



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



“EFECTIVIDAD DEL PROTOCOLO DE TRATAMIENTO “LAL T-98” EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CÉLULAS T EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARTHA GABRIELA TAVERA RODRÍGUEZ

TUTORES

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO

M. EN C. MARIA LUISA DÍAZ GARCÍA

MEXICO, D.F.

2011



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.

Índice

Contenido	Página
I. Resumen	3
II. Antecedentes	4
1. Definición	4
2. Epidemiología	4
3. Diagnóstico de Leucemia aguda	5
4. Inmunofenotipo	5
5. Factores pronósticos en LAL	7
6. LAL-T	11
7. Diagnóstico y clasificación de LAL-T	12
8. Protocolos para LAL T	13
9. Protocolos LAL T “98”	18
III. Justificación	19
IV. Objetivos	20
V. Hipótesis	21
VI. Clasificación de la investigación	21
VII. Material y métodos	21
VIII. Variables	23
IX. Análisis estadístico	25
X. Consideraciones éticas	25
XI. Resultados	25
XII. Discusión	34
XIII. Conclusiones	37
XIV. Bibliografía	38
Anexo 1	41
Anexo 2	46

I.RESUMEN

Introducción: La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es el cáncer pediátrico más común¹. En México representa el 34% de todas las neoplasias con 1421 casos (28.7%). El diagnóstico se realiza por aspirado de médula ósea al encontrar >30% de blastos de aspecto linfoide. Actualmente los protocolos de tratamiento están dirigidos según la clasificación de riesgo, ya sea clínicos, bioquímicos y estirpe celular, por lo que es importante realizar al diagnóstico inmunofenotipo, ya que es una prueba esencial en la tipificación de las leucemias que nos permite conocer si pertenece a estirpe de células B o T. Actualmente esta prueba se realiza por citometría de flujo y anticuerpos monoclonales de superficie y citoplasmáticos.

Las LAL de células T representa el 15%² de todas las leucemias agudas. Al diagnóstico se presenta con características clínicas de mal pronóstico como leucocitosis (>50,000), edad >10 años, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y masa mediastinal. A diferencia de las LAL de estirpe B, en donde factores pronósticos como la edad, se relaciona con riesgo de recaída, en LAL de células T los factores de riesgo más importantes son la carga tumoral al diagnóstico (<100,000 ó >100,000) y la respuesta a la prednisona en la fase de ventana terapéutica.

Los agentes terapéuticos utilizados en los protocolos para LAL precursor de células B podrían no ser tan útiles en LAL-T, debido a las diferencias biológicas e inmunológicas, por lo que se han empleado distintas estrategias terapéuticas como el uso de L asparginasa a dosis altas y repetidas, dosis altas de ciclofosfamida, metotrexate y Ara C así como radiación a SNC como profilaxis en pacientes clasificados al diagnóstico como de “muy alto riesgo”.

En 1998 se realizó en el servicio de Hematología del INP, el primer protocolo estirpe específico diseñado para pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL células T, según características biológicas e inmunológicas de las células leucémicas.

Justificación: La supervivencia de pacientes con LAL de células T tratados con esquemas diseñados para LAL precursores de células B de alto riesgo, han demostrado tener resultados a largo plazo $\leq 30\%$. Actualmente se propone la utilización de terapias estirpe específica con las que se reportan supervivencias a largo plazo superiores al 60%.

Objetivo: Conocer la efectividad del protocolo de tratamiento LAL T “98” en niños de 0 a 18 años con diagnóstico de LAL-T a partir de 1998 en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Material y métodos: Se revisará expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL de células T tratados en el servicio de Hematología desde el año 1988 hasta el 2010. Se clasificarán según el protocolo de tratamiento empleado y se evaluará la evolución del protocolo “LAL T-98” y posteriormente se comparará con la evolución del protocolo utilizado en pacientes pediátricos con LAL T en el INP en el año 1988-1997.

En el análisis estadístico, para las variables cualitativas se buscará las frecuencias simples, en el caso de nuestras variables cuantitativas se verá su distribución: media, moda, desviación estándar. Se realizará un análisis de supervivencia con el Método de Kaplan-Meier para ello se dividirá a los pacientes de acuerdo al tipo de protocolo de atención que recibieron y se utilizará la técnica de Log rank para comparar las curvas, considerando como estadístico de prueba X^2 para analizar las pérdidas observadas y esperadas entre los dos grupos.

II. ANTECEDENTES

1. Definición

La Leucemia aguda (LA) es una enfermedad neoplásica del sistema hematopoyético caracterizada por la proliferación no regulada de las células progenitoras³ linfóide o mielóide. Se cree que un solo progenitor leucémico tiene capacidad de autorrenovarse de forma indefinida, sufre una transformación maligna somática espontánea o inducida por agentes radioactivos, químicos o virales, y dan origen a precursores poco diferenciados (blastos) que han perdido su capacidad de diferenciarse en respuesta a estímulos fisiológicos normales y, de forma paulatina se vuelven una célula predominante⁴ que infiltra la médula ósea afectando de esta forma la hematopoyesis normal.

2. Epidemiología

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es el cáncer pediátrico más común^{2,4}. En la infancia es la segunda causa de muerte en personas menores de 15 años en Estados Unidos de Norteamérica. Las LA constituyen entre el 30 y 34% de todos los cánceres nuevos diagnosticados, lo que representa 2000 casos nuevos cada año, de los cuales el 80% es LAL y el 20% restante es Leucemia Aguda Mieloblástica (LAM).

La incidencia anual (por millón de habitantes) para LAL es de 30.9. La LAL tiene mayor incidencia entre los 2 y 6 años de edad. En México, las neoplasias más frecuentes son las leucemias con 1706 casos (34%), siendo la LAL la más común con 1421 casos, lo que representa el 28.7% de todos los cánceres. Las LAL de células T representa el 15% de las LAL¹. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un periodo comprendido entre 1980- 1995 se registraron 4076 casos nuevos de cáncer, 1427 casos fueron LA (35%) de los cuales 1169 (81.9%) correspondían a LAL⁴.

3. Diagnóstico de Leucemia Aguda

El diagnóstico de LA requiere de la integración de los rasgos clínicos, de laboratorio y gabinete, y se confirma por la presencia de >30% de blastos en el aspirado de médula ósea (AMO). La LA se ha clasificado en LAL y LAM de acuerdo a las características morfológicas y citoquímicas de las células leucémicas⁴.

La LAL es una enfermedad heterogénea, con diferentes características clínicas y subtipos genéticos¹. Con los protocolos actuales de quimioterapia diseñados según factores de riesgo, tales como características clínicas del pacientes, genéticas de las propias células leucémicas y recientemente la farmacodinamia, farmacogenética y la respuesta temprana al tratamiento⁵ han permitido la asignación a uno de los tres grupos de riesgo; riesgo estándar, alto riesgo o muy alto riesgo. Otros grupos, como el Grupo Oncológico Pediátrico ha incluido una cuarta categoría de muy bajo riesgo⁵. En general, se ha alcanzado una tasa de curación alrededor del 80%, sin embargo se intenta mejorar no solo la tasa de curación, sino también la calidad de vida, en términos de disminución de secuelas a largo plazo¹.

4. Inmunofenotipo

El inmunofenotipo es una prueba esencial en el diagnóstico y clasificación de las leucemias, ayuda a complementar los resultados tradicionales por morfología y citoquímica, confirma el linaje celular en la leucemia mieloide aguda mientras que en la LAL establece si pertenece a linaje B o T ya que con el estudio morfológico y citoquímico no es posible identificarlo. También permite conocer el estadio de diferenciación y proporciona información pronóstico⁶.

Las primeras pruebas inmunológicas en LA, se utilizaron en pacientes con ausencia de criterios morfológicos para leucemias mieloides y monocíticas y negativos para esterasa inespecífica y peroxidasa⁷. Los marcadores que se utilizaron fueron realizados con antisuero policlonal que reaccionaban contra células leucémicas y hematopoyéticas normales. Este panel inmunológico incluía antisuero contra linfocitos T, inmunoglobulinas de cadena pesada y ligera, antígeno común propio de la LAL humana (CALLA por sus siglas en inglés, *common acute lymphoblastic leukemia antigen*), antígenos menor de histocompatibilidad (HLA-DR) y deoxi-nucleotidil transferasa terminal (TdT). Los linfocitos T normales y leucémicos eran identificados por su única propiedad de crear nidos por la formación de rosetas con los eritrocitos de oveja. Estas pruebas permitieron la primera clasificación inmunológica de la LAL (**Cuadro 1.**)⁶

Cuadro 1. Panel Inmunológico				
Subgrupo	Anti-Inmunoglobulinas	Rosetas con EO (REO)	Anti-CALLA	Equivalente Actual
B-LAL	Positivo	Negativo	Negativo	LAL-B
T-LAL	Negativo	Positivo	Negativo	LAL-T
LAL Común	Negativo	Negativo	Positivo	Pre B temprana, pre B transicional, LAL-T CALLA ⁺ , LAL-T REO ⁻
LAL nula	Negativo	Negativo	Negativo	Pre B temprana CALLA ⁻ , ó LAL pre B, LAM M0, LAM M7.

EO: Eritrocitos de ovejas. CALLA: Antígeno común propio de la Leucemia Aguda Linfoblástica.

Actualmente con el desarrollo de la citometría de flujo y anticuerpos monoclonales para la identificación de antígenos de superficie y citoplasmáticos en células normales y leucémicas, han confirmado la heterogeneidad inmunofenotípica de la LAL⁶. Los estudios inmunológicos emplean marcadores de superficie celular para linfocitos T y B, con lo que se ha establecido la clasificación de las LAL en tres grupos: un grupo con fenotipo de células T, el segundo originario de células B y el tercer grupo con ningún marcador convencional de células linfoides¹ conocido como Leucemia Aguda Indiferenciada. Este último grupo es raro en pediatría, su incidencia real se desconoce por la heterogeneidad utilizada en los distintos reportes en los métodos inmunológicos, ultraestructurales y genéticos⁶. La clasificación inmunológica se relaciona con características clínicas a la presentación y con la respuesta a la quimioterapia en niños y ha demostrado tener valor pronóstico⁷

Los diferentes subtipos inmunológicos de LAL representan la expansión clonal de células malignas que han sufrido alguna transformación en diferentes estadios de maduración. El grado de maduración de la clona maligna tiene implicaciones clínica. Los rearrreglos del TcR y de las inmunoglobulinas (Ig's) ofrecen evidencia del origen del linaje celular T o B respectivamente². Los blastos en las LAL-T expresan los siguientes antígenos de diferenciación; CD7 y CD3 citoplasmático (cCD3). El 90% expresa CD2, CD5 y TdT. El 45% puede expresar el CD1a, CD3, CD4 y CD8. También el 45% pueden expresar CD10 y/o CD21, aunque estos son más comunes en LAL precursor de células B donde aparecen en un 45-95% dependiendo del estadio de diferenciación. **Cuadro 2.**

A diferencia de lo que sucede en LAL de linaje B donde la clasificación en diferentes estadios de diferenciación tiene valor pronóstico, en LAL-T esta subdivisión parece no tener ninguna relación⁶. En LAL de linaje T existe 3 estadios de diferenciación: Temprana (CD7⁺, CD3⁺, CD3⁻ de superficie, CD4⁻ y CD8⁻); Común (cCD3⁺, CD3⁻ de superficie, CD4⁺, CD8⁺, CD1⁺) y tardío (CD3⁺ de superficie, CD1⁻, CD4⁺ o CD8⁺). Existen estudios que reportan el impacto pronóstico en la expresión del CD3 de superficie o la ausencia del CD2, CD5 ó CD10⁶.

Cuadro 2. Marcadores inmunológicos para la diferenciación de linaje en LAL (% de casos positivos).						
	CD19	CD79	CD10	CD7	CD5	cCD3
LAL linaje B	100	99-100	50-95	5	<2	0
LAL linaje T	< 5	0	45	100	95	100

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en 1990 se inicio el estudio de inmunotipificación de las LAL por citometría de flujo. Actualmente en el INP se utilizan 20 anticuerpos monoclonales para la clasificación inmunológica. De acuerdo a estos marcadores celulares de superficie y citoplasmáticos, las LAL se clasifican en precursores de células B, LAL de células B maduras y LAL de linaje T (CD2, CD5, CD7). Este panel inmunológico se adopto según el Consenso Latinoamericano de Inmunofenotipo por citometría de flujo para enfermedades hematológicas maligna⁸.

5. Factores Pronósticos en LAL.

Los niños con leucemia aguda linfoblástica (LAL) se tratan según grupos de riesgo definidos por características clínicas y de laboratorio. Según el grado de riesgo se asigna un tratamiento con la finalidad de minimizar la toxicidad en pacientes con probabilidad de un desenlace muy bueno y al mismo tiempo proporcionar un tratamiento más enérgico pero también potencialmente más tóxico a los pacientes con probabilidades bajas de supervivencia a largo plazo.

Los factores pronósticos descritos se agrupan en las siguientes categorías: características clínicas, de laboratorio y de las células leucémicas en el momento del diagnóstico. La mayoría de los grupos modifican la intensidad de la terapia después de la inducción según la respuesta al tratamiento inicial⁹.

5.1 Características clínicas.

Edad en el momento del diagnóstico: Refleja las características biológicas subyacentes de la LAL en los distintos grupos de edad. Los niños entre 1 a 9 años tienen mejor supervivencia sin enfermedad (SSE) que los niños mayores, los adolescentes o los lactantes menores. Esta condición se explica parcialmente, por la presencia más frecuente de características citogenéticas favorables como la hiperdiploidia con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o el *ETV6-RUNX1* (t [12;21]) también conocida como la traslocación *TEL-AML1*.

Recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico: Los pacientes con LAL precursor de células B y recuentos de leucocitos altos (>50,000/ μ l) en el momento del diagnóstico se relaciona con un aumento en el riesgo del fracaso al tratamiento. Hay datos conflictivos con respecto a la importancia en el pronóstico del recuento de leucocitos en LAL de células T⁹. Algunos grupos hematológicos infantiles como el BFM, AIEOP y Dana Farber consideran que en pacientes con LAL T con un recuento de leucocitos >100,000/ μ l al diagnóstico es indicación para aumentar la intensidad de tratamiento profiláctico a SNC^{10,11,12,13}.

Compromiso del SNC en el momento del diagnóstico: Los niños con LLA que presentan al diagnóstico enfermedad del sistema nervioso central (es decir, SNC3), presentan un mayor riesgo de fracaso al tratamiento (tanto en SNC como sistémicamente). Los pacientes con diagnóstico de punción lumbar no traumática, se pueden ubicar en una de las tres categorías siguientes:

- SNC1: Líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos, independientemente del recuento de leucocitos.
- SNC2: LCR con menos de 5 leucocitos/ μ l y positiva para blastos.
- SNC3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 leucocitos/ μ l o más y positiva para blastos.

El pronóstico adverso en la categoría SNC2, si lo hubiera, se puede superar mediante la aplicación de terapia intratecal más intensiva, especialmente durante la fase de inducción.

Infiltración testicular al diagnóstico: Se presenta en el 2% de los varones, generalmente en LLA de células T. Actualmente con la terapia inicial más enérgica, no parece que el compromiso testicular en el momento del diagnóstico tenga importancia pronóstica.

5.2 Características de las células leucémicas

Morfológico: En el pasado, los linfoblastos de la LLA se clasificaban según los criterios French-American-British (FAB) como de morfología L1, L2 o L3. Sin embargo no se ha observado un significado pronóstico independiente por lo que ya no se utiliza. Salvo en LLA con morfología L3 se relaciona con la expresión de inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen un desplazamiento del gen *C-MYC* idéntico al visto en el linfoma de Burkitt (es decir, t[8;14]).

Inmunofenotipo: De acuerdo a esta prueba inmunológica se clasifican las LLA como "leucemia linfoblástica de estirpe B" o "leucemia linfoblástica de células T". La leucemia linfoblástica de células B se subdivide según el perfil inmunológico, si es precursor de células B o LAL de células B maduras. La LAL de células B precursoras representa el 80 a 85% de los casos de la LLA infantil, el 90% expresan el antígeno de superficie CD10, su ausencia se relaciona con desplazamientos *MLL*, particularmente la t(4;11), y un desenlace precario. Los pacientes con características citogenéticas favorables casi siempre exhiben un inmunofenotipo común de células B precursoras.

La LLA de células T expresa CD3 citoplásmico, con CD7 más CD2 o CD5 y se relaciona con el género masculino, edad avanzada, leucocitosis y masa mediastinal. Con una terapia intensiva apropiada, los niños con LLA de células T tienen un desenlace similar al de los niños con LAL de linaje B. Hay datos conflictivos en relación a la importancia en el pronóstico del recuento de leucocitos en LAL de células T y la presencia o ausencia de masa mediastinal al diagnóstico. Las anomalías citogenéticas comunes en la LAL de linaje B (por ejemplo, hiperdiploidia) son poco frecuentes en la LLA de células T.

Citogenética: Existen anomalías cromosómicas recurrentes que han mostrado tener valor pronóstico. Estas pueden ser a) numéricas ó b) estructurales.

a) Número de cromosomas

Hiperdiploidia alta: Presenta 51 a 65 cromosomas por célula o un índice de ADN mayor de 1.16. Se observa en el 20% a 25% de los casos con LAL precursor de células B, pero con muy poca frecuencia en los casos con LAL de células T.

Se presenta en situaciones con factores pronósticos clínicamente favorables. Las células leucémicas hiperdiploides son particularmente susceptibles de experimentar apoptosis y acumular concentraciones más altas de metotrexate y sus metabolitos activos de poliglutamato. La hiperdiploidia con trisomías de los cromosomas 4, 10 y 17 (trisomías triples) tienen un desenlace particularmente favorable. Las traslocaciones cromosómicas como la t(9;22) se relaciona con hiperdiploidia alta y, en esos casos, el riesgo se clasifica más apropiadamente con base en el significado pronóstico de la traslocación. La casi triploidía (68 a 80 cromosomas) y la casi tetraploidía (>80 cromosomas) son biológicamente diferentes de la hiperdiploidia alta y actualmente su pronóstico es incierto.

Hipodiploidía (<45 cromosomas): Los casos con 24 a 28 cromosomas (casi haploidía) presentan el peor desenlace. Los pacientes con menos de 44 cromosomas tienen un desenlace más precario que los pacientes con 44 o 45 cromosomas.

b) Anomalías estructurales:

-La traslocación ETV6-RUNX1 (desplazamiento críptico t[12;21] antiguamente conocido como TEL-AML1): Se presenta en el 20 al 25% de los casos con LAL precursor de células B, pero con poca frecuencia en la LAL de células T. Se presenta más habitualmente en niños de 2 a 9 años de edad. Se relaciona con SSC y SG favorables en niños sin embargo, el efecto pronóstico se modifica según la respuesta temprana al tratamiento.

-Cromosoma Filadelfia (t[9;22]: Se encuentra en el 3% de los niños con LAL y conlleva a la producción de una proteína de fusión BCR-ABL1 con actividad de tirosin cinasa. Se relaciona más común en pacientes adolescentes con LAL precursor de células B, recuento alto de leucocitos, y una respuesta inicial lenta a la terapia inicial. Anteriormente, se relacionó con un pronóstico precario. Los inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL, como el imatinib, demostró una tasa de SSC de 80.5% que fue superior a la tasa de SSC de los controles históricos de la era pretirosina cinasa (imatinib). Se necesita un seguimiento más prolongado para determinar si estos tratamientos mejoran la tasa de curación o meramente prolonga la SSE.

Gen MLL: Los desplazamientos relacionados con el gen MLL (11q23) se presentan en el 5% de los casos de LAL infantil. La t(4;11) es la más común con el 2%. Se relacionan con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento. Los pacientes con t(4;11) habitualmente son lactantes con recuentos altos de leucocitos; y con mayor riesgo de infiltración a SNC y una respuesta precaria al tratamiento inicial.

Se han identificado múltiples traslocaciones cromosómicas en la LAL de células T, con codificaciones genéticas para los factores de transcripción (por ejemplo, TAL1, LMO1 y LMO2, LYL1, TLX1/HOX11 y TLX3/HOX11L2) fusionándose con uno de los locus de receptores celulares T (RCT) lo que resulta en una expresión aberrante de estos factores de transcripción en las células leucémicas.

Estos desplazamientos no son evidentes con el cariotipo estándar, por lo que se requiere técnicas más sensibles, como la hibridización por fluorescencia in situ (HFIS) o la reacción en cadena de la polimerasa (RCP).

La expresión alta de TLX1/HOX11 que resulta de los desplazamientos que afectan este gen se presenta en 5 a 10% de los casos pediátricos de LAL de células T y se relacionan con un desenlace más favorable. La sobreexpresión del TLX3/HOX11L2 que resulta del desplazamiento t(5;14)(q35;q32) se presenta en el 20% de los casos pediátricos de LAL de células T y parece relacionarse con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento.

5.3 Respuesta temprana al tratamiento

La rapidez con que se eliminan las células leucémicas después de haber iniciado el tratamiento, se relaciona con el desenlace a largo plazo, al igual que el índice de enfermedad residual al final de la inducción (ERM). Esta medida tiene un fuerte significado pronóstico independiente al resto de las variables debido a que se relaciona con la sensibilidad de las células leucémicas a los fármacos, farmacodinamia y farmacogenómica del huésped. Las estrategias para evaluar la respuesta temprana al tratamiento son:

- Respuesta de la médula ósea en el día 7 y el día 14: Los pacientes con menos de 5% de blastos en la médula ósea en un plazo de 7 o 14 días después de iniciarse una quimioterapia multifarmacológica.
- Respuesta de la sangre periférica a la profase esteroide: Reducción del recuento de blastos periféricos a menos de 1.000/ μ l después de una profase de inducción de siete días con prednisona y una dosis de metotrexate intratecal (buena respuesta a la prednisona).
- Respuesta en sangre periférica a la terapia multifarmacológica de inducción: Los pacientes con circulación persistente de células leucémicas después de 7 a 10 días de haber iniciado la quimioterapia multifarmacológica tienen un aumento del riesgo de recaída.
- Fracaso de la inducción: Es la presencia de más de 5% de blastos al final de la fase de inducción. Se observa en el 5% de los niños con LAL. Los pacientes con riesgo alto de fracaso son aquellos con el fenotipo de células T (especialmente sin una masa mediastinal) y los pacientes con LLA precursor de células B con un recuento muy alto de leucocitos o cromosoma Filadelfia. El fracaso de la inducción presentan tasa de SG a cinco años del 30%.

Determinación de la ERM: Con técnicas especializadas como los ensayos de RCP, que determinan reordenamientos únicos de genes *Ig/TCR* y transcripción de fusiones producidas mediante desplazamientos cromosómicos o por ensayos de citometría de flujo, que detectan inmunofenotipos específicos de leucemia, se puede detectar una sola célula leucémica en 100.000 células normales, y para enfermedad residual mínima (ERM) se aceptan concentraciones de una en 10,000 células.

Los pacientes de LAL de células T se tratan como de riesgo alto, independientemente del índice de ERM. Todos los pacientes con desplazamientos *MLL* o hipodiploidia (<45 cromosomas) se clasifican como de riesgo muy alto, independientemente del índice de la ERM o el fenotipo.

La respuesta de la ERM discrimina el desenlace en subgrupos de pacientes definidos por edad, recuento de leucocitos y anomalías citogenéticas. Casi todos los grupos utilizan la ERM al final de la inducción como factor determinante de la intensidad del tratamiento de posinducción: los pacientes con índices más altos se asignan a terapias más intensas⁹.

6. LAL-T

El impacto pronóstico de las características clínicas como la edad, difiere entre las LAL-B y LAL-T ya que son distintas biológicamente, aunque este mecanismo aun no es bien entendido. La LAL-T frecuentemente se presenta al diagnóstico con características clínicas de mal pronóstico como leucocitosis (>50,000), edad >10 años, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías y masa mediastinal. Desde el punto de vista citogenético, se relaciona con mayor frecuencia con un cariotipo pseudodiploide ó con un numero de cromosoma “cercano a la tetraploidia (> 65 cromosomas)¹⁴. La LAL-T se considera como de “alto riesgo” o “muy alto riesgo” dependiendo de la respuesta del paciente a la prednisona como monoterapia previo a la inducción “ventana terapéutica” (< 1000 blastos en sangre periférica en el día 8 con prednisona). Estos pacientes se consideran con buena respuesta temprana a la prednisona y tienen la misma supervivencia libre de enfermedad (SLE) independientemente de la edad (**Figura 1**). Estos resultados son actualmente mas favorables que los correspondientes grupos de edad en LAL precursor de células B (**Figura 2**).

Figura 1. SLE a 10 años en LAL-T con < 1000 lastos en el día 8 (Buena respuesta a la prednisona).

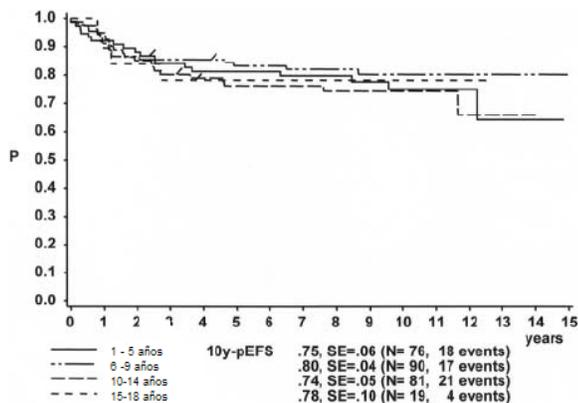
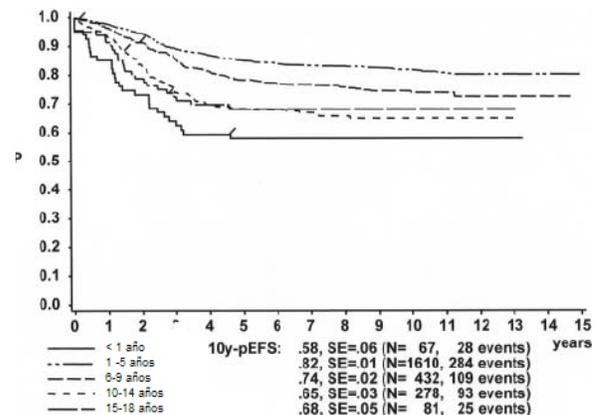
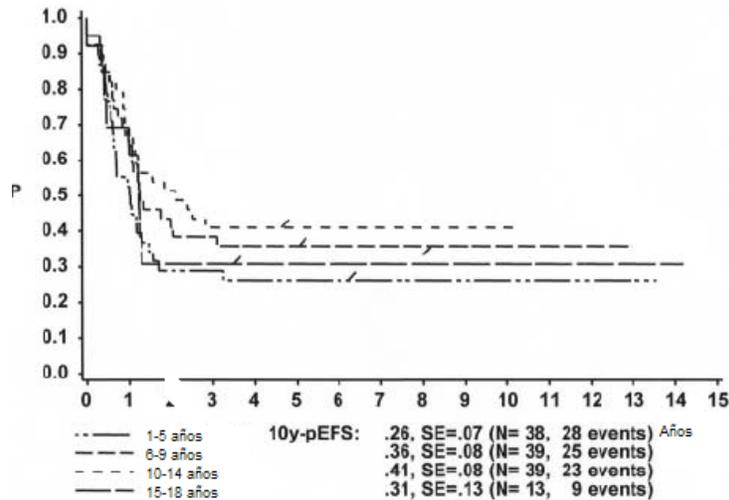


Figura 2. SLE en pacientes con LAL precursor de células B con <1000 blastos al día 8 (Buena respuesta a la prednisona)



Sin embargo el pronóstico es menos favorable en pacientes con LAL-T que presentaron falla a la citorreducción temprana con prednisona (> 1000 blastos en sangre periférica en el día 8) que corresponde a la tercera parte de los pacientes (**Figura 3**).

Figura 3. SLE a 10 años en pacientes con LAL-T con >1000 blastos en el día 8 (Mala respuesta a la prednisona).



En LAL-T, las características como la edad y la leucocitosis al momento del diagnóstico, se consideran predictores poco fiables para supervivencia con esquema de quimioterapia intensiva. Sin embargo una cifra de leucocitos $>100 \times 10^9 /L$ al diagnóstico es indicación para intensificar el tratamiento a SNC⁵. A diferencia de las LAL estirpe B en la cual el perfil inmunológico presenta un impacto pronóstico, ya que los pacientes con LAL precursor de células B CD10+ presenta mejor tasa de supervivencia a diferencia de LAL de células B maduras. Sin embargo en LAL de células T el perfil inmunológico es confuso como factor pronóstico¹⁵.

7. Diagnóstico y clasificación de LAL-T

Morfológico: Aspirado de médula ósea con >30% de blastos de aspecto linfoide.

Inmunológico: cCD3⁺ y por lo menos uno de los siguientes: CD5 ó CD7.

Con el protocolo estirpe específico, los pacientes fueron clasificados de forma retrospectiva de acuerdo a los criterios de la CNI en riesgo habitual (RH) y riesgo alto (RA)

Riesgo habitual: Pacientes con edad al diagnóstico entre 1 y 10 años, carga tumoral menor a 50,000 leucocitos/ μ l, sin infiltración extramedular al diagnóstico y con buena respuesta a la prednisona como monoterapia.

Riesgo alto: Pacientes con edad mayor de 10 años, número de leucocitos $>50,000/\mu\text{l}$ en la evaluación inicial y/o con qu hayan presentado infiltración extramedular y mala respuesta a la ventana terapéutica con prednisona.

8. Protocolos para LAL T

Durante el decenio de 1970, se hizo evidente que las LAL de células T y la LAL de células B maduras tenían peor pronóstico que las LAL precursor de células B. Estos hallazgos tuvieron un impacto considerable sobre el pensamiento clínico y sirvieron como punto de partida para el diseño de protocolos específicos de linaje⁴.

Los agentes terapéuticos utilizados en los protocolos para LAL precursor de células B podrían no ser tan útiles en LAL-T, debido a las diferencias biológicas e inmunológicas entre ambas células malignas por lo que se han empleado distintas estrategias terapéuticas. Las principales diferencias son: a) Mayor capacidad de proliferación en la LAL-T lo que explica la carga tumoral más elevada y sugiere que estos linfoblastos son más vulnerables a las drogas quimioterapéuticas de ciclo dependiente, dando como resultado una posibilidad mayor de disminuir de forma más rápida el número de blastos. 2) Se ha observado un periodo corto entre la remisión y una recaída (menor a 2 años) lo que podría indicar la necesidad de esquemas de quimioterapia más agresivos.

En ratones con LAL-T y posteriormente en humanos, se ha sugerido que los linfoblastos podrían ser más sensibles a la ciclofosfamida, Ara C, teniposido (VM-26) y doxorubicina vs metotrexate y 6-mercaptopurina.

Además se ha señalado el uso de dexametasona, en lugar de la prednisona para reducir la incidencia de células leucémicas en las meninges¹⁶.

Se ha demostrado que los pacientes con LAL T presentan resistencia a la prednisona, daunorrubicina, citarabina, mafosfamida y L- asparginasa. También se ha reportado resistencia a metotrexate (MTX) por la disminución en la formación de poliglutamato-MTX, que es determinante en la toxicidad para los blastos¹⁴. Debido a esta última condición, se requiere de concentraciones más altas de MTX para obtener los mismos niveles intracelulares en comparación con los blastos en LAL de linaje B¹⁰. La resistencia a los glucocorticoides es atribuida a la disminución en sus receptores celulares^{10,14}. La resistencia relativa a la prednisona fue demostrada *in vivo* por el grupo BFM en el protocolo 90, en donde el 36% de los pacientes con LAL-T presentó una pobre citorreducción de blastos en sangre periférica comparada con el 5% en pacientes con LAL precursor de células B¹⁰.

En 1982, el Grupo Oncológico Pediátrico (POG) postuló la posibilidad que la LAL T representará un estadio avanzado de un Linfoma No Hodgking de células T (LNH-T), lo que sugirió que los esquemas de tratamiento efectivos para LNH-T podrían ser efectivos también para LAL -T. En 1998, se reportó la efectividad del protocolo LSA₂-L₂ para pacientes con LNH-T, por lo que el POG realizó una modificación a este protocolo para pacientes con LAL-T (LSA₂-L₂ modificado) y aumento la SLE a 3 años del 48% global (19% para pacientes con leucocitosis al diagnóstico >50,000 “alto riesgo” vs 67% con leucocitos <50,000 “bajo riesgo”)¹².

Surgieron nuevas observaciones, como mayor incidencia de recaída e infiltración leucémica a SNC al diagnóstico, disminución de la incidencia de recaída a testículo y mayor probabilidad de obtener RCC (88%). Se realizaron varias conclusiones con el protocolo LSA₂L₂ modificado: a) resultó ser efectivo para pacientes con LAL-T de bajo riesgo más no para pacientes considerados de riesgo alto, b) diferentes patrones de sensibilidad a la quimioterapia para niños con LAL- T vs LAL no T, c) la necesidad de intensificar los protocolos para tratar los sitios extramedulares, y por último, d) las recaídas de la enfermedad fueron atribuidas a la dificultad de mantener la remisión completa mas que a una falla a la inducción por lo que no era necesario ofrecer una inducción intensificada¹⁷.

En 1999, nuevamente el POG señaló que el uso de dosis repetidas y altas de L- asparginasa (25,000 UI/m² I.M por 20 dosis semanales) en la fase de consolidación mejoraba la supervivencia en los pacientes con LAL-T sin un aumento importante en la toxicidad. La SLE a 4 años en el grupo control de pacientes con LAL-T (sin asparginasa) fue de 54.5% y con asparginasa a dosis altas y repetidas fue de 67.9%. Este estudio finalmente demostró que el uso de L- asparginasa a dosis altas y frecuentes mejoraba la SLE particularmente en pacientes con leucocitosis al diagnóstico (>50,000)¹⁷.

En el 2002, el grupo Dana Farber Cancer Institute (DFCI) reporto de forma similar al grupo POG la efectividad de la L-asparginasa en pacientes con LAL T. En su protocolo realizado entre 1981 y 1995 para pacientes pediátricos con LAL (precursor de células B y T) en donde incluyó a pacientes con Linfoma de células T, se obtuvo una SLE a 5 años en LAL-T de 75%. Las características a las que se atribuyó este aumento de la SLE en el protocolo de DFCI fueron el uso en la fase de consolidación de doxorrubicina, pulsos de esteroide y L- asparginasa a dosis altas semanalmente.

Entre los efectos adversos mas frecuentes que se encontraron con esta última estrategia fueron reacciones alérgicas (25% en el grupo de L asparginasa a dosis altas y repetidas vs 10% en el grupo con L asparginasa dosis estándar) y la manifestación clínica más frecuente se caracterizó por lesiones de urticaria, no se presentaron reacciones alérgicas fatales. La pancreatitis fue mas frecuente en el grupo con L asparginasa (0.82% vs 0.10%) que se consideró estadísticamente no significativa. No encontraron aumento en la incidencia de neurotoxicidad, ni hubo mayor muerte en fase de remisión¹⁸.

Con este protocolo el 11% de los pacientes presentaron recaída¹⁰, en un promedio de tiempo de 1.2 años. Finalmente concluyó que a pesar de haber mejorado la SLE en pacientes con LAL T, seguían presentando mayor riesgo de falla a la inducción, muertes en inducción, recaídas tempranas, recaídas aisladas a SNC (tres veces mas riesgo) comparado con pacientes con LAL precursor de células B. Señaló que la profilaxis a SNC debía ser primordial¹⁰.

En el protocolo DFCl todos los pacientes recibieron radioterapia a SNC y terapia intratecal (IT), sin embargo se sugirió la posibilidad de omitir la radiación en pacientes con LAL T con carga tumoral al diagnóstico $< 50,000 - 100,00$ y que además hubieran presentado una respuesta favorable a la prednisona en el periodo de ventana terapéutica¹⁰.

Otra estrategia terapéutica que mejoro la SLE en pacientes con LAL T fue el uso de radiación profiláctica a SNC. En 1998 en un estudio aleatorizado en el que participó el grupo BFM y la Asociación Italiana de Hematología y Oncológica Pediátrica (AIEOP), se incluyeron a 192 pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL T, con buena respuesta a la prednisona como monoterapia (adecuada citorreducción), y sin infiltración inicial a SNC. Los pacientes del grupo BFM recibieron radiación craneal 12 Gy en 12 o 14 fracciones y terapia intratecal (IT) con metotrexate (11 dosis), mientras que los niños del grupo AIEOP recibieron solo terapia intratecal con triple droga (17 dosis)¹¹.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos dependiendo del número de leucocitos al diagnóstico ($> 100,000$ ó $< 100,000/\mu\text{l}$). Los pacientes tratados con radiación craneal y terapia IT con metotrexate (Grupo BFM) presentó una SLE a 3 años de 89% en el grupo con leucocitos $<100,000$ vs 82% en el grupo con leucocitos $>100,000$ (diferencia estadísticamente no significativa). En los pacientes que fueron tratados solo con triple terapia intratecal (Grupo AIEOP) la SLE fue de 80% en pacientes con carga leucocitaria baja vs 18% en los pacientes con carga leucocitaria alta¹¹.

Estos datos sugirieron que la radiación intracraneal puede no ser necesaria en pacientes con LAL T con buena respuesta a la prednisona y carga leucocitaria baja al diagnóstico; por el contrario los pacientes con carga leucocitaria alta, la SLE es inferior con solo triple terapia intratecal en comparación con IT con metotrexate y radiación intracraneal¹¹.

Por lo tanto los pacientes con LAL T y buena respuesta al esteroide pero con carga leucocitaria alta pueden tener diferente pronóstico dependiendo del tratamiento que reciban a SNC. En este caso la radiación craneal mejoro la SLE en estos pacientes, por la erradicación oculta de la enfermedad a SNC y también porque disminuyó el riesgo de recaída a médula ósea¹¹.

Ha medida que se han identificado factores de riesgo en LAL T, y la intensificación de protocolos con quimioterapia, se ha visto paulatinamente aumento en la supervivencia en estos pacientes, debido a disminución en la falla a la inducción, menor recaída a medula ósea y SNC. La probabilidad de supervivencia a 3 años con protocolos realizados entre 1978 y 1983 era de 56%, en los años 1983 y 1989 era de 65% y del 78% entre 1989 y 1993¹⁴.

El grupo Berlin- Frankfurt-Muenster (BFM) en los esquemas de tratamiento para pacientes pediátricos con LAL, en los protocolo BFM 90 y BFM 95 a través de la identificación de factores de riesgo biológicos y clínicos, permitió la clasificación de subgrupos con diferente riesgo de recaída y la realización de estrategias de tratamiento adaptado a cada uno de ellos¹².

En los protocolos del grupo BFM, la respuesta a la prednisona ha sido uno de los factores pronósticos más importantes para predecir la respuesta al tratamiento.

Los pacientes con “buena respuesta al esteroide” corresponden al 90%, con una tasa de curación del 80% mientras que los pacientes con mala respuesta al esteroide tienen peor pronóstico, con una SLE del 50%. Por lo tanto se identifico un grupo pequeño en el que se tendría que realizar modificaciones al protocolo para mejorar la SLE¹².

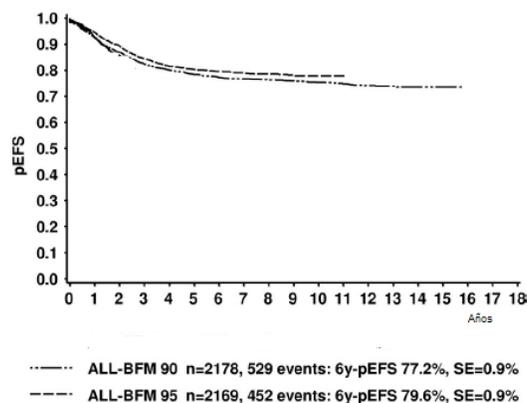
Sin embargo, el “criterio BFM” resultó ser un parámetro insuficiente como para separar a los otros grupos de riesgo con buena respuesta al esteroide. Por lo que se empleo una nueva estrategia de clasificación en el protocolo BFM-95, ya que utiliza parámetros como edad, número de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo con la respuesta al esteroide y la existencia traslocaciones desfavorables como la t(9;22) y t(4;11). **Cuadro 3**

Cuadro 3. Comparación del BFM 90 y BFM 95: Diferencias en los grupos de riesgo.		
	BFM 90	BFM 95
Riesgo Habitual (RH)	No criterios para RA 90, criterio BFM <0.8 y no ser LAL-T, no infiltración a SNC al diagnostico.	No criterios para RA 95, edad 1-6 años y leucocitos <20,000 y no ser LAL T.
Riesgo Intermedio (RI)	No criterios para RA 90 y criterio BFM >0.8 y/o LAL T y/o infiltración a SNC al diagnostico	No criterios para RA 95, edad < 1 años o > 6 años y/o leucocitos >20,000 y/o células T.
Riesgo Alto (RA)	Pobre respuesta a la prednisona y/o no RC al día 33 y/o t(9;22) (o BCR/ABL)	Pobre respuesta al esteroide y/o no RCC día 33 y/o t(9;22) (o BCR/ABL) o t(4;11) (o MLL/AF4)

Según estos criterios de estadificación, los pacientes con LAL T recibieron esquema de tratamiento correspondiente para el subgrupo de riesgo intermedio o riesgo alto, dependiendo de la respuesta temprano al tratamiento y la presencia de traslocaciones de mal pronóstico.

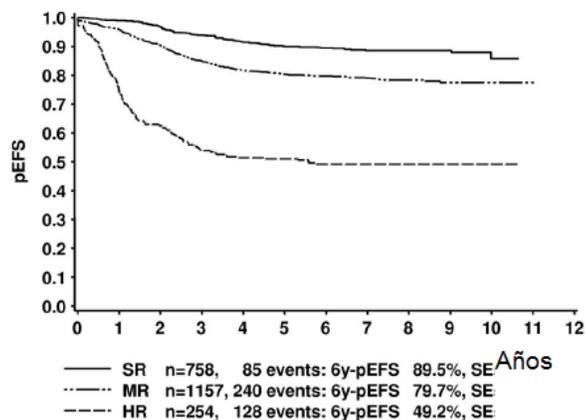
La SLE a 6 años para todos los pacientes que se reportó en el protocolo BFM 90 y BFM 95 fue de 77.2% vs 79.6% respectivamente. Cabe mencionar que en estos protocolos de tratamiento, se incluyó a pacientes con LAL de células T dentro de dos subgrupos de clasificación de riesgo (riesgo intermedio y riesgo alto) según características clínicas y biológicas, por lo tanto en los resultado de supervivencia también se incluyó a pacientes con LAL de estirpe B, es decir, no son estirpe específicos. **Figura 4.**

Figura 4. Estimación de la supervivencia libre de evento en pacientes incluidos en el protocolo BFM 90 y BFM 95



La SLE a 6 años en el protocolo BFM 95 de acuerdo a los grupos de riesgo fue de 89.5% para pacientes de riesgo habitual (RH), 79.7% para riesgo intermedio (RI) y 49.2% para el riesgo alto (RA). **Figura 5.**

Figura 5. SLE A 6 años en el protocolo BFM 95 según los grupos de riesgo.



En el protocolo BFM 95, la SLE a 6 años según el inmunofenotipo fue de 74.8% para pacientes con LAL de linaje T y según el riesgo fue de 90.1% y 69.2% para RI y RA respectivamente¹⁰.

Cuadro 4.

Cuadro 4. Características de los pacientes						
Número de pacientes (n = 2169)						
Variable	No	%	SLE-6 años,% (SE)	RE, % (n=758)	RI, % (n = 1157)	RA, % (n=254)
Inmunofenotipo						
Células T	277	13.3	74.8 (2.6)	0	17.1	34.5
LAL T según riesgo						
Riesgo estándar	72	26.2	90.1% (3.5)		33.3	10.5
Riesgo alto	203	73.8	69.2 (3.3)		66.7	89.5

En el protocolo BFM 95, la probabilidad de recaída a 6 años fue de 16.2% para todos los pacientes. El sitio más frecuente fue a médula ósea. La incidencia de recaída a SNC con un seguimiento a 6 años fue de 1.8% y de recaídas simultáneas con involucro a SNC fue de 4.1%.¹²

Cuadro 5

Cuadro 5. Resultados del tratamiento								
	Todos (No)	%, (DE)	RE, n	%, (DE)	RI, n	%, (DE)	RA, n	%, (DE)
Recaídas	356	16.2 (0.8)	62	7.8 (1)	197	16.6 (1.2)	97	38.6 (3.6)
MO	232	10.5 (0.7)	41	5.1 (0.8)	120	10.1 (1.0)	71	28.3 (3.6)
SNC	39	1.8 (0.3)	8	1.1 (0.4)	25	2.2 (0.5)	6	2.4 (1.2)
Testículo	12	0.5 (0.2)	3	0.4 (0.3)	8	0.6 (0.3)	1	0.4 (0.7)
SNC/MO	48	2.2 (0.4)	6	0.8 (0.3)	31	2.7 (0.5)	11	4.3 (1.7)
MO/Otra (no SNC)	22	1.0 (0.2)	3	0.3 (0.2)	13	1.2 (0.4)	6	2.4 (1.5)
Otros sitios	3	0.1 (0.1)	1	0.1 (0.1)	0		2	0.8 (0.9)

9. Protocolo LAL T “98.”

En 1998, en el servicio de hematología del INP se realizó el primer protocolo estere específico diseñado para pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL células T. **Ver Anexo 1 y 2.** Este esquema de tratamiento quimioterapéutico se efectuó según las características biológicas e inmunológicas de las células malignas, como mayor capacidad de proliferación por lo que son más susceptibles a sufrir apoptosis con drogas quimioterapéuticas ciclo dependiente y con estrategias más agresivas. La base conceptual de este protocolo es la utilización de ciclos rotativos con dosis altas de ciclofosfamida, metotrexate y ara C en la fase de consolidación/reintensificación.

En fase de mantenimiento se utilizó ciclos con vincristina, purinethol, daunorrubicina, prednisona y L aspar (VAMP) y; además de una fase de consolidación con dosis altas y repetidas de L asparginasa con una dosis total de 20 a 30 aplicaciones semanales. Al final del tratamiento con quimioterapia, a los pacientes que al diagnóstico presentaron $>100,000$ leucocitos/ μl (sin infiltración a SNC al diagnóstico) recibieron radiación craneal profiláctica diferida (18 Gy).

III.JUSTIFICACION

El inmunofenotipo es una prueba esencial en el diagnóstico de las leucemias que ayudó a comprender la heterogeneidad de la enfermedad. Previo a su uso, en la década de los 80' la clasificación por riesgo de las LAL se realizaba solamente a través de criterios clínicos como edad y número de leucocitos al diagnóstico así como características morfológicas y citoquímicas de las células leucémicas, con lo que se obtenía una SLE del 50%, ya que no se conocían aspectos biológicos ni genéticos de los blastos leucémicos.

En la década de los 80 se utilizó el primer panel inmunológico que permitió identificar a un subgrupo de pacientes con LAL que presentaban características inmunológicas que se relacionaban con aspectos clínicos y morfológicos de las células y que a su vez tenían valor pronóstico. En la década de los 90', con el uso de anticuerpos monoclonales de superficie y citoplasmáticos permitió conocer aun más las características inmunológicas de los blastos leucémicos y su comportamiento clínico que finalmente influyó en la respuesta al tratamiento.

Debido a la observación en la correlación del inmunofenotipo con el pronóstico, algunos grupos pediátricos oncológicos han creado protocolos específicos de linaje, y gracias a esta estrategia se ha visto un aumento en la SLE en pacientes pediátricos con LAL T.

Se sabe que la LAL de células T representa el 15% de las LAL, y se ha reportado que estos pacientes tienen mayor riesgo de recaída debido a la evolución mas agresiva de la enfermedad, que se infiere por la mayor capacidad de proliferación de las células leucémicas y mayor infiltración a sitios extramedulares, por lo que se han diseñado protocolos propios de linaje.

En 1990 en el servicio de Hematología del INP se logró la tipificación de la LAL según el linaje y se adoptó un protocolo de quimioterapia para LAL de alto riesgo no estirpe específico para pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL-T. Sin embargo la SLE fue menor que lo reportado a nivel internacional, posiblemente por la presencia de otras condiciones inherentes a la biología de la enfermedad como estado de nutrición y/o raza lo que se relaciona con la farmacodinamia y farmacocinética que finalmente influye en la probabilidad de éxito del protocolo.

La supervivencia de pacientes con LAL de células T tratados con esquemas diseñados para LAL precursor de células B han demostrado tener resultados a largo plazo $\leq 40\%$. Actualmente se propone la utilización de terapias estirpe específica con las que se reportan supervivencias a largo plazo superiores al 60%.

En 1998 en el servicio de Hematología del INP se diseñó el primer protocolo para pacientes pediátricos con LAL específico de linaje T con lo que se espera aumentar la SLE en este grupo de pacientes.

Los resultados del presente trabajo serán difundidos para su disponibilidad tanto a profesionales de la salud, médicos especialistas en hematología-oncología y a otras instituciones de tercer nivel del Sistema Nacional de Salud. Se abrirán líneas de investigación para continuar la búsqueda de protocolos para el tratamiento de LAL.

IV. OBJETIVOS

Objetivo General: Comparar la evolución de los pacientes tratados con dos distintos protocolos de tratamiento para LAL T en niños de 0-18 años en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos Específicos:

- Conocer la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con LAL T con el protocolo "LAL T-98" en el Instituto Nacional de Pediatría a partir del 1998-2010.
- Conocer la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con LAL T con el protocolo anterior (no estirpe específico) utilizado en 1988-1997 en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar la supervivencia libre de enfermedad en niños con LAL células T con el protocolo "LAL T-98" según la clasificación de riesgo.
- Identificar los eventos de recaída en pacientes pediátricos con LAL células T con el protocolo "LAL T-98" en el INP.

V. HIPÓTESIS

La diferencia en la SLE en niños con LAL de células T en el INP será 25% mayor, para el protocolo “LAL T-98” vs protocolo no estirpe específico utilizado en 1988-1997 en el INP.

La SLE en pacientes pediátrico con LAL de células T que recibieron el protocolo de tratamiento estirpe específico LAL-T “98” será > 60%.

La SLE en pacientes pediátricos con LAL T tratados con el protocolo anterior (no estirpe específico) utilizado en 1988-1997 será <40%.

La SLE será mayor en pacientes con LAL T de riesgo habitual en comparación con los pacientes considerados de riesgo alto.

Con este protocolo de tratamiento estirpe específico (LAL-T “98”) se disminuirá el riesgo de recaída a SNC, lo que podría influir en la SLE.

VI. CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Cohorte, retrospectivo, analítica.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisara expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL de células T tratados en el servicio de Hematología desde el año 1988 hasta el 2010. Del total de expedientes clínicos con diagnóstico de LAL células T, se revisarán las características clínicas, el inmunofenotipo, clasificación de riesgo, sobrevida libre de evento (falla a la inducción, muertes en remisión, recaídas). Utilizando para esto un instrumento de recolección de datos para cubrir los objetivos de este estudio. Al tener todos los resultados se evaluará la evolución del protocolo “LAL T-98” y posteriormente se comparara con la evolución del protocolo anterior utilizado en pacientes pediátricos con LAL T en el INP en el año 1988-1997. El inicio de la cohorte se considerará a partir en que se realizó el diagnóstico de LAL de células T y el final será la fecha de la última consulta reportada en el expediente clínico.

Este protocolo se considera factible porque se revisarán expedientes clínicos y como es una cohorte retrospectiva tiene limitaciones y sesgos potenciales los cuales han sido considerados en este proyecto para minimizarlos.

Población objetivo

Pacientes de 0-18 años con diagnóstico de LAL de células T en México.

Población elegible

Pacientes de 0 a 18 años con diagnóstico de LAL de células T atendidos en el servicio de hematología del INP a partir de 1988-2010.

Criterios de Inclusión

Se incluirán todos los expedientes de pacientes con LAL de células T que recibieron tratamiento y fueron atendidos en el Servicio de Hematología del INP en el periodo comprendido del año 1988-2010.

Se identificarán los expedientes clínicos que reporten el diagnóstico e inmunofenotipo de la LAL, especificación de las drogas y dosis utilizadas, evolución de la enfermedad y evento libre de supervivencia.

Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes con LAL T que no incluyan las variables clínicas (edad), biológicas (cantidad de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo) y las de evolución (respuesta a la ventana terapéutica, falla terapéutica, cese electivo de quimioterapia, recaída y muerte), que es la información necesaria para cumplir con los objetivos de este estudio.

***Nota:** Ver tabla de variables.

Criterios de eliminación

Se eliminarán los expedientes de pacientes con LAL T que no recibieron el protocolo quimioterapéutico según los medicamentos y dosis establecidas y aquellos en los que no se conozca el desenlace final (que hubieran abandonado durante el tratamiento).

Ubicación de estudio

Para la obtención de datos se solicitara al Archivo Clínico de este INP los expedientes de pacientes con diagnóstico de LAL células T en el tiempo comprendido 1988-2010 con seguimiento en el servicio de Hematología y se utilizará la hoja de recolección de datos diseñada para lograr obtener los datos que permitan cumplir con los objetivos del estudio. Posterior a la obtención de datos, se identificara la efectividad a través de la SLE con el protocolo LAL T“98” y al tener este dato se realizara una comparación con la efectividad del protocolo no estirpe específico utilizado en 1988-1997 en el INP.

VIII. VARIABLES

Edad	Cuantitativa Discreta.	Tiempo transcurrido en años cumplidos desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LAL	Años
Clasificación de la edad	Cualitativa dicotómica	Edad mayor o menor de 10 años	0 1 a 10 años 1. > 10 años 2. <1 año
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica.	Característica fenotípica sexual	0.Niño 1.Niña
Diagnóstico	Cualitativa nominal politómica	Diagnóstico de LAL T y variantes	1. LAL T 2. LAL T con marcadores aberrantes M7 3. LAL T bifenotípica
Cuenta de leucocitos	cualitativa dicotómica	Número de leucocitos /litro determinado por Culter	0.>50,000 1.< 50,000
Clasificación morfológica	Cualitativa nominal politómica	Clasificación según la FAB	1.L1, 2.L2, 3.L3 4. L1 y L3
Infiltración extramedular	Cualitativa dicotómica	Infiltración a SNC (blastos en LCR), masa mediastinal (por Rx de tórax), infiltración testicular (por clínica, biopsia y/o ultrasonido)	0.No 1. Si
Sitio de Infiltración extramedular	Cualitativa nominal politómica	Infiltración a SNC (blastos en LCR), masa mediastinal (por Rx de tórax), infiltración testicular (por clínica, biopsia y/o ultrasonido)	1. SNC 2. Testículo 3. Masa mediastinal.
Citorreducción temprana	Cualitativa nominal politómica	<1000 blastos/L en sangre periférica al día 0 después de 7 días con prednisona a 60mgm ² scd o por AMO una médula en M2 (5-25% blastos)	0. Sin respuesta, 1. Buena respuesta 2. Respuesta no documentada. 3. Respuesta no valorable
Respuesta a la inducción	Cualitativa nominal dicotómica.	Sin manifestaciones clínicas de leucemia, Hb>10g/L,NT >1000/L, plaquetas>100x10 ⁹ /L, MO con celularidad normal en M1 (<5% blastos) y ausencia de infiltración a SNC (<5 células y sin blastos en LCR) al terminar el tratamiento de inducción	0.No 1. Sí 2. No valorable
Remisión completa continua	Cualitativa nominal dicotómica.	Control de la enfermedad, valorado por médula ósea con <5% blastos, no evidencia de enfermedad extramedular, en tratamiento con quimioterapia.	0. No 1. Si
Remisión completa continua	Cuantitativa discreta	Médula ósea con <5% blastos, no evidencia de enfermedad extramedular, en tratamiento con quimioterapia.	Tiempo en meses
Tratamiento con radioterapia	Cualitativa nominal dicotómica.	Recibió radioterapia durante el protocolo de tratamiento	0. No 1. Si

Etapa de tratamiento de radioterapia	Cuantitativa discreta	Etapa de tratamiento donde recibió radioterapia	1.Inducción 2.Remisión
Sitio de radioterapia	Cualitativa nominal politómica	Sitio de radiación donde recibió radioterapia	1.SNC 2. Testículo 3. Órbita
Motivo de radioterapia	Cualitativa nominal politómica	Si el motivo de la radioterapia fue profiláctica por factores de riesgo para infiltración a SNC o terapéutica por infiltración a SNC documentada	1.Profiláctica 2.Terapéutica
Mortalidad	Cualitativa dicotómica	Si ocurrió defunción	1. Si. 2. No

Etapa en donde ocurrió la muerte	Cualitativa nominal politómica.	Defunción en la etapa de tratamiento en la que ocurrió.	1. Inducción 2. Remisión 3. Recaída 4. Falla terapéutica 5. Cese electivo
Causa de muerte	Cualitativa nominal politómica	Causa de muerte documentada en el expediente	1. Infección, 2. Sangrado. 3.Complicaciones metabólicas 4.Inherentes a la enfermedad
Recaída	Cualitativa dicotómica	Manifestaciones clínicas de la enfermedad, AMO > 5% blastos, infiltración a SNC, infiltración testicular	0. No 1. Si
Sitio de recaída	Cualitativa nominal politómica	RMO: más de 5% de blastos en AMO. RSNC; blastos en LCR. RT: documentada por USG o por biopsia. RS: recaída a 2 órganos al mismo tiempo	1.Recaída a médula ósea (RMO), 2.Sistema nervioso central (SNC), 3. Testículo 4. Órbita 5. LCR y Testículo
Etapa de tratamiento de la recaída	Cualitativa nominal politómica	Recaída en la etapa de tratamiento en la que ocurrió	1.Remisión completa 2. Cese electivo
Tiempo de recaída	Cuantitativa discreta	Tiempo en meses desde la remisión completa hasta la recidiva de la LAL	Tiempo en meses.
Cese de quimioterapia	Cualitativa dicotómica	Finalización de la quimioterapia (30 meses de tratamiento después de la remisión completa)	0. No 1. Si
Tiempo de cese de la quimioterapia.	Cuantitativa discreta	Meses cumplidos desde el CEQTx hasta la evaluación del expediente clínico en ausencia de actividad leucémica	Tiempo en meses
Abandono	Cualitativa nominal dicotómica	Falta de seguimiento del tratamiento documentada en expediente	0.No 1.sí
Etapa de abandono	Cualitativa discreta	Falta de seguimiento del tratamiento documentada en expediente	1. Inducción 2. Remisión 3. Recaída 4. Falla terapéutica
Evento final	Cualitativa discreta	Ultima situación del paciente durante la evolución del protocolo de tratamiento.	1.Cese electivo 2. Defunción 3. Abandono 4. Falla terapéutica 5.Continua en tx

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el caso de las variables cualitativas se buscara las frecuencias simples de las variables: sexo, etapa donde ocurrió la muerte, causa de muerte, recaída, cese de quimioterapia, sitio de recaída, abandono, etapa de abandono, si recibió radioterapia, ventana, citoreducción temprana, leucocitos, infiltración extramedular, evento final y protocolo de tratamiento

En el caso de nuestras variables cuantitativas edad al diagnóstico, tiempo de recaída, tiempo de cese de quimioterapia, GY de radioterapia. Se verá su distribución: media, moda, desviación estándar.

Se realizara un análisis de supervivencia con el Método de Kaplan-Meier para ello se dividirá a los pacientes de acuerdo al tipo de protocolo de atención que recibieron. Se utilizara la técnica de Log rank para comparar las curvas, considerando como estadístico de prueba X^2 para analizar las pérdidas observadas y esperadas entre los dos grupos.

X. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por el tipo de diseño de estudio, esta investigación no involucra riesgos, según el artículo XVII de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos. El grupo de investigación se compromete a salvaguardar la confidencialidad de los datos, utilizándoles con fines de investigación.

XI. RESULTADOS

Para conocer la evolución y la supervivencia de los pacientes tratados con el protocolo LAL T-98 en el servicio de Hematología del INP, se incluyeron a 30 pacientes en un periodo comprendido entre 1998-2010.

En nuestra población de estudio, se encontró que el 73.3% (22/30) de los casos fueron niños y solo el 26.7% (8/30) tenían más de 10 años. Todas las niñas tenían entre 1 a 10 años.

Cuadro 1.

	Edad 1-10 años	>10 años	Total
Niños	14	8	22
	46.7%	26.7%	73.3%
Niñas	8	0	8
	26.7%	0%	26.7%
Total	22	8	30
	73.3%	26.7%	100%

Para la clasificación inicial de riesgo para recaída, se consideraron características clínicas y biológicas de acuerdo al CNI. En el 53.3% (16/30) de los pacientes se clasificaron como riesgo alto y en el 68.5% (11/16) de los casos presentaron una cuenta de leucocitos mayor a 50,000/ μ l. **Cuadro 2.**

	Riesgo		Total
	Habitual	Alto	
< 50,000	14 46.7%	5 16.7%	19 63.4%
>50,000	0 0%	11 36.6%	11 36.6%
Total	14 46.7%	16 53.3%	30 100%

En los 16 pacientes de riesgo alto al diagnóstico, en el 50% (8/16) tenían más de 10 años de edad. **Cuadro 3.**

		Riesgo		Total
		Habitual	Alto	
Edad	1 – 10 años	14 46.6%	8 26.6%	22 73.3%
	Mayor a 10 años	-	8 26.7%	8 26.7%
Total		14 46.7%	16 53.3%	30 100%

En el 23.3% (7/30) de los niños se observó infiltración extramedular al diagnóstico, el 71.4% (5/7) tenía una cifra de leucocitos mayor a 50,000/ μ l. **Cuadro 4.** Solo el 42.8% (3/7) de los casos tenían más de 10 años.

Cuadro 4. Número de leucocitos e infiltración extramedular.				
		Infiltración extramedular		Total
		No	Si	
Leucocitos	<50,000	17 56.7%	2 6.6%	19 63.3%
	>50,000	6 30%	5 16.7%	11 36.7%
	Total	23 76.7%	7 23.3%	30 100%

La masa mediastinal fue el sitio más frecuente de infiltración extramedular con un porcentaje del 13% (4/30). **Cuadro 5.**

Cuadro 5. Sitios con infiltración extramedular		
	Frecuencia	Porcentaje
Sin infiltración	23	76.7
Masa mediastinal	4	13.3
SNC	3	10
Testículo	1	3.3
Total	30	100

Los pacientes con infiltración a SNC en la evaluación inicial, (2) eran varones y con una cifra de leucocitos mayor a 50,000/ μ l. Respecto a la edad, un paciente tenía entre 1 a 10 años y en el segundo caso tenía más de 10 años.

En total de los 16 pacientes clasificados de riesgo alto al diagnóstico, sus características se resumen a continuación: En 3 (n=16) casos fue por edad, 4 (n=16) por una cifra de leucocitos mayor a 50,000/ μ l , 1 (n=16) por infiltración extramedular, 2 (n=16) por leucocitosis y edad, 2 (n=16) por leucocitosis e infiltración extramedular, 1 (n=16) edad mayor de 10 años e infiltración extramedular y en 3 (n=16) por leucocitosis, edad (>10 años) e infiltración extramedular.

El 40% (12/30) de los niños recibió ventana terapéutica. El 50% (6/12) presentó buena respuesta a la prednisona, solo un paciente (n=12) demostró falla a la citorreducción temprana. En la evaluación inicial tenía 4 años de edad y un número de leucocitos de 408,000/ μ l. En 5 casos (n=12) la respuesta no fue valorable.

El 96.7% (n=29) de los pacientes lograron RCC (1RCC) en el día 28. Solo 1 paciente de sexo masculino presentó falla terapéutica. Al diagnóstico tenía 1 año y 335,000 leucocitos/ μ l en la evaluación inicial.

Once pacientes (n=30) recibieron radioterapia a SNC. En dos (n=11) de los casos fue de forma terapéutica por infiltración extamedular al diagnóstico y en el 81.8% (9/11) de los pacientes fue de forma profiláctica diferida a SNC, de los cuales el 44% (4/9) tenían mas de 100,000 leucocitos al diagnóstico. **Cuadro 6.**

Cuadro 6. Radioterapia profiláctica diferida a SNC y número de leucocitos/μl			
	Número de leucocitos		
	<50,000	>100,000	Total
Radioterapia profiláctica SNC	5	4	9

Solo el 22.2% (2/9) de los pacientes que recibieron radiación profiláctica diferida sufrieron recaída a SNC, ambos casos ocurrió en el grupo de paciente con leucocitos mayor a 100,00/μl. El resto de los pacientes se encuentran actualmente en cese electivo de quimioterapia.

El 63.3% (19/30) de los pacientes lograron un primer cese electivo de quimioterapia. El 33.3% (10/30) fueron de riesgo alto y el 30% (9/30) de riesgo habitual. **Cuadro 7.** Cinco (n=8) fueron niñas y 14 (n=22) eran varones.

Cuadro 7. Cese electivo de quimioterapia		
	Cese electivo	
	No	Si
Riesgo habitual	5 16.7%	9 30%
Riesgo alto	6 20%	10 33.3%
Total	11 36.7%	19 63.3%

Al analizar la relación de los pacientes que alcanzaron un primer cese electivo y el número de leucocitos/μl , se encontró que de los 12 pacientes que en la evaluación inicial tenían una cifra de leucocitos menor a 10,000/μl , el 66.6% (8/12) lograron un primer cese electivo de quimioterapia, solo el 62.5% (5/8) se encuentran en remisión completa ininterrumpida con una mediana de tiempo de 81 meses post-cese (intervalo de 7 a 99 meses), 3/8 presentaron recidiva de la enfermedad posterior a la suspensión electiva con una mediana de tiempo de 10 meses (intervalo 7 a 12 meses).

Al incluir pacientes con menos de 50,000 leucocitos/ μ l en la evaluación inicial, el 68% (13/19) obtuvieron un primer cese electivo y, de los casos con más de 100,000 leucocitos al diagnóstico el 50% (4/8), se encuentra en remisión completa ininterrumpida con una mediana de seguimiento de 69 meses (intervalo de 15 a 98 meses). **Cuadro 8.**

Cuadro 8. Cese electivo y número de leucocitos/ μ l						
		<10,000	10,000-50,000	50,000-100,000	>100,000	Total
Cese electivo (% dentro de la carga tumoral)	Si	9 75%	4 57%	2 66.7%	4 50%	19 63.3%
	No	3 25%	3 43%	1 33.3%	4 50%	11 36.7%
Total		12 100%	7 100%	3 100%	8 100%	30 100%

El 75% (6/8) de los niños entre 1 a 3 años de edad llegaron a una primera suspensión electiva de quimioterapia; el 50% (4/8) continúan en remisión completa ininterrumpida con una mediana de seguimiento de 86 meses (intervalo de 31 a 99 meses). Al incluir a los pacientes con menos de 10 años se encontró que el 63.3% (14/22) lograron un primer cese electivo. Dentro de este subgrupo, los casos con menor supervivencia se encontró en el grupo de 4 a 6 años, sin embargo tenía otras características de mal pronóstico, ya que el 57% (4/7) presentó más de 50,000 leucocitos/ μ l en la evaluación inicial a diferencia del grupo anterior (1-3 años) en donde el 62.5% presentó un número de leucocitos menor a 10,000/ μ l al diagnóstico. En los pacientes mayor a 10 años el 62.5% (5/8) lograron un cese electivo; 4 (n=5) continúan en remisión completa ininterrumpida con una mediana de seguimiento de 49 meses (intervalo 15-78 meses) y el 75% (3/4) tenían menos de 50,000 leucocitos/ μ l en la evaluación inicial. **Cuadro 9.**

Cuadro 9. Cese electivo y edad						
		1-3	4-6	7-10	>10	Total
Cese electivo (% dentro de la edad)	Si	6 75%	3 42.9%	5 71.4%	5 62.5%	19 63.3%
	No	2 25%	4 57.1%	2 28.6%	3 37.5%	11 36.7%
Total		8 100%	7 100%	7 100%	8 100%	30 100%

El 36.7% (11/30) de los pacientes que no obtuvieron el cese electivo de quimioterapia, en el 63.6% (7/11) se atribuyó a recidiva de la enfermedad, 2 (n=11) continúan en tratamiento de RCC con un seguimiento de 7 y 21 meses y 2 (n=11) fallecieron en el último mes de la RCC por choque séptico.

El 36.7% (11/30) de los niños sufrieron una recaída; 4 (n=11) ocurrieron en cese electivo con una mediana de tiempo de RCC de 35 meses (11 meses post-cese, intervalo de 7 -19 meses) y 7 (n=11) ocurrieron en tratamiento de mantenimiento con una mediana de seguimiento de 10 meses (intervalo de 3-24 meses).

El sitio de recidiva más frecuente fue a médula ósea con un porcentaje de 54.5% (6/11), seguido con un porcentaje 27.3% (3/11) a SNC; de los cuales de acuerdo a la clasificación inicial; 1 paciente fue de riesgo habitual y los otros dos de riesgo alto. **Cuadro 10.**

Cuadro 10. Sitios de recaída		
Sitio	Número de casos (n=11)	Porcentaje (%)
Médula ósea	6	54.5
SNC	3	27.3
Testículo	1	9.1
Órbita	1	9.1
Total	11	100

De los once pacientes que sufrieron una primera recaída de la enfermedad, el 54.4% (6/11) de los casos fueron de riesgo habitual y el 45.6% (5/11) fueron de riesgo alto. **Cuadro 11.** El 63.6% (7/11) eran varones, el 23.3% (3/11) tenían más de 10 años en la evaluación inicial y el 45.5% (5/11) presentó más de 50,000 leucocitos al diagnóstico.

Cuadro 11. Primera recaída		
	Recaída	
	No	Si
Riesgo habitual	8 26.7%	6 20%
Riesgo alto	11 36.7%	5 16.7%
Total	19 63.3%	11 36.7%

En nuestra población de estudio, los once pacientes que sufrieron recaída (4 en cese electivo y 7 en RCC, n=11) recibieron tratamiento de IR (2IR). Solo el 63.6% (7/11) de los casos alcanzaron una segunda RCC (2RCC), en los 4 (n=11) pacientes restantes; 2 presentaron falla terapéutica, uno falleció por sepsis y el otro paciente abandono tratamiento en 2IR.

De los siete pacientes que obtuvieron una 2RCC, sólo dos niños llegaron a un segundo cese electivo de quimioterapia. Uno de ellos había presentado una recaída inicial a SNC a los 7 meses de la 1RCC y en el segundo caso alcanzó la etapa de cese electivo y presentó posteriormente recaída testicular a los 8 meses de vigilancia.

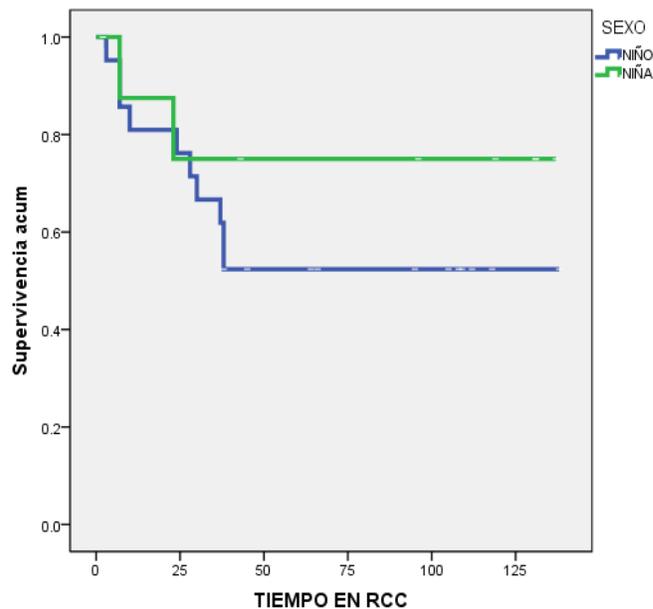
Ambos casos presentaron segunda recaída en un tiempo de 1 mes y 3 meses post-cese. En los dos pacientes, el sitio de recidiva de la enfermedad fue a MO.

En el resto de los pacientes (5/7) que no llegaron a un segundo cese electivo, 2 (n=5) continúan en tratamiento de mantenimiento con un seguimiento de 2 y 6 meses y 3 (n=5) sufrieron una segunda recaída en fase de mantenimiento; en dos casos fue a médula ósea y en el tercero a SNC a los 10, 21 y 2 meses respectivamente.

Actualmente 15 pacientes se encuentran en cese electivo de quimioterapia con una mediana de seguimiento de 108 meses de remisión completa ininterrumpida (intervalo 45 – 138 meses). La supervivencia global de los pacientes pediátricos que recibieron el protocolo de quimioterapia LAL-T “98” fue de 60%.

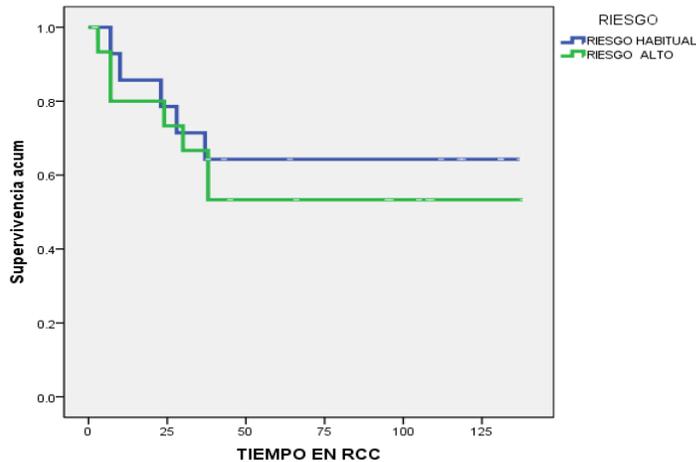
La supervivencia según el sexo fue de mayor en las niñas con un porcentaje del 75% vs 54.5% en el sexo masculino (p= 0.346). **Figura 6.**

Figura 6. Curva de supervivencia con el protocolo LAL-T “98” según el sexo.



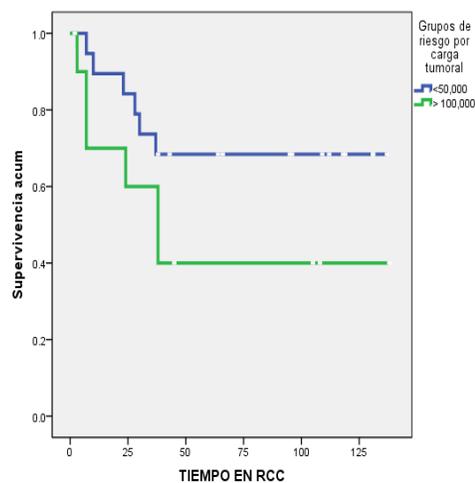
La supervivencia con el protocolo LAL-T "98" fue similar en ambos grupos de riesgo (RH: 64.3% vs RA: 56.3%)($p = .596$). Figura 7.

Figura 7. Supervivencia según la clasificación de riesgo.



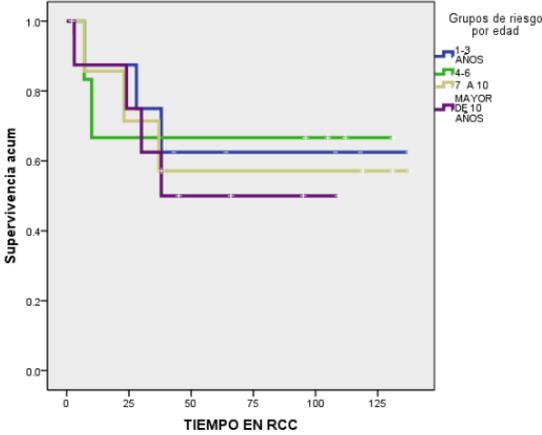
Los niños que en la evaluación inicial presentaron carga tumoral baja (<50,000 leucocitos/ μ l) mostraron una supervivencia de 68.4% y los que tenía >50,000 leucocitos/ μ l al diagnóstico fue de 45.5%. ($p = .139$). Figura 8.

Figura 8. Supervivencia de acuerdo a la carga tumoral en la evaluación inicial.



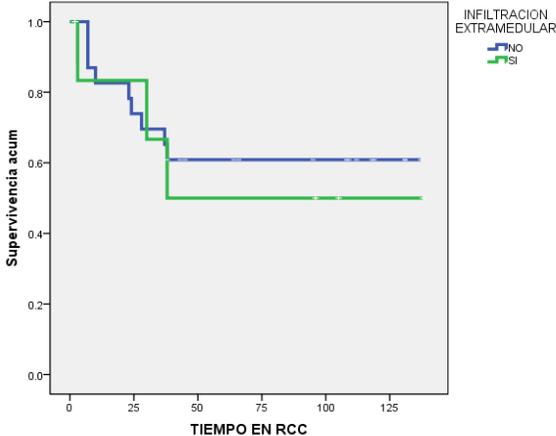
Al analizar la supervivencia de los pacientes según el grupo de edad, el grupo con mayor porcentaje se observó en los casos entre 1 -3 años con 62%. Al incluir a los pacientes con menos de 10 años de edad, la supervivencia fue de 63%. **Figura 9.**

Figura 9. Supervivencia según edad de los pacientes.



En los pacientes que presentaron infiltración en la evaluación inicial, se observó una supervivencia del 57% vs 70% de los pacientes que no tuvieron manifestación de enfermedad extramedular al diagnóstico ($p=0.692$). **Figura 10.**

Figura 10. Supervivencia con el protocolo LAL-T “98” de acuerdo a la infiltración extramedular en la evaluación inicial.



XII. DISCUSION

La LAL de células T representa a un subgrupo de neoplasias con características clínicas, biológicas y citogenéticas (aunque ésta última menos comprendida hasta el momento) diferentes al resto de las LAL. Los principales grupos pediátricos hemato - oncológicos a nivel mundial, han descrito que es mas común que se presente en varones adolescentes, con carga tumoral alta, masa tumoral e infiltración a SNC al momento del diagnóstico^{10,12,19}. Debido a la constelación de estas características clínicas iniciales es mas frecuente que se clasifique como riesgo alto. En nuestra población de estudio, coincide que la mayoría de los pacientes fueron del sexo masculino con un porcentaje del 73.3% (n=30). Sin embargo la mayor parte del grupo de estudio (73.3%) tenía una edad entre 1 a 10 años y solo el 36% presentaron un número de leucocitos mayor a 50,000 / μ l al diagnóstico, lo cual contrasta con lo reportado en la literatura. De acuerdo a la clasificación de riesgo según la NCI⁹, en nuestro caso, fue similar en ambos grupos (riesgo habitual 46.7% vs con riesgo alto 53.3%, n=30)

La masa mediastinal como factor pronóstico independiente es controversial. En 1990, el grupo POG reportó en una cohorte retrospectiva de 254 pacientes con LAL de células T los principales factores de riesgo en esta neoplasia. En este estudio, la presencia de masa mediastinal al diagnóstico no demostró ser factor pronóstico desfavorable²⁰, el CNI⁹ lo menciona como característica de buen pronóstico y el grupo Childrens Cancer Study Group (CCSG) reportó ser factor pronóstico adverso en niños con carga tumoral baja (leucocitos entre 10,000 y 50,000) pero no añadía un efecto pronóstico adverso aditivo en niños con leucocitos >50,000/ μ l al diagnóstico cuando se les comparaba con niños con carga tumoral alta sin tumor mediastinal²¹. En nuestra cohorte, se presentaron 4 niños con masa mediastinal, 2 (n=4) con un número de leucocitos en la evaluación inicial menor a 50,000/ μ l; un paciente se encuentra en remisión completa ininterrumpida con un seguimiento de 99 meses y el segundo paciente falleció en el último mes de tratamiento. Los otros dos pacientes presentaron más de 50,000 leucocitos/ μ l al diagnóstico; uno se encuentra en cese electivo con un seguimiento de 96 meses y el segundo continúa en tratamiento de mantenimiento con un seguimiento de 21 meses.

El grupo BFM en 1998 reportó el valor pronóstico y terapéutico del uso de esteroide como monoterapia en la preinducción (ventana terapéutica)^{22,23}. En el servicio de hematología del INP, esta prueba terapéutica se adoptó en el 2002, por lo que solo el 40% de los pacientes recibieron prednisona previo a la inducción. En el 50% (6/12) se obtuvo una adecuada citorreducción temprana, solo un (n=12) paciente no presentó adecuada respuesta inicial al esteroide y en el resto de los casos (4/12) la respuesta no fue valorable por presentar menos de 1000 leucocitos/ μ l en sangre periférica al diagnóstico. El grupo BFM y CNI han reportado que el 70% de los pacientes con LAL T presentan buena respuesta al esteroide como monoterapia en comparación con lo que sucede en LAL precursor de células B donde el >90% de los pacientes presentan una respuesta similar^{9,22}.

El grupo BFM y Pui y col^{13,24}, sugirieron que el éxito del tratamiento en este tipo de leucemia radica en mantener la remisión de la enfermedad, y no en la respuesta inicial al tratamiento, por lo que no era necesaria aumentar la intensificación de la fase de IR. En este estudio el 96.7% (n=29) de los pacientes lograron una RCC (1RCC). Solo un paciente (3.3%) presentó falla terapéutica.

Anteriormente una de las causas del fracaso terapéutico en los pacientes pediátricos con LAL T se atribuyó a la mayor incidencia de recaída a SNC y posteriormente sistémica. En 1998 los grupos BFM y AIEOP demostraron en un estudio multicentrico, aleatorizado la necesidad de intensificar el tratamiento a SNC con radiación profiláctica en un subgrupo de pacientes que al diagnóstico presentarán carga tumoral alta con más de 100,000 leucocitos, con lo que lograron aumentar la SLE (SLE 19% vs 85%)¹¹. En nuestra población de estudio 9 pacientes recibieron radiación profiláctica diferida a SNC, 5 (n=9) niños tenían menos de 50,000 leucocitos/ μ l, ya que históricamente todos los pacientes recibían radiación profiláctica.

Sin embargo dentro de este subgrupo no todos los niños recibieron este tratamiento debido a que algunos no lograban mantener la remisión al momento en que se radiaban (15 meses de RCC) y posteriormente porque se había demostrado por otros grupos de estudio que la intensificación de la profilaxis a SNC con quimioterapia intratecal, podía abatir la radiación diferida en pacientes con una cifra de leucocitos menor a 100,000/ μ l en la evaluación inicial¹¹. En el resto de los niños que recibieron radiación profiláctica a SNC (4/9) tenían una cifra de leucocitos mayor a 100,000/ μ l. De los 9 niños que recibieron radiación profiláctica diferida, 7 se encuentran en cese electivo y 2 recayeron a SNC. Ambos tenían más de 100,000 leucocitos al diagnóstico.

Algunos grupos oncológicos infantiles clasifican a la LAL T como riesgo alto o muy alto y reciben tratamiento dependiendo de la clasificación de riesgo inicial y no son tratamiento estirpe específico^{12,16,22,25}. Desde 1981, el grupo Dana Farber Cancer Institute (DFCI) ha realizado 4 estudios multicéntricos para niños con LAL. El tratamiento angular incluyó de 20 a 30 dosis consecutivas semanales de L asparginasa durante la consolidación/intensificación y en la fase de mantenimiento pulsos frecuentes de vincristina /esteroide. En dos de estos protocolos realizados en 1990, la supervivencia libre de evento para pacientes con LAL T fue de 79-85% y para pacientes adolescentes fue de 75 -78% (edad de 10-18 años)⁹. Otros grupos ofrecen tratamiento estirpe específico^{10,17,18}. En nuestro estudio, el 63.3% (19/30) de los pacientes lograron un primer cese electivo de quimioterapia y la supervivencia global libre de evento fue del 60%. No se encontró diferencia en relación a la clasificación de riesgo. La recaída fue la causa más común de falla terapéutica y ocurrió en el 68% de los niños que no lograron la suspensión electiva de quimioterapia con una mediana de seguimiento de 24 meses después de la obtención de la RCC (intervalo de 3-43 meses).

En 1988-1997 se analizaron los datos clínicos y la respuesta al tratamiento con quimioterapia no estirpe específico en niños con diagnóstico de LAL de células T en el servicio de hematología del INP. En este estudio se incluyeron a 44 niños, no hubo diferencia significativa en cuanto al sexo de los pacientes (53% fueron niños y 47% niñas); al igual que en nuestro estudio, la mayoría de los casos tenían entre 1 y 10 años de edad (72% en el estudio 1988-1997 y 73.3% en el protocolo LAL T-98). El promedio de la cifra de leucocitos en la evaluación inicial fue de 109,000/ μ l, el 46.9% de los pacientes tenía <10,000 leucocitos y el 59% de los casos tenía menos de 50,000 leucocitos/ μ l. La sobrevida libre de evento fue de 42%²⁶.

El grupo COG analizó en un estudio retrospectivo multicéntrico la supervivencia después de una recaída en 10,000 niños con diagnóstico de LAL entre 1988-2002, de los cuales 1,961 (20.5%) presentaron recidiva de la enfermedad²⁷. En este grupo de estudio, el 36.6% (11/30) sufrieron una recaída; siete (n=11) en tratamiento de mantenimiento: 4 (n=7) eran varones, 3 (n=7) presentaron más de 50,000 leucocitos al diagnóstico, 2 (n=7) tenían más de 10 años, y solo 1 paciente presentó infiltración a SNC al diagnóstico. En el resto de los pacientes que presentaron recidiva de la enfermedad, en 4/11 ocurrió en cese electivo de quimioterapia: 3 (n=4) eran niños, 1 (n=4) tenía más de 10 años, 2 (n=4) presentaron más de 50,000 leucocitos al diagnóstico y 1 (n=4) mostró infiltración extramedular a testículo en la evaluación inicial. Debido al tamaño de la muestra, no fue posible identificar características clínicas relacionadas a riesgo de recaída.

Los dos factores predictores más importantes de supervivencia después de una recaída son la duración de la primera remisión completa continua y el sitio de recaída. La recaída a médula ósea tiene peor pronóstico en comparación de la extramedular. La tasa de supervivencia para las recidivas a SNC es del 50%, en testículo del 50-80% y para médula ósea del 20%²⁷. En nuestra población de estudio, el sitio de recaída más frecuente fue a MO con un porcentaje de 54.4% (6/11), y ninguno de estos pacientes logró obtener un segundo cese electivo, la mediana de seguimiento fue de 2 meses (intervalo 1 a 14 meses). Los dos pacientes que lograron una segunda suspensión electiva de quimioterapia, la recaída había sido a SNC y testículo.

La duración de la primera RCC es el otro factor más importante de supervivencia. En los pacientes con una recaída temprana a MO el pronóstico es de 0% -15%, en las recaídas intermedias las tasas de supervivencia son del 10-40% y para los pacientes con recaídas tardías varía entre 14-50%²⁷. En nuestra cohorte, los pacientes que sufrieron recidiva de la enfermedad, la mediana de la duración en la 1RCC fue de 23 meses con un intervalo de 3 a 43 meses. De los dos pacientes que lograron el cese electivo después de una recaída de la enfermedad, un paciente con recaída temprana (7 meses de RCC) a SNC obtuvo un segundo cese electivo, sin embargo presentó una segunda recaída a los 4 meses post-cese.

El segundo paciente presentó una recaída tardía (19 meses post-cese) a testículo llegó a una segunda vigilancia y recayó al mes de haber suspendido de forma electivo tratamiento. En ambos casos la segunda recidiva de la enfermedad fue a médula ósea.

Se ha descrito que los pacientes que fueron clasificados como riesgo habitual al diagnóstico presentan mejores resultados después de una recaída que los pacientes de riesgo alto (tasas de supervivencia a 5 años en riesgo habitual: $50.4 \pm 2.4\%$ vs riesgo alto $22.6 \pm 2.1\%$)²⁷. En nuestro caso la supervivencia después de una recaída fue sombrío sin diferencia en ambos casos, la duración de la 2RCC fue con una mediana de tiempo de 21 meses, intervalo de 2 a 27 meses.

Consideramos que la LAL de células T es una neoplasia con características peculiares diferentes al resto de las LAL, por lo que nuestros esfuerzos deben enfocarse en realizar estudios multicéntricos para identificar y optimizar la estratificación de riesgo en nuestra población y mejorar la comprensión biológica de esta neoplasia, con el fin de desarrollar tratamiento más intensos y/o blanco terapéuticos para lograr la cura de la enfermedad.

XIII. CONCLUSIONES

La efectividad del protocolo de tratamiento “LAL T-98” en niños con leucemia linfoblástica aguda de células T en el INP fue superior en comparación con el protocolo no estirpe específico utilizado para pacientes de riesgo alto en 1988-1997.

La supervivencia en pacientes pediátricos tratados con el protocolo LAL T-98 fue de 63.3% en comparación con el protocolo anterior que fue del 42%.

Los resultados de supervivencia en pacientes tratados con el nuevo esquema de tratamiento fue similar de acuerdo a la clasificación de riesgo.

El fracaso del tratamiento en pacientes que no obtuvieron el cese electivo de quimioterapia se relacionó con la dificultad de mantener una remisión duradera y no por fracaso secundaria a toxicidad y/o fallas terapéuticas.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Pui C-H. Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction. *Semin Hematol* 46: 1-3. 2009.
2. Charlotte V. Cox HM. Pamela R. et al.: Characterization of a progenitor cell population in childhood T-cell acute. *Blood* 109: 674-682, 2007
3. McKensie Shirlyn B. Leucemia Aguda capítulo 18. En: McKensie Shirlyn B. *Hematología clínica: Ed. El Manual Moderno*.2000, 453-483.
4. Paredes A. Leucemias Agudas capitulo 3. En: Roberto Rivera L. *El niño con cáncer: Editores de texto mexicanos*, 2007, 41-60.
5. Pui C-H. Schrappe M. Ribeiro RC. et al.: Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *American Society of Hematology*. 2004.
6. Fred G. Immunophenotyping capitulo XI. En: Pui C-H. *Childhood Leukemias*. 2007, 111-144.
7. Thiel E. Rodt D. Huhn B. et al.: Multimarker classification of acute lymphoblastic leukemia: Evidence for further T subgroups and evaluation of their clinical significance. *Blood* 56: 759-772, 1980.
8. Pui C-H. Schrappe M. Ribeiro RC. et al.: Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *American Society of Hematology*. 2004.
9. Möricke A. Zimmermann M. et al: Long-term of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study groups from 1981 to 2000. *Leukemia* 24: 265-284. 2010.
10. Möricke A. Zimmermann M. et al: Long-term of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study groups from 1981 to 2000. *Leukemia* 24: 265-284. 2010.
11. Goldberg JM. Lewis B. Silverman DE. et al.: Childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia: The Dana Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia consortium experience. *J Clin Oncol* 21: 3616-3622. 2003.
12. Conter V. Schrappe M. Aricó M. et al.: Role of cranial radiotherapy for childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia with high WBC count and good response to prednisone. *J Clin Oncol* 15: 2786-2791. 1997.

13. Möricke A. Reiter A. Zimmermann M. et al.: Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 11: 4477-4489. 2008.
14. Möricke A. Zimmermann M. et al: Long-term of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study groups from 1981 to 2000. *Leukemia* 24: 265-284. 2010.
15. *Leukemia. Blood* 91: 735-746. 1998.
16. Sidhom I. Shaaban K. Soliman S. et al.: Clinical significance of immunophenotypic marker in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst.* 2: 11-120. 2008.
17. Van den Berg H. Zsiros J.Veneberg A. et al.: Favorable Outcome after 1- year treatment of childhood T- cell lymphoma/T-Cell acute lymphoblastic Leukemia. *Pediatr. Oncology* 30: 46-51. 1998.
18. Pullen JM. Sullivan J. Falletta J. et al.: Modified LSA-L Treatment in 53 children with E-Rosette-Positive T-Cell Leukemia: Results and prognostic factors (A Pediatric Oncology Group Study). *Blood* 60: 1159-1167. 1982.
19. Amylon. Shuster J. Pullen J. et al.: Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study. *Leukemia* 13: 335-342. 1999.
20. Reinterz E. Nadler L, Sallan S et al.: Subser derivation of T cell acute lymphoblastic leukemia in man. *J Clin Invest* 64: 392-397. 1979.
21. Steinherz P. Gaynon P. et al.: Treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia with bulky extramedullary disease and T- cell phenotype or other poor prognostic features. *American Cancer Society* 82: 600-612. 1998.
22. Arico M. Grazia V. et al.: Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. *Blood* 100.2.420: 420-426. 2002.

23. Pui CH. Pei D. et al.: Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11,12,13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24: 371-382. 2010.
24. Silverman L. Stevenson K. et al.: Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia* 24 (2): 1-32. 2010.
25. Nguyen K. Davidas M. et al.: Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A children oncology group study. *Leukemia* 22 (12): 1-21. 2008
26. Paredes A., González D.: Características clínicas, hematológicas y respuesta al tratamiento en pacientes con leucemia aguda linfoblastica de células T. Trabajo de Tesis. 2000.

ANEXO 1. Protocolo de tratamiento para pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL Células T-98 utilizado en el servicio de Hematología del INP a partir de 1998.

Protocolo LAL T-98.

INDUCCION A LA REMISIÓN:

Días 0,7,14,21,28

VCR 2 mg/m²/ds IV (máximo 2 mg)

Días 0-28

Dexametasona 6 mg/m²sc/día VO (dosis de reducción a partir del día 21)

Dosis máxima 8 mg.

Días 0, 14

Daunorrubicina 30 mg/m²sc/ds IV

Días 5,8,12,15,19,22 (6 dosis)

L-Asparginasa 10,000 UI m²sc/ds IM.

(Dosis máxima 25,000 UI)

Días 0, 14 y 28:

AMO.

PROFILAXIS A SNC:

QxTx Intratecal con:

MTX 15 mg/m²sc/ds (máximo 15 mg)

HCT 30 mg/m²sc/ds (máximo 30 mg)

CONSOLIDACIÓN:

Semana 1:

1er CICLO DE CICLOFOSFAMIDA:

CFM 1800 mg/m²sc (dividido en 6 ds)

c/12 hrs (300 mg/m²sc/ds c/12 hrs).

Día 4:

VCR 2 mg/m²/ds IV (máximo 2 mg)

Daunorrubicina 30 mg/m²sc/ds IV

Intratecal con triple droga

(después de la 2ª dosis de CFM)

-MTX 15 mg/m²sc/ds (máximo 15 mg)

-HCT 15 mg/m²sc/ds (máximo 15 mg)

-Ara C 30 mg/m²/ds (ds max. 40 mg)

Semana 4:

1er CICLO DE MTX:

1er día: Vincristina 2 mg/m²/ds (máx 2 mg)

MTX (a 4 grs/m²sc, 10% en

Bolo y 90% en infusión para 24 hrs).

Rescates:

100 mg/m²sc/ds (1ra dosis).

75 mg/m²sc/ds (2ª dosis) c/6 hrs.

50 mg/m²sc/ds (3ra ds) c/6 hrs.

30 mg/m²sc/ds (4ª ds) c/6 hrs.

15 mg/m²sc/ds x 6 dosis c/8 hrs.

Intratecal (triple droga):
2 hrs después del bolo de MTX.
Descanso de 7 días.

Día 1 y 4:
VP16 150 mg/m²/día IV.
Ara-C 300 mg/m²sc/día IV.
Descanso de 7 días.

Día 11 y 14:
VP16 150 mg/m²/día IV.
Ara-C 300 mg/m²sc/día IV.
Descanso 10 a 14 días.

2° CICLO DE MTX:

1er día: Vincristina 2 mg/m²sc/ds (max. 2 mg)
MTX: (a 4 grs/m²sc, 10% en
Bolo y 90% en infusión para 24 hrs).

Rescates:

100 mg/m²sc/ds (1ra dosis).
75 mg/m²sc/ds (2^a dosis) c/6 hrs.
50 mg/m²sc/ds (3ra ds) c/6 hrs.
30 mg/m²sc/ds (4^a ds) c/6 hrs.
15 mg/m²sc/ds x 6 dosis c/8 hrs.

Intratecal (triple droga):
2 hrs después del bolo de MTX.
Descanso de 7 días.

CAP:

CFM 600 mg/m²sc/día IV (Día 1)
Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 2, 3, 4 y 5)
6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 1 al 7)

VAP (Previa BH):

Vincristina 2 mg/m²sc/día (Día 8).
Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 9, 10, 11 y 12)
6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 8 al 14)

Descanso de 10-14 días.

3er CICLO DE MTX:

1er día: Vincristina 2 mg/m²sc/ds (max. 2 mg)
MTX: (a 4 grs/m²sc, 10% en
Bolo y 90% en infusión para 24 hrs).

Rescates:

100 mg/m²sc/ds (1ra dosis).
75 mg/m²sc/ds (2^a dosis) c/6 hrs.
50 mg/m²sc/ds (3ra ds) c/6 hrs.
30 mg/m²sc/ds (4^a ds) c/6 hrs.
15 mg/m²sc/ds x 6 dosis c/8 hrs.

Intratecal (triple droga):
2 hrs después del bolo de MTX.
Descanso de 7 días.

CAP:

CFM 600 mg/m²sc/día IV (Día 1)
Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 2, 3, 4 y 5)
6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 1 al 7)

VAP (Previa BH):

Vincristina 2 mg/m²sc/día (Día 8).
Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 9, 10, 11 y 12)
6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 8 al 14)

Descanso de 10-14 días.

1er CICLO DE Ara-C:

Ara-C 2 grs/m²sc/dosis (4 dosis)
en infusión de 2 hrs. c/12 hrs.
Intratecal triple (después de la 2ª dosis de Ara-C).
L-Asparginasa 10,000 UI IM (máx. 25,000UI)
(4 hrs después de la última dosis de Ara-C).

Descanso de 10 a 14 días.

2o CICLO DE Ara-C:

Ara-C 2 grs/m²sc/dosis (4 dosis), en infusión
De 2 hrs, c/12 hrs.
Intratecal triple (después de la 2ª dosis de Ara-C).
L-Asparginasa 10,000 UI IM (máx. 25,000UI)
(4 hrs después de la última dosis de Ara-C).

Descanso de 10 a 14 días.

MANTENIMIENTO (3 MESES):

VAMP 1 (cada 3 semanas por **4 dosis**):

Vincristina 2 mg/m²sc/ds (Día 1)
Daunorrubicina 30 mg/m²sc/día (Día 1)
6MP 50-75 mg/m²sc/día (Día 1 al 14)
PDN 60 mg/m²sc/día (Día 1-5)
L-Asparginasa 25,000 UI m²sc (Cada semana
por 12 dosis) Dosis máx 25,000 UI.

2o CICLO DE CICLOFOSFAMIDA:

CFM 1800 mg/m²sc (dividido en 6 ds)
c/12 hrs (300 mg/m²sc/ds c/12 hrs).

Día 4:

VCR 2 mg/m²/ds IV (máximo 2 mg)
Daunorrubicina 30 mg/m²sc/ds IV
Intratecal triple droga (después de la
2ª dosis de CFM).
Descanso 10 a 14 días.

4o CICLO DE MTX:

1er día: Vincristina 2 mg/m²sc/ds (max. 2 mg)
MTX: (a 4 grs/m²sc, 10% en
Bolo y 90% en infusión para 24 hrs).

Rescates:

- 100 mg/m²sc/ds (1ra dosis).
- 75 mg/m²sc/ds (2^a dosis) c/6 hrs.
- 50 mg/m²sc/ds (3ra ds) c/6 hrs.
- 30 mg/m²sc/ds (4^a ds) c/6 hrs.
- 15 mg/m²sc/ds x 6 dosis c/8 hrs.

Intratecal (triple droga):

2 hrs después del bolo de MTX.

Descanso de 7 días.

Día 1 y 4:

VP16 150 mg/m²/día IV.

Ara-C 300 mg/m²sc/día IV.

Descanso de 7 días.

Día 11 y 14:

VP16 150 mg/m²/día IV.

Ara-C 300 mg/m²sc/día IV.

Descanso 10 a 14 días.

5o CICLO DE MTX:

1er día: Vincristina 2 mg/m²sc/ds (max. 2 mg)

MTX: (a 4 grs/m²sc, 10% en

Bolo y 90% en infusión para 24 hrs).

Rescates:

- 100 mg/m²sc/ds (1ra dosis).
- 75 mg/m²sc/ds (2^a dosis) c/6 hrs.
- 50 mg/m²sc/ds (3ra ds) c/6 hrs.
- 30 mg/m²sc/ds (4^a ds) c/6 hrs.
- 15 mg/m²sc/ds x 6 dosis c/8 hrs.

Intratecal (triple droga):

2 hrs después del bolo de MTX.

Descanso de 7 días.

CAP:

CFM 600 mg/m²sc/día IV (Día 1)

Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 2, 3, 4 y 5)

6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 1 al 7)

VAP (previa BH):

Vincristina 2 mg/m²sc/día (Día 8).

Ara-C 80 mg/m²sc/día (Días 9, 10, 11 y 12)

6MP 50-75 mg/m²sc/día VO (Días 8 al 14)

Descanso de 10-14 días.

3er CICLO DE Ara-C:

Ara-C 2 grs/m²sc/dosis (4 dosis), en infusión

De 2 hrs).

Intratecal triple (después de la 2^a dosis de Ara-C).

L-Asparginasa 10,000 UI IM (máx. 25,000UI)

(4 hrs después de la última dosis de Ara-C).

Descanso de 10 a 14 días.

4o CICLO DE Ara-C:

Ara-C 2 grs/m²sc/dosis (4 dosis), en infusión
De 2 hrs).

Intratecal triple (después de la 2ª dosis de Ara-C).

L-Asparginasa 10,000 UI IM (máx. 25,000UI)
(4 hrs después de la última dosis de Ara-C).

Descanso de 10 a 14 días.

VAMP 1 (por 4 ciclos)

Vincristina 2 mg/m²sc/ds (Día 1)

Daunorrubicina 30 mg/m²sc/día (Día 1)

6MP 50-75 mg/m²sc/día (Día 1 al 14)

PDN 60 mg/m²sc/día (Día 1-5)

L-Asparginasa 25,000 UI m²sc (Cada semana
por 12 dosis).

DTA dauno 360

PSEUDORREINDUCCIÓN:

Vincristina 2 mg/m²sc/día (Días 0, 7, 14)

Prednisona 60 mg/m²sc/día

L-Asparginasa 10,000 UI IM (Día 5, 8, 12 y 15)

(Máximo 25,000 UI).

Reposo 7 días.

VAMP 2: cada 3 semanas (POR 4 CICLOS)

Vincristina 2 mg/m²sc/ds (Día 1)

(Aminopterina) MTX 20 mg/m²sc/semana VO

(2 veces por sem por 3 semanas)

6MP 50-75 mg/m²sc/día (Día 1-14)

PDN 60 mg/m²sc/día (Día 1-5).

SE ALTERNA PSEUDO Y VAMP2 HASTA
COMPLETAR 24/12 DE RCC.

RADIACIÓN:

Día 0: Radioterapia.

Día 7: PDN 60 mg/ m²/ día

Día 14: VCR 2 mg/m²/ds

PDN 60 mg/m²/día

Día 21: VCR 2 mg/m²/ds

Daunorrubicina 30 mg/ m²/ds.

PDN (iniciar reducción)

ANEXO 2. Protocolo de tratamiento para pacientes pediátricos con diagnóstico de LAL Células T “No estirpe específico”, utilizado en el servicio de Hematología del INP a partir de 1988-1997).

Protocolo LAL Alto riesgo “No estirpe específico”

Fase 1. Inducción a la remisión (4-6 semanas)

Vincristina: 2 mg/msc/semana I.V (Dosis máxima 2 mg)
Prednisona: 60 mg/msc/día (V.O dividida en tres dosis), (dosis máxima 60 mg)
L aspar: 10,000 U/msc/ dosis (5 dosis total)*

Fase 2: Tratamiento de consolidación (Citoreducción temprana)

ARA C: 100 mg/msc/día (En infusión continua durante 5 días: 1-5 días)
6TG: 100 mg/msc/día V.O. (Dividida en dos dosis c/12 horas, durante 5 días)
Adriamicina: 30-45 mg/msc/dosis total I.V. En el día 5, dividida en 3 dosis IV c/8 horas (10-15 mg/msc/dosis)

Tratamiento profiláctico al SNC (2.4 - 4 semanas)

Radiación craneal 2400 Rads *
Metotrexate: 12 mg/msc/dosis. (Dos veces a la semana hasta completar 5 aplicaciones Intratecal).
Hidrocortisona: 25 mg/msc (Aplicados simultáneamente con la administración de metotrexate (intratecal).

Fase 3: Tratamiento de mantenimiento de la remisión (erradicación y citorreducción progresiva) (2.5 a 3 años)

6-Mercaptopurina(6MP): 50 mg/msc/día V.O diario.
Metotrexate: 10-15 mg/msc/dosis. (Administrado 2 días de cada semana (martes y viernes) V.O (20-30 mg/msc/dosis total a la semana)
Ciclofosfamida: 200 mg/msc/semana V.O (sábados).

6-Mercaptopurina (6MP): 75-100 mg/msc/día V.O diario.
Metotrexate 10-15 mg/msc/dosis. (Administrado 2 días de cada semana (martes y viernes) V.O (20-30 mg/msc/dosis total a la semana).

Estos ciclos se administrarán en forma ininterrumpida durante 12 semanas, época en la cual se suspenderá transitoriamente durante 2 semanas, mientras se procede a la administración del ciclo de reinducción correspondiente.

Ciclos periódicos de reinducción con vincristina –prednisona.

VCT: 2 mg/msc/ semana I.V (Dosis máxima 2 mg) los días 1, 7.
Prednisona: 60 mg/msc/día .V.O (Dosis máxima 60 mg) durante 15 días.

Metotrexate: 12 mg/msc/dosis. Intratecal el día 7 de cada ciclo periódico de reinducción.
Hidrocortisona: 25 mg/msc/ dosis intratecal el día 7 de cada ciclo periódico de reinducción