA**

**TESISTA
DRA. NEYDE LISSETTE MADRID CASTILLO**

**TUTORES DE TESIS
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
MAESTRA EN CIENCIAS LUISA DÍAZ GARCÍA**

MÉXICO D.F

2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por haberme dado la oportunidad de vivir esta experiencia la y haberme acompañado durante todo este tiempo.

Al Dr. Edgardo Madrid Yan, el hombre más importante en mi vida, por quien soy, gracias por amarme, apoyarme, y confiar en mí siempre, te amo papi.

Al resto de mi familia: mi madre y mis hermanas queridas por su apoyo y darme ánimos para seguir adelante.

INDICE

Págs.

Resumen	5
Marco teórico	6-13
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Pregunta de investigación	14
Objetivos	14
Material y métodos	
Tamaño de la muestra	15
Criterios de inclusión	15
Criterio de exclusión	15
Definición operacional de las variables	16-17
Análisis estadístico	17
Consideraciones éticas	17
Resultados	18-25
Discusión	25-28
Conclusiones	28-29
Bibliografía	30-31
Anexos	32

RESUMEN ESTRUCTURADO:

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría actualmente el porcentaje de curación completa en este grupo de pacientes es de 80%. Sin embargo aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva un 20-25% sufre recaídas.^{1, 2} Desde la década de los 70s el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría a tratado pacientes con LAL, a lo largo de este tiempo la observación de recaídas que inicialmente ocurrían en tratamiento y que actualmente es posible identificar en etapas de vigilancia post cese electivo de quimioterapia ha sido una constante.

Objetivo: Conocer la prevalencia, evolución y supervivencia de los pacientes con LAL que presentaron recaídas extramedulares tratados en el servicio de Hematología en el INP en los últimos 20 años.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectiva. Se revisaron expedientes de pacientes tratados con diagnóstico de LAL en el servicio de hematología de INP desde 1980 – 2006. Se realizó una selección de los pacientes que presentaron recaída extramedular (REM) posterior a la primera remisión para su análisis. Utilizando el Método de Kaplan-Meier se evaluó la supervivencia dividiendo a los pacientes que presentaron REM en 3 subgrupos de acuerdo al tiempo de la recaída clasificándolos como tempranos, intermedios y tardíos. Se utilizó la técnica de Log rank para comparar las curvas, considerando como estadístico de prueba X^2 para analizar las pérdidas observadas y esperadas y además se realizó cálculo de las tasas.

Resultados: La población total estudiada fue de 75 pacientes, se muestran las características de la población, El 66.7%(50) de la población pertenece al género masculino, con edades entre 3 meses y 16 años ($\mu= 6.36$ DE 4.38). La estratificación de riesgo al diagnóstico correspondió 52%(39) Riesgo Alto, 48%(36) Riesgo habitual, el 53.3% (40) de inmunofenotipo preB común, proB 9.3%(7), T 9.3%(7), y pre B transicional 2.7% (2) .El 36%(27) de los pacientes diagnosticados en los años 80s, 36%(27) diagnosticados en los 90s, y el 28%(21) diagnosticados en periodos del 2000 al 2006. Los sitios de recaída extramedular fueron, el 82.7%(62) a sistema nervioso central (SNC), testículo 12% (9), ojo 1.3% (1), simultanea 4% fueron 60%(45) recaídas tempranas, intermedias 17.3%(13), tardías 22.7% (17) ($\mu=17.5\pm 13.1$). La media de tiempo en que ocurrieron los diferentes eventos, como la 2ª recaída que ocurrió con una media de 8.76 meses DE 9.69 (rango 2- 47 meses), la muerte ocurrió con una media 10.8 meses DE 9.69 (rango 0 – 41 meses). En los pacientes con recaída aislada a SNC, la supervivencia fue más alta para las recaídas tardías ($\mu= 113.2 \pm 14.8$ con una $p= 0.019$) y para los de riesgo habitual ($\mu= 98.1 \pm 11.8$ con una $p= 0.018$) las recaídas tardías con supervivencia libre de evento de 65% a 100 meses comparado con las recaídas tempranas de 25% a 100 meses. Para las recaídas tardías a SNC la supervivencia a 75 meses fue de 70%. Para los de riesgo habitual la SLE fue de 25% a 75 meses, y para riesgo alto de 58% a 75 meses.

Conclusiones: Basados en los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo es importante llevar a cabo estudios prospectivos donde se aborde cómo tratar eficazmente los pacientes con recaída y como mantener remisiones duraderas. Los porcentajes de supervivencia encontrados después de una recaída nos plantea también la necesidad de mejorar las estratificaciones de riesgo al diagnóstico identificando los pacientes potencialmente en riesgo de recaídas para así ofrecer tratamientos más intensivos que pudieran en algunos casos mejorar la supervivencia; Este grupo de pacientes en riesgo de recaída también se beneficiarían, de seguimientos con enfermedad mínima residual para identificar oportunamente una recaída inminente.

MARCO TEORICO:

La leucemia es una enfermedad neoplásica progresiva del sistema hematopoyético caracterizado por la proliferación de las células progenitoras. Incluye un grupo heterogéneo de neoplasias que difieren respecto a su agresividad, célula de origen, características clínicas, y respuesta al tratamiento. La enfermedad se clasifica en dos amplios grupos con base a la agresividad de la enfermedad: 1) **Aguda**, la cual si no se trata provoca rápidamente la muerte, en el transcurso de meses, 2) **Crónica**, una variante menos agresiva que si no se trata causa la muerte en meses o años. Se clasifican en mieloides o linfoides de acuerdo al origen de la clona de la célula progenitora leucémica. De cada clasificación principal pueden identificarse subtipos adicionales con base en criterios morfológicos, citoquímicos, inmunológicos, y citogenéticos de las células malignas.¹

Las leucemias agudas son trastornos de la célula progenitora caracterizados por una proliferación clonal neoplásica maligna y la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Las células son incapaces de diferenciarse a células sanguíneas funcionales normales y parecen en los análisis inmunológicos estar detenidas en una etapa de maduración específica. Estas células leucémicas aparentemente escapan a la muerte celular programada (apoptosis). El efecto neto es la expansión de la clona leucémica. Actualmente el porcentaje de curación completa en niños con leucemia Aguda linfoblástica (LAL) tratados adecuadamente es de 80%. Sin embargo aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva un 20-25% sufre recaídas.^{1,2}

FACTORES DE RIESGO PARA RECAIDA DE LAL: en el manejo de niños con LAL se han identificado un número de indicadores clínicos y de laboratorio con valor pronóstico, en base a los cuales pueden dividirse en riesgo bajo, intermedio y alto para recaída, además son importantes para planificar el tratamiento. Estos indicadores se señalan en los cuadros 1, 2,3

CUADRO 1. RIESGO BAJO³

Edad	1 – 9 años
Género	Femenino
Ausencia de infiltración EM	(SNC, T, MM)
Síndrome leucemia/linfoma	Ausente
Leucócitos	$\leq 10 \times 10^9/L$ ($10\ 000/mm^3$)
FAB	L1
PCB	CD10+
Hiperdiploidia	>50 cromosomas, con presencia de trisomía 4, 10 ó 17
IDNA	≥ 1.16
Translocación	t(12;21)(p13;q28)
Proteína de fusión	TEL-AML1
Respuesta a la prednisona	Buena
Respuesta temprana al tratamiento de inducción	Buena
ERM	Indetectable ó $< 10^{-4}$

CUADRO 2. RIESGO HABITUAL Ó INTERMEDIO³

Edad	1 - 9 años
Leucocitos	10 – 49 X10 ⁹ /L (10 000- 49 000/mm ³)
Hiperdiploidia	47 – 50 cromosomas
IDNA	1 -1.15
Respuesta temprana al tratamiento de inducción	Lenta

CUADRO 3. RIESGO ALTO: presencia de uno de los siguientes³

EDAD	<1 ó > 10 años
LEUCOCITOS	> 50 x 10 ⁹ /L (50 000/mm ³)
INFILTRACION EXTRAMEDULAR	SNC, testículo, masa mediastinal
TRASLOCACION	t(1;19)(q23,p23). t(9,22)(q34,q11). t(4:11) (q21;q23). Hipodiploidia < 45 cromosomas IDNA < 0.81
PROTEINA DE FUSION	E2A-PBX1. BCR-ABL. MLL-AF4
RESPUESTA TEMPRANA AL TRATAMIENTO DE INDUCCION	AMO en M2 en el día 14, o falla terapéutica. EMR día 28 de 0.1 a 1% y AMO en M1 ó >10 ⁻³ en la 5ª o 12ª sem.

CRITERIO DE REMISION COMPLETA:

1. Médula ósea con celularidad normal y evidencia de Hematopoyesis adecuada y que contiene <5% de blastos y células troncales, o < 40% de la suma de blastos, células troncales y linfocitos (M-1)
2. Biometría hemática con elevación de Hb >de 11g/dL en preescolares, escolares y adolescentes ó > de 10g/dL en lactantes, neutrófilos > 1500/L, plaquetas >100 x 10⁹/L y ausencia de bastos en los frotis de sangre periférica.
3. Ausencia de signos y síntomas, atribuibles incuestionablemente al proceso leucémico
4. LCR con < 5 células en el citoc químico y ausencia de blastos en el citocentrifugado de LCR

REMISION PARCIAL:

Médula ósea que tiene 5-25% de la suma de linfoblastos y células troncales, ó 40 a 70% de la suma de linfoblastos, células troncales y linfocitos (M-2)

FALLA TERAPÉUTICA:

Médula ósea con >25% de la suma de linfoblastos y células troncales o > 75% de la suma de linfoblastos, células troncales y linfocitos.

RECAIDAS EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

Se define como la reaparición de linfoblastos en cualquier sitio anatómico después de haber obtenido una remisión completa (RC) de la enfermedad, la incidencia de recaídas en LAL es de 25 - 30%. La médula ósea (MO) es el sitio más común de recaída, seguido por el sistema nervioso central (SNC) y testículos otros sitios menos frecuentes ojo, piel, ovario (sitios extramedulares).

Las recaídas pueden evolucionar como un acontecimiento aislado o en combinación con otros sitios. La incidencia de recaída en MO es de <20%, en SNC 6% y en testículos 2%, recaída simultánea <4%.¹

Existen mecanismos que pueden favorecer el apareamiento de recaídas como: las barreras anatómicas que impiden la penetración de una concentración adecuada de quimioterapia en "sitios santuarios", propiedades intrínsecas de la célula leucémica, resistencia primaria o secundaria a la quimioterapia que impide la apoptosis de las células malignas.

Las manifestaciones clínicas por lo regular son menos importantes que al diagnóstico, por medio de la exploración física puede establecerse el sitio de la recaída pero es necesaria la confirmación por medio de estudios como aspirado de médula ósea, en caso de SNC estudio de líquido cefalorraquídeo, de testículo y ojo por medio de estudios de imágenes o biopsia. La infiltración de testículos se presenta como aumento de volumen indoloro de una o ambas gónadas, de consistencia dura o firme a la palpación, aunque la enfermedad pueda ser aparente en un testículo, el otro también se implica frecuentemente.¹

Las recaídas regularmente son asintomáticas, es decir subclínicas, y solo son detectadas mediante la identificación de una nueva proliferación de células leucémicas en la médula ósea o fuera de ella, considerándola de acuerdo a los siguientes criterios:^{1,4}

Recaída a médula ósea: presencia de más de 25% de blastos en aspirado de médula ósea (AMO).

Recaída simultánea: más de 5% de blastos en AMO, mas involucro de sitio extramedular

Recaída a SNC: > 5 células en liquido cefalorraquídeo (LCR), y blastos en sedimento de LCR

Recaída extramedular (REM): presencia de blastos o manifestación de enfermedad en un sitio diferente a médula ósea.

El sitio de la recaída es el factor que mas influye en el pronóstico. Las recaídas extramedulares generalmente se originan por células que sobrevivieron al tratamiento de inducción a la remisión debido a las barreras biológicas de sitios santuarios (SNC, testículo), mientras que en recaídas a MO se ha propuesto la posibilidad del surgimiento de una célula que ha mutado y desarrolla mecanismos de resistencia a las drogas citotóxicas que le permiten proliferar, o bien cuando esto ocurre posterior al cese electivo de quimioterapia se propone que la quimioterapia administrada fue insuficiente para eliminar las células leucémicas existentes y los mecanismos de “vigilancia antitumoral” del huésped han sido insuficientes para eliminar esta célula residual permitiendo de nuevo su proliferación clonal. Se ha descrito que la supervivencia libre de enfermedad a 10 años es de 15% en recaída a MO, 34% en recaída simultánea, y 44% en recaídas extramedulares.^{4,5.}

El tratamiento de Leucemia Aguda Linfoblástica ha tenido avances iniciando con la introducción de los fármacos que podrían penetrar el SNC.¹⁸ Ensayos en 1960s y 1970s establecieron que niños que recibieron la terapia dirigida fue efectiva teniendo supervivencia libre de evento y supervivencia completa. Los tratamientos usados inicialmente fueron radiación craneoespinal, a dosis de 24 Gy con terapia intratecal (IT). Sin embargo con seguimiento a largo plazo se encontró que habían efectos adversos tardíos, inclusive problemas de crecimiento y en la función de glándulas endocrinas, incremento de riesgo de desarrollo de tumores secundarios y secuelas neurológicas.^{6,7,8,9,10,11,13,14,15,25}

Desde los 70's la radiación intracraneal, con terapia IT con metotrexate (MTX) provee excelentes resultados como protección de recaída a SNC. Luego la profilaxis a SNC se cambio a esquemas de terapia IT. Con el desarrollo de estrategias alternativas dirigidas a SNC se incluyeron variaciones en dosis de radioterapia y la combinación de tratamiento IT y combinación con altas dosis de metotrexate (MTX) endovenoso (EV). La definición de terapia dirigida a SNC incluía: radiación craneoespinal, terapia IT, o MTX EV, 6 mercaptopurina a 500mg/m², dosis suficientes para que la droga atravesara la barrera hematoencefalica.

En una revisión que incluyó solo ensayos de antes de 1993, se compararon radioterapia y terapia IT vs MTX y terapia IT, de 2848 pacientes 1001 sufrieron recaída o muerte, al adicionar metotrexate endovenoso a esquemas de terapia intratecal mejoró la supervivencia libre de enfermedad(SLE), reduciendo la tasa de eventos un 17%. La SLE a 10 años fue de 61.9% sin MTX EV y de 68.1% con MTX EV.^{15,-18, 26.}

Entre 1973 y 1985, 540 niños con LLA diagnosticados por Dana Farber Cancer Institute 518 pacientes que lograron RC recibieron radiación craneal con terapia intratecal con MTX 4 -5 dosis, reportando 6.0% de recaídas a SNC con SLE a 7 años de 62.1%, 71.8% para riesgo estándar y 56.4% para alto riesgo.¹⁶

Con la combinación de radiación craneal a 2400 cGy y terapia IT, menos del 10% de los casos recurrían y más del 50% de pacientes lograban supervivencia a largo plazo. Desde entonces progresivamente la terapia sistémica fue mas intensiva y los regímenes de terapia intratecal (IT) fueron reemplazados por radiación craneal

en el tratamiento de niños con LAL. El MTX IT, dosis calculada por edad y superficie corporal fue parte de la terapia estándar IT usada en niños con diagnóstico nuevo de LAL incluidos en el protocolo del Grupo de Cáncer de Infantil (GCC), buscando la eficacia de la terapia dirigida a SNC algunos investigadores y grupos han agregado citarabina y/o corticosteroides con MTX con el propósito de ver un beneficio o sinergia.¹⁹

El GCC-1952 realizó un estudio fase 3 en niños con LAL de riesgo habitual (RH) abierto en mayo 1996 y completado en febrero 2000 donde se compara la terapia IT con MTX y la terapia IT con triple droga (TI T ;MTX, hidrocortisona, citarabina), 1018 pacientes recibieron MTX IT y 1009 triple terapia IT, la incidencia acumulada a 6 años de recaída a SNC fue de 3.4% para terapia IT triple y de 5.9% para MTX IT, la SLE con triple IT fue de 80.7% y con MTX IT 82.5%. Esta diferencia en la SLE se refiere es debida a que la triple terapia IT interfiere con la terapia sistémica. Las recaídas testiculares típicamente se presentan al terminar la terapia, y la supervivencia a 6 años estimada de recaída testicular fue de 3.4%. La toxicidad en SNC ocurrió en 6.3% de los casos 5.8% en MTX IT, y 6.7% con triple terapia IT.^{7, 15, 17- 20.}

CLASIFICACION DE RECAIDAS BASADO EN TIEMPO DE PRESENTACION

Se define recaída temprana a los 18 meses de la remisión completa, intermedia entre 18 y 36 meses, tardía después de 36 meses. La mayoría son identificadas asintomáticas detectadas en el examen rutinario de LCR mientras se administra terapia IT.^{7,15,17-20.}

El tratamiento de pacientes con LAL en recaídas es poco satisfactorio, con remisiones post reinducción subóptimas, con una supervivencia a largo plazo de 15-50%. Estudios previos han demostrado que el éxito del tratamiento depende del tiempo de la recaída a partir del momento en que se obtiene la remisión y el sitio de la recaída. Los peores resultados se asocian significativamente con recaídas tempranas durante la terapia. La supervivencia según la experiencia de recaídas tempranas a MO es de 0-15%, intermedias 10-40%, tardías 14-50%, los porcentajes de supervivencia cuando la recaída es a nivel de SNC es de 51%, a nivel testicular es de 53-84%.^{4, 6,11, 20,21.}

A pesar de las mejoras en las terapéuticas, aun el número de recaídas es grande, los porcentajes de supervivencia a 5 años van de 37.6 a 82.3% un estudio realizado con protocolos del GCC entre diciembre 1988 y 2002 se analizo la supervivencia posterior a recaída de 10 000 niños con LAL, 1961 (20.5%) con recaída, la distribución según el sitio de la recaída aislado fue a MO 57.3%, SNC aislado 20.9%, testicular aislada 5.3%, otro sitio extramedular con o sin recaída SNC 3.1%. La cohorte de recaída fue alta entre los menores de 1 año y > de 10 años, fue mas alto el porcentaje en varones. El 20% de las recaídas tuvo cuenta leucocitaria > 100 000, en comparación con los caucásicos los afroamericanos y de origen hispano tuvieron mas recaídas.⁴ La supervivencia a 5 años con recaída a SNC, temprana (175) 43.5%, intermedia (180) 68%, tardía (54) 78.2%, riesgo de muerte 3.4 y 1.5 veces mayor para temprano y tardío.

Los 2 grandes predictores de supervivencia son el sitio y duración de la primera remisión. Un primer reporte de Berlin Frankfurt Munster (BFM), refieren que niveles de enfermedad mínima residual pueden ser predictores de resultados subsiguientes a la remisión, niveles altos son predictivos de recaída. De 24 niños con recaída aislada a SNC, testículo, ocular, con estudio de enfermedad mínima residual en 3 estudios, 23 se encontró tenían afectación de MO. Pacientes con altas cifras de leucocitos, cromosoma filadelfia positivo, afectación inicial de SNC tienen alto riesgo de recaída a SNC. Una reinducción sistémica con terapia intratecal intensiva, seguido de consolidación, y la adición de radiación cráneo espinal, puede salvar aproximadamente la mitad de los pacientes. Sin embargo los pacientes que recibieron irradiación craneal previa, una remisión inicial corta, alta cifra de leucocitos inicial, tienen en particular peor pronóstico.^{2, 4, 6, 11,20-22.}

Se ha visto además que altas dosis de MTX ofrecen la ventaja de concentraciones citotóxicas en sitios santuario donde dosis bajas no se distribuyen adecuadamente, pacientes en recaída pueden lograr una segunda remisión con altas dosis de metotrexate con una supervivencia que excede 45%²¹

El sistema nervioso central (SNC) y testículo son los 2 sitios más comunes de recaída extramedular(recidiva de la enfermedad en cualquier sitio diferente a medula ósea), sin embargo con terapia sistémica efectiva y terapia dirigida a SNC, menos que 5% de pacientes recaen a cualquier sitio extramedular. Aunque frecuentemente la recaída extramedular se presenta de forma aislada, es común encontrar la mayoría si no todas las recidivas en asociación con enfermedad mínima residual de medula ósea (MO).

En los Estados Unidos la vigilancia de esta población a mostrado un aumento en la supervivencia de 5 años para niños de 1 a 14 años de edad, de 53% en 1974-76 a 85% en el 1992-99 (jermal et al, 2004) La recaída leucémica es la causa mas común de falla al tratamiento.⁶

Según Children's Cancer Group (CCG) 4464 de una serie entre 1997 y 2002 ,1023 pacientes sufrieron eventos adversos, 194 (19%) sufrieron recaída SNC y 56 (5%) recaída a testículo la supervivencia a 3 años fue de 60% en ambos casos.⁶

Como segundo evento la recaída a MO es lo más común en pacientes con recaída aislada extramedular. La mayoría de recaídas ocurre mientras los pacientes reciben todavía el tratamiento o durante el primer año después de la suspensión del tratamiento.⁶ Luego de 3 años después del diagnóstico primario, la tasa de recaídas disminuye constantemente aunque en un 2% puede ocurrir después de este periodo de tiempo y disminuir aun más después de 5 años.

Con protocolos de atención de tercera línea, el 85% de pacientes logra una segunda remisión, reportando tasas de curación después que recaer de 30% a 40%. Aun en los 80s las LAL y recaídas eran consideradas incurables.

El grupo de estudio BFM- REZ LLA, realizo un estudio prospectivo controlado fase III, para establecer protocolos estandarizados para niños con recaída. Su objetivo fue mejorar el pronóstico y evaluar los factores del riesgo, teniendo en cuenta el riesgo-adaptado del tratamiento, el seguimiento fue de 15 años, reportando que una tasa substancial de curación se podría lograr usando los cursos intensivos de

quimioterapia con multiagentes, irradiación craneal en algunos pacientes, y terapia de mantenimiento convencional. Reportando un total de 207 pacientes de más de 18 años de edad con LAL y recaída, 26 con recaída extramedular 19 sufrieron recaída a SNC, 7 a testículo pacientes todos alcanzaron una 2ª RC sin muertes relacionadas a el tratamiento, 17 recayeron 15 posterior a quimioterapia, 2 luego de trasplante alogénico de células progenitoras, de todos 9 se mantuvieron en segunda RC con seguimiento a 10 años, SLE de 0.37 +/- 0.03.²³

EXPERIENCIA EN EL INP: En el periodo comprendido entre 1984-1990, se trataron en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) 150 niños con diagnóstico reciente de LAL, utilizando un protocolo que incluía un esquema de inducción con tres agentes, consolidación con cuatro medicamentos, en un esquema poco intensivo y de corta duración, y un esquema convencional de sostén basado en dos fármacos intercalados con ciclos periódicos de reinducción con tres agentes para los pacientes con riesgo habitual (RH), mientras en los de riesgo alto (RA), se utilizó un esquema similar, con excepción del tratamiento de consolidación que tuvo una duración más prolongada (una semana) y ciclos de intensificación cada seis meses con el mismo esquema, intercalados con ciclos de reinducción, con lo cual se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 30 meses de 57% y a 100 meses de 44% en el grupo de RH, y SLE a 30 meses de 70% y a 100 meses de 54% mientras que en los de RA se obtuvo una SLE a 30 meses de 34% y a 100 meses de 25%.²³

Debido a los pobres resultados de este estudio, en el decenio de 1990 se modificó el protocolo de tratamiento de los niños con LAL y se adaptó conceptualmente de acuerdo a las hipótesis de Goldie-Coldman y Norton-Simon. Utilizando una versión modificada del protocolo BFM. Para minimizar el riesgo de surgimiento de clones resistentes, se utilizó una estrategia de primera elección “de carga frontal”, empleando ocho agentes anti leucémicos en la etapa de inducción/consolidación con una duración aproximada de cuatro meses e incorporando una fase de reinducción/reconsolidación a los seis meses de evolución.²³

En el periodo comprendido entre 1991 y 1998, se trataron 286 pacientes con LAL, de los cuales 149 (52%) tenían características compatibles con pronóstico favorable, por lo que fueron clasificados como RH (incluye riesgos bajo e intermedio), mientras que los 137 (48%) restantes como RA 91% de los pacientes de RH y 82% de los de RA lograron la remisión completa.

La SLE para los sujetos de RH a 30 meses de seguimiento (etapa de interrupción electiva de quimioterapia) fue de 65% y la SLE fue de 74%, y a 100 meses de seguimiento (mediana) de 57 y 65%, respectivamente, mientras que para los pacientes de AR, la SLE fue de 51% y la SLE de 65% a los 30 meses de evolución, y a los 100 meses de seguimiento 41 y 52%, respectivamente. Resultando las diferencias estadísticamente significativas.²³

En el estudio anterior el 26% de fracasos incluyó a pacientes con recaídas a MO, extramedulares y muertes en remisión, sin embargo aunque estos pacientes se consideraron en su momento un fracaso para el tratamiento, es importante identificar en forma individual la prevalencia de las recaídas extramedulares y la evolución y supervivencia después de la recaída debido a que de acuerdo a lo

informado en la literatura la oportunidad de estos pacientes de obtener una supervivencia prolongada es alrededor de 60%, aunque es indudable que esto es diferente dependiendo de los factores de riesgo al diagnóstico y la duración de la primera remisión completa.

4. JUSTIFICACION:

Actualmente cerca del 99% de los niños con diagnóstico de LAL alcanzan remisiones iniciales completas tras cuatro a seis semanas de tratamiento y se estima que alrededor del 80% de los niños pueden curarse. En el caso de ausencia de recaída dentro de los tres años siguientes a la conclusión de la terapia, las posibilidades de curación completa son elevadas.

El pronóstico para un niño con leucemia aguda linfoblástica (LAL) cuya enfermedad recidiva depende del momento del diagnóstico, el sitio en que ocurrió la recidiva e inmunofenotipo.

Desde la década de los 70's el Servicio de Hematología ha tratado a pacientes con LAL, con modificaciones en los protocolos de tratamiento que se han hecho en base a los conocimientos de la cinética de la célula leucémica, la experiencia internacional y los resultados del tratamiento previo, con una observación similar a la reportada por otros grupos.

La observación de recaídas inicialmente ocurrían en el tratamiento y actualmente es posible identificarlas tanto en la etapa de tratamiento como en la etapa de vigilancia pos-cese electivo de quimioterapia.

La frecuencia de recaídas extramedulares se ha observado cada vez menos, sin embargo no conocemos con exactitud cuál ha sido la prevalencia, evolución y supervivencia libre de enfermedad posterior a la recaída extramedular.

La finalidad del presente estudio es determinar la prevalencia, evolución y supervivencia libre de enfermedad posterior a la recaída extramedular en los pacientes que han sido tratados en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El desarrollo de tratamientos efectivos para los enfermos con LAL ha sido, sin duda, uno de los avances más importantes en la medicina moderna. Hace cinco décadas esta enfermedad era invariablemente fatal. Hoy en día todos los pacientes son candidatos potenciales para tratamiento y alrededor de un 80% de los enfermos curan de su enfermedad. Esta mejoría se debe a avances en el diagnóstico, desarrollo de tratamientos más efectivos y en el cuidado de soporte. Estos extraordinarios logros son el resultado de investigaciones clínicas y de laboratorio de grupos cooperativos y de instituciones dedicadas al cáncer pediátrico.

Sin embargo aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva un 20-25% sufre recaídas. El tratamiento de pacientes con LAL y recaídas es poco satisfactorio, con remisiones post reinducción sub-óptimas, con una supervivencia a largo plazo de 15-50%. Estudios previos han demostrado que el éxito del tratamiento depende del tiempo de la recaída a partir del diagnóstico y el sitio de la recaída.

La supervivencia después de recaída a MO es menor comparada con la extramedular, teniendo resultados fatales que se asocian con recaídas tempranas durante el tratamiento.

Por lo anterior queremos saber ¿Cuál es la prevalencia, evolución y supervivencia libre de enfermedad posterior a la recaída extramedular en los pacientes diagnóstico de LAL que han sido tratados en los últimos 30 años por el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVOS:

GENERAL:

Conocer la prevalencia, evolución y supervivencia de los pacientes con LAL que presentaron recaídas extramedulares tratados en el servicio de Hematología en el INP en los últimos 20 años.

ESPECIFICOS:

- Establecer la prevalencia de recaídas extramedulares de acuerdo al riesgo en niños con LAL tratados por Hematología en el INP.
- Identificar los sitios de recaída extramedular (SNC, testículo, otros) en niños con LAL.
- Clasificar las recaídas de acuerdo al intervalo entre el momento de la remisión completa y su presentación en tempranas, intermedias y tardías.
- Describir la evolución de los pacientes que presentaron recaídas extramedulares
- Determinar la supervivencia según el tipo de recaída y el sitio de la misma.

MATERIALES Y METODOS:

DISEÑO DE ESTUDIO:

Cohorte Retrospectiva

Se revisaron los expedientes de pacientes tratados por leucemia aguda linfoblástica en el Servicio de Hematología desde el año 1980 hasta 2006, debido a que los pacientes que ingresaron posteriormente aún se encontraban en tratamiento y no era posible evaluar las recaídas tardías

Del total de expedientes clínicos con diagnóstico de LAL, se revisaron los expedientes de los pacientes que presentaron recaída extramedular, usando un instrumento de recolección diseñado ex profeso para cubrir los objetivos de este estudio e incluyendo características clínicas y de laboratorio al diagnóstico, la tolerancia al tratamiento programado y la aparición de recaída (discontinuidad del tratamiento por complicaciones debidas a citotoxicidad) momento, sitio de la recaída y evolución, los expedientes que no contaron con al menos 80% de la información en estas variables no se incluyeron.

Se clasificaron a los pacientes en grupos de acuerdo al año del diagnóstico y el tipo de tratamiento que recibieron de acuerdo a los protocolos vigentes, Se considero la clasificación de riesgo a partir de 1984, momento en que se empezó a dar tratamiento “de acuerdo al riesgo” en el INP.

CRITERIOS DE INCLUSION: Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL desde al año 1980 a 2006 tratados por el servicio de hematología, que contaban con la información de:

Recaída extramedular posterior a primera remisión.

Recaída extramedular durante el tratamiento o posterior a cese electivo de quimioterapia.

Tratamiento posterior a diagnostico de recaída extramedular.

Apego a tratamiento de LAL al diagnostico y posterior a recaída

No reporte de afección extramedular en el momento del diagnóstico.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron todos los expedientes de pacientes que presenten las siguientes características:

Información sobre falla terapéutica, o falla en primera remisión.

Información sobre recaída inicial a MO.

Información acerca de abandono al tratamiento, ya sea el momento del diagnostico de LAL y/o de recaída.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Al diagnóstico:

Sexo: se define como la asignación de género masculino o femenino de acuerdo a las características fenotípicas. Variable cualitativa, dicotómica.

Edad: es el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio, medido en meses. Variable cuantitativa continua.

Diagnostico: a estudiar: leucemia aguda linfoblastica trastorno de la célula progenitora caracterizados por una proliferación clonal neoplásica maligna y la acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en la médula ósea. Variable cualitativa.

Inmunofenotipo: metodología importante para clasificación de LAL basado en anticuerpos monoclonales (CD10 + ó - a estirpe B, CD específicos para estirpe T) para la estadificar la etapa de maduración del linfoblasto. Variable Cualitativa

Clasificación FAB: describe 3 subtipos de LAL con base en morfología y heterogeneidad de los linfoblastos en MO: L1, L2, L3. Variable cualitativa nominal.

Cariotipo: análisis citogenético que permite conocer afecciones cromosómicas (numéricas y estructurales) e identificación de genes que participan en el desarrollo de leucemias, sirve para estratificar riesgo, y las posibilidades de respuesta a tratamiento: hiperdiploide 47- 50 cromosomas (buen pronóstico), hipodiploide menos de 47 cromosomas (mal pronóstico). Variable cualitativa.

Hemoglobina: (HB). Heteroproteína transportadora de oxígeno. Cuantitativa, Medición: gr/dL

Leucocitos: Conjunto heterogéneo de células encargadas de la respuesta inmune. Cuantitativa. Medición: K/uL

Plaquetas: Fragmentos celulares formados a partir de megacariocitos. Cuantitativa. Medición: k/uL

A la recaída:

Sitio de recaída extramedular: presencia de blastos o manifestación de enfermedad en un sitio diferente a medula ósea SNC, testículo, otro. Variable cualitativa.

Clasificación de riesgo: (parámetros de riesgo): determinada por características clínicas y de laboratorio al diagnostico como: habitual o alto. Variable cualitativa dicotómica.

Tiempo de la recaída: tiempo medido en meses a partir de la remisión en que ocurre la recaída. Variable cuantitativa continua.

Clasificación en base al tiempo de la recaída: determinado por el tiempo en meses dentro del tratamiento en que ocurre la recaída a partir de la remisión,

temprana a los 18 meses, intermedia entre 18 y 36 meses, tardía después de 36 meses. Variable cualitativa nominal.

Protocolo de tratamiento: tratamiento que recibió el paciente previo a la recaída. Variable cualitativa nominal.

Segunda remisión: segundo control de la enfermedad con quimioterapia y radioterapia posterior a la recaída. Variable cualitativa dicotómica.

Evolución: evento ocurrido posterior a la recaída, refractaria a tratamiento, muerte en inducción o remisión, remisión completa, cese electivo de quimioterapia, nueva recaída. Variable cualitativa nominal.

2ª Recaída a medula ósea: posterior a primera recaída, involucro de medula ósea. Variable cualitativa dicotómica.

ANALISIS ESTADISTICOS:

En el caso de las variables cualitativas se buscaron las frecuencias simples de las variables: sexo, inmunofenotipo, clasificación FAB, cariotipo, sitio de recaída, clasificación de riesgo, clasificación en base al tiempo de recaída, protocolo de tratamiento, segunda remisión, cese electivo de quimioterapia y segunda recaída.

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, tiempo de recaída. Se busco su distribución: media, moda, desviación estándar.

Se realizó un análisis de supervivencia con el Método de Kaplan-Meier para ello se hizo un análisis estratificado dividiendo a los pacientes que presentaron REM en 3 subgrupos de acuerdo al tiempo de la REM clasificándolos como tempranos, intermedios y tardíos, Se utilizo la técnica de Log rank para comparar las curvas, considerando como estadístico de prueba X^2 para analizar las pérdidas observadas y esperadas. Además realizamos el cálculo de tasas para expresar la dinámica de los sucesos muerte, 2ª recaída, y muerte asociada al sitio de REM más frecuente SNC a lo largo del tiempo de seguimiento posterior a la recaída.

CONSIDERACIONES ETICAS:

En el estudio se siguieron los principios de las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki. Este trabajo no contempla efectuar ninguna intervención en los pacientes, fue un estudio que se realizo en expedientes, por lo cual es un estudio con riesgo menor que el mínimo; y los investigadores se comprometieron a salvaguardar la confidencialidad y el anonimato de pacientes. La información se utilizo solo para fines de investigación.

RESULTADOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva, donde se incluyeron los pacientes con Diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica que sufrieron recaída extramedular, tratados por el Servicio de Hematología del INP, durante el periodo de 1980 al 2006. Los datos se obtuvieron mediante la revisión de expedientes. La población total estudiada fue de 75 pacientes, se muestran las características de la población en cuadro 1.

El 66.7%(50) de la población pertenece al género masculino, con edades entre 3 meses y 16 años ($\mu= 6.36$ DE 4.38). La estratificación de riesgo al diagnóstico correspondió 52%(39) Riesgo Alto, 48%(36) Riesgo habitual, el 53.3% (40) de inmunofenotipo preB común, proB 9.3%(7), células T 9.3%(7), y 2.7% (2) pre B transicional. El resto de pacientes no contaban con reporte de inmunofenotipo en su expediente, sobretodo los más antiguos ya que fue en la década de los 80s que se implementó la realización de dicho estudio en nuestro instituto.

El 36%(27) de los pacientes diagnosticados en los años 80s, 36%(27) diagnosticados en los 90s, y el 28%(21) diagnosticados en periodos del 2000 al 2006.

Los sitios de recaída extramedular fueron, el 82.7%(62) a SNC, testículo 12% (9), ojo 1.3% (1), simultanea 4% (3). Las recaídas se clasificaron de acuerdo al tiempo de RCC (Remisión Completa Continua) al momento de la presentación, obteniendo los siguientes resultados tempranas 60% (45), intermedias 17.3%(13), tardías 22.7% (17) ($\mu=17.5$ DE13.1). El tiempo desde la RCC al momento de presentación de la recaída tuvo un rango entre 2 y 62 meses.

En la evolución de estos pacientes se investigaron los diferentes eventos más frecuentes producidos posteriores a la recaída encontrando:

69/75 pacientes lograron una 2ª RCC, de los cuales 29/69 llegaron a cese electivo de quimioterapia (de estos 2 murieron en cese uno por miocardiopatía dilatada y el otro fue reportado muerto por sus padres se desconoce la causa); 47/75 pacientes murieron (en 5 pacientes no se obtuvo información sobre el momento en que ocurrió la muerte) 3/42 murieron en inducción, 21/42 murieron en 2aRCC, 18/42 murieron en recaída; y un paciente aun se encuentra en tratamiento en su 2aRCC. También buscamos la duración de la segunda remisión hasta la aparición de un nuevo evento: la media de tiempo (en meses) en que ocurrieron los diferentes eventos, como la 2ª recaída que ocurrió con una media de 8.76 meses DE 9.58 (rango 2- 47 meses), la muerte ocurrió con una media 10.9 meses DE 9.69 (rango 0 – 41 meses).

En el grupo de pacientes que presentaron una segunda recaída 29/75, los sitios de presentación fueron: 20/29 (69 %) a Medula Ósea, 8/29 (27.6%) SNC, 1/29 (3.4%) a testículo, 5/29 llegaron a cese electivo de quimioterapia; 26/29 pacientes murieron 2 de estos murieron en cese electivo de quimioterapia (uno por miocardiopatía dilatada y otro se desconoce la causa fue reportado por sus padres).

Según el año en que se realizó el diagnóstico inicial de LAL observamos que los correspondientes a los años 80s las recaídas fueron más frecuentes en los

clasificados como riesgo habitual (17), comparado con los de los años 90s (14) y a partir del 2000 donde las recaídas fueron más frecuentes en los grupos de pacientes de riesgo Alto (16). En cuanto al sitio de recaída se sacaron las frecuencias de acuerdo a la década en que se realizó el diagnóstico inicial, en la década de los 80s se observaron 22(81.5%) recaídas a SNC, 4(14.8%) a testículo y 1(3.7%) simultánea; en la década 90s 23(85.2%) a SNC y 4(14.8%) a testículo; y del periodo de 2000-2006 17(81%) a SNC, 1(4.8%) testículo, 1(4.8%) ojo y 2(9.5%) simultáneas.

CUADRO 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES, EVENTOS.

VARIABLES CATEGORICAS	No. de pacientes	%
TOTAL PACIENTES*	75	100
SEXO*		
MASCULINO	50	66.7
FEMENINO	25	33.3
RIESGO AL DIAGNOSTICO		
HABITUAL	36	48
ALTO	39	52
GRUPOS DE EDAD*		
< 1 AÑOS	8	10.7
≥ 1 AÑOS Y < 10 AÑOS	49	65.3
≥ 10 AÑOS	18	24
SITIO DE LA RECAIDA*		
SNC	62	82.7
TESTICULO	9	12
OJO	1	1.3
SIMULTANEA	3	4
CLASIFICACION SEGÚN EL TIEMPO DE RECAIDA*		
TEMPRANA	45	60
INTERMEDIA	13	17.3
TARDIA	17	22.7
INMUNOFENOTIPO (n= 56)		
PRO B	7	9.3
PRE B COMUN	40	53.3
PRE B TRANSICIONAL	2	2.7
T	7	9.3
CLASIFICACION FAB *		
L1	64	85.3
L2	10	13.3
L3	1	1.3
HEPATOMEGALIA (n=66)	66	88
ESPLENOMEGALIA (n=47)	47	62.7
MUERTE TOTAL	47	62.7
MUERTE EN INDUCCION (n=42)	3	7.1
MUERTE EN REMISION (n=42)	21	50
MUERTE EN RECAÍDA (n=42)	18	42.9
SEGUNDA RCC	69	92
SEGUNDA RECAIDA	29	38.7
CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA	29	38.7
SITIO DE 2ª RECAIDA(n=29)		
SNC	8	27.6
MO	20	69
TESTICULO	1	3.4
PROTOCOLOS*		
80S	27	36
90S	27	36
2000-2006	21	28
SNC= Sistema Nervioso Central, RCC= Remisión Completa Continua, MO= Medula Ósea		

En el cuadro 2 se describen parámetros de Biometría Hemática de 71 pacientes con una cuenta media de leucocitos de 52 034, mediana 14 000 con rango entre 800 -617 000 cuenta de plaquetas (n=60) media de 55 766, mediana 23 500 con rango entre 2000- 330 000, niveles de hemoglobina (n=69) media 7.2, mediana 6.6 y rango entre 3- 16 gr/dl.

CUADRO 2. CARACTERISTICAS DE LA BIOMETRIA HEMATICA DE LOS PACIENTES, AL DIAGNOSTICO

	Mediana	Media	DE	rangos
CUENTA LEUCOCITOS*células/mm ³	14 000	52 034	94 248	800- 617 000
CUENTA DE PLAQUETAS**células/mm ³	23 500	55 766	70 709	2000- 330 000
NIVEL DE HEMOGLOBINA ***gr/dl	6.6	7.22	3.23	3- 16

*N= 71, **N= 60, ***N= 69 , DE= Desviación Estándar

ANALISIS BIVARIADO.

Se realizó comparación de algunas de las variables categóricas, buscando la existencia de una relación estadística; aplicando la prueba estadística χ^2 . Cabe mencionar que todas las variables de tiempo utilizadas en este análisis son en meses incluyendo el análisis de supervivencia.

En la población estudiada al contrastar la variable clasificación de la recaída según el tiempo de presentación con la variable sitio de recaída; el más frecuente fue SNC con el 66.1% de las recaídas temprana, 16.1 % intermedias, y 17.7% tardías encontrándose diferencias estadísticamente significativas de ($X^2= 4.5$ con una $p=0.033$). Ver cuadro 3

Al comparar la variable clasificación de recaída según el tiempo de presentación con las variables cese electivo de quimioterapia posterior a la recaída, variable 2ª recaída, y variable muerte se encontró que las recaídas temprana el 37.9%, de las intermedias el 20.7%, y el 41.4% de las tardías alcanzaron un cese electivo de quimioterapia posterior a recaída con una diferencia estadísticamente significativa de ($X^2= 11.2$ $p= 0.0001$), así como también se encontró que el 72.4% de recaídas tempranas, 20.7% de las intermedias, y 6.9% tardías presentaron una 2ª recaída con una diferencia estadísticamente significativa ($X^2=5.3$ $p= 0.02$), y al relacionarlas con muerte, el 72.3% de las recaídas tempranas, 14.9% de las intermedias, 12.8% de las tardías tuvieron este ultimo desenlace con una diferencia significativa de ($X^2= 8.9$ $p= 0.003$). Ver cuadro 3

Al hacer el contraste entre la variable clasificación de riesgo al diagnóstico con la variable cese electivo de quimioterapia post recaída se observó que el 69% de pacientes con riesgo habitual logro un cese electivo con una diferencia estadísticamente significativa de ($X^2= 8.4$ $p= 0.04$), y el contraste con los pacientes con riesgo alto se observo que el 63.8% su desenlace fue la muerte con una diferencia estadísticamente significativa de ($X^2= 6.9$ $p= 0.08$). Ver cuadro 4.

El contraste entre el periodo de diagnostico con el riesgo al diagnostico, observamos que el riesgo habitual, en los años 80s fue de 63%, en comparación

con los diagnosticados en los 90s con un 51.9% y los diagnosticados en los años 2000 fueron 23.8%, marcando una disminución paulatina del diagnóstico con clasificación de riesgo habitual con una diferencia estadísticamente significativa de ($X^2= 6.9$ $p= 0.009$). Mostrando una elevación en la clasificación diagnóstica en el riesgo alto. Ver cuadro 5.

Se busco relación entre inmunofenotipo con tiempo de recaída, la presencia de muerte, 2ª RCC, 2ª recaída, cese electivo de quimioterapia y no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Relacionando la variable de edad al diagnostico con las variables: sitio de recaída, clasificación de riesgo según el tiempo de la recaída, y eventos muerte, 2ª RCC, 2ª recaída, y cese electivo de quimioterapia, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

CUADRO 3. Relación clasificación de la recaída según el tiempo de presentación con las variables: sitio de recaída, riesgo al diagnóstico, cese electivo de quimioterapia, 2ª recaída, muerte.

VARIABLE	TEMPRANO n (%)	INTERMEDIO n (%)	TARDIO n (%)	X ²	P
SITIO DE RECAIDA					
SNC	41 (66.1)	10 (16.1)	11 (17.7)	4.5	0.033
TESTICULO	2 (22.2)	3 (33.3)	4 (44.4)		
OJO	1 (100)	0	0		
SIMULTANEA	1 (33.3)	0	2 (66.7)		
RIESGO AL DX					
HABITUAL	13(34.3)	10 (28.6)	13 (37.1)	15.0	0.000
ALTO	32 (82.1)	3 (7.7)	4 (10.3)		
CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA POST RECAIDA	11 (37.9)	6 (20.7)	12 (41.4)	11.2	0.001
2ª RECAIDA	21 (72.4)	6 (20.7)	2 (6.9)	5.3	0.02
SITIO 2ª RECAIDA					
SNC	8 (100)	0	0	4.0	0.043
MO	13 (65)	5 (25)	2 (10)		
TESTICULO	0	1 (100)	0		
MUERTE	34 (72.3)	7 (14.9)	6 (12.8)	8.9	0.003

CUADRO 4. Relación del riesgo al diagnostico con, cese electivo de quimioterapia posterior a la recaída, muerte:

VARIABLE	HABITUAL n (%)	ALTO n (%)	X ²	P
CESE ELECTIVO DE QUIMIOTERAPIA POST RECAIDA	20 (69.0)	9 (31.0)	8.4	0.004
MUERTE	17 (36.2)	30 (63.8)	6.9	0.008

CUADRO 5. Relación del protocolo de tratamiento con el riesgo al diagnóstico:

VARIABLES	80s n (%)	90s n (%)	2000-2006 n (%)	X ²	P
RIESGO					
HABITUAL	17 (63)	14 (51.9)	5 (23.8)	6.9	0.009
ALTO	10 (37)	13 (48.1)	16 (76.2)		

También se sacaron las tasas de muerte para los pacientes con recaída extramedular la cual se encontró de 0.36, con una tasa de segunda recaída de 1.13, y específicamente la tasa de muerte para los pacientes con recaída a SNC fue de 0.57.

Al comparar las frecuencias entre los géneros masculino y femenino encontramos que la mayor frecuencia de recaídas fue en el género masculino siendo estos los que tuvieron mayor supervivencia ($\mu = 70.2 \pm 11.9$) sin mostrar diferencias estadísticamente significativa ($p=0.62$) Ver cuadro 6.

Las frecuencias de supervivencia para los pacientes con recaídas tardías fueron las más altas ($\mu = 120.2 \pm 11.2$), cuando lo comparamos con la frecuencia de supervivencia en los pacientes con recaídas intermedias ($\mu = 83.3 \pm 16.5$), y para las tempranas la más baja. Mostrando diferencias estadísticamente significativas. ($\mu = 57.1 \pm 9.2$) ($p = 0.002$).

En cuanto a los grupos de edad las tasas de supervivencia fueron mayores para los pacientes entre 1 y 10 años de edad ($\mu = 99.4 \pm 9.2$) y menor para los pacientes menores de 1 año ($\mu = 21.1 \pm 4.6$ con una $p = < 0.001$). Ver cuadro 6.

En cuanto al inmunofenotipo el grupo de precursor B común tuvo la mayor supervivencia ($\mu = 82.6 \pm 9.9$ con una $p = < 0.001$) y al grupo de pacientes cuyo diagnóstico inicial se realizó en la década de los 80s obtuvo la mayor supervivencia ($\mu = 89.4 \pm 12.4$ con una $p = < 0.001$) ver cuadro 6.

Entre los diferentes eventos que se analizaron posteriores a la recaída extramedular, la frecuencia de supervivencia para los pacientes que presentaron una 2ª recaída ($\mu = 43.5 \pm 7.7$ con una $p = < 0.001$). Ver cuadro 6.

Cuadro 6. ANALISIS DE FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA POSTERIOR A REM.

	IC	μ .	P
SEXO			
FEMENINO	46.7 – 93.7	70.2 \pm 11.9	0.621
MASCULINO	62.0 – 99.1	80.5 \pm 9.4	
GRUPOS DE EDAD			
< 1 AÑO	11.9 – 30.2	21.1 \pm 4.6	0.000
1 – 10 AÑOS	81.3 – 117.4	99.4 \pm 9.2	
> 10 AÑOS	21.2 – 57.9	39.6 \pm 9.3	
INMUNOFENOTIPO			
PRE B COMUN	63.1 – 102.0	82.6 \pm 9.9	0.000
CELULAS T	9.8 – 21.8	15.8 \pm 3.0	
TIEMPO DE RECAIDA			
TEMPRANA	39 – 75.1	57.1 \pm 9.2	0.002
INTERMEDIA	51.1 – 116.1	83.3 \pm 16.5	
TARDIA	98.2 – 142.2	120.2 \pm 11.2	
PROTOCOLO			
80 s	64.9 – 113.8	89.4 \pm 12.4	0.009
90 s	64.1 – 111.5	87.8 \pm 12.1	
2000 s	23.6 – 46.6	35.1 \pm 5.8	
SEGUNDA RECAIDA	28.4 – 58.6	43.5 \pm 7.7	0.000

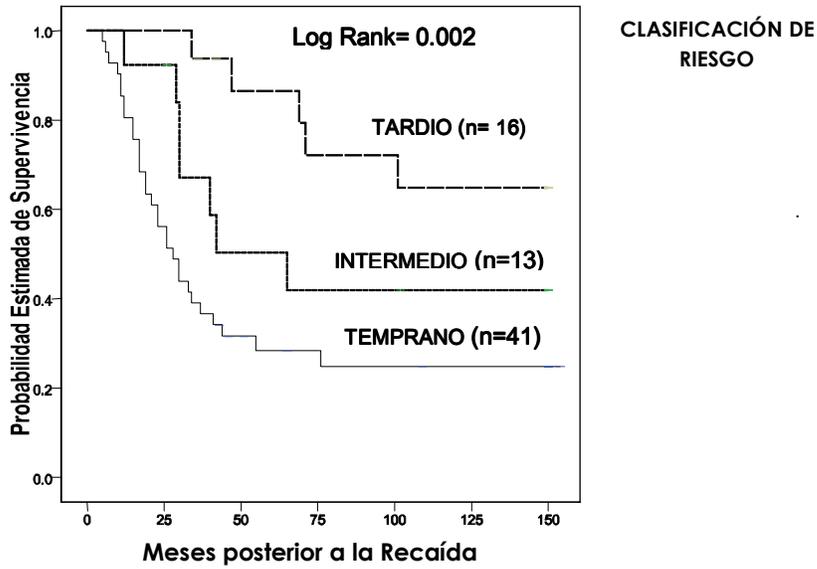
IC= Intervalo de Confianza, μ = Media

CUADRO 7. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA RELACIONADO AL SITIO DE RECAÍDA MÁS FRECUENTE SNC.

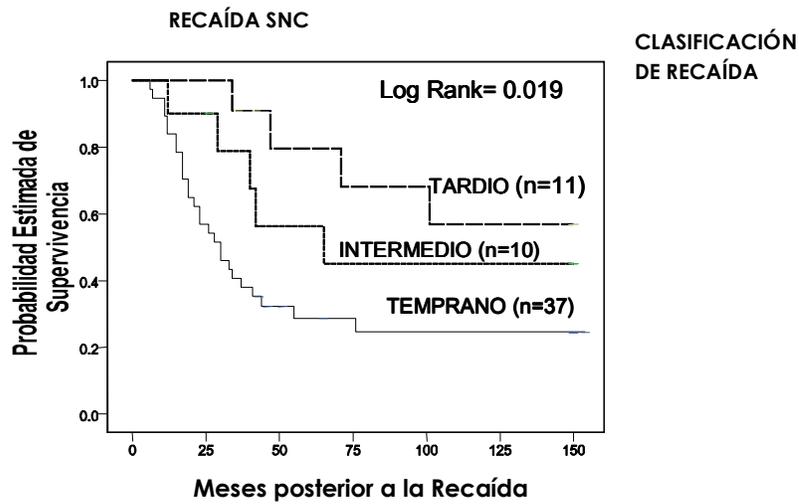
	IC	μ	P
CLASIFICACION DE RECAIDA			
TEMPRANO	38.8 – 76.6	57.7 \pm 9.6	0.019
INTERMEDIO	51.4 – 125.5	88.5 \pm 18.9	
TARDIO	84.1 – 142.2	113.2 \pm 14.8	
RIESGO AL DIAGNOSTICO			
HABITUAL	75.0 – 121.2	98.1 \pm 11.8	0.018
ALTO	35.7 – 74.8	55.2 \pm 9.9	

En los pacientes con recaída aislada a SNC se contrasto el tiempo de supervivencia por la clasificación de riesgo al diagnóstico, y el tiempo en que se presento la recaída, la supervivencia fue más alta para las recaídas tardías (μ = 113.2 \pm 14.8 con una p = 0.019) que para los de riesgo habitual (μ = 98.1 \pm 11.8 con una p = 0.018) ver cuadro 7 y grafica 2.

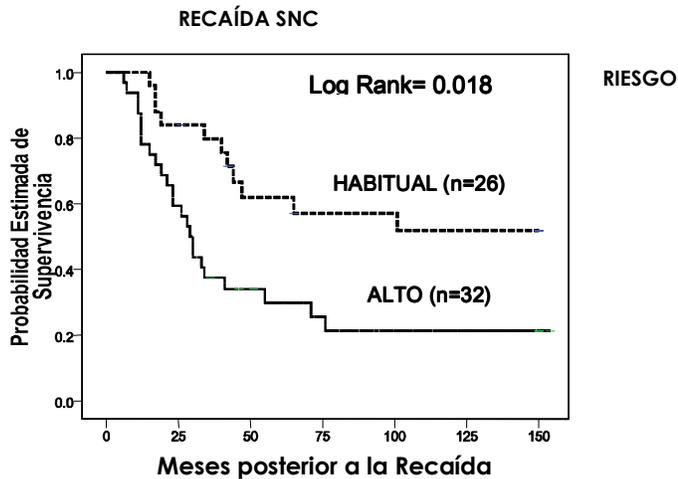
GRAFICA 1. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LAL Y REM SEGÚN CLASIFICACION DE LA RECAÍDA



GRAFICA 2. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LAL Y REM A SNC SEGÚN CLASIFICACIÓN DE LA RECAÍDA



GRAFICA 3. SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON LAL Y REM A SNC SEGÚN CLASIFICACIÓN DE RIESGO AL DIAGNOSTICO



La supervivencia relacionada a la clasificación de la recaída según el tiempo de RCC fue mayor para las recaídas tardías con Supervivencia libre de evento (SLE) de 65% a 100 meses comparado con las recaídas tempranas de 25% a 100 meses. Para las recaídas tardías a SNC la supervivencia a 75 meses fue de 70%, para las recaídas a SNC de riesgo habitual la SLE fue de 50% a 75 meses, y para riesgo alto de 20% a 75 meses. Grafica 1,2 y 3. Coincidiendo con los reportes del CCG y BFM donde la mayor supervivencia fue también para las recaídas tardías ($\mu=36.6\pm3.1$) $p= <0.001$ comparado con las tempranas ($\mu=0.45\pm0.05$) $p=<0.001$.^{4,5} ver cuadro 6 y grafica 1.

DISCUSION:

Actualmente el porcentaje de curación completa en niños con leucemia Aguda linfoblástica (LAL) tratados adecuadamente es de 80%. Sin embargo aun con estratificación de riesgo y una terapia intensiva se reporta un 20-25% recaídas con resultados posterior a las mismas poco satisfactorios.^{1, 2} En nuestra institución decidimos estudiar este grupo de población y buscar sus características y evolución.

La población estudiada con diagnóstico de LAL y recaída extramedular, más de la mitad pertenece al género masculino, la edad de presentación más frecuente fue en el grupo >1 año y <10 años edad (media de 6 años), lo cual coincide con lo ya reportado por otros autores como K Nguyen et al donde el 60.1% eran del género masculino y el 67% de las recaídas estaban en el grupo de 1 -10 años de edad.^{4, 23}

Según lo ya reportado en la literatura la mayoría de recaídas ocurre mientras los pacientes reciben todavía el tratamiento o durante el primer año después de la

suspensión del tratamiento.⁶ En el presente estudio utilizamos la clasificación de riesgo para recaídas del BFM²³ la cual es dependiente de el sitio de la recaída, y el tiempo de RCC en el momento de presentación, se tuvo mayor frecuencia de recaídas tempranas, seguido de las tardías, y el sitio de recaída más frecuentemente involucrado fue SNC seguido de testículo, resultados que se compararon con los de otros autores como Einsiedel et al, que reporta 52% de recaídas tardías⁵.

En cuanto a la clasificación de riesgo al diagnóstico la mayoría de los pacientes fueron de riesgo alto seguido de los de riesgo habitual. Chessells et al, reporta mayor número de pacientes de riesgo intermedio 55.5% seguido de los de riesgo alto 37%.²³

El inmunofenotipo que también ha sido relacionado en algunos estudios como riesgo para recaídas; Nosotros encontramos mayor frecuencia de recaídas extramedulares en el grupo con inmunofenotipo pre B común, seguido del grupo con inmunofenotipo de células T, como lo reporta Einsiedel et al, con el 71% de las recaídas con inmunofenotipo pre B común, y 9.6% de inmunofenotipo T⁵

Todos estos datos obtenidos coinciden con los ya publicados, en donde reportan mayor frecuencia de recaídas tempranas, y así como los sitios que más frecuentemente involucrados son el SNC seguido de testículo.⁵ En cuanto al inmunofenotipo son las leucemias de células B en general las más frecuentes y muy probablemente a esto se deba el que hayamos encontrado mayor número de recaídas dentro de este grupo de leucemias, seguido de las de células T las cuales son menos frecuentes comparadas con las de células B pero es conocido su comportamiento mas infiltrativo por las altas cifras de leucocitos con las que cursan por lo que en este grupo aumenta la probabilidad de recaídas.^{5, 23, 27}

Hay que mencionar que en nuestro grupo de pacientes con recaída extramedular a todos se les ofreció un segundo ciclo de tratamiento, sin embargo 13 de estos lo abandonaron 12 de los cuales murieron.

Dentro de los eventos presentados posterior a la recaída encontramos que más de la mitad logro una segunda RCC con quimioterapia, y de los que presentaron una segunda recaída el sitio involucrado más frecuente fue medula ósea coincidiendo con lo ya reportado en donde refieren que la recaída extramedular es un signo premonitorio de recaída medular que traduce la persistencia de una clona leucémica. Chessells reporta que de los que tuvieron una segunda recaída el 62.6% el sitio involucrado fue medula ósea^{23,5,27} aunque hay que aclarar que ambos autores reportan poblaciones de pacientes con recaídas en general y no específicamente extramedulares sin embargo al comparar los resultados con las recaídas extramedulares únicamente si encontramos gran semejanza entre los resultados.

Entre las causas de muertes en su mayoría fueron debidas a procesos sépticos (de origen pulmonar y abdominal), hemorragia intracraneana, uno con miocardiopatía secundaria a uso de antraciclicos; también observamos 13 pacientes que abandonaron el tratamiento.

En nuestro estudio también se exploró en qué etapa de tratamiento ocurrió la muerte; se tuvieron un total de 47 muertes, de las cuales 5 no se obtuvo la fecha de ocurrencia; de un total de 42 muertes 3 ocurrieron en el periodo de inducción, 21 en el periodo de remisión y 18 en un proceso de recaída.

En nuestro análisis observamos que el sitio más frecuentemente involucrado fue SNC con riesgo alto al diagnóstico. Las recaídas tempranas tuvieron mayor presentación de una segunda recaída y fueron las que tuvieron mayor mortalidad. A diferencia de las recaídas tardías las cuales lograron mayor tasa de cese electivo de quimioterapia, y son los de riesgo habitual los que lograron mayores ceses electivos de quimioterapia.

En cuanto a las diferencias que encontramos relacionadas al año en que se realizó el diagnóstico inicial de LAL estas pueden deberse a que a partir de los 90s en nuestro servicio se ha observado mayor frecuencia de LAL clasificada como de riesgo Alto, además de que a lo largo de los años se fueron haciendo mejoras en los esquemas de tratamiento siendo en el decenio de 1990 cuando se modificó el protocolo de tratamiento de los niños con LAL en nuestro servicio y se adaptó conceptualmente de acuerdo a las hipótesis de Goldie-Coldman y Norton-Simon; Utilizando una versión modificada del protocolo BFM²⁴ lo que también mejoró el pronóstico de estos pacientes.

Al hacer la comparación en cuanto a la supervivencia de las recaídas a SNC nuestros datos coinciden con lo reportado por el CCG quienes tuvieron tasas más altas de supervivencia para las recaídas aisladas a SNC ($\mu = 58.7 \pm 3.2$) ($p < 0.001$) al igual que lo reportado por el BFM.^{4,5}

En la actualidad en el INP los protocolos de tratamiento para pacientes con diagnóstico de LAL cuentan con mejoras y con ajuste de dosis, sin embargo las recaídas de la enfermedad siguen siendo constantes lo que disminuye la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.

La supervivencia después de una recaída sigue siendo muy incierta para la mayoría de los pacientes que experimentaron una REM en un plazo menor de 18 meses de lograr RCC inicial. Pacientes de alto riesgo tienen mayor mortalidad que sus homólogos de riesgo habitual independientemente del tiempo de presentación de la recaída.

Los 2 grandes predictores de supervivencia posterior a recaída en nuestro estudio como en lo reportado en la literatura son el tiempo en que se presenta la recaída y el sitio de presentación. En el presente estudio encontramos que además el sexo masculino, edad > 1 año y < 10 años al diagnóstico, el linaje B son predictores de un mayor supervivencia después de una recaída contrario a lo reportado por K.Nguyen et al. quienes al contrario los factores antes mencionados fueron predictores de mayor mortalidad.⁴

Según lo encontrado en nuestro estudio los factores de riesgo predictores de mayor mortalidad fueron: edad < 1 año ó $>$ de 10 años, recaídas tempranas y riesgo alto al diagnóstico inicial.

Los datos aquí presentados reflejan los esfuerzos continuos por optimizar la estratificación de riesgo para identificar a los pacientes al diagnóstico que requieren terapias novedosas e intensas para lograr la curación. Es curioso observar que, después de una recaída los pacientes de los protocolos más antiguos eran frente a los protocolos más actuales los que tuvieron mayor supervivencia, muy probablemente se deba a que en los protocolos más antiguos hubo mayor frecuencia de pacientes clasificados inicialmente como riesgo habitual.

Los de riesgo habitual al momento del diagnóstico tuvieron una mejor supervivencia en comparación con los de alto riesgo independientemente del tiempo de RCC al momento de la recaída; siendo las recaídas tardías las que tuvieron mayor supervivencia

Todas estas observaciones sigue planteando interrogantes esenciales sobre la biología de LAL recurrente, que deben abordarse si se busca de una forma remota tener éxito en la curación de este grupo de pacientes. Análisis reportados recientemente han indicado que existe un único y distinto patrón de la expresión génica de las recaídas. Las recaídas tempranas se caracterizan por una mayor expresión de los genes implicados en la proliferación y supervivencia, algunos autores reportan que es muy probable que la resistencia de las células leucémicas en pacientes que sufren recaídas tempranas estén ya presentes en los blastos del diagnóstico inicial y que la recurrencia tardía puede deberse a la adquisición de nuevos cambios somáticos y / o cambios epigenéticos.⁴

Por otra parte, se ha demostrado mediante el análisis de marcadores microsatélites que algunas recaídas muy tardías representan probablemente un nuevo evento que se produce en una célula precursora leucémica en reposo albergada en un gen de fusión silencioso contrario que ha escapado de la erradicación durante la fase inicial del tratamiento.⁴

El estudio de la biología de estas enfermedades, tanto al diagnóstico, como en los estudios de enfermedad mínima residual durante la quimioterapia, y en la recaída, sería lo ideal para mejorar la comprensión de cómo mejorar la terapia actual, así como identificar nuevos objetivos.

Para los pacientes de nuevo diagnósticos, el reto sigue siendo identificar con exactitud los pacientes que se beneficiarían más con tratamientos primarios intensivos. Sin embargo, este análisis demuestra que la supervivencia de los pacientes con LAL en recaída utilizando tratamientos convencionales sigue siendo insuficiente, especialmente para aquellos con recaídas antes de los 30 meses de RCC.

CONCLUSIONES:

Basados en los resultados obtenidos en este estudio retrospectivo es importante llevar a cabo estudios prospectivos donde se aborde cómo tratar eficazmente los pacientes con recaída y como mantener remisiones duraderas. Aunque hemos sido testigos a lo largo de los años que la SLE (Supervivencia Libre de Evento) ha mejorado para los nuevos pacientes diagnosticados al exponerlos a un tratamiento más intensivo

sin embargo seguimos siendo incapaces de curar la mayoría de los niños que no responden a la terapia inicial.

El porcentaje de supervivencia obtenido después de una recaída nos plantea la necesidad de mejorar las estratificaciones de riesgo al diagnóstico identificando los pacientes potencialmente en riesgo de recaídas para así ofrecer tratamientos más intensivos que pudieran en algunos casos mejorar la supervivencia; Este grupo de pacientes en riesgo de recaída también se beneficiarían, de seguimientos con enfermedad mínima residual para identificar oportunamente una recaída inminente.

BIBLIOGRAFIA:

1. McKenzie. Shirlyn B. Leucemia Aguda. Hematologia Clinica. Baltimore, Maryland 1996: 455-480.
2. Ching-Hon Pui, Acute Lymphoblastic Leukemia, Childhood Leukemias. Cambridge. USA 1999: 288-302.
3. Rogelio P. Definición de riesgos en Leucemia Aguda de acuerdo a la clasificación en actualización de Leucemias. Edición GJ Ruiz Arguelles/ JF. San Miguel, Editorial medica panamericana, 1ª edición 1997:41-444.
4. Nguyen.K, M Devidas, S-C Cheng, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22: 2142–2150
5. Einsiedel.H, et al. Long-Term Outcome in Children With Relapsed ALL 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;23:7942-7950.
6. Gaynon. Paul S, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse *British Journal of Haematology* 2005;131: 579–587
7. Clarke. M, P. Gaynon, I. Hann, et al. CNS-Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Childhood ALL Collaborative Group Overview of 43 Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21: 1798-1809.
8. Duffner. P, et al. The long term effects of chemotherapy on the central nervous system. *Journal of Biology* 2006;5:21
9. Laningham. F, Larry E. Kun, et al. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007 ; 49(11): 873–888
10. Waber. D, Jennifer Turek, et al. Triple Intrathecal Chemotherapy Compared With 18 Gy Cranial Radiation As CNS Treatment in Acute Lymphoblastic Leukemia: Findings From Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01. *J Clin Oncol* 2007; 25:4914-4921
11. Parvesh Kumar, M.D, et al. Survival Outcome Following Isolated Central Nervous System Relapsed Treated With Additional Chemotherapy and craniospinal Irradiation in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Radiation Oncology* 1995;31:477-483.
12. Tubergen.D, et al. Prevention of CNS Disease in Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Comparison of Cranial Radiation and Intrathecal Methotrexate and the Importance of Systemic Therapy: A Childrens Cancer Group Report. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11:520-526.
13. Tubergen.D, et al. Prevention of CNS Disease in Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Comparison of Cranial Radiation and Intrathecal Methotrexate and the Importance of Systemic Therapy: A Childrens Cancer Group Report. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11:520-526
14. Nachman.J, Harland N. Sather, et al. Response of Children With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With and Without Cranial Irradiation: A Report From the Childrens Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology* 1998;16:920-930.
15. Stackelberg, Arend von, 1 Reinhard Hartmann, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2008 ;111: 2573-2580
16. Sallan.S et al. Central Nervous System Treatment in Childhood Acute lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1993;72: 261-270.
17. Pullen, J. Boyett, et al. Extended Triple Intrathecal Chemotherapy Trial for Prevention of CNS Relapsed in Good-Risk and Poor-Risk Patients With B—Progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 1993;11:839-849.
18. Clarke.M, et al. CNS-Directed Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Childhood ALL Collaborative Group Overview of 43 Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21: 1798-1809
19. Keidan. Ilan, et al. Prospective Evaluation of Clinical and Laboratory Effects of Intrathecal Chemotherapy on Children With Acute Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:307–310
20. Moghrabi. A, 1 Donna E. Levy, 2, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *BLOOD* 2007;109:896-904
21. Ritchey.K, Brad H. Pollock, et al. Improved Survival of Children With Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study *Journal of Clinical Oncology* 1999;17 : pp 3745-3752
22. Santana. V , A. Muñoz Villa. Leucemia Aguda Linfoblastica. Hematologia y Oncologia Pediatrica. Ergon. Madrid 2005: 469-481.

23. Chessells. Judith M, Paul Veys, Helena Kempski, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Haematology*, 2003; 123: 396–405
24. Paredes Aguilera.R, Leucemia Aguda Linfoblastica de Riesgo Habitual y de riesgo alto. *Hemato-Oncologia Pediatrica*, Editores de Textos Mexicanos, Mexico D.F, 2006:193-231.
25. C.A.J.Nathalie Janse, et al. Neuropsychological Outcome in Chemotherapy-Only-Treated Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26:3025-3030
26. Conter.V, M. Arico, et al. Extended Intrathecal Methotrexate May Replace Cranial Irradiation for Prevention of CNS Relapsed in Children With Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Berlin-Frankfurt-Munster-Based Intensive Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1995;13:2497-2502.
27. C. Rizzari et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *haematologica* 2004; 89:427-434
28. M.Hernandez Avila et al, *Epidemiologia. Diseño y Analisis de Estudios*, Editorial Medica Panamericana, Mexico DF, 2007: 36-37.

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
Servicio de Hematología

DATOS AL DIAGNOSTICO

DATOS AL DIAGNOSTICO	
EXPEDIENTE:	
EDAD :	
SEXO:	
CLASIFICACION FAB : 1- L1 2- L2 3- L3	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
INMUNOFENOTIPO: 1. B 2. CD10 + 3. CD10- 4. T	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
CARIOTIPO:	
PARAMETROS DE LABORATORIOS:	HB _____ Leucocitos _____ Plaquetas _____
CLASIFICACION DE RIESGO: 1. Riesgo habitual 2. Riesgo alto	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
PROTOCOLO DE TRATAMIENTO RECIBIDO: 1. 73-81 2. 84-87 3. 91-97 4. 97-2006	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
DATOS AL MOMENTO DE LA RECAIDA	
SITIO DE LA RECAIDA: 1. SNC 2. Testículo 3. Otro	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
TIEMPO DE RECAIDA:	_____ MESES
CLASIFICACION DE RIESGO: basado en tiempo de recaída 1. Temprana 2. Intermedia 3. tardía	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>
EVOLUCION: 1. Recaída refractaria 2. Segunda remisión 3. Cese electivo de quimioterapia 4. Segunda recaída (sitio) 5. Muerte	<input style="width: 100px; height: 30px;" type="text"/>