



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINAJE T COMPARADO CON
LLA-B CON EL PROTOCOLO DANA FARBER 00-01**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADA POR:

DRA. ANNECY NELLY HERVER OLIVARES

ASESORES DE TESIS:

M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA Y

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

QBP. JUANA WENDY AGUILERA CALDERA

JEFE DE LA SECCIÓN DE HEMATOLOGÍA ESPECIAL LABORATORIO CLÍNICO
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL GENERAL CMN LA RAZA

R-2014-3502-104

México D.F. 2015





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.

HAÇAMOS UN TRATO

**Compañera
usted sabe
puede contar
conmigo
no hasta dos
o hasta diez
sino contar
conmigo**

**si alguna vez
advierte
que la miro a los ojos
y una veta de amor
reconoce en los míos
no alerte sus fusiles
ni piense qué delirio
a pesar de la veta
o tal vez porque existe
usted puede contar
conmigo**

**si otras veces
me encuentra
huraño sin motivo
no piense qué flojera
igual puede contar
conmigo**

**pero hagamos un trato
yo quisiera contar
con usted**

**es tan lindo
saber que usted existe
uno se siente vivo
y cuando digo esto
quiero decir contar
aunque sea hasta dos
aunque sea hasta cinco
no ya para que acuda
presurosa en mi auxilio
sino para saber
a ciencia cierta
que usted sabe que puede
contar conmigo.**

MARJO BENEDETTI

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza

**DRA ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ M. EN C.
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza

**DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ M. EN C.
ASESOR DE TESIS**

Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza

**QBP. JUANA WENDY AGUILERA CALDERA
ASESOR DE TESIS**

Instituto Mexicano del Seguro Social
Jefe de la sección de Hematología Especial Laboratorio Clínico
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza

**DRA. ANNECY NELLY HERVER OLIVARES
INVESTIGADOR**

Residente de 6to Año del curso de Especialización en Hematología Pediátrica
Instituto Mexicano del Seguro Social
U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **09/07/2014**

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE LINAJE T COMPARADO CON LLA-B CON EL PROTOCOLO DANA-FARBER 00-01

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3502-104

ATENTAMENTE


DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
MARCO TEÓRICO.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVO GENERAL.....	16
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	16
HIPÓTESIS.....	17
MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
VARIABLES DE ESTUDIO.....	20
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	24
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	36
CRONOGRAMA.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39
ANEXOS.....	43

RESUMEN

Título: Supervivencia Libre de evento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica Aguda de linaje T comparado con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01.

Introducción: Las Leucemias agudas son el cáncer más común en la infancia, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). En niños se presenta con mayor predominio la LLA hasta en un 85%. En México con incidencia muy alta al igual que en hispanos que radican en los Estados Unidos de Norteamérica. En las últimas tres décadas se han obtenido grandes avances en el tratamiento con incremento en la supervivencia libre de evento a 5 años que va entre 80% y 90%, y con mayor probabilidad de curación hasta de un 85% en países desarrollados. El Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI) de los Estados Unidos de Norteamérica ha utilizando radiación craneal (RTC), y altas dosis de metotrexate durante la inducción (4g/m²), reportan una supervivencia promedio de 63 a 85% en pacientes con LLA- B y de 70-79% en los pacientes con LLA-T. La LLA-T son de más pobre pronóstico por su asociación con características de alto riesgo tales como: sexo masculino, hiperleucocitosis, masa mediastinal y alto porcentaje de infiltración a SNC. Desde 1981 el instituto Dana-Farber ha tratado pacientes con LLA - T en el brazo de alto riesgo de sus protocolos de tratamiento. Estos pacientes tienen mayor riesgo de falla a la inducción, muerte durante la inducción, recaída temprana y recaída aislada a Sistema Nervioso Central comparados con pacientes con LLA-B que son de mejor pronóstico, en nuestro servicio no contamos con resultados del tratamiento con el protocolo DFCI 00-01.

Objetivo: Conocer la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje T comparada con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01.

Material y método: Se realizó una cohorte retrospectiva, observacional, analítica. Se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad, ambos géneros, con diagnóstico de LLA de novo (se excluirán las LLA-B maduras), tratados con el Protocolo Dana Farber 00-01 en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre el 1º de julio del 2006 hasta 30 de diciembre del 2013.

Análisis estadístico: se realizó análisis descriptivo, se utilizó mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizó mediante prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitney, El análisis de supervivencia por Kaplan-Meir, y la comparación entre los grupos mediante log-rank y riesgos proporcionales de Cox.

Resultados: Se incluyeron un total de 531 pacientes con diagnóstico de LLA de novo. Con predominio en el sexo masculino 53.9%, la mediana de edad fue de 6 años (mínimo 1, máximo 15). El grupo afectado con mayor frecuencia fue entre 1 y 5 años (46.1%). Predominó el de linaje B (89.1%). La mediana de Leucocitos al diagnóstico fue de $9.3 \times 10^9/L$ (mínimo .080 máximo $939.830 \times 10^9/L$), con predominio en $<10 \times 10^9/L$ (51.6%). La respuesta a la ventana de Prednisona, se consideró buena en el 77.6%. Predominó el grupo de riesgo alto (57.3%) . El 88.8%, alcanzó remisión completa, hubo 4.5% de fallas y 7% de muertes tempranas. De los que remitieron 26.9% recayeron, principalmente a

Médula ósea (67.1%), permanecen vivos el 66.5% y fallecieron el 33.5%. Las principales causas de muerte fueron choque séptico (52.0%), seguido de actividad leucémica (23.4%) y hemorragia (9.7%). Hubo menor supervivencia libre de evento y supervivencia general en los pacientes con LLA – T con comparación con los pacientes con LLA- B

Conclusiones: Nuestra supervivencia global es de 66.5% en un seguimiento corto de 2.8 años lo que significa que conforme pasa el tiempo va ser aún más baja. A diferencia de lo reportado por el DFCl que es > 85%. En cuanto al fenotipo T es uno de los principales factores predictores de riesgo para recaída y muerte con supervivencia mucho más baja que los de fenotipo B. A diferencia a lo reportado por el DFCl con supervivencia de más del 80%, a 5 años, por lo que debemos promover en ofrecerle a estos pacientes terapias más específicas para LLA-T.

MARCO TEORICO

Las Leucemias agudas son el cáncer más común en la infancia, la Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). En niños se presenta con mayor predominio la LLA hasta en un 85%. En México con incidencia muy alta al igual que en hispanos que radican en los Estados Unidos de Norteamérica, a diferencia de países anglosajones (1).

La leucemia aguda resulta de una alteración clonal que da lugar a la proliferación incontrolada y acumulación de células inmaduras denominadas blastos. En el caso de la LLA la afección clonal es en la línea linfoide y se denominan linfoblastos. Estas células tienen la capacidad de invadir a la médula ósea, sangre periférica y cualquier órgano de la economía. Son incapaces de diferenciarse y con relativa resistencia a la apoptosis. En el momento del diagnóstico, las células leucémicas usualmente han remplazado las células normales de la médula ósea y se han diseminado a varios sitios extramedulares. Por lo tanto, el cuadro clínico de presentación de la leucemia típicamente reflejan el grado de reemplazo de la médula posea y la diseminación extramedular (2).

La LLA se clasifica desde el punto de vista morfológico, por inmunofenotipo, citogenético y molecular. El examen morfológico es el estándar de oro para establecer el diagnóstico y el resto nos sirve para la clasificación de riesgo con mayor precisión (2).

Clasificación Morfológica.

La clasificación morfológica fue descrita por el grupo Franco Americano Británico (FAB) en el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda son tres tipos: L1, L2, y L3, basado en características morfológicas como son el tamaño del blasto, la forma del núcleo, la presencia de nucléolos y la relación núcleo citoplasma (2,3,4).

Clasificación por inmunofenotipo

El análisis de las características inmunológicas de los blastos leucémicos fue introducido a mediados de 1970, cuando los investigadores notaron que los blastos de la LLA eran diferentes y los precursores de células T y B madura tenían pobre respuesta al tratamiento (5,6,7). La caracterización inmunofenotípica ha resultado de gran utilidad para asignación del tratamiento por las características biológicas diferentes de los blasto. La clasificación actual de la OMS reconoce dos subtipos principales de LLA; las de precursor de células B (LLA-B) y precursor de células T (LLA-T). Esta designación también reconoce la biología entre los tumores linfoblásticos de sitios extramedulares. El inmunofenotipo B típicamente está caracterizado por la expresión de los marcadores de maduración Tdt, CD 34, HLA-DR, CD 19, CD 79a citoplasmático, CD 22, CD 24 y CD 20 CD10 e IgM citoplasmática. Algunos precursores de leucemias linfoblásticas de células B pueden ser negativos a CD 45. Los tumores de células B maduras (como Linfoma de Burkitt), lo que lo caracteriza son las inmunoglobulinas de cadenas pesadas mu de superficie positivas (Ig μ) (8).

Las LLA-T son típicamente positivas para TdT, CD 34, CD3 citoplasmático y CD7 de superficie y muestran expresión variable de otros antígenos asociados tales como CD2, CD4, CD5, CD8 y CD1a. Aunque no es inusual que pacientes con LLA de células T pierdan la expresión de algunos marcadores como TdT ó CD 34, que incluso pudieran

confundir el diagnóstico de enfermedad linfoblástica de Células T. Así como la expresión de marcadores aberrantes de antígenos mieloides asociados, frecuentemente son positivos en la LLA CD 13 y CD 33. La expresión de estos antígenos se ha visto que no tiene mayor impacto en el pronóstico (9-13).

Clasificación Citogenética

Las alteraciones cromosómicas son definidas como numéricas o estructurales. Las alteraciones numéricas, se refiere a la ganancia o pérdida de algún cromosoma. Y puede ser clasificadas de acuerdo al número de cromosomas por célula leucémica denominada ploidia tales como: hipodiploidia < 46 cromosomas, diploidía con 46 cromosomas, pseudodiploidia 46 cromosomas con anormalidades estructurales ó numéricas, hiperdiploidia con 47 a 50 cromosomas, hiperdiploide con 51 a 65 cromosomas y triploidia o tetraploidia con más de 65 cromosomas. Las alteraciones estructurales pueden ser por: traslocaciones (t), deleciones (del), inversiones (inv), isocromosomas (i), duplicaciones (dup), cromosomas dicéntricos (dic), cromosomas derivados (der), y cromosoma marcador (mar). En las células tumorales, las aberraciones cromosómicas clonales ocurren cuando, por lo menos dos células tienen el mismo número de alteraciones numéricas o estructurales, o bien cuando tres células pierden el mismo cromosoma. Los cambios cromosómicos adquiridos más relevantes asociados con la presentación clínico-patológica son clasificados en lesiones citogénéticas primarias, las cuáles son observadas en patologías hematológicas y en tumores sólidos en estadios tempranos del desarrollo y las aberraciones cromosómicas secundarias reflejan la evolución de un cariotipo clonal y la progresión de la neoplasia. Las alteraciones citogénéticas son de gran relevancia ya que juegan un papel muy importante como valor pronóstico e incluso independiente (14-16).

Clasificación molecular

Aproximadamente el 20 al 25% de los niños con LLA presentan una traslocación de pronóstico favorable la t(12:21) que da lugar al gen de fusión ETV6-CBFA2. Otra de las traslocaciones de pobre pronóstico es la t(9;22) que da como resultado al transcrito BCR-ABL que se detecta en aproximadamente 2 al 5% en los niños con LLA. La t(4;11) con el gen de fusión MLL-AF4 es otra de las alteraciones de mal pronóstico y se detecta con mayor frecuencia en menores de 12 meses de edad (1-2%). Las traslocaciones desfavorable como la t(9;22) y (4;11) alcanzan hasta un 10% en pacientes mayores de 9 años al diagnóstico ya se asocia con conteo elevado de leucocitos. Aproximadamente el 3% de los niños anglosajones y 12% de niños afroamericanos tienen la t(1;19) con el gen de fusión E2A-PBX1 y se presenta con mayor frecuencia en adolescentes y al diagnóstico con leucocitos elevados y se caracteriza por infiltración a SNC lo que le confiere un pronóstico relativamente malo (17-19).

En la LLA-T el defecto genético más común en niños es la alteración de TAL1 con locus en el cromosoma 1p32 que se detecta en el 25% de los casos. Con estudios moleculares la detección de alteraciones cromosómicas es mayor, en el caso de las LLA-T con tecnología molecular se han encontrado distintos subgrupos de acuerdo a la sobreexpresión de HOX11, HOX11L2, TAL1, LYL1 y de la fusión del transcrito MLL-ENL (20-21).

La Leucemia Linfoblástica Aguda de células T (LLA-T) Es un tipo de leucemia agresiva que resulta de la transformación clonal maligna de los progenitores de células T. La LLA-T alcanza del 10 al 15% de los casos pediátricos y el 25% en los adultos. Se presenta con mayor frecuencia en hombres. Clínicamente los pacientes muestran infiltración difusa de la médula ósea por linfoblastos inmaduros T, cuenta elevada de leucocitos al diagnóstico, tumor mediastinal en ocasiones con derrame pleural y frecuentemente infiltración a Sistema Nervioso Central al inicio (22).

La transformación de las células T es un proceso de múltiples pasos en el cual diferentes alteraciones genéticas cooperan para alterar los mecanismos normales de crecimiento celular, proliferación, supervivencia y diferenciación durante su desarrollo en el timo. En este contexto la activación de la vía de señalización NOTCH1 es la vía oncogénica más importante en la transformación de las células T. Deleciones en el locus CDKN2A en el cromosoma 9p21, el cual abarca los genes supresores p16/INK4A y p16/ARF, están presentes en más del 70% de todos los casos de LLA – T. Por lo tanto la activación de la vía de señalización NOTCH coopera con la pérdida de los genes supresores p16/INK4A y p16/ARF en la transformación de las células T y constituye el núcleo de la programación oncogénica en la patogénesis de la LLA T (22-24).

Es importante destacar que, los estudios de perfiles de expresión génica han revelado un número limitado de grupos moleculares bien definidos de LLA-T, que comparten signos únicos de expresión génica que reflejan distintas etapas de detención durante el desarrollo de células T. Las LLA –T inmaduras muestran un bloqueo temprano en la fase de doble negativo del desarrollo de los timocitos. En contraste, los primeros LLA-T corticales son característicamente CD1a, CD4, y CD8 positiva y típicamente se asocian con la activación de los oncogenes TLX1, TLX3, NKX2.1 y NKX2.2. Por último, timocitos corticales tardíos expresan CD4, CD8 y CD3 y muestran la activación del factor de transcripción oncogénico TAL1 (25).

La diversidad de lesiones genéticas implicadas en la patogénesis de la LLA-T se complica aún más por una serie de alteraciones citogenéticas recurrentes y moleculares que son comunes entre todos los subtipos moleculares y causan la desregulación en los procesos celulares específicos, incluyendo la señalización del ciclo celular, el crecimiento celular y la proliferación, remodelación de la cromatina, la diferenciación de las células T, y la auto-renovación.

Estudios recientes han relacionado el grupo de LLA–T inmaduros con la activación transcripcional de las células madre hematopoyéticas y progenitores mieloides, expresión aberrante del gen MEF2C, las mutaciones en los oncogenes leucemia mieloide aguda y supresores de tumor así como la inactivación de factores de transcripción importantes como RUNX1, GATA3, y ETV6. Cabe destacar que estos tumores frecuentemente muestran ausencia de supresiones TCR y bialélicas y se asocian con un pronóstico muy pobre (26).

Diferentes grupos oncológicos han clasificado a los pacientes de acuerdo al riesgo, ya sea estándar, alto y algunos incluyen el muy alto; esto con relación a ciertas características clínicas, hematológicas y biológicas. La edad y la cuenta de leucocitos al momento del

diagnóstico aún siguen siendo los principales indicadores pronósticos. La edad de 1 a 9.99 años y la cuenta de leucocitos menor de 50,000/L definen al grupo de riesgo estándar. Ciertas anomalías genéticas tienen significancia estadística para el pronóstico: principalmente en LLA-B la presencia de hiperdiploidía y t(12;21) con fusión del gen TEL-AML así como trisomías 4,10 y 17 otorgan mejor pronóstico. Entre las alteraciones que confieren pronóstico pobre se encuentra la hipodiploidía, t(4;11) con fusión del gen MLL-AF4, t(9;22) con fusión BCR-ABL, esta última se presenta en un 2 a 5% de los pacientes y se relaciona con LLA-T quienes presentan mayor índice de recaída (27-30).

Aunque originalmente se asociaba con tasas altas de recaídas, el pronóstico ha mejorado gradualmente con la introducción de quimioterapia intensificada, con tasas de curación con los protocolos modernos hasta del 75% en niños y alrededor del 50% en adultos (26).

La supervivencia libre de evento (SLE) a 5 años varía desde 65 a 85% en diferentes grupos de estudio. El Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI) utilizando radiación craneal (RTC), y altas dosis de metotrexate durante la inducción (4g/m²), reportan una supervivencia promedio de 63 a 85% en pacientes con LLA-B con un promedio inferior en pacientes con LLA-T (70 – 79%), los casos de LLA-T se asociaron en su mayoría a pacientes del sexo masculino, hiperleucocitosis y alto porcentaje de infiltración a SNC, este último factor se relacionó con mal pronóstico (67%). El grupo de St Jude reporta diferencia significativa en la supervivencia entre pacientes con LLA-B (p=0.08) y LLA-T (p=0.91), 79.5 ± 3.3 vs 60.9 ± 10.2 respectivamente (31-33).

El Grupo de Estudio de Cáncer en Niños de Tokio en 418 pacientes de riesgo estándar independientemente de la estirpe celular (protocolo L89-12) se aleatorizaron para la administración de RTC vs altas dosis de metotrexate y seis aplicaciones de triple terapia intratecal (metotrexate, arabinósido de citosina e hidrocortisona) reportando una SLE a 5 años de 70.8±2.4 en LLA-B vs 57.1±7.7 en LLA-T (34).

El Grupo de Estudio Cooperativo Alemán para el Tratamiento de LLA (COALL), estudió la SLE con diferentes modificaciones de tratamiento, en un grupo de 518 pacientes evaluaron de forma aleatoria la respuesta inicial a la infusión de Daunorrubicina (DNR) durante una hora vs 24 hrs, y en la terapia de mantenimiento 6-mercaptopurina (6-MP) y 6-Tioguanida (6-TG), obteniendo una supervivencia promedio de 77.9±2.1 en LLA-B y 71.2±5.1 en LLA-T (35).

El objetivo de los ensayos realizados por el Grupo Cooperativo de Niños con Leucemia de el EORTC (CLCC-EORTC) fue prevenir el riesgo de recaída a SNC al comparar el efecto de la RTC como terapia preventiva vs dosis altas de metotrexate y de metotrexate IT, en 6 dosis en pacientes de riesgo estándar y alto, sin embargo la radioterapia no modificó el pronóstico o riesgo de recaída a SNC y la SLE de los pacientes con LLA-B fue de 72.0±1.2 vs 64.4±2.9 en LLA-T (36).

El grupo de LLA Berlín-Frankfurt-Munster (BFM-LLA), publicó resultados de cuatro ensayos realizados de 1981 a 1995 en los cuáles reportan un mayor porcentaje de supervivencia cuando utilizaron L-asparaginasa en la inducción y reintensificación así como dexametasona por 3 semanas en la reintensificación: LLA-B 80±0.9 vs LLA-T

61±2.9; sin embargo en el ensayo LLA-BFM 81 en el que se utilizó RTC a 12 Gy durante la 2a fase de inducción se observó mejor supervivencia en pacientes con LLA-T (37).

El Grupo Oncológico Pediátrico (POG) en un grupo de pacientes con LLA – T clasificada como alto riesgo compara la supervivencia a 3 años en aquellos que recibieron quimioterapia intratecal (TIT) vs radioterapia craneal (RTC) no encontrando diferencias significativas en la supervivencia: 63% vs 65% respectivamente y con un porcentaje de recaída similar en ambos grupos (38).

En una serie de 5121 pacientes el Grupo de Niños con Cáncer (CCG por sus siglas en inglés) con LLA la supervivencia a 5 años que reportan en ambos grupos (LLA-T vs LLA-B) no existe diferencia: 73±2 y 75±1 respectivamente; entre los cambios que evaluaron fue un retardo en la aplicación de quimioterapia de intensificación y la sustitución de prednisona por dexametasona durante el mantenimiento (39).

El seguimiento a largo plazo por el Consejo de Investigación Médico del reino Unido para pacientes con LLA (UKLLA) llevaron a cabo 3 protocolos de 1980 a 1997 en un total de 4527 pacientes; el tratamiento utilizado se aplicó por grupos de riesgo aleatorizando las diferentes modalidades de tratamiento: RTC a 24 Gy Vs MTX IT en pacientes de riesgo alto, tiempo de intensificación. El primer grupo en el que los pacientes no recibieron terapia de intensificación obtuvieron una supervivencia en pacientes con LLA-T de 40±6.4 y 59 ±2.1 en LLA-B sin embargo en el tercer grupo la supervivencia no tuvo una diferencia significativa: 48±4.2 vs 64±1.3 respectivamente (40).

Como podemos observar la LLA-T la supervivencia libre de evento es menor en todos los grupos comparada con la LLA-B, por lo que consideramos importante conocer en nuestra población cual es la supervivencia para poder incidir en el tratamiento y compararlo con los grupos nacionales e internacionales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LLA-T está asociada con un comportamiento biológico y características clínicas distintas a la LLA-B, históricamente han tenido un peor pronóstico en comparación con la LLA-B.

Es más frecuente que los pacientes con LLA –T se asocien con factores de peor pronóstico, tales como sexo masculino, mayores de 9 años de edad al momento del diagnóstico, Leucocitos mayor de 50 000/ μ L, masa mediastinal e infiltración a sistema nerviosos central, en comparación con los pacientes con LLA- B.

Desde 1981 el instituto Dana-Farber ha tratado pacientes con LLA - T en el brazo de alto riesgo de sus protocolos de tratamiento y ha reportado mejores resultados en comparación a otros grupos de países desarrollados. Estos pacientes tienen mayor riesgo de falla a la inducción, muerte durante la inducción, recaída temprana y recaída aislada a Sistema Nervioso Central comparada con pacientes con LLA B que son de mejor pronóstico. Una mayor frecuencia de falla a la inducción y recaída temprana en pacientes con LLA – T lo que se ha asociado con mayor resistencia a la quimioterapia convencional. Se ha demostrado que los blastos en las LLA – T muestran mayor resistencia in vitro a los fármacos empleados durante la inducción tales como glucocorticoides, vincristina y asparaginasa. Diversos protocolos han demostrado pobre respuesta con prednisona. Barredo et al han demostrado que los linfoblastos de linaje T requieren una mayor concentración de metotrexate para alcanzar los mismos niveles intracelulares que los blastos de linaje B. Es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación.

¿CUAL ES LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE LINAJE T COMPARADA CON LLA-B CON EL PROTOCOLO DEL INSTITUTO DANA FARBER 00-01?

JUSTIFICACION

La leucemia Linfoblástica de Células T es un cáncer hematológico agresivo para el cual las opciones terapéuticas son limitadas para estos pacientes con mayor probabilidad de resistencia primaria y por consiguiente pueden presentar mayores eventos en comparación con las LLA-B: tales como falla a la inducción, muertes tempranas, recaída, con incremento en la mortalidad, El Protocolo del Instituto del Cancer Dana-Farber de los Estados unidos de Norteamérica, ha venido desarrollando ensayos clínicos desde 1985 al 2000 con resultados cada vez mejores, y la razón por el cual se seleccionó dicho protocolo para nuestro medio, es por que utilizaban criterios de riesgo accesibles a nuestro medio tales como edad y cuenta de leucocitos, ya que en nuestro servicio no contábamos con otras herramientas para la clasificación de riesgo. Y dicho protocolo se está utilizando desde 1998, con modificaciones de acuerdo a nuestras condiciones locales, así como modificaciones de acuerdo al seguimiento de dicho protocolo, que como mencionamos sus resultados incluyendo las de LLA-T. Sin embargo en nuestro medio la Supervivencia libre de evento es mucho más baja por nuestras condiciones de la calidad de la atención, hasta ahora se desconocen los resultados de nuestra población con LLA-T en comparación con la LLA-B, con el protocolo Dana-Farber 00-01. Es por eso que planteamos el presente estudio para conocer los resultados en nuestra población, y de esta forma poder incidir en las modificaciones que se requieran, comparar nuestros resultados con otros grupos nacionales e internacionales y de esta forma mejorar la calidad de la atención de nuestros pacientes.

OBJETIVO GENERAL:

1. Conocer la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda de linaje T comparada con LLA-B con el protocolo Dana Farber 00-01

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.1 Conocer la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con LLA-T con el protocolo Dana Farber 00 - 01
- 1.2 Conocer la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con LLA B
- 1.3 Comparar la supervivencia libre de evento de pacientes pediátricos con LLA – T y LLA B.

HIPOTESIS

Hipotesis alterna (H_a). La supervivencia libre de evento de las LLA-T es 60% comparada con LLA – B de 70% con el protocolo de tratamiento DFCI 00-01

Hipótesis nula (H_0). La supervivencia libre de evento de las LLA-T es igual a las de las LLA-B con el protocolo DFCI 00-01

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva observacional analítica.

Universo de trabajo: Pacientes menores de 16 años de edad, de ambos género, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de novo de Linaje T o B, del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, que fueron diagnosticados y tratados con el protocolo Dana-Farber 00-01, entre el 1 de julio del 2006 y el 30 de diciembre del 2013

Tamaño de muestra

No se calculó tamaño de muestra ya que la frecuencia de las LLA-T es baja y por lo tanto se incluirán a todos los pacientes que fueron diagnosticados en el periodo señalado.

Muestreo

La selección de los pacientes será por método probabilístico de casos consecutivos en el periodo señalado

ANALISIS ESTADISICO:

Se realizó análisis descriptivo, se utilizó mediana como medida de tendencia central, para las variables cualitativas se analizaron mediante prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas sin distribución normal U de Mann Whitney, El análisis de supervivencia por Kaplan-Meir, y la comparación entre los grupos mediante log-rank y riesgos proporcionales de Cox.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- a) Pacientes con diagnóstico de LLA de novo, con inmunofenotipo T o B diagnosticados entre julio del 2006 a 30 de diciembre del 2013 Pacientes tratados con Protocolo del Instituto Dana Farber 00-01
- b) Menores de 16 años de edad
- c) Ambos géneros

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- a) Pacientes con diagnóstico de LLA de células B maduras
- b) Pacientes que no quieran participar en el estudio
- c) Pacientes con LLA de novo que no cuenten con inmunofenotipo y que no cumplieron con el tratamiento con el protocolo Dana-Farber.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

No aplica

VARIABLES DE ESTUDIO

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO:

DEFINICION CONCEPTUAL: Es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta que suceda un evento que son: falla a la inducción, muerte temprana, recaída, segunda neoplasia, o muerte por cualquier causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se buscará en el expediente clínico o en la base de datos que lleva prospectivamente en el Servicio.

TIPO DE VARIABLE: cuantitativa

ESCALA DE MEDICION: Discreta

INDICADOR: Días

FALLA A LA INDUCCION

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Leucemia persistente > 15% de linfoblastos al día 28, 35 o 42. Leucemia persistente a nivel del SNC en los días 28, 35 ó 42. Presencia de leucemia extramedular. Médula ósea hipoplásica en el día 49 o falla para alcanzar conteos de sangre periférica normales.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará de los expedientes clínicos el reporte del aspirado de médula ósea al día 28, 35 ó 42 de la Inducción a la Remisión para corroborar la presencia y el porcentaje de blastos.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: Nominal, dicotómica

INDICADOR: Si / no

MUERTE TEMPRANA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Aquella muerte que se presenta antes o durante el tratamiento de Inducción a la Remisión independientemente de la causa

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará de los expedientes clínicos la presencia de muerte antes o durante la quimioterapia de Inducción a la Remisión y la causa de la misma.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICION: nominal, dicotómica.

INDICADOR: Si / no

RECAIDA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Después de haber alcanzado remisión completa, presenta blastos en la Sangre periférica y más de 25% de linfoblastos en médula ósea o presencia de células leucémicas en cualquier sitio extramedular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará en los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa, presenta blastos en los sitios mencionados

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICION: nominal, dicotómica

INDICADOR: Si / no

SEGUNDA NEOPLASIA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Crecimiento anormal de tejido que sigue a una neoplasia previa pero sin ser metástasis de la primera. La segunda neoplasia puede tener el mismo o diferente tipo histológico y puede ocurrir en los mismos órganos o diferentes órganos que la neoplasia previa pero en todos los casos surgen a partir de un evento oncogénico independiente. El desarrollo de la segunda neoplasia puede o no relacionarse con el tratamiento para la neoplasia previa ya que el riesgo genético o los factores predisponentes pueden ser en realidad la causa.

DEFINICION OPERACIONAL: Se verificará en el expediente clínico si posterior a la remisión completa se documenta el desarrollo de otra neoplasia.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica

INDICADOR: Sí / no

MUERTE POR CUALQUIER CAUSA

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Muerte que ocurre en cualquier momento a partir del diagnóstico que puede ser por la enfermedad, el tratamiento o por cualquier otra causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificara en el expediente clínico o en la base de datos que se lleva prospectivamente en el servicio.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica

INDICADOR: si / no

REMISIÓN COMPLETA

DEFINICION CONCEPTUAL: Cuando hay ausencia de signos y síntomas de leucemia. Citometría hemática con Hb mayor a 10gr/dl sin transfusión, NT mayor de 1500/ μ L plaquetas $>100,000/\mu$ L sin transfusión, médula ósea con restauración completa de la hematopoyesis y linfoblastos $<5\%$, sin evidencia de leucemia en Sistema Nervioso Central ni otro sitio extramedular.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará de los expedientes clínicos la ausencia de blastos en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo así como el reporte del aspirado de médula ósea el día 28 de la Inducción a la Remisión.

TIPO DE VARIABLE: Cualitativa.

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal, dicotómica.

INDICADOR: Sí / no

SUPERVIVENCIA GLOBAL

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Es el tiempo transcurrido desde el diagnóstico desde el diagnóstico hasta la última evaluación del paciente ya sea en hospitalización o en consulta externa o hasta la muerte por cualquier causa.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificara de los expedientes clínicos cuántos días permaneció vivo el paciente posterior al diagnóstico de LLA.

TIPO DE VARIABLE: Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: de Razón, discreta

INDICADOR: días

EDAD

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el diagnóstico de la leucemia.

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificara la edad en años desde el nacimiento hasta el diagnóstico de LLA-T ó LLA-B registrada en el expediente del paciente y se registrará en la hoja de recolección de datos.

TIPO DE VARIABLE. Cuantitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: discreta

INDICADOR: Años

GENERO

DEFINICIÓN CONCEPTUAL: Condición biológica que distingue entre hombre y mujer

DEFINICIÓN OPERACIONAL: Se verificará en el expediente clínico que se consignó durante el examen físico

TIPO DE VARIABLE: cualitativa

ESCALA DE MEDICIÓN: nominal dicotómica

INDICADOR: hombre / mujer

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

El estudio se realizó en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, previo registro y aprobación del protocolo por el Comité Local de Investigación en Salud. Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con fueron diagnosticados entre el 1 de Julio de 2006 y Diciembre del 2003, de Leucemia Linfoblástica de Novo de Linaje T y B excluyendo las B maduras, menores de 16 años, de ambos géneros.

Los datos se recabaron del expediente clínico y de la base de datos que se registran prospectivamente en el servicio que incluyeron: nombre del paciente, edad, género, Fecha de diagnóstico, tipo de leucemia, fenotipo, riesgo, fecha de la remisión o de la falla, recaída, Fecha de defunción, causa de la defunción, etapa del tratamiento que ocurrió la defunción, recaída , fecha de la recaída, sitio de la recaída, registro de segunda neoplasia, fecha del ultimo seguimiento en hospitalización o en la consulta externa.

Los datos se vaciaron en hoja de recolección de datos expreso en Anexo (2), y posteriormente se transcribieron en hoja de cálculo de Excel y se analizará con programa SPSS versión 20.

El estudio sirvió como trabajo de tesis para el investigador asociado para obtener el título de la especialidad en Hematología Pediátrica. Se presentará en congresos de hematología, y se publicará de preferencia en revista indizada.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 531 pacientes con diagnóstico de LLA de novo. Las características generales de la población se muestran en la Tabla 1. Con predominio en el sexo masculino 53.9%, la mediana de edad fue de 6 años (mínimo 1, máximo 15). El grupo afectado con mayor frecuencia fue entre 1 y 5 años (46.1%), seguido en >10 años (33.9%). En cuanto a el inmunofenotipo predominó el de linaje B (89.1%) y para T solo el 8.3%.

Tabla 1. Características demográficas basales de la población de estudio (N=531)

Característica	n	%	mediana (m/m)
Total	531	100	
Masculino	286	53.9	
Femenino	245	46.1	
Edad (años)			6 (<1–15)
Grupos de edad (años)			
<1	1	.2	
1–5	214	46.1	
5.1–9.99	136	25.6	
≥10	180	33.9	
Inmunofenotipo			
B	472	89.1	
T	44	8.3	
Cuenta de Leucocitos ($1 \times 10^9/L$)			9300 (80–939,830)
Grupos de Leucocitos ($1 \times 10^9/L$)			
<10	274	51.6	
10–20	81	15.3	
20–50	61	11.5	
50–100	42	7.9	
>100	73	13.7	
Infiltración a SNC	8	2.6	
Infiltración Testicular	5	.9	
Respuesta a la Prednisona			
Buena	412	77.6	
Pobre	119	22.4	
Clasificación de Riesgo			
Estándar	227	42.7	
Alto	156	57.3	

–
(m/m)=mínimo/máximo

La mediana de Leucocitos al diagnóstico fue de $9.3 \times 10^9/L$ (mínimo .080 máximo $939.830 \times 10^9/L$), con predominio en $<10 \times 10^9/L$ (51.6%). La infiltración inicial a SNC fue de 2.6%. La respuesta a la ventana de Prednisona, se consideró buena en el 77.6%, y pobre en el 22.4%. Para los grupos de riesgo, fue mayor el riesgo alto (57.3%) y 42.7% para riesgo estándar. (Tabla 1)

En cuanto a la respuesta al tratamiento como se muestra en la Tabla 2. Del total de la población alcanzaron remisión completa (RC) el 88.8%, tuvimos 4.5% de fallas y 7% de muertes tempranas.

Tabla 2. Respuesta al tratamiento (N=531)

	n	%	mediana	(m/m)
Remisión completa	470	88.8		
Falla	24	4.5		
Muerte temprana	37	7.0		
Abandono de tratamiento	6	1.1		
Recaída				
No	388	73.1		
Sí	143	26.9		
Tiempo de la Recaída				
Muy temprana	59	41.5		
Temprana	65	45.0		
Tardía	19	13.5		
Sitios de Recaída				
Médula Ósea (MO)	96	67.1		
SNC	19	13.2		
MO+SNC	18	12.9		
Testículo	6	4.1		
Vivos	354	66.5		
Muertos	175	33.1		
Tiempo de seguimiento (años)			2.8	(6días–8.3)

m/m=mínimo/máximo

De los que remitieron 26.9% recayeron, en su mayoría fueron muy temprana (41.5%) y temprana (45.0%), de los sitios de recaída el principal fue a Médula ósea (67.1%), seguido a SNC (13.2%), permanecen vivos el 66.5% y fallecieron el 33.5% con una mediana de seguimiento de 2.8 años (mínimo 6 días, máximo 8.3 años). Las principales causas de muerte fueron choque séptico (52.0%), seguido de actividad leucémica (23.4%) y hemorragia (9.7%) (Tabla 3).

Tabla 3 Causas de Muerte

Causa	n	%
Choque séptico	91	52.0
Tiflitis	6	3.4
Neumonía	10	5.7
Hemorragia	17	9.7
Alteraciones metabólicas	4	2,3
Actividad leucémica	41	23.4
Otras	5	2.9

De los factores predictores que se asociaron con mayor riesgo de recaída en nuestra población fueron: sexo masculino (Riesgo Relativo (RR) 1.193, Intervalos de confianza 95% (IC95%).897-1.586), edad entre 5.1 y 9.9 años (RR2.713, IC95% .829-3.791), cuenta de Leucocitos $>100 \times 10^9/L$ RR 3.731, IC95% .053-5.322), fenotipo T (RR 1.095, IC 95% .086-2.247), pobre a la respuesta a la ventana de prednisona (RR 1.073, IC 95% .928-1.242) y riesgo estándar (RR 1.035, IC95% .782-1.370). Y los factores que se asociaron a mayor de riesgo de muerte fueron sexo femenino (RR 1.087, IC95% .962-1.227, edad entre 5.1 y 9.9 años (RR 1.199, IC 95% .274-1.621), Leucocitos entre 10 a 20 y $>100 \times 10^9/L$ (RR 5.36, IC95% ,879-6.312), Fenotipo T (RR 1.248, IC95% .946-1.646), pobre respuesta a la prednisona y riesgo alto (RR 1.001, IC95% .887-1.131). Ver tablas 4 y 5.

Tabla 4. Factores asociados a Recaída en pacientes pediátricos con LLA menores de 16 años de edad y quienes fueron tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza

N=531	Total	No Recaída	Sí Recaída	Riesgo Relativo	IC 95%
	n (%)	n (%)	n (%)		
Sexo					
Masculino (%)	270 (100)	187 (69.3)	83 (30.7)	1.193	.897-1.586
Femenino (%)	225 (100)	167 (74.2)	58 (25.8)		
Edad (años)					
<1	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)		
1-5	200 (100)	144(72.0)	56 (28.0)		
5.1-9.9	124 (100)	87 (70.2)	37 (29.8)	2.713	.829-3.791
≥10	170 (100)	123 (72.4)	47(27.6)		
Leucocitos (1×10 ⁹ /L)					
<10	261 (100)	195 (74.7)	66 (25.3)		
10-20	76 (100)	52 (68.4)	24 (31.6)		
20-50	56 (100)	41 (73.2)	15 (26.8)		
50-100 000	41 (100)	29 (70.7)	12 (29.3)		
≥100	61 (100)	37 (60.7)	24 (39.3)	3.731	.053-4.271
Inmunofenotipo					
B	449 (100)	321 (71.5)	128(28.5)		
T	34 (100)	24 (70.6)	10 (29.4)	1.045	.486-2.247
Resp a la Prednisona					
Buena	390 (100)	283 (72.6)	107(27.4)		
Pobre	105 (100)	71 (67.6)	34 (32.4)	1.073	.928-1.242
Riesgo					
Estándar	217 (100)	154 (71.0)	63 (29.0)	1.035	.782-1.370
Alto	278 (100)	200 (71.9)	78 (28.1)		

Tabla 5. Estado Actual de pacientes pediátricos con LLA menores de 16 años de edad y quienes fueron tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza

N=531	Total	Vivos	Muertos	Riesgo Relativo	IC 95%
	n (%)	n (%)	n (%)		
Sexo					
Masculino (%)	285 (100)	198 (69.5)	87 (30.5)		
Femenino (%)	244 (100)	156 (63.9)	88 (36.1)	1.087	.962-1.227
Edad (años)					
<1	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)		
1-5	214 (100)	152(71.0)	62 (29.0)		
5.1-9.9	135 (100)	85 (63.0)	50 (37.0)	1.199	.274-1.621
≥10	179 (100)	117 (65.4)	62 (34.6)		
Leucocitos (1×10 ⁹ /L)					
<10	273 (100)	198 (72.5)	75 (27.5)		
10-20	80 (100)	46 (57.5)	34 (42.5)	5.36	.879-6.312
20-50	61 (100)	40 (65.6)	21 (34.4)		
50-100 000	42 (100)	28 (66.7)	14 (33.3)		
≥100	73 (100)	42 (57.5)	31 (42.5)	5.36	.879-6.312
Inmunofenotipo					
B	470 (100)	320 (68.1)	150 (31.9)		
T	44 (100)	24 (54.5)	20 (45.5)	1.248	.946-1.646
Resp a la Prednisona					
Buena	410 (100)	280 (68.3)	130 (31.7)		
Pobre	119 (100)	74 (62.2)	45 (37.8)	1.098	.941-1.282
Riesgo					
Estándar	227 (100)	152 (67.0)	75 (33.0)		
Alto	302 (100)	202 (66.9)	100 (33.1)	1.001	.887-1.131

La supervivencia global de toda la población es de 66.5%, como se muestra en la Figura 1, en la Figura 2 se muestra la supervivencia por grupos de riesgo, como se observa ambos son muy similares sin ninguna diferencia. En la figura 3 se muestra la supervivencia por fenotipo como se observa la supervivencia global para células B es de 68.1% y para T solamente de 54.5 %. En la figura 4 se muestra la curva de supervivencia de riesgo alto contrastado con los fenotipo B y T donde podemos observar la diferencia entre B y T, siendo más desfavorable para T apenas de un 45.5%,

Figura 1. Leucemia Linfoblástica Aguda Supervivencia Global

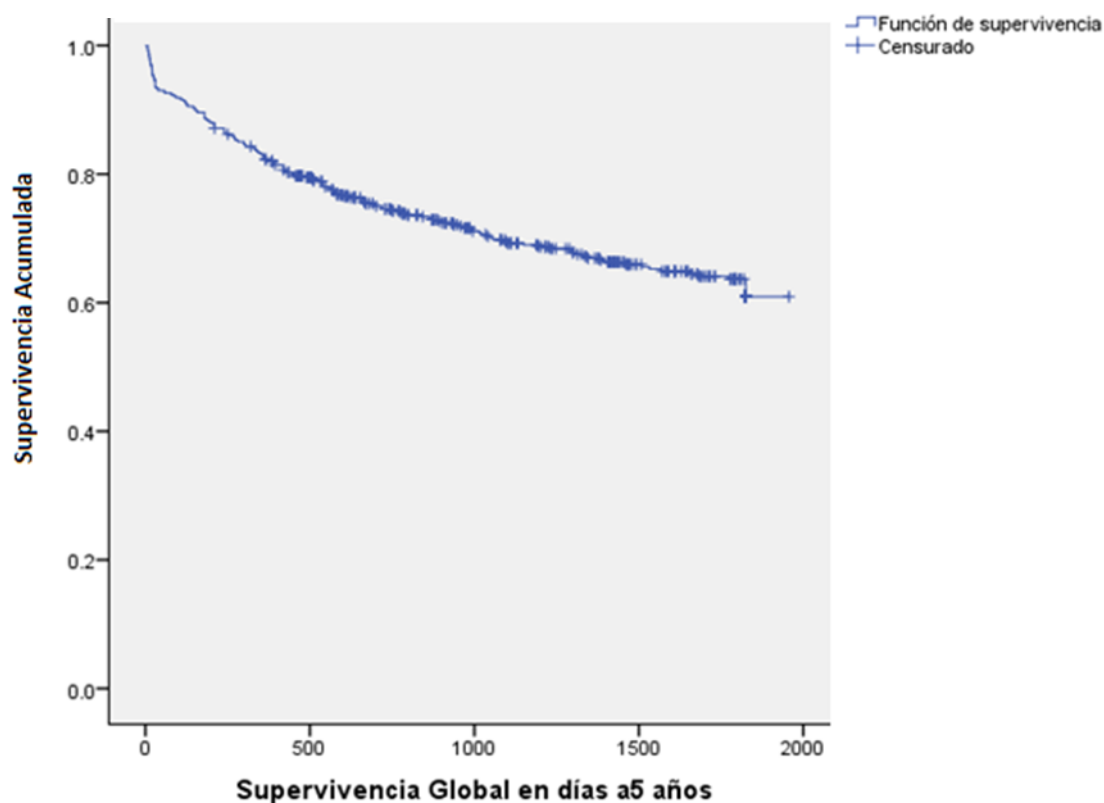


Figura 2. Supervivencia Global de LLA por Grupos de Riesgo

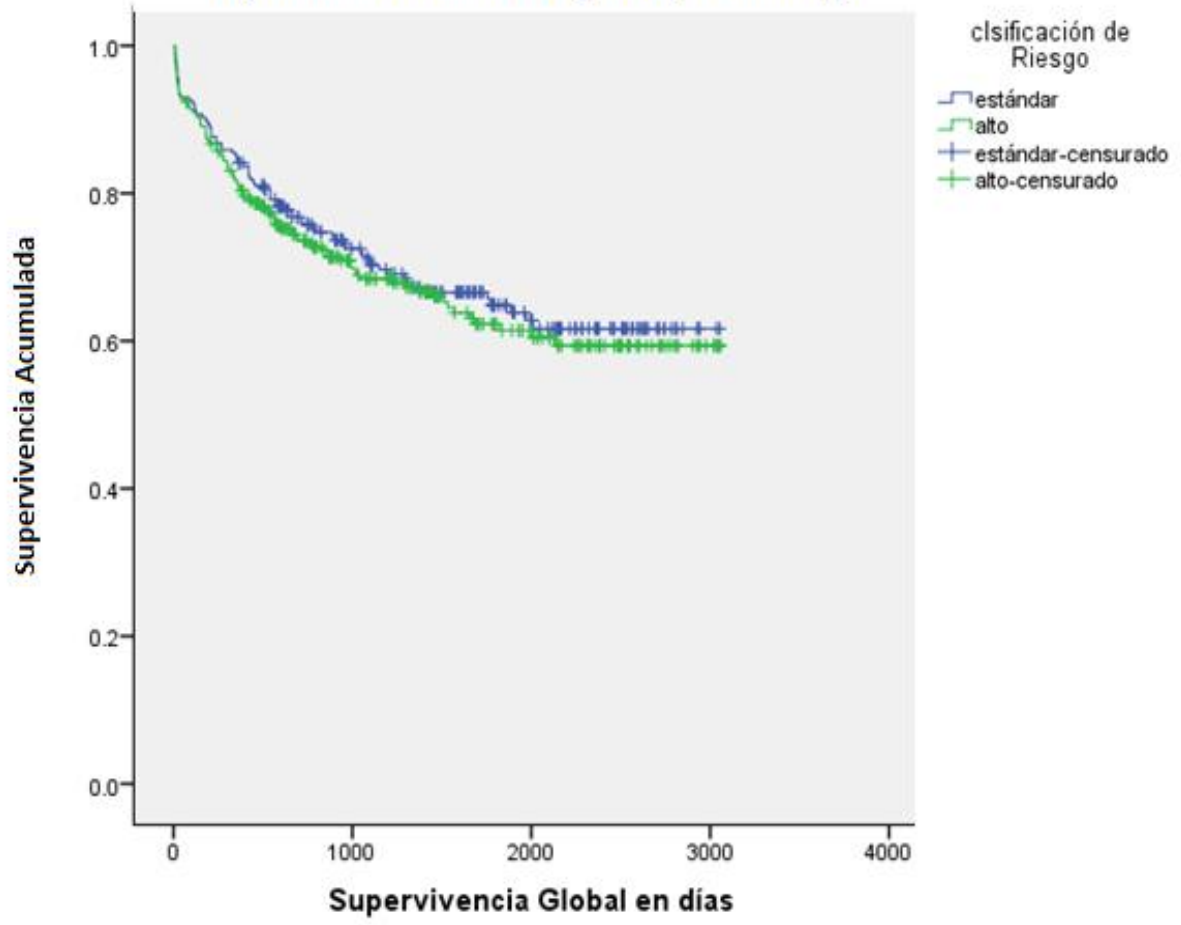


Figura 3. Supervivencia Global de LLA por Inmunofenotipo

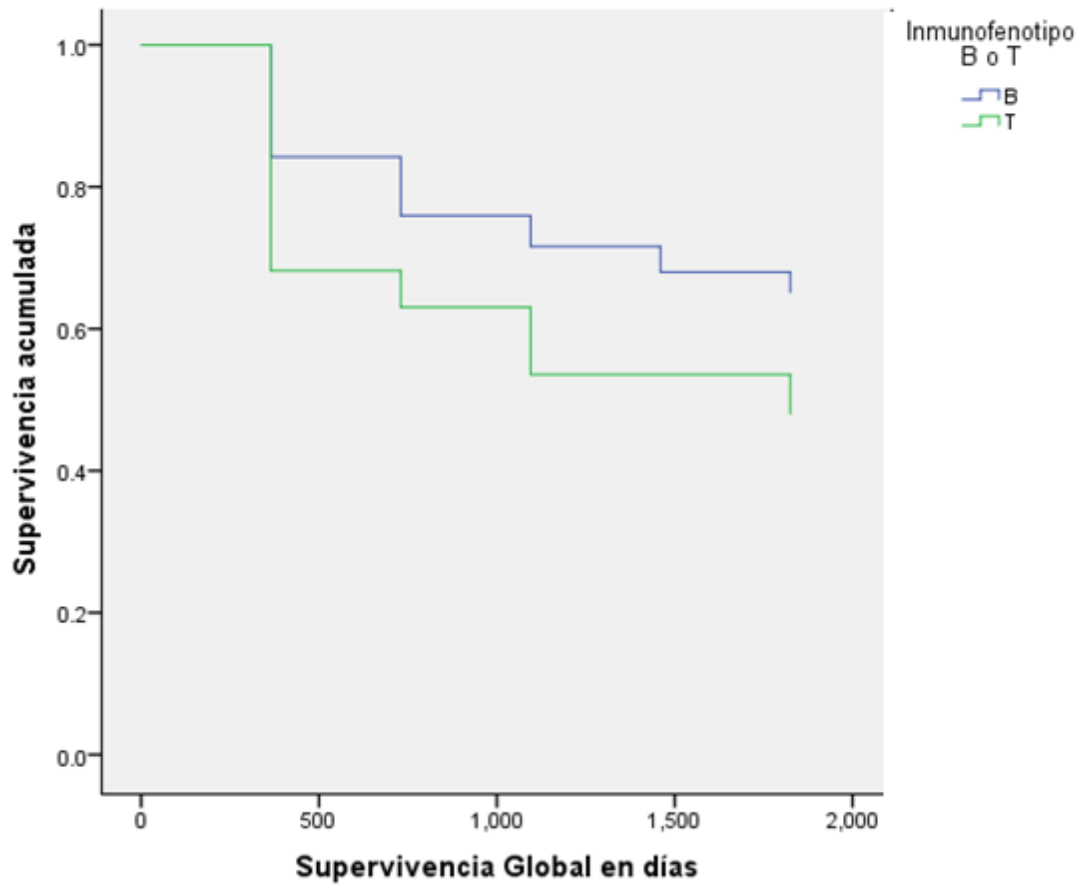
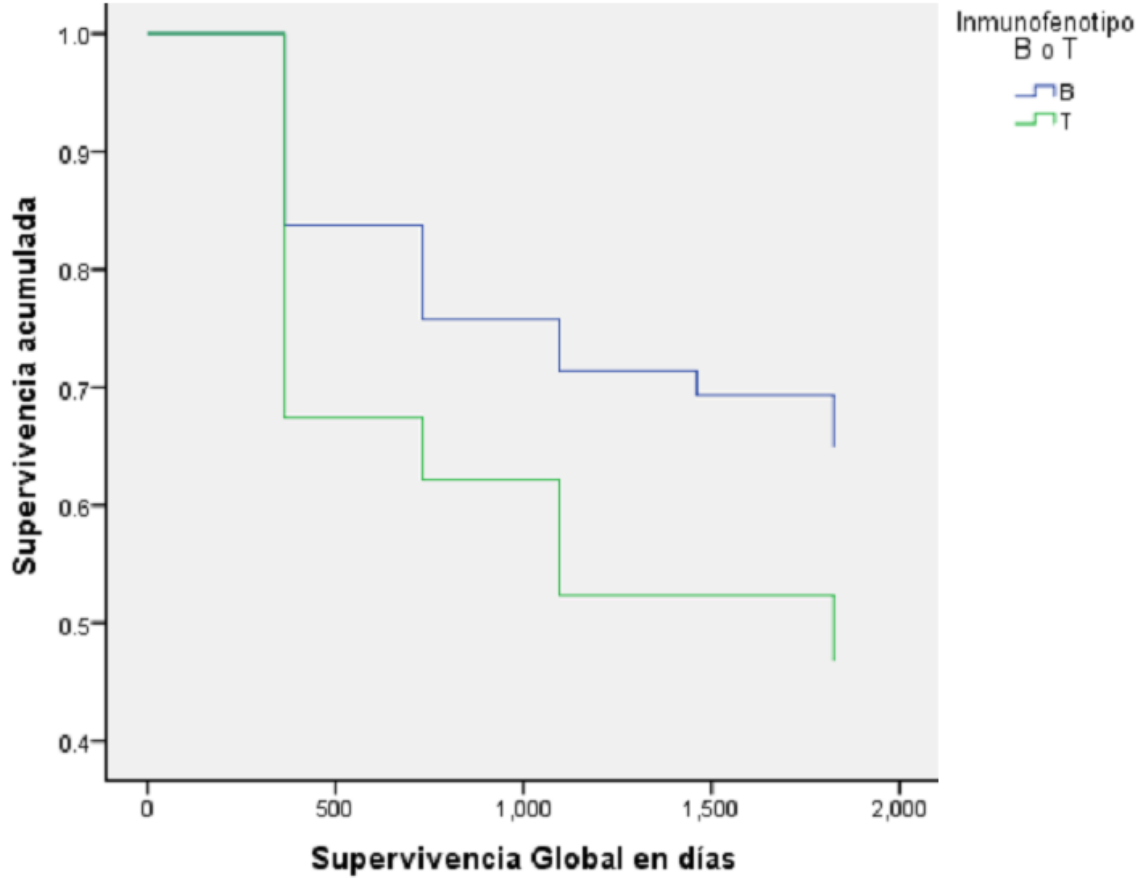


Figura 4. Supervivencia de LLA por Inmunofenotipo Y Riesgo Alto



En las figuras 5 y 6 se muestran las curvas de supervivencia de los fenotipos contrastada con la edad en donde el grupo de edad mayormente afectado es entre 1 y 5 años y al igual que con leucocitos $>100 \times 10^9/L$ donde casi todos los pacientes que fallecen son los de fenotipo T.

Figura 5. Supervivencia por Fenotipo y edad entre 1 y 5 Años

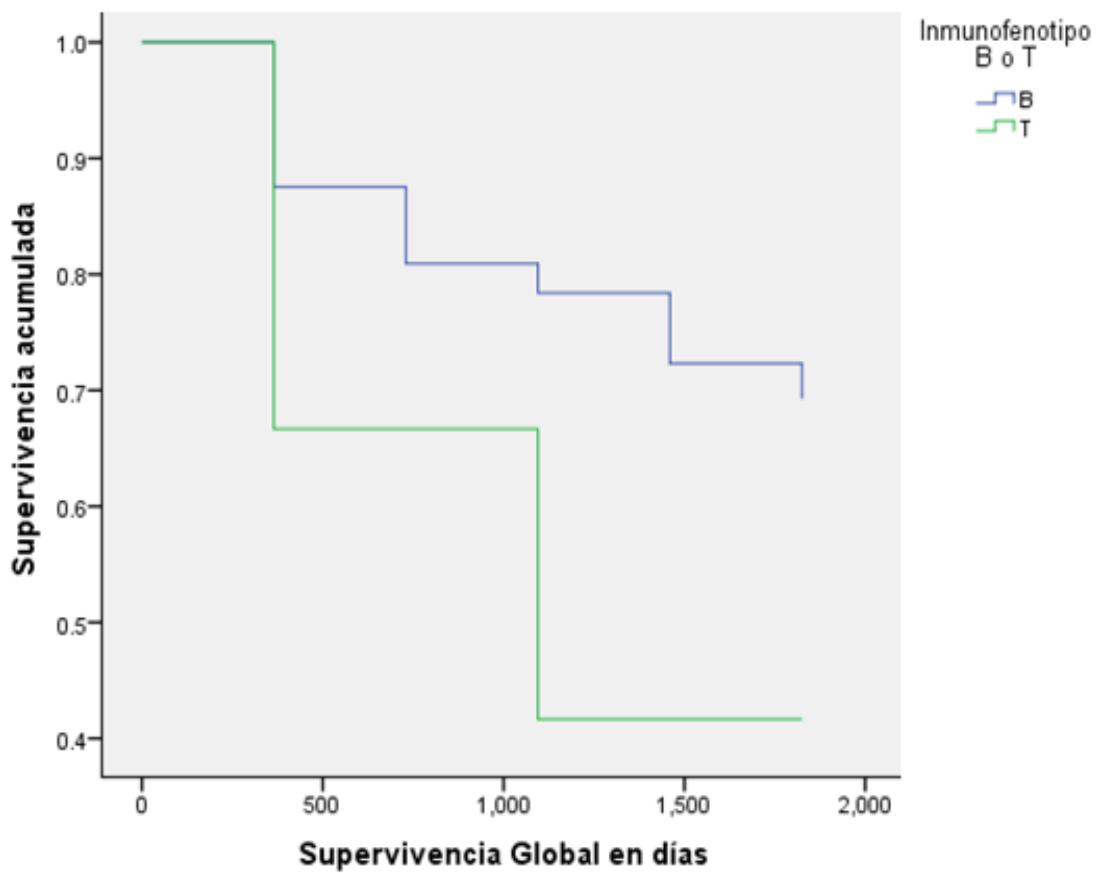
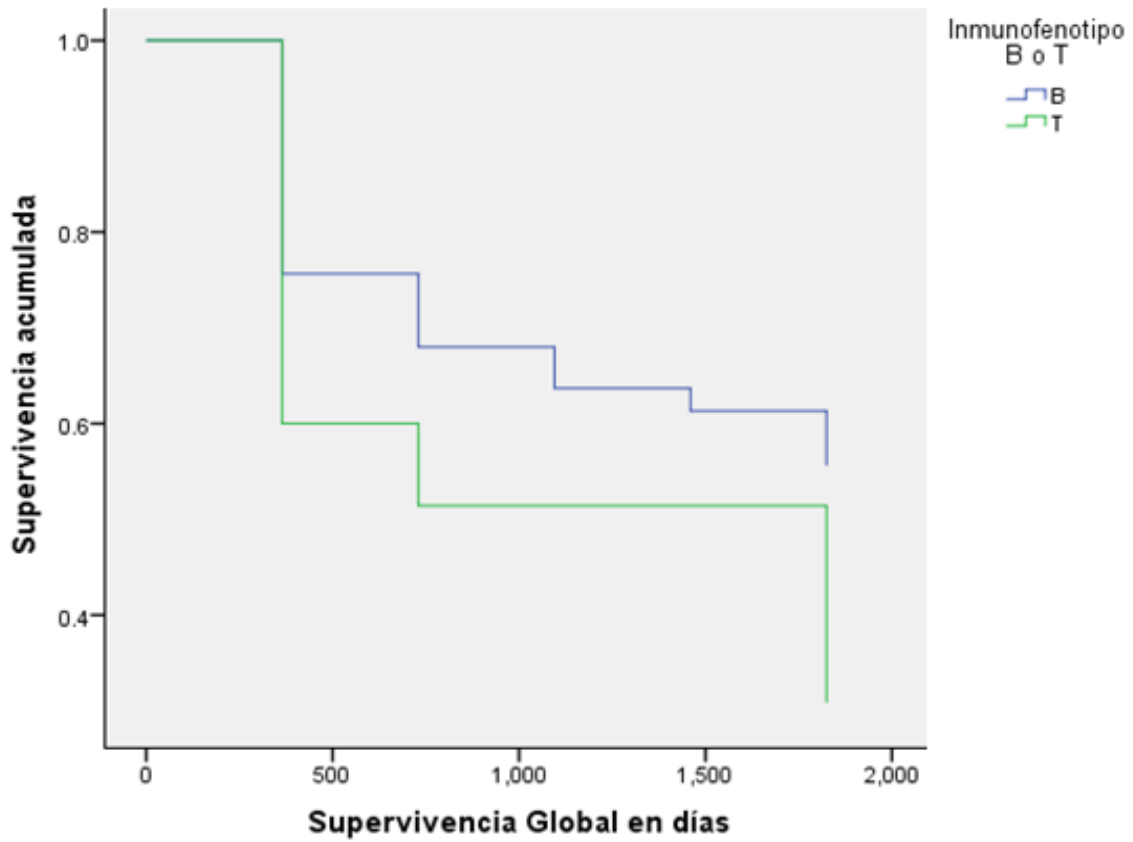


Figura 6. Supervivencia por Fenotipo y Leucocitos >100 000



DISCUSION

Durante las últimas 3 décadas, los resultados reportados son cada vez mejores para los niños con diagnóstico de LLA, con supervivencia libre de evento a largo plazo de aproximadamente entre el 80 y 85%. El Instituto de Cáncer Dana Farber ha realizado diversos estudios clínicos en pacientes con LLA desde 1981, perfeccionando sus protocolos para alcanzar el mayor efecto terapéutico disminuyendo la toxicidad asociada a la quimioterapia (41).

Históricamente, la LLA – T en niños ha estado asociada con peor pronóstico en comparación con otros subtipos de leucemia en la infancia. (32)

En nuestra población, tanto los de B como T son tratados con el protocolo DFCI 00-01, después de una media de seguimiento de 2.8 años (mínimo 6 días, máximo 8.3 años), la supervivencia global es de 66.5%) mucho menor comparada con lo que reporta el DFCI en un seguimiento a 5 años. Existen diferencias entre nuestra población y lo reportado por otros grupos. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes son de alto riesgo, lo cual puede influenciar nuestros resultados. El aumento en la mortalidad durante la inducción (7%) puede estar asociado con el retraso en la llegada a nuestro hospital, las malas condiciones generales, carga tumoral, desnutrición, la presencia de infección y toxicidad del tratamiento. Nuestros resultados son similares a los reportados previamente por otros hospitales en México (47) y por un estudio multicéntrico en Centroamérica (AHOPCA y el de Pacheco y cols.) (48,49) quienes reportaron tasas de mortalidad del 3% y 7% durante la Inducción a la Remisión. Otro de los factores como criterio de alto riesgo es la respuesta a la prednisona que en nuestra población fue apenas 77.6%, a diferencia de otras poblaciones que fue > 90% (50,51). Otro factor fue la hiperleucocitosis (13.7%), la cual ha sido reportada previamente.

La elevada frecuencia de recaídas (26.9%) observada en nuestros pacientes, fue comparada con otros estudios. Los factores de riesgo asociados con recaída a los 3 y 5 años de seguimiento en nuestra población fueron género masculino, edad (5.1 a 9.9 años), cuenta de leucocitos > 100 x 10⁹ / L, linaje T, Respuesta pobre a la ventana de Prednisona y riesgo estándar. En contraste, hubo un efecto protector en el grupo de Alto Riesgo.

En nuestra población la mayoría de las recaídas fueron muy temprana (41.5%) y temprana (45.0%) predominando a médula ósea (67.1%). Los estudios sobre EMR han demostrado que las células leucémicas encontradas durante la recaída son originadas por las células residuales y son resistentes a la quimioterapia, como fue observado en nuestros resultados por el alto porcentaje de muertes por actividad leucémica hasta en un 23.6%. Otro factor que pudo haber influenciado la tasa de recaídas en este estudio fue el uso de metotrexate (4g/m²) en infusión de una hora, seguido de dosis generosas de Ácido Fólico, debido a que no se contó con la monitorización de los niveles de metotrexate. Mikkelsen y colaboradores reportaron que acortar el tiempo de infusión de metotrexate reduce la acumulación del metotrexate activo en las células leucémicas y por lo tanto el efecto antileucémico se encuentra, también reducido. Skärby y cols. Reportaron que altas dosis de metotrexate reduce el porcentaje de cura en niños con LLA.(52)

Como ya es conocido, los pacientes con LLA - T tienen mayor riesgo de presentar falla en la inducción, muerte en inducción, recaída temprana y recaída temprana a SNC en comparación con los pacientes de fenotipo B, lo que sugiere que este subtipo de Leucemia de Linaje T es resistente a la quimioterapia convencional (32)

Los factores de riesgo con mayor asociación de recaída y muerte fueron: edades 5.1 a 9.9 años, cuenta de leucocitos 10 a 20 y $> 100 \times 10^9$, fenotipo T y pobre respuesta a la ventana de Prednisona. Estos factores han sido identificados previamente como indicadores de mal pronóstico. El grupo pediátrico POG reportó que el incluir altas dosis de asparaginasa a la consolidación mejoraba la supervivencia para pacientes con LLA-T, en este estudio la supervivencia libre de eventos fue del 68% para quienes recibieron asparaginasa en comparación con el 55% en quienes no recibieron el fármaco. (42) Lo anterior ha sido referido por Pieters y cols. Quienes demostraron in vitro que los blastos en LLA-T son resistentes a la quimioterapia convencional tales como glucocorticoides, vincristina y asparaginasa. (43, 44) La relativa resistencia de los pacientes con LLA- T a la prednisona quedó demostrada in vivo en protocolo BFM-90, en el cual 36% de los pacientes mostraron pobre respuesta en sangre periférica después de una profase, comparada con el 5% de los pacientes con LLA B común o pre B (45). Barredo y cols demostraron que las leucemias de linaje T requieren mayores concentraciones de metotrexate para alcanzar los mismos niveles intracelulares que los blastos de linaje B. (46) El uso de antraciclicos (Daunorrubicina por Doxorrubicina) y altas dosis de L-asparaginasa semanal y metotrexate son la principal característica de este protocolo que contribuye a la respuesta de las LLA – T (32).

Los pacientes con LLA – T han tenido buena respuesta con el protocolo 00 – 01, incluyendo aquellos con un conteo elevado de leucocitos al diagnóstico ($>50,000$) o en pacientes mayores de 10 años. La Supervivencia libre de evento a 5 años reportada en estudios previos del DFCL ha sido del 85+- 5% en comparación con el 60-70% reportado por protocolos contemporáneos (32). En este estudio el 70.6% de los pacientes con fenotipo T se mantuvieron en remisión completa continua, el 29.4% presentaron recaída, y sólo el 45.5% se encontraban vivos al concluir este protocolo.

Los pobres resultados reportados en nuestro estudio consideramos que se debió muy probablemente a la diversidad biológica de las células leucémicas, el estado nutricional en nuestros pacientes, la variabilidad individual en el metabolismo de los fármacos, el estatus socioeconómico bajo, el retraso en el inicio del tratamiento, y en algunos casos la falta de adherencia o abandono del tratamiento por el uso de terapia alternativa.

Conclusiones: Nuestra supervivencia global es de 66.5% en un seguimiento corto de 2.8 años lo que significa que conforme pasa el tiempo va ser aún más baja. A diferencia de lo reportado por el DFCL que es $> 85\%$. En cuanto al fenotipo T es uno de los principales factores predictores de riesgo para recaída y muerte con supervivencia mucho más baja que los de fenotipo B. A diferencia a lo reportado por el DFCL con supervivencia de más del 80%, a 5 años, por lo que debemos promover en ofrecerle a estos pacientes terapias más específicas para LLA-T.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

GRÁFICA DE GANT

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE LINAJE T COMPARADO CON LLA-B CON EL PROTOCOLO DANA FARBER 00-01

ACTIVIDADES MES	ENERO 2014	FEB 2014	MARZO 2014	ABRIL 2014	MAYO 2014	JUNIO 2014	JULIO 2014	AGOSTO 2014	SEPT 2014	OCT 2014	NOV 2014	DIC 2014	ENERO 2015	FEB 2015
DELIMITACIÓN DEL TEMA A ESTUDIAR Y RECUPERACIÓN, REVISIÓN Y SELECCIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA	XXX	XXX	XXX											
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX							
APROBACIÓN DE PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN							XXX							
RECOLECCIÓN DE LA INFORMACION							XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX		
CONCENTRACIÓN DE DATOS							XXX	XXX	XXX	XXX	XXX	XXX		
ANÁLISIS DE RESULTADOS												XXX	XXX	XXX
ESCRITURA DE TESIS Y ELABORACIÓN DEL INFORME FINAL														XXX

BIBLIOGRAFIA

1. Cuevas-Urióstegui ML, Villasís-Keever MA, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Salud pública de México*. 2003;45(1):115-123
2. Ching- Hon Pui. *Childhood Leukemias*. Cambridge. 2012; 28-30.
3. McWhirter WR, Petroschevsky AL. Incidence trends in childhood cancer in Queensland, 1973-1988. *Med J Aust* 1991;154:453-455
4. Linet MS, Ries LA, Smith MA, Tarone RE, Devesa SS. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J. Natl Cancer Inst* 1999;91:1051-1058
5. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18:3707-3721
6. Kersey J, Nesbit M, Hallgren H, et al. Evidence of origin of certain childhood acute lymphoblastic leukemias and lymphomas in thymus-derived lymphocytes. *Cancer* 1975;36:1348-1352
7. Sen L, Borella L. Clinical importance of lymphoblasts with T markers in childhood acute leukemia. *N Engl J Med* 1975;292:828-832
8. Swerdlow SH, Campos E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2008
9. Pui CH, Behm FG, Singh B, et al, Heterogeneity of presenting features and their relation to treatment outcomes in 120 children with T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1990;82:343-362.
10. Bené MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the immunological Characterization of leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
11. Brouet JC, Seligmann M. The immunological classification of acute lymphoblastic leukemias. *Cancer* 1978;42:817-827.
12. Campana D, van Dongen JJ, Mehta A. et al. Stages of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991;77:1546-1554.
13. Rothe G, Schmitz G. consensus protocol for the flow cytometric immunophenotyping of hematopoietic malignancies. Working Group on Flow Cytometry and Image Analysis. *Leukemia* 1996;10:877-895.
14. <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
15. Sima Jeha, MD, Ching-Hon Pui. Risk-adapted Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2009;23: 973–990.
16. Pui Ching-Hon, Evans William E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:166-178.
17. Heerema NA, Nachman JB. Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood* 1999; 94(12):4036-4045.
18. Swerdlow SH, Campos E, Harris NL et al, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: AIRC Press 2008.

19. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009; 114:937-951.
20. Ballerini P, Blaise A, Busson-Leconiat M et al. HOX11L2 expression defines a clinical subtype of pediatric T-ALL associated with poor prognosis. *Blood* 2002;100:991-997
21. Ferrando AA, Neuberg DS, Staunton J, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2002;1:75-87
22. Monika D, Kraszewska, Małgorzata Dawidowska, Tomasz Szczepanski and Michał Witt, T-cell acute lymphoblastic leukaemia: recent molecular biology findings. 2011 *British Journal of Haematology*, 2011;156:303–315
23. Oussama Abla, Gassas Adam. bcr-abl-Positive T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Associated With Parvovirus B19 Infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:98-99.
24. Smith M, Arthur D, Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukaemia. *J Clin Oncol*, 1996; 14(1): 4-6.
25. Ferrando AA, et al. Gene expression signatures define novel oncogenic pathways in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell*. 2002;1(1):75–87.
26. Peter Van Vlierberghe, Adolfo Ferrando. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *The Journal of clinical Investigation*. 2012;122(10):3398-3406.
27. Cline MJ, The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:328-336
28. Look AT. Oncogenic transcription factor in the human acute leukemias. *Science* 1997;278:1059-1064
29. Hebert J, Cayuela JM, Berkeley J, Sigaux F. Candidate tumor-suppressor genes MTS1 (p16INK4A) and MTS2 (p15INK4B) display frequent homozygous deletions in primary cells from T- but not from B-cell lineage acute lymphoblastic leukemias. *Blood*. 1994;84(12):4038–4044.
30. Uckum Faith M., SENSEL Martha G. Biology and Treatment of Childhood T-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1998; 91: 735-746.
31. Silverman LB, Declerk L., Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000; 14: 2247-2256.
32. Goldberg John M., Silverman Lewis B. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3616-3622.
33. Pui C-H., Boyett J.M. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000; 14: 2286-2294.
34. Tsuchida M., Ikuta K. Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic in Tokyo Children's Cancer Study Group 1981-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2295-2306.
35. Harms DO., Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14 : 2234-2239.

36. Vilmer E., Suciú S. Long-term results of three randomized trials (58831,58832, 588819 in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000; 14. 2257-2266.
37. Schrappe M., Reiter A. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205-2222.
38. Laver JH, Barredo JC. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. *Leukemia* 2000; 14: 369-373.
39. Gaynon PS, Trigg ME. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995.
40. Eden OB., Harrison G. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-1997. *Leukemia* 2000;14: 2307-2320.
41. L. B. Silverman, K. E. Stevenson, J. E. O'Brien et al., "Long term results of Dana-Farber Cancer Institute All Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000)," *Leukemia*, vol. 24, no. 2, pp. 320–334, 2010.
42. Amylon MD, Shuster J, Murphy SB, 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.
43. Pieters R, Kaspers G, Veerman A, et al: Cellular drug resistance profiles that might explain the prognostic value of immunophenotype and age in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 7:392:397, 1993
44. Pieters R, Boer M, Veerman A, et al: Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia: Implications for treatment of infants. *Leukemia* 12:1344- 1348, 1998
45. Scarappe M, Reiter A, Riehm H, et al: Improve outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 95:3310-3322, 2000
46. Barredo J, Synold T, Laver J, et al: Difference in constitutive and post-methotrexate folypolyglutamate synthetase activity in B-lineage and T-lineage leukemia. *Blood* 84:564-569, 1994
47. N. A. López-Facundo, J. Talavera-Piña, y I. Tejocote-Romero, "Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico," *GAMO*, vol. 7, no. 3, pp. 93–101, 2008.
48. M. Navarrete, E. Rossi, E. Brivio y cols., "Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in central America: a lower middle income countries experience," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 61, no. 5, pp. 803–809, 2014.
49. C. Pacheco, G. Lucchini, M. G. Valsecchi et al., "Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an International Cooperative Program," *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 61, no. 5, pp. 827–832, 2014.

50. A. Möricke, M. Zimmermann, A. Reiter et al., "Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000," *Leukemia*, vol. 24, no. 2, pp. 265–284, 2010.
51. E. J. Lowe, C.-H. Pui, M. L. Hancock, T. L. Geiger, R. B. Khan, and J. T. Sandlund, "Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis," *Pediatric Blood & Cancer*, vol. 45, no. 1, pp. 10–15, 2005.
52. E. Jiménez, E.Z. Jaimes, J. Arellano, "Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01", *BioMed Research International*, octubre 2014:1-9

ANEXOS

ANEXO 1. EL ESQUEMA DE TRATAMIENTO DEL PROTOCOLO DANA FARBER 00-01

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

PDN: 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²)

Días 0-28

VCR: 1.5mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²)

Dosis Máxima 2mg

Días 0,7,14, 21 y 28

DNR:

- RH 30mg/m² (1mg/Kg si < 0.6m²)

Días 0 y 1

- AR 300mg/m² (10mg/kg si < 0.6m²)

Días 0 y 1

MTX: 4gr/m² (130mg/Kg si SC < 0.6 m²)

Ac. F: 1^a. dosis 200mg/m² (6.7mg/Kg si SC < 0.6m²)

36 horas después de inicio de admon. MTX

2^o-10^o dosis 24mg/m² (0.8/Kg si SC < 0.6m²) c/6hrs

L-ASA: 25,000 UI/m² (833 UI/Kg si SC < 0.6m²) IM, DU

Día 4

QT. IT: DÍA 0, 14 Y 28

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

PROFILAXIS A SNC

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU

DNR: 30mg/m² (1mg/Kg si < 0.6m²) DU

6 MP: 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días

QT. IT: 2 veces x semana x 4 dosis CON RADIACIÓN

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

INTENSIFICACIÓN RH Duración 3 semanas

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1

PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1

6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2

L-ASA 25,000 UI/m²/do (833 UI/Kg/do) Semanal/3 dosis. Semana 1, 2 y 3

MTX 30mg/m²/dosis (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal/3 dosis. Semana 1,2 y 3

QT. IT:

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	➤ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

INTENSIFICACIÓN AR Duración 3 semanas

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1

PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1

6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2

DNR 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6 m²)

· Al alcanzar dosis tope de 300mg/m² de SC ó 10mg/Kg si SC < 0.6m² ó 9 meses de alcanzar remisión completa se iniciará:

MTX 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal

· Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT

L-ASA 25,000 UI/m²/do (833 UI/Kg/do) Semanal (hasta 30 dosis)

FARMACO / EDAD	1 – 1.9	2 – 2.9	> 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA – C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

MANTENIMIENTO AR Y RH:

Repetir esquema cada 3 semanas hasta alcanzar 2 años de remisión completa

VCR: 2.0 mg/m²/do (0.05mg/Kg si SC < 0.6m²) DU Semana 1

PDN 40mg/m²/día (1.3mg/Kg si SC < 0.6m²) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1

6 MP 50mg/m²/día (1.7mg/Kg si SC < 0.6 m²) x 14 días. Semana 1 y 2

MTX 30mg/m²/do (1mg/Kg si SC < 0.6m²) Semanal

·Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT

PDN= Prednisona

VCR= Vincristina

DNR= Daunorrubicina

MTX= Metotrexate

Ac. F.= Acido Fólnico

L-ASA= L-Asparaginasa

HDC= Hidrocortisona

ARA-C= Arabinosido de Citocina

QT. IT= Quimioterapia Intratecal

SNC= Sistema Nerviso Central

6 MP= 6 Mercaptopurina

do= dosis

SC= Superficie corporal

ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION Y ESTRATIFICACION DE RIESGO

Nombre: _____ Afiliación: _____
 Fecha de Nacimiento: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Dirección: _____
 Teléfono: _____
 Fecha del Diagnóstico: _____
 Diagnóstico: _____
 Protocolo de Quimioterapia: _____

DIAGNOSTICO:

(Marque con una X)

*Citometria hemática Inicial	
Hb: gr/dL	
Leucocitos /uL	
Neutrófilos / uL	
Blastos/uL	
Plaquetas/uL	

*Anote las cifras de lab.

Cariotipo	
Normal	
Hipodiploidia	
Hiperdiploidia	
Alteración Estructural	
Philadelphia +	
Sin resultado/ No se realizo	
Sin desarrollo	

Clasificación FAB	
L 1	
L 2	
L 3	

Inmunofenotipo	
Pro B	
B Común	
Pre B	
B Madura	
T	
Bilineal	
Sin resultado	

Estratificación del Riesgo	
Habitual	
Alto	

EVOLUCION

Evolución	
Remisión completa	
Muerte Temprana	
Muerte durante el tratamiento	
Falla terapéutica	
Abandono de tratamiento	

Sitios de recaída	
Médula ósea	
SNC	
Testículo	
Otro	

Causas de muerte	
Choque séptico	
Colón Neutropénico	
Neumonía	
Hemorragia	
Alt. Metabólicas	
Otras	

Tiempo de 1 era Recaída (FECHA): _____
 Tiempo de 2 da Recaída (FECHA): _____
 Tiempo de 3 er Recaída (Fecha): _____
 Tiempo de abandono al tratamiento (meses): _____
 Vivo: _____
 Supervivencia Libre de Evento (Fecha del evento): _____
 Supervivencia Global (Fecha): _____
 Observaciones: _____