



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE LA TESIS:

**ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE PACIENTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 2015 A 2018.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

OCHOA DRUCKER ANA CECILIA

TUTOR DE TESIS:

DR. CESAR ALEJANDRO GALVÁN DÍAZ

ASESORES METODOLOGICOS

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA

FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO



Ciudad de México

2021



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

Antecedentes	2-6.
Planteamiento del problema y justificación	7-8.
Objetivos	7.
Material y métodos	8-9.
Análisis estadístico	9-13.
Resultados	14-18.
Discusión	18.
Conclusión	19.
Gráficos y Tablas	20-24.
Bibliografía	25-27.

Análisis de supervivencia de pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de 2015 a 2018.

1. ANTECEDENTES

La palabra leucemia significa “sangre blanca”, del griego *leuko*: blanco y *emia*: sangre. Rudolf Virchow propuso el término en 1846. Inicialmente se consideró una enfermedad incurable debido a su rápida evolución. Se utilizaron algunos tratamientos desde principios del siglo XX como quinina, benceno, arsénico, rayos X con malos resultados. Después de la segunda guerra mundial se empezaron a utilizar medicamentos que produjeron remisiones parciales de la enfermedad lo que motivó a los oncólogos a realizar protocolos sucesivos hasta obtener los resultados que tenemos actualmente.

La leucemia linfoblástica aguda se considera una enfermedad que comprende subentidades muy heterogéneas que tienen el mismo “aspecto” (fenotipo leucémico) sin embargo cuentan con vías de activación distintas. La citogenética y la genética molecular nos muestran la gran diversidad que presenta esta enfermedad. La secuenciación de alta resolución ha revelado la enorme heterogeneidad clonal de esta enfermedad. También se ha observado que la respuesta individual al tratamiento (evaluada a través de la enfermedad mínima residual) es un parámetro fiable del resultado en casi todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer en pediatría representa entre el 3 al 5% del cáncer el general, sin embargo, es una causa importante de morbi-mortalidad en menores de 15 años. (1). En México el cáncer infantil representa el 5% de las neoplasias malignas en base a la población general, con una incidencia aproximada de 122 casos por millón de habitantes al año. (2)

Se considera la primera causa de muerte no accidental en la edad pediátrica, ocupando el segundo lugar con una tasa de mortalidad del 8% entre los 4-15 años de edad. (2)

Aproximadamente se realizan 175,000 diagnósticos nuevos de cáncer en el mundo de los cuales 150,000 se encuentran en países en vías de desarrollo.

En Estados Unidos la leucemia linfoblástica aguda representa la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, representando el 20% del cáncer en menores de 20 años. (3). En algunos otros países alcanza porcentajes de 40% y en México representa alrededor del 50% de los diagnósticos de cáncer en la edad pediátrica, con una incidencia aproximada de 3 casos nuevos por cada 100.000 habitantes. (2-3).

TRATAMIENTO EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La investigación contemporánea sobre la leucemia linfoblástica aguda se ha centrado en la identificación de marcadores biológicos y clínicos para generar mejores estrategias de tratamiento.

La respuesta al tratamiento representa uno de los factores pronósticos más importantes en leucemia linfoblástica aguda, la cual se evalúa a través de la enfermedad mínima residual (EMR), siendo la respuesta a la inducción el factor pronóstico más importante, que de acuerdo al resultado puede guiarnos para elegir un tratamiento basado en intensificación o reducción del tratamiento. (4-5). Sin embargo la EMR por sí sola no es suficiente para predecir la supervivencia global en este grupo de pacientes.

Existen otras características específicas tanto del paciente como de la enfermedad per se que pueden influir en la supervivencia como por el ejemplo: la edad, la cuenta leucocitaria y las alteraciones citogenéticas, de las cuales los primeros estudios iniciaron en 1958 generando una distinta percepción de biología en leucemia (6-7).

Sin embargo, existen múltiples factores a determinar para lograr una adecuada estratificación de riesgo y por lo tanto elegir un tratamiento adecuado basado en dichos factores. En la actualidad existen algoritmos internacionales como el del grupo inglés, el cual se encuentra validado con la intención de lograr una adecuada estratificación de riesgo logrando dividir a los pacientes en tres grupos principales: riesgo estándar (8%) riesgo intermedio (35%) y alto riesgo (57%), dando a cada uno los pacientes pertenecientes a cada subgrupo un tratamiento individualizado de acuerdo al riesgo (8). Ya que sabemos que como consecuencia del tratamiento los supervivientes con antecedente de leucemia linfoblástica aguda tienen un riesgo incrementado de morbi-mortalidad mayor a 5 años desde que se realiza el diagnóstico (9-11).

La estratificación de riesgo basada en factores tanto clínicos como biológicos así como la respuesta al tratamiento a ha mejorado la supervivencia global a 5 años de un 10% en los años 60s hasta más de 90% en la época actual (1), esta estandarización en el riesgo que incluye los factores clínicos y biológicos de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda ha permitido no solamente mejorar las tasas de curación, sino que también las secuelas a largo plazo, sobre todo en aquellos pacientes de riesgo estándar que a nivel internacional constituyen el 50% de los pacientes (12-15). Para lograr esto se han implementado varias estrategias como la reducción de antraciclinas y la radioterapia profiláctica a sistema nervioso central, y a su vez se han mejorado las estrategias de administración de fármacos como la asparaginasa, los esteroides y las altas dosis de metotrexate. (16-18).

Con ello se ha logrado reducir la morbi-mortalidad, disminuyendo el riesgo de desarrollar patologías crónicas como insuficiencia cardíaca congestiva, infarto y alteraciones neurocognitivas, sobre todo en pacientes de riesgo estándar en donde ha sido posible realizar estos ajustes en el tratamiento. (1). Sin embargo, en aquellos pacientes de riesgo alto la morbi-mortalidad continúa siendo un reto debido a la intensificación en el tratamiento para alcanzar tasas de curación adecuadas. El futuro para mejorar la supervivencia en estos pacientes actualmente se sabe que no debe estar basado únicamente en la intensificación del tratamiento debido al aumento de toxicidad y por lo tanto de morbi-mortalidad. Por lo que se han considerado otras estrategias de tratamiento específicamente en estos pacientes, como es el caso de la inmunoterapia, que actualmente representa una línea de investigación importante en este grupo de pacientes.

Dentro de la historia del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda desde 1948 Farber describió remisiones temporales inducidas por la aminopterina un antagonista de ácido fólico en 5 niños con leucemia, abriendo la era de la quimioterapia para esta enfermedad. En 1961 Frei et al alcanzó remisiones completas en el 59% de los pacientes con una supervivencia a 2 años de 20% con el uso de 6-mercaptopurina y metotrexate. En 1962 Pinkel y colaboradores en el Hospital de St. Jude iniciaron con un terapia que incluía las siguientes fases: inducción a la remisión, tratamiento a sistema nervioso central dirigido con terapia intratecal y radioterapia, consolidación y mantenimiento, las cuales continúan siendo parte de los protocolos actuales alcanzando tasas de curación hasta del 70%. (19)

En el grupo alemán ellos decidieron incorporar una fase de re-inducción que consistía en repetir los mismos fármacos de la inducción a la remisión con lo que mejoraron el pronóstico

en un 30% en aquellos pacientes de alto riesgo. (20). Todas estas intervenciones nos han permitido en la actualidad tener protocolos que incluyen todas estrategias y que nos han permitido alcanzar las tasas de curación antes mencionadas. De manera paralela a los avances en el tratamiento actualmente también existe una mayor comprensión sobre la biología de la enfermedad así como, mecanismos de resistencia y disposición de las células leucemias en el huésped, conformando un manejo integral en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda.

Por lo que la tendencia actual es estandarizar el diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda para poder dar un tratamiento individualizado el cual tendrá un impacto en la mortalidad sobre todo en países en vías de desarrollo como el nuestro, disminuyendo la toxicidad relacionada con el tratamiento observándose de manera directa mejoría en la supervivencia, alcanzando tasas de curación similares a las que se reportan en la literatura internacional.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer infantil es la primera causa de muerte no accidental en México y la leucemia linfoblástica es causal de 1 de cada 2 diagnósticos de cáncer en edad pediátrica, no existe un tratamiento estandarizado y la heterogeneidad en los distintos protocolos de tratamiento de los pacientes, particularmente en el Instituto Nacional de Pediatría, ha dificultado la comparación de resultados en cuanto a supervivencia. Por lo que el desarrollar un protocolo estandarizado de estratificación de riesgo y de tratamiento nos permitirá mejorar la supervivencia como se ha demostrado en la literatura internacional. Actualmente no contamos con un análisis institucional sobre los resultados en cuanto a supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son los resultados y que factores, están principalmente asociados, a la supervivencia global y libre de evento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría?

4. JUSTIFICACION.

Conocer los resultados y factores asociados a supervivencia global y libre de evento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría, sentará la base para la estandarización institucional del riesgo y tratamiento, permitiendo mejorar la supervivencia en estos pacientes.

5. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir los resultados y factores asociados a supervivencia global y libre de evento de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir los factores asociados al desenlace clínico (muerte, recaída, curación).

Describir las diferencias de tiempo de supervivencia y tasa de curación, en función del protocolo utilizado para el tratamiento

6. MATERIAL Y METODOS

Se propone un Diseño de tipo: Observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes entre 0-18 años con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero 2012 a Enero 2017.

Expedientes de pacientes que hayan completado el tratamiento para leucemia linfoblástica aguda.

Criterios de exclusión

Expedientes registrados con el código CIE C910 sin haber tenido diagnóstico confirmado de leucemia linfoblástica aguda.

Pacientes con diagnóstico de Linfoma Linfoblástico

Expedientes de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que iniciaron seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría para su segunda línea de tratamiento.

Expedientes de pacientes que hayan sido tratados previamente en otra institución.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Localización de casos y captura de expedientes

Se solicitará en archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría, un concentrado de números de expediente para pacientes con diagnóstico registrado con el CIE-10: C910 (leucemia linfoblástica aguda).

Revisión y registro de expedientes clínicos

Al contar con la lista de casos, se revisará cada uno de los expedientes aplicando los criterios de inclusión y exclusión de este estudio para iniciar el registro definitivo de expedientes a analizar, la totalidad de expedientes analizados, excluidos y motivo(s) de exclusión se registrarán para su representación gráfica en los resultados finales.

Registro de variables de interés

Se buscarán los factores pronósticos que dicta el Instituto Nacional del Cáncer (NCI por sus siglas en inglés), por ser el criterio internacional aceptado para análisis de datos en Oncología pediátrica, además se registrarán fechas de diagnóstico y último encuentro o evento(s), estas variables se describen más adelante. Con esta información se integrará una base de datos utilizando la plataforma una línea diseñada específicamente para este estudio, utilizando el sistema FormTools 4.5.

Estandarización de registros

Se analizarán los parámetros descritos para independientemente del riesgo asignado por los clínicos tratantes, generar grupos con criterios de riesgo estandarizado, con la finalidad de homogeneizar los resultados a pesar de la heterogeneidad de los criterios aplicados para su tratamiento.

Análisis de datos

Una vez habiendo recolectado y estandarizado los datos, se exportarán en formato para el software SPSS versión 25 para su tabulación.

Se realizará un análisis descriptivo de acuerdo al tipo de variable: de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión. En las variables categóricas se contemplaran proporciones. Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada;

Se realizarán curvas de supervivencia para cálculo de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global utilizando el método de Kaplan Meier. Para los eventos de muerte, recaída, segunda neoplasia y refractariedad primaria se evaluara la influencia de los factores de riesgo (clínicos, respuesta al tratamiento y tratamiento empleado) utilizando el método log-rank considerando las variables tanto de los factores al diagnóstico, durante la prefase, la inducción y al concluir la inducción tomando un en cuenta un resultado estadísticamente significativo si los valores de p en la prueba son menores a 0.05%. Finalmente los datos se resumirán y organizaran en tablas y gráficos.

Definiciones operativas

Para poder analizar los eventos presentados por los pacientes incluidos, debemos definir que como evento consideraremos lo siguiente:

- **Recaída:** cualquier recurrencia de la enfermedad medular o extramedular confirmada por examen histopatológico
- **Segunda neoplasia:** neoplasia que puede tener el mismo o diferente tipo histológico. Puede ocurrir en los mismos o diferentes órganos que la neoplasia previa, siempre surge a partir de un evento oncogénico independiente.
- **Abandono:** ausencia injustificada por más de 15 días naturales a los seguimiento agendados
- **Muerte:** defunción del paciente por cualquier causa.

7. TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirá el universo total de los expedientes de pacientes que cumpla con los criterios de inclusión dentro del periodo de estudio.

TABLA DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE LA VARIABLE
DATOS GENERALES			
Edad	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres	Cualitativa Binaria	1: masculino 2: femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta que se realizó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda	Cuantitativa intervalo	Meses
Fecha de diagnóstico	Indicación de tiempo en el que se realizó el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda	Cuantitativa continua	Meses
FACTORES AL DIAGNOSTICO			
Lactante	Paciente en el primer año de vida	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI
Tratamiento previo con esteroide	Paciente sometidos a manejo esteroideo previo a al diagnóstico	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI
Alta cuenta leucocitaria	Recuento elevado de glóbulos blancos el cual se considera significativo > 50,000	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI
FACTORES DURANTE LA PREFASE			
Inmunofenotipo	Técnica de laboratorio utilizada para evaluar la expresión de proteínas de membrana en los linfoblastos Diferenciandolos en estirpe B, T o mixtos	Cualitativa nominal	1: B 2: T 3: Mixto

Involucro de SNC	Se evalúa a través de una punción lumbar con toma de líquido cefalorraquídeo con la presencia de 5 o > leucocitos y blastos positivos	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI
Involucro testicular	Se evalúa a través de un USG Testicular	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI 3: NO APLICA
FACTORES DURANTE LA INDUCCIÓN			
Mal respondedor a esteroides	Se define como la presencia de > 1000 blastos posterior al tratamiento con esteroide durante 7 días previo al inicio de la inducción	Cualitativa Dicotómica	1: NO 2: SI
Resultado RT-PCR	La reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa es una técnica de laboratorios que nos permite evaluar alteraciones moleculares en las células leucémicas	Cualitativa nominal	1: NEGATIVA 2: Ph+ 3: TCF3+ 4: MLL-r+ 5: NO PROCESABLE 6: NO TOMADA/SOLICITADA
EMR mitad de la inducción	Prueba que detecta a nivel molecular la presencia de blastos en médula ósea	Cuantitativa continua	0-100%
FACTORES AL CONCLUIR INDUCCIÓN			
EMR fin inducción	Prueba que detecta a nivel molecular la presencia de blastos en médula ósea		0-100%
Cariotipo	Prueba que detecta alteraciones citogenéticas relacionadas con el número de cromosomas en la célula leucémica	Cuantitativa discreta	1: > 38 cromosomas 2: < 38 cromosomas 3: NO PROCESABLE 4: NO TOMADA/SOLICITADA
ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO Y ANÁLISIS DE DESENLACES			
Riesgo INP asignado	Riesgo de recaída que se asigna a los pacientes de acuerdo a distintos factores tanto clínicos, bioquímicos y moleculares de acuerdo a los	Cualitativa Nominal	1: Riesgo estándar 2: Riesgo Intermedio 3: Alto riesgo 4: Muy alto riesgo

	distintos protocolos utilizados en el Instituto Nacional de Pediatría		
Riesgo NCI	Riesgo de recaída que se asigna a los pacientes de acuerdo a distintos factores tanto clínicos, bioquímicos y moleculares en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda de acuerdo a NCI	Cualitativa Nominal	1: Riesgo alto 2: Riesgo estándar
Tipo de tratamiento	Conjunto de medios que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad. En esta variable observamos el protocolo con el que se trató el paciente	Cualitativa nominal	1: SJ XIIB riesgo estándar 2: SJ XIII B riesgo alto 3: SJ XV riesgo bajo 4: SJ XV riesgo estándar 5: BFM 90 riesgo estándar 6: BFM 90 riesgo alto 7: Hematología riesgo estándar 8: Hematología riesgo alto 9: Hematología riesgo muy alto
Cantidad de eventos	Numero de eventos (recaída) desde el diagnóstico hasta el fin del seguimiento	Cuantitativa discreta	1: 1 2: 2 3: 3 4: 4 5: Más de 4 6: 0
Primer evento	Cumplir con definiciones operacionales	Cualitativa Dicotómica	1: RECAIDA 2: MUERTE 3: ABANDONO 4: SEGUNDA NEOPLASIA
Fecha de primer evento	Indicación de tiempo en el que se presentó el primer evento (recaída)	Cuantitativa continua	Meses
Segundo evento	Cumplir con definiciones operacionales	Cualitativa Dicotómica	1: RECAIDA 2: MUERTE 3: ABANDONO 4: SEGUNDA NEOPLASIA
Fecha de segundo evento	Indicación de tiempo en el que se presentó el segundo evento (recaída)	Cuantitativa continua	Meses

Tercer evento	Cumplir con definiciones operacionales histopatológico	Cualitativa Dicotómica	1: RECAIDA 2: MUERTE 3: ABANDONO 4: SEGUNDA NEOPLASIA
Fecha de tercer evento	Indicación de tiempo en el que se presentó el tercer evento (recaída)	Cuantitativa continua	Meses
Fecha de último encuentro	Indicación de tiempo de la última vez que se le dio seguimiento al paciente	Cuantitativa Continua	Meses
Supervivencia libre de evento	Tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta un "evento": <ul style="list-style-type: none"> ○ Recaída ○ Muerte ○ Segunda neoplasia 	Cuantitativa continua	Meses
Supervivencia global	Tiempo transcurrido desde el comienzo del tratamiento hasta que se presente <ul style="list-style-type: none"> ○ Muerte 	Cuantitativa continua	Meses

Resultados

Se analizaron todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda del Instituto Nacional de Pediatría que fueron diagnosticados en el periodo de Enero 2015 a Diciembre del 2018, se encontraron un total de 197 casos de los cuales el 60.9%% fueron tratados en el servicio de Hematología y 39.1% en el servicio de Oncología. De la población estudiada el 54.3% % eran del sexo masculino y 45.7% del sexo femenino. Con una media de edad de 93 meses al diagnóstico.

Factores al diagnóstico

En cuanto a los factores de riesgo para recaída al diagnóstico únicamente 4 pacientes que representan el 4% de los casos fueron pacientes < 1 año, sin embargo 67 pacientes (34%) fueron pacientes de 10 años o más. En el uso de tratamiento esteroideo previo el 7% de los pacientes al diagnóstico cuentan con historia de uso de esteroides previo al diagnóstico. Presentándose con carga leucocitaria al diagnóstico (> 50,000 leucocitos) el 19.8%, porcentaje que se encuentra por encima de lo reportado en la literatura de aproximadamente del 17%.

Factores durante al prefase

Dentro de los factores analizados durante la prefase, el 93.4 % fueron leucemias de inmunofenotipo B y únicamente el 6.1% de linaje T, en 1 solo caso (0.5%), no fue posible realizar la clasificación del inmunofenotipo debido a la gravedad del paciente. La enfermedad extramedular el involucro a sistema nervioso central (considerado como la presencia de blastos en la punción lumbar del diagnóstico) catalogados como SNC3 se presentó en 17 pacientes (8.6%). Llama la atención que la población estudiada no contamos con enfermedad extramedular a nivel de testículo a pesar de que esta se presenta rara vez al diagnóstico, pudimos observar que no contamos con una evaluación sistematizada de la enfermedad testicular al diagnóstico lo cual cobra importancia ya que el 2% de la recaídas en leucemia linfoblástica aguda se presentaran a nivel testicular.

Factores durante la inducción

Dentro de esta fase del tratamiento existen factores citogenéticos y moleculares, como son la RT-PCR en donde el 47.2% no cuentan con un alteración molecular, siendo ETV6-RUNX1 la alteración genética más común en nuestra población representa el 5.1%, siendo

TCF3+ mas común en un 7.1% comparado con el 4% que se reporta en la literatura, los arreglos de MLL únicamente se observan en el 0.5% de los casos, llama la atención que comparado con la literatura Ph+ contamos con un porcentaje mayor que lo reportado en el literatura hasta en un 3%, es importante tomar en cuenta que tenemos un gran porcentaje (36.5%) en los que no pudimos obtener el resultado de RT-PCR o que el material no fue útil para poder obtener dicha información. En cuanto a las alteraciones citogenéticas se analizaron por dos métodos: cariotipo en el cual el 72.1% de los casos no se logró obtener un resultado para análisis, 33 casos se reportaron como euploides (16.8%), 5 casos hiperdiploides (2.5%) y 16 casos hipodiploides (8.1%), a diferencia de aquellos que obtuvimos a través del índice de DNA en el que el 11.2% se catalogaron como hipodiploides y 3% como hiperdiploides.

Riesgo asignado

Posterior a evaluar los factores ya comentados 146 pacientes (74.1%) se les asigno por parte del servicio tratante el riesgo alto, y 39 pacientes (19.8%) el riesgo estándar, y 12 pacientes (6.1%) no se logró asignar un grupo de riesgo al momento del diagnóstico.

Comparado por el riesgo que asignaría el instituto nacional del cáncer de acuerdo a (edad, carga leucocitaria al diagnóstico y alteraciones citogenéticas), únicamente el 50.8% de los pacientes debió ser asignado en el grupo de riesgo alto por lo tanto contamos con un discrepancia en cuanto a la asignación d riesgo en el 33.5% de los casos.

Y tomando en cuenta asignación de riesgo más la respuesta al tratamiento con enfermedad mínima residual pudimos obtener que el 71.1% de los pacientes contaban con un riesgo alto, porcentaje similar al asignado por el servicio tratante, sin embargo aún contamos con un porcentaje de discrepancia del 13.2% en donde el 3% de los pacientes se encuentra subcategorizado y el 10.2% supracategorizado.

Respuesta al tratamiento

Se analizó de manera inicial la respuesta a la prefase con esteroides en la que 123 pacientes tuvieron una adecuada respuesta (62.4%), 50 pacientes mala respuesta (25.4%) y 15 pacientes no pudo ser evaluada esta respuesta debido a tratamiento esteroideo previo el cual solo se presentó en el 7.6% de los casos, los otros 9 casos (4.6%) no se encontró la información sobre la respuesta a esta fase del tratamiento. Llama la atención el porcentaje de pacientes que responden mal a la ventana esteroidea en nuestra población, ya que en la literatura se reporta un porcentaje de buena respuesta por arriba del 90%.

Con respecto a la respuesta al tratamiento a través de la enfermedad residual mínima. Esta evaluación se realizó durante 3 fases: mitad de la inducción, fin de la inducción y fin de la consolidación. Tomando como puntos de corte para considerarla positiva: en la mitad de la inducción > 1%, al final de la inducción 0.05% y al fin de la consolidación > 0.01%.

Obteniendo los siguientes resultados: 3 pacientes (1.5%) con un EMR al la mitad de la inducción > 1%, 12 Pacientes (6.1%) con una EMR la fin de la inducción de 0.05% y 4 pacientes (2%) > 0.01% al final de la consolidación, tenemos un alto porcentaje (86%) de pacientes en los que no se determinó la enfermedad residual mínima sobre todo al fin de la consolidación en la que únicamente obtuvimos un 10% de determinaciones lo que representa 18 casos.

De acuerdo a los protocolos utilizados se encontró la siguiente distribución: 36 pacientes (18.3%) San Judas XV total therapy, 12 pacientes (6.1%) BFM90, 28 pacientes (14.2%) en San Judas IIIb total therapy, 32 pacientes (16.2%) en protocolo de riesgo estándar, 83 pacientes (42.1%) en protocolo de riesgo alto, 5 pacientes (2.5%) en protocolo de muy alto riesgo y 1 solo paciente en el que no fue posible iniciar protocolo de tratamiento.

Eventos presentados

En el 124 casos (62.9%) de los pacientes no se presentó ningún evento sin embargo en los que si presentaron el 26.4% presentaron 1 evento, 4.1% 2 eventos, 6.1% tres eventos y solo 1 paciente (0.5%) alcanzo 4 eventos durante su tratamiento.

Se observó como primer evento un porcentaje de recaída de 15.2%, con un porcentaje de abandono de 5.1%, con una mortalidad general del 16.8% (3.6% por cáncer y 3.2% por otras causas relacionados o no relacionadas con la enfermedad de base y el tratamiento). Como segundo evento 176 se mantuvieron libres de eventos con un porcentaje de 10.7% que se obtuvo por la presencia de recaída, por ultimo 184 pacientes (93.4%) se mantuvieron libres de un tercer los cuales fueron principalmente defunciones en un 6.1% y recaída en 1 solo paciente.

La mortalidad global fue de 24.4% (48 casos) de estos 9.1% fallecieron secundario a la enfermedad de base y 15.3% por otras causas principalmente complicaciones infecciosas. De los pacientes que fallecieron por causas. Tomando en cuenta la fase del tratamiento los pacientes fallecieron el 3.6% en los primeros 60 días del inicio del tratamiento, la cual puede incluirse en la mortalidad atribuible al tratamiento con un porcentaje acumulado de 23.4%, y únicamente 2 pacientes (1%) murieron al finalizar el tratamiento durante la fase de vigilancia.

Desenlace de los pacientes

Actualmente de los 155 paciente que no fallecieron: 17 casos (8.6%) se encuentran aún en tratamiento, 26 casos (13.2%) en el primer año de vigilancia, 84 casos (42.6%) en su segundo y tercer año de vigilancia, 14 casos (7.1%) abandonaron el tratamiento, 7 casos (3.6%) se encuentran vivos pero fuera de tratamiento hemato-oncologico y con seguimiento por el servicio de Calidad de vida.

Para la supervivencia se llevó a cabo un seguimiento de 36 meses obteniendo una supervivencia global institucional de 75.6% con una media de 31.9 a 33.7 meses. (Gráfico 1). En cuanto a la supervivencia libre de evento obtuvimos un porcentaje global de 62.9% con una media en meses de 5.2 a 60.8. (Gráfico 2).

De acuerdo al protocolo de tratamiento utilizado en primera línea sin importar el riesgo asignado la supervivencia global en SJXV TT fue de 75%, BFM90 75%, SJIIB TT 71.4%, H Riesgo estándar 90.6%, H.riesgo alto 74.7%, H. riesgo muy alto 20% (p 0.009). (Gráfico 3).

La supervivencia libre de evento de acuerdo al protocolo de tratamiento fue SJXV TT fue de 61.1%, BFM90 58.3%, SJIIB TT 64.3%, H Riesgo estándar 87.5%, H.riesgo alto 57.8%, H. riesgo muy alto 0% (p.000). Esta significancia estadística nos habla de que aquellos pacientes tratados con un protocolo de riesgo estándar si representan un impacto en la supervivencia libre de evento. (Gráfico 4).

Con respecto al riesgo asignado por el servicio en los pacientes con riesgo estándar con los protocolos utilizados mencionados anteriormente la supervivencia global fue de 87.2%, con respecto a cada protocolo de tratamiento obtuvimos los siguientes resultados: SJXV TT fue de 83.3%, BFM90 100% (1 caso), SJIIB TT 75%, H Riesgo estándar 89.3% (p 0.870) (Gráfico 5). Y la supervivencia libre de evento de acuerdo a cada protocolo JXV TT fue de 50%, BFM90 100% (1 caso), SJIIB TT 50%, H Riesgo estándar 85.7% (p 0.123) con un supervivencia libre de evento global del 76.9%. (Gráfico 6).

De los pacientes de riesgo alto asignados por el servicio tratante y de acuerdo al protocolo de tratamiento la supervivencia global 72.1% (p 0.280) sin significancia estadística con respecto al protocolo de tratamiento. (Tabla 7). Y una supervivencia libre de evento en SJXV TT fue de 64.3%, BFM90 54.5%, SJIIB TT 68.2%, H Riesgo estándar 100%, H.riesgo alto 59%, H. riesgo muy alto 0% con un p estadísticamente significativa en 0.002. (Gráfico 8).

De acuerdo a los distintos factores analizados que influyen tanto en la supervivencia global como en la libre de evento únicamente se observó una significancia estadística en los pacientes menores de 1 año, sin embargo se debe tomar en cuenta que la muestra no es homogénea ya que no todo los pacientes contaban con todos los factores de estudio. (Tabla 1).

Discusión

En cuanto a los datos epidemiológicos pudimos observar que existe una frecuencia en cuanto al género similar entre hombres y mujeres, similar a lo reportado en la literatura, nuestra edad media de presentación es mayor a la reportada (3-5 años). Tomando en cuenta los factores al diagnóstico nuestra población cuenta con un porcentaje mayor de carga leucocitaria al diagnóstico, comparado con el 17% que se reporta en la literatura. De los factores analizados en durante la prefase obtuvimos un porcentaje menor de inmunofenotipo T con respecto al 15% reportado. Llama la atención que ningún paciente presentó enfermedad testicular al diagnóstico, sin embargo durante el análisis pudimos observar que no existe evaluación sistematizada al diagnóstico lo que cobra relevancia ya que el 2% de las recaídas se presenta a esta nivel. Con respecto a la evaluación durante la inducción pudimos observar que la alteración molecular más frecuente en nuestra población es la presencia de TCF3+, sin embargo contamos con alto porcentaje de pacientes en los que no contamos con un resultado de RT-PCR al diagnóstico por lo que estos resultados deben tomarse con reserva, un hallazgo importante con respecto a esto es que al igual que lo reportado los pacientes con ETV6-RUNX1 presentaron un mejor supervivencia que el resto de los alteraciones moleculares. En cuanto a la evaluación de las alteraciones citogenéticas tenemos un gran porcentaje de falla siendo esta un área de oportunidad para mejorar.

En lo publicado en el 2021 por Paloma Muñoz Aguirre et al, sobre la casuística de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda ingresados al seguro popular entre 2005-2017, ellos obtuvieron un porcentaje de leucemias de riesgo alto de 69.5% el cual es menor comparado con nuestra población. Con respecto a la discrepancia en la asignación de riesgo tenemos un porcentaje de pacientes en los que estamos ofreciendo mayor toxicidad con el tratamiento que la que requiere de acuerdo al riesgo.

La evaluación que se realiza en la mayoría de los pacientes para evaluar la respuesta al tratamiento es la respuesta a la prefase sin embargo la enfermedad mínima residual sigue siendo aún parte del reto a implementar como parte del a estandarización en el riesgo y el tratamiento.

Nuestra supervivencia global es mayor a la reportada por Paloma Muñoz Aguirre et al, sin embargo ellos realizan un análisis a 5 años, a diferencia de nuestra población que el seguimiento se realizó únicamente en 36 meses.

Conclusiones

En este análisis pudimos observar como en poblaciones como la nuestra sigue siendo un reto contar con todos elementos para poder realizar una adecuada estratificación de riesgo. La cual es relevante tanto para la asignación de riesgo como para la elección del protocolo de tratamiento, así como para contar con una muestra homogénea y por lo tanto un análisis de datos más certero.

Sin duda es necesario posterior a la sistematización de la evaluación diagnóstica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, poder homogenizar los protocolos de tratamiento, para hacer poder obtener resultados reproducibles.

A pesar de que aún no alcanzamos supervivencias globales ni libres de evento como las reportadas a nivel internacional, el principal factor implicado es la toxicidad al tratamiento por lo que la mejoría en las medidas de soporte es indispensable para mejorar los resultados.

Gráficos y tablas

Gráfico 1. Supervivencia global a 3 años.

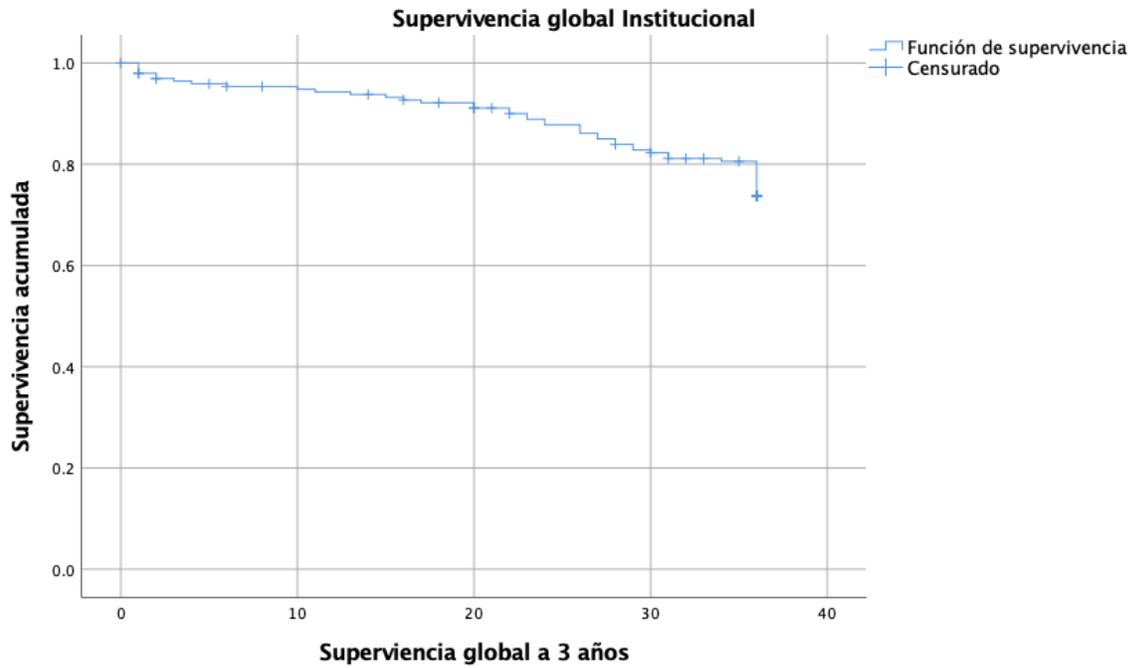


Gráfico 2. Supervivencia libre de evento a 3 años.

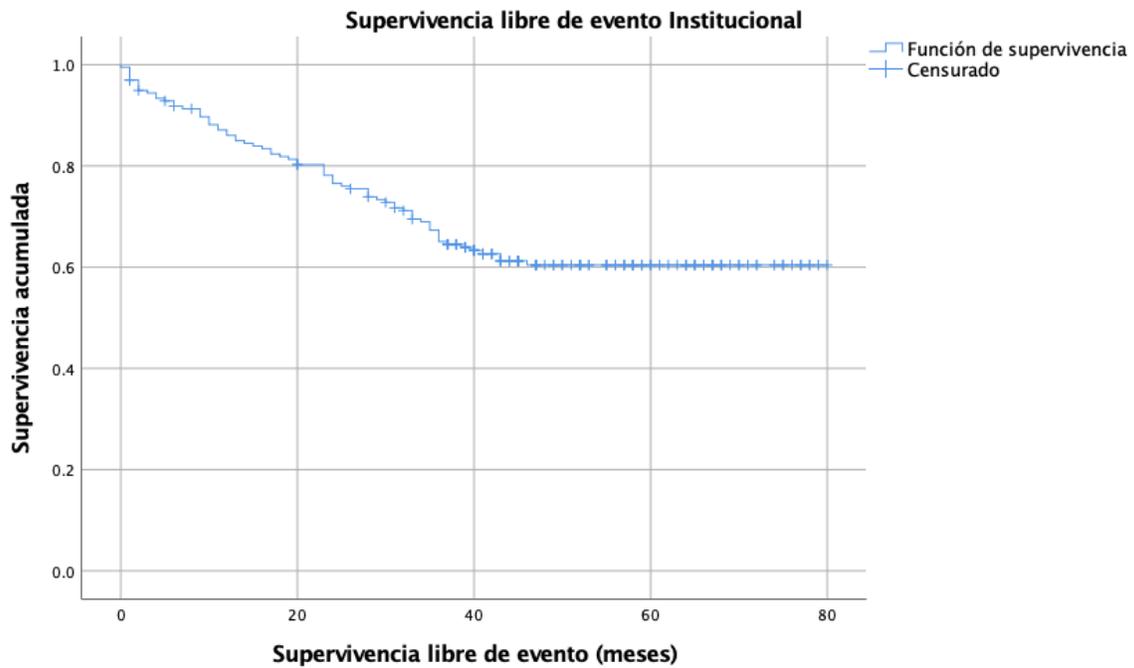


Gráfico 3. Supervivencia global a 3 años, por tipo de tratamiento recibido en primera línea.

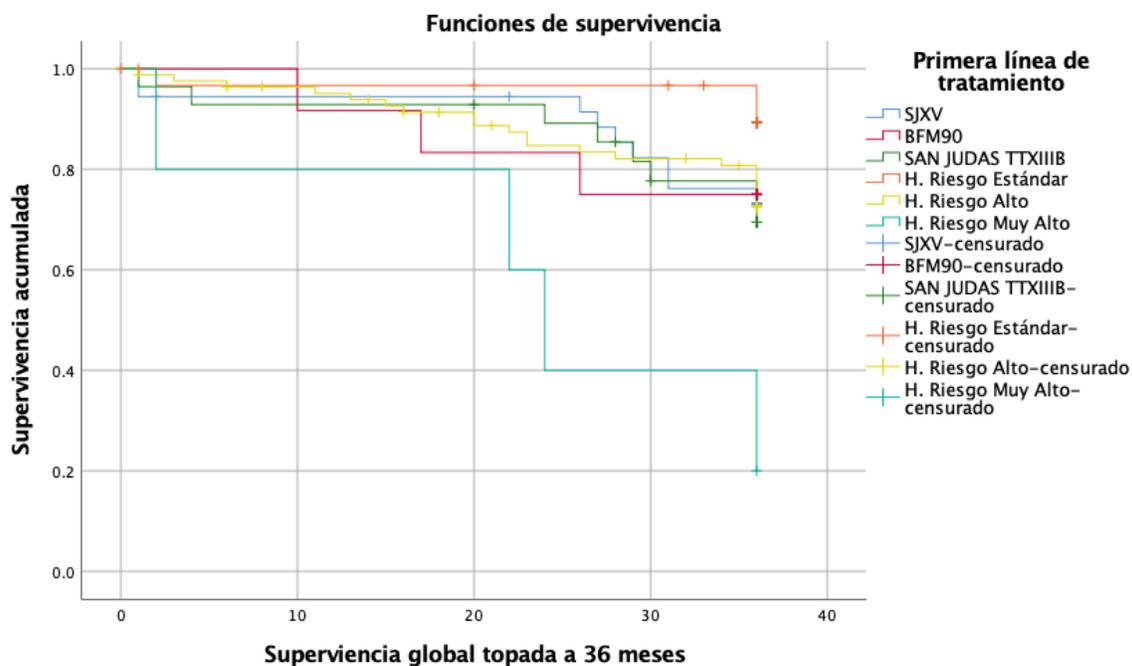


Gráfico 4. Supervivencia libre de evento a 3 años, por tipo de tratamiento recibido en primera línea.

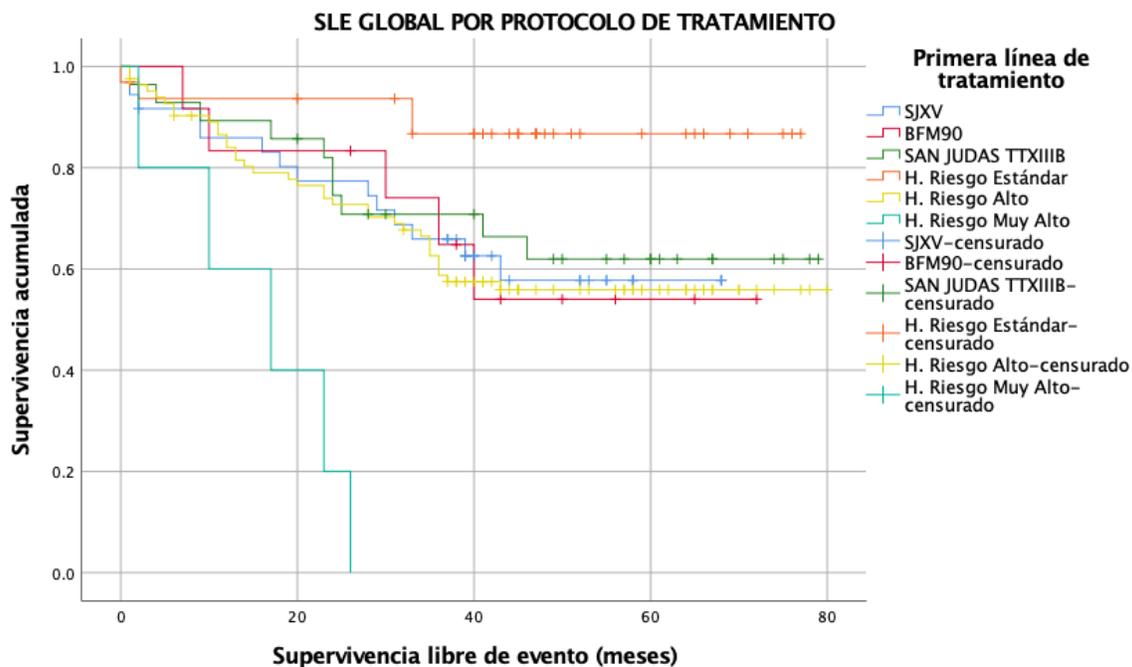


Gráfico 5. Supervivencia global de pacientes de riesgo estándar de acuerdo al protocolo de tratamiento.

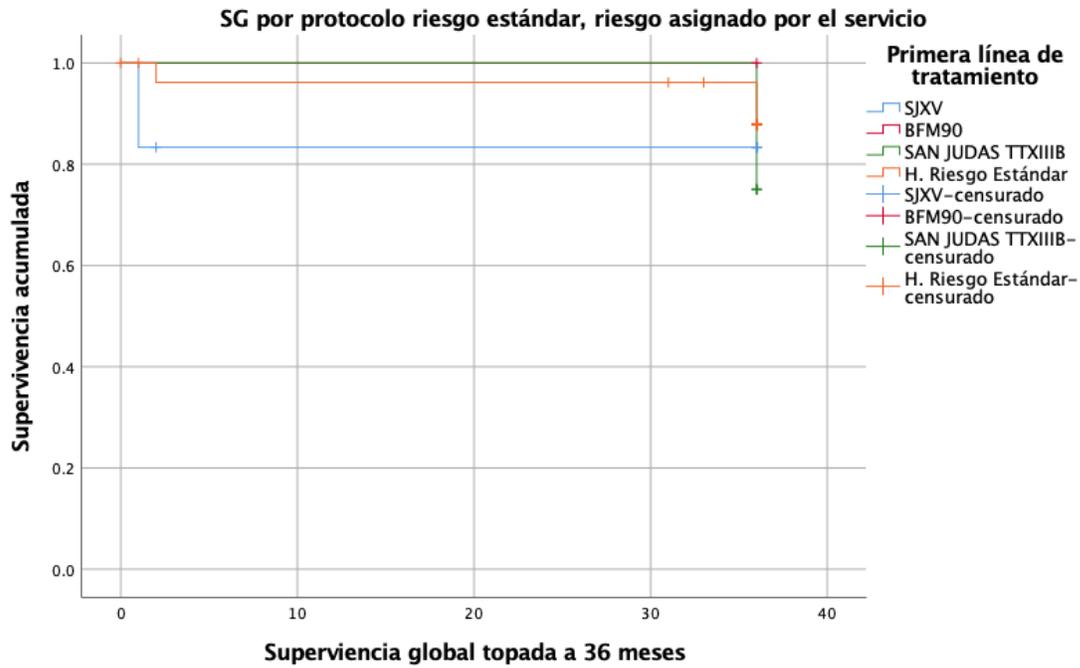


Gráfico 6. Supervivencia libre de evento de pacientes de riesgo estándar de acuerdo al protocolo de tratamiento.

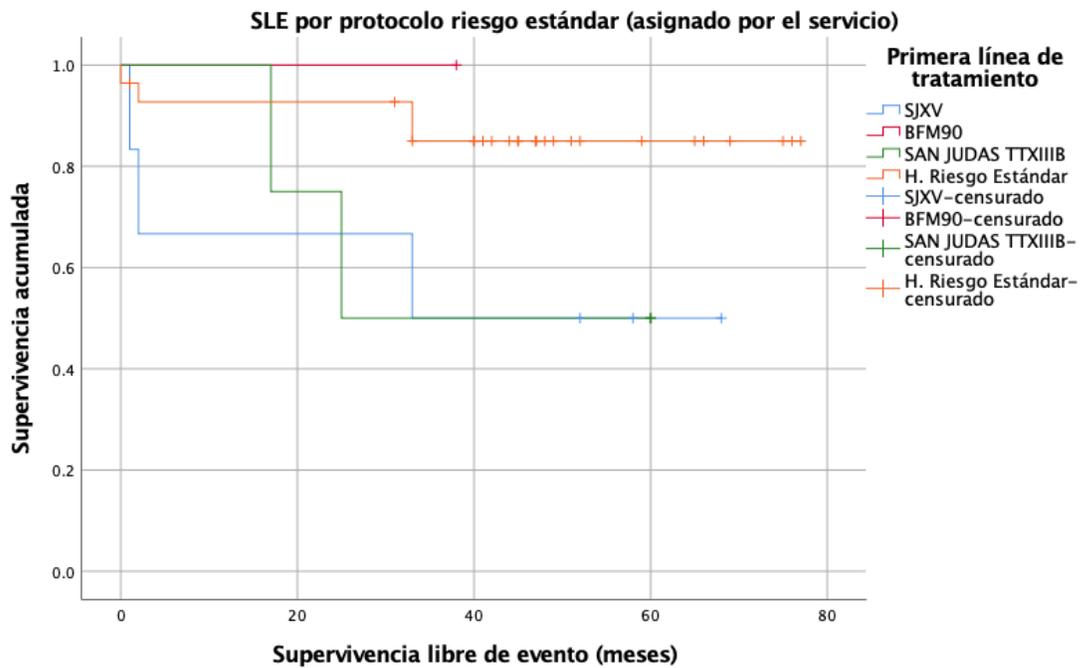


Gráfico 7. Supervivencia global de pacientes de riesgo alto de acuerdo al protocolo de tratamiento.

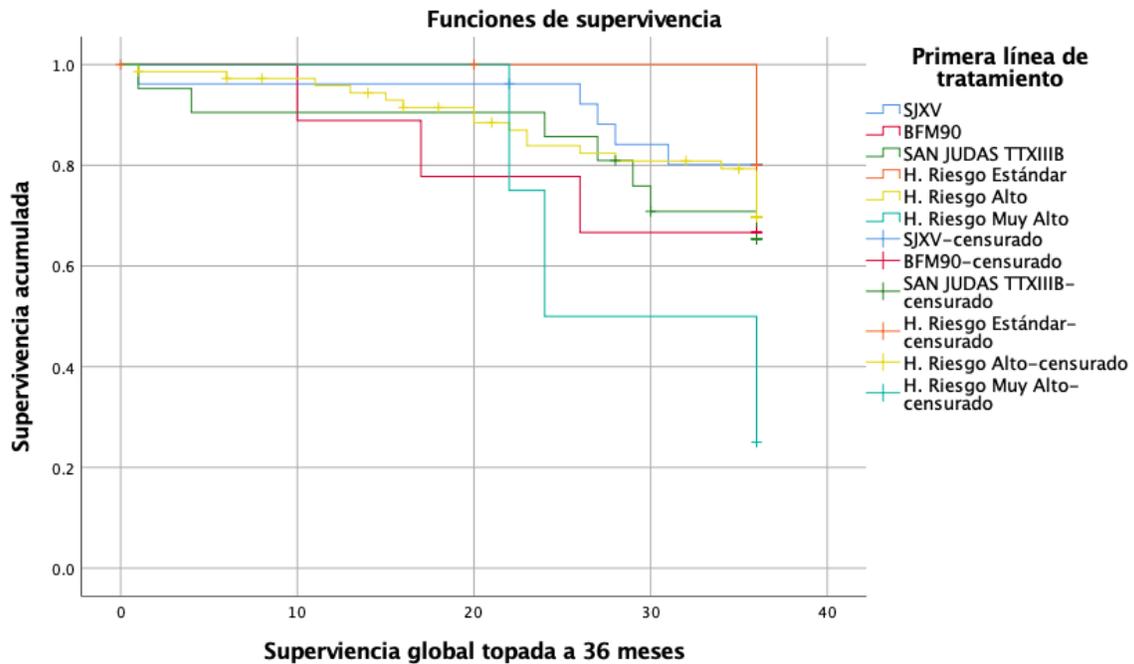


Gráfico 8. Supervivencia libre de evento de pacientes de riesgo alto de acuerdo al protocolo de tratamiento.

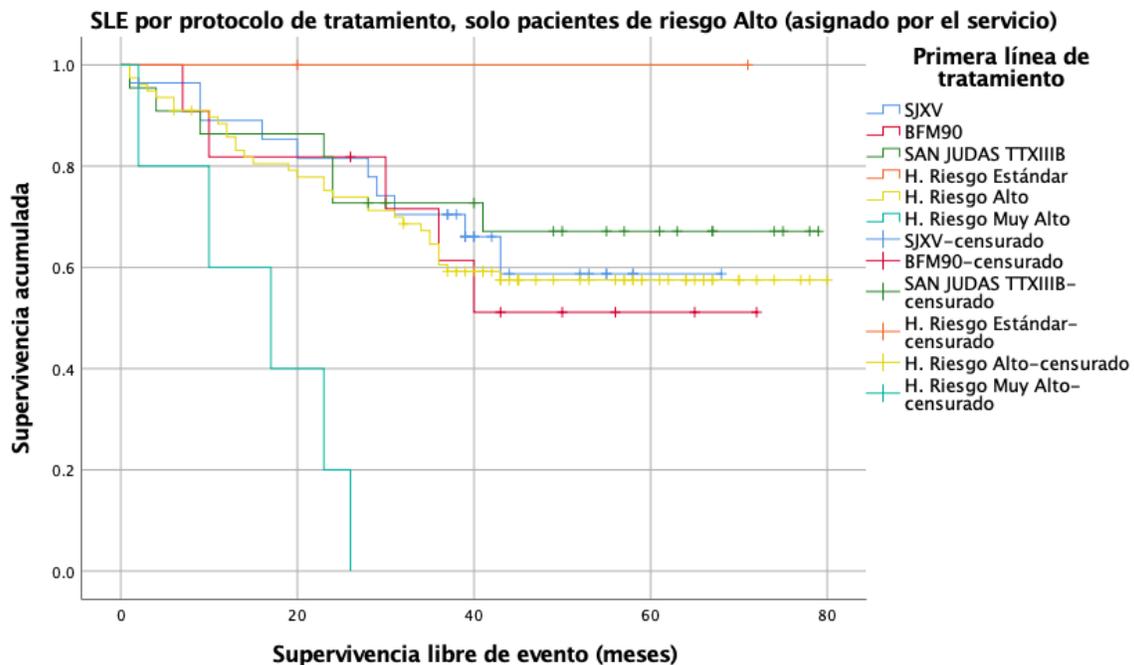


Tabla 1. Factores asociados a supervivencia en pacientes con LLA

Factor estudiado	% Supervivencia factor presente	% Supervivencia factor ausente	% Supervivencia global	p (<0.05) (significativa)
Pacientes < 1 año	25%	76.7%	75.6%	0.004
Carga leucocitaria	69.2%	77.2%	75.6%	0.133
Historia de abandono	64.3%	76.5%	75.6%	0.144
SNC3	64.7%	76.7%	75.6%	0.188
EMR > 1% durante inducción	66.7%	60%	75.6%	0.208
RTPCR	Ph+ (50%) TCF3+ (64.3%) ETV6-RUNX1 (90%) KTM2A (100%)	77.4%	76%	0.415
Inmunofenotipo T	83.3%	75% (B)	75.5%	0.721
EMR > 0.01% fin de la consolidación	75%	78.6%	75.6%	0.881
EMR > 0.05% fin de la inducción	75%	76.5%	75.6%	0.913
Pacientes > 10 años	74.6%	76.2%	75.6%	0.918
Mala respuesta a esteroides	74%	75.6%	75%	0.934

Bibliografía

1. Rachna Seth et al. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr.* 2015 Sep; 82(9):817-24.
2. Roberto Rivera Luna. *Rutas Críticas en la Evaluación y Tratamiento de los Niños con Cáncer.* Primera edición. México. ETM; 2009. 1-230.
3. Stephanie B. Dixon et al. Reduced Morbidity and Mortality in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2020 Oct 10; 38(29): 3418-3429.
4. Vora A, Goulden N, Wade R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(3):199-209.
5. Berry DA, Zhou S, Higley H, et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2017; 3(7):e170580.
6. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015; 373(16):1541-1552.
7. Propp S, Lizzi FA. Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1970; (36):353-60.
8. Armir Enshaei et al. A validated novel continuous prognostic index to deliver stratified medicine in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2020 23; 135(17): 1438-1446.
9. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al: The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: A retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol.* 2019; (6):e306-e316.
10. Gibson TM, Mostoufi-Moab S, Stratton KL, et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970-99: A report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2018;(19):1590-1601.
11. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, et al: Reduction in late mortality among 5-year survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2016; (374):833-842.
12. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia.*2010; (24):320-334.

13. Salzer WL, Devidas M, Carroll WL, et al. Long-term results of the pediatric oncology group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1984-2001: A report from the children's oncology group. *Leukemia*. 2010; (24):355-370.
14. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, 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*. 2010; (24):265-284.
15. Madanat-Harjuoja LM, Pokhrel A, Kivivuori SM, et al. Childhood cancer survival in Finland (1953-2010): A nation-wide population-based study. *Int J Cancer*. 2014; (135):2129-2134.
16. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983-2002: A Children's Oncology Group Report. *Leukemia*. 2010; (24):285-297.
17. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010; (24):371-382.
18. Hudson MM, Neglia JP, Woods WG, et al. Lessons from the past: Opportunities to improve childhood cancer survivor care through outcomes investigations of historical therapeutic approaches for pediatric hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012; (58):334-343.
19. Ching-Hon Pui et al. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*. 2013 Jul; 50(3):185-96.
20. G, Henze et al. [The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study. *Klin Padiatr*. 1981 May; 193(3):145-54.
21. Gupta S, Rivera-Luna R, Ribeiro RC, Howard SC. Pediatric Oncology as the Next Global Child Health Priority: The Need for National Childhood Cancer Strategies in Low- and Middle-Income Countries. *PLoS Med*. 2014 Jun 17; 11(6):e1001656-5.
22. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017 Jan 2; 34(1):43–50.
23. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015 Sep 15; 82(9):817–24.
24. González-Rivera DA, María M, Lucas-Reséndiz E, Wendy Domínguez-Viveros D, Rizo-Ríos P, Serrano-Sierra A, et al. Vigilancia epidemiológica del cáncer en el

Instituto Nacional de Pediatría Vigilancia epidemiológica. Acta Pediatr Mex. 2007; 28(5):203-7.

25. Rivera-Luna R, Zapata-Tarres M, Shalkow-Klincovstein J, Velasco-Hidalgo L, Olaya-Vargas A, Finkelstein-Mizrahi N, et al. The burden of childhood cancer in Mexico: Implications for low- and middle-income countries. Pediatr Blood Cancer. 2016; 00:1-7.