



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11237



2 ej
44

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

"LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES; CUADRO CLINICO Y
RESULTADOS DE TRATAMIENTO" EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA. (HIES). 1986-1996.

TESIS

QUE PRESENTA PARA OBTENER
EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA.

DR. GENARO CASTRO LOPEZ

HERMOSILLO, SONORA

FEBRERO DE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

25742



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
División de Estudios de Posgrado e Investigación
Facultad de Medicina

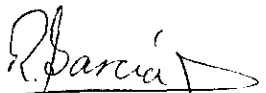
Hospital Infantil del Estado de Sonora.

"LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES; CUADRO CLINICO Y
RESULTADOS DE TRATAMIENTO" EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA. (HIES). 1986-1996.

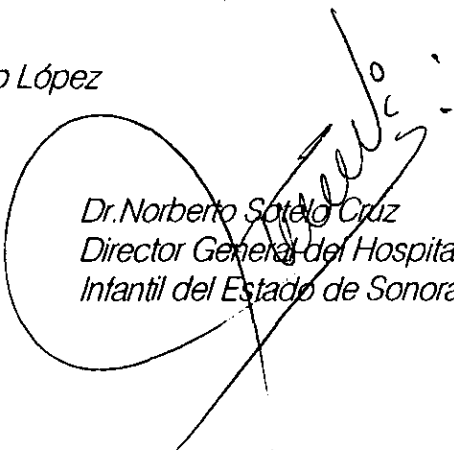
Tesis

Que presenta para obtener el
Título de Especialista en
Pediatria:

Dr. Genaro Castro López

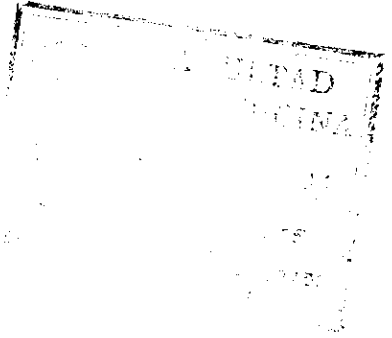

Dr. Ramiro García Álvarez
Director de Enseñanza e
Investigación y Profesor
Titular del Curso




Dr. Norberto Sotelo Cruz
Director General del Hospital
Infantil del Estado de Sonora.

Asesor


Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza



Hermosillo, Sonora. Febrero de 1998

AGRADECIMIENTOS

A Dios;

*Por permitirme llegar a la meta
trazada en mi vida, como
Profesionista.*

A mis padres;

*Por su infinito amor y confianza,
gracias por fomentar en mí el
espíritu de superación*

A J. Alfredo (+);

*Hermano mío, el destino no quiso
que compartiéramos esta día, pero
sé que desde una estrella lo bendices...
Gracias por estar siempre conmigo.*

A Alfredito;

*Tu llegada a nuestra familia ha significado
una bendición y has infundido paz y
tranquilidad.*

A todos los niños del mundo;

*Especialmente a los pacientes de este hospital, a
quienes debemos en gran parte nuestra enseñanza
y formación como Pediatras.*

*Agradecimiento especial al Dr. Covarrubias,
quién con sus conocimientos y profesionalismo ha logrado ganarse la admiración
y respeto de todos nosotros.*

Gracias.

INDICE

	No. pagina
Introducción.....	1
Objetivos.....	19
Material y métodos.....	21
Resultados.....	24
Discusión.....	27
Cuadros y gráficas.....	31
Conclusiones.....	49
Bibliografía.....	50

INTRODUCCION

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL), es una enfermedad neoplásica, caracterizada por la proliferación incontrolada de células linfoides inmaduras. Es una enfermedad heterogénea en la que las células malignas expresan diversos fenotipos linfocitarios y responden de manera variable a la quimioterapia. La identificación de factores pronósticos ha permitido distinguir diferentes grupos de riesgos que requieren diferentes tipos de tratamiento. En la actualidad, más de dos tercios de los niños pueden ser curados con las modernas técnicas de tratamiento (3)

La LAL es la neoplasia más frecuente en los niños y constituye el 80% de las leucemias agudas en los pacientes menores de 15 años con un pico mayor de incidencia entre los tres y cinco años de edad. Es ligeramente mas frecuente en varones (3)

El agente de transformación leucémica de los linfocitos inmaduros y células progenitoras, es desconocido. Las causas que pueden contribuir a dicha transformación incluyen factores genéticos, ambientales y víricos (4). Los pacientes con ciertas anomalías cromosómicas o con aumento de la fragilidad de éstos (tales como Sind. de Down, Sínd. Bloom, Anemia de Fanconi) y los aquejados de ciertas anomalías congénitas (ataxia, telangectasia) e inmunodeficiencias (Síndrome de Wiskott-Aldrich), tiene un riesgo mas elevado de desarrollar LAL (3,4).

La LAL, es al igual que en la infancia el cáncer más frecuente del adolescente; sin embargo no se ha definido en que edad esta información pierde validez; de hecho, no

contamos con una definición precisa en relación a la edad, en la cual el paciente será tratado como adulto o niño (2). Se desconoce la incidencia exacta de LAL y los datos pronósticos en adolescentes con esta enfermedad.

No obstante estudios recientes informan que la incidencia de LAL en pacientes de 10-19 años de edad, es de 2.3 casos/100,000 habitantes por año (4).

PATOGENIA.- La Leucemia, aparece como consecuencia de la expansión clonal de una sola célula, el progenitor leucémico. El tipo de progenitor que se expande determina si se desarrolla LAL u otro tipo de leucemia. Las células leucémicas proliferan en la médula ósea, pero también pueden proliferar en otros tejidos reticuloendoteliales y otras localizaciones extramedulares, como el sistema nervioso central (SNC), testículos y hueso o piel. en los pacientes adolescentes con leucemia aguda, la expansión de las células leucémicas en la médula ósea provoca insuficiencia por el desplazamiento de las células progenitoras normales de la médula o por la inhibición de la proliferación normal (4). El resultado es la falta de glóbulos rojos, plaquetas y granulocitos (pancitopenia). Se desconoce el motivo exacto por el que las células leucémicas intramedulares son capaces de desplazar a las células precursoras normales de la médula. Hasta hace poco se consideraba que las células leucémicas proliferaban con mas lentitud que sus homólogos medulares normales y que la fracción de crecimiento es menor. Pero, hasta el momento no hay estudios que especifiquen la cinética celular de este tipo de proliferación maligna (4).

CLASIFICACION.- La LAL puede ser clasificada, siguiendo criterios morfológicos e inmunológicos.

CLASIFICACION CITOMORFOLOGICA

La clasificación FAB (franco-americana-británica), reconoce tres tipos morfológicos: L1, L2, L3.

L1.- En el subtipo L1, el tamaño celular es pequeño, la forma del núcleo es pequeño, la forma del nucléolo es regular, nucléolos ausentes o apenas son apreciables y el cociente núcleo: citoplasma elevado.

Subtipo L2.- La población celular es más heterogénea, la morfología celular es más irregular, el cociente núcleo: citoplasma es mayor y a menudo se perciben nucléolos; con cierta frecuencia hay macroblastos muy pleomórficos con citoplasma abundante y nucléolos abundantes y prominentes.

Subtipo L3.- Las células son morfológicamente idénticas al Linfoma de Burkitt grandes, homogéneas con núcleo redondo u oval, intensamente basófilo y con vacuolas.

La distribución de estos subtipos en el niño es la siguiente: 80-85% de las LAL, corresponden a L1; entre 11-15% a L2, y, menos del 3% corresponden a L3 (3, 4).

CLASIFICACION POR FENOTIPOS INMUNOLOGICOS

La clasificación en inmunofenotipos se base en que los linfoblastos leucémicos expresa antígenos correspondientes a células linfocitarias B o T en distintas fases de

desarrollo. Aproximadamente el 80% de las LAL son de estirpe celular y se identifican por la positividad a los anticuerpos monoclonales CD19, CD10, y CD20.

Por el grado de maduración y desarrollo se pueden distinguir tres tipos: el B inmaduro, que a su vez puede ser CD10, (o calla) positivo, Tipo B común o negativo; el Pre-B si además se expresa inmunoglobulinas citoplásmicas; el de células B maduras, en el que se detectan inmunoglobulinas de superficie. En este último tipo es característica la morfología L3 (3).

El 15-20% de las LAL son de estirpe celular T y expresan antígenos propios de estas células, detectables por distintos anticuerpos monoclonales CD2, CD5, CD7, CD8. Dentro del tipo T, también pueden distinguirse con arreglo las distintas expresiones de los antígenos de diferenciación de los timocitos, los tipos inmaduros, intermedio y maduro; si bien esta diferenciación no tiene implicaciones en el pronóstico comparables con las tipos celulares B (3,4)

En ocasiones la distinción entre la pertenencia a estirpes celulares B o T no aparecen nítidamente, ya que las células malignas pueden expresar marcadores de ambos tipos; posiblemente estas leucemias reflejen la transformación neoplásica de un progenitor linfoide con potencial para diferenciarse en ambas líneas celulares. Así mismo, casi el 10% de las LAL en niños y en una proporción mayor en adultos, aparecen expresados los antígenos linfoides y mieloides. En estos casos se denomina leucemias BIFENOTIPICAS (células con dos fenotipos) o bilineales (coexistencia de dos líneas celulares neoplásicas diferenciadas), la leucemia se desarrolla

probablemente a partir de un clon de células progenitoras, capaz de diferenciarse linfoide y mieloide. O bien, es el resultado de la expresión de genes aberrantes en una célula precursora linfoide o mieloide ya diferenciada.

Utilizando la clasificación actual en base a los criterios morfológicos y los marcadores inmunológicos actuales, solo una exigua proporción de leucemias agudas entran en las subcategorías de leucemias agudas indiferenciadas. Así mismo alcanzan solamente al 5% de las LAL consideradas nulas por no hallarse en ellas marcadores B o T (2, 3, 4).

MANIFESTACIONES CLINICAS INICIALES.- Son muy diversas. Lo habitual es que se manifiesta de manera subaguda en el curso de varios días o semanas siendo los síntomas y signos mas frecuentes: cansancio, malestar general o fiebre o infecciones de curso prolongado, dolor en extremidades o articulaciones, púrpura, dolor abdominal.

Las manifestaciones clínicas como anemia, palidez, hematomas, petequias, fiebre, infecciones específicas o sepsis y dolor óseo, son síntomas de presentación común en los adolescentes que presentan LAL; además encontramos comúnmente a la exploración física: esplenomegalia y hepatomegalia o ambas y, linfadenopatías. Por el contrario el paciente puede estar asintomático al momento del diagnóstico y el hallazgo analítico puede ser causal; pero, lo común es encontrar o iniciar de manera aguda con fiebre elevada, hemorragias o masa tumorales. (2, 4).

Como puede esperarse por los hallazgos clínicos y físicos, la mayor parte de los pacientes con LAL tienen anemia, trombocitopenia y neutropenia al momento del diagnóstico. Los leucocitos pueden estar aumentados o normales; a veces hay un incremento de los niveles séricos de DHL, ácido úrico, alteraciones electrolíticas del sodio y potasio, calcio e hiperfosfatemia; en particular después de iniciado el tratamiento; estos hallazgos indican lisis tumoral.

Las manifestaciones de dolor óseo o articular no siempre corresponden con los hallazgos radiológicos, los cuales incluye bandas metafisiarias radiolucientes, nueva formación de hueso subperióstico, lesiones osteolíticas que afectan a la cavidad medular o córtex, desmineralización difusa y líneas metafisiarias de densidades aumentadas, estas lesiones son mas patentes en los huesos largos en ocasiones observadas como aplastamiento de huesos vertebrales o fracturas patológicas, aunque al inicio de la enfermedad o fases avanzadas pueden hallarse lesiones de necrosis medulares, causantes de dolor óseo. Los Rx. de tórax pueden mostrar en el 18% ensanchamiento del mediastino lo cual nos indica infiltración linfoide a ese nivel (8).

DATOS HEMATOLOGICOS INICIALES.

- a) Anemia en el 90% de los casos, a menudo intensa.
- b) Trombocitopenia severa a moderada en el 80-100% de los casos.
- c) Cifras variables de leucocitos: bajas, normales o moderadamente altas (hasta 20 x 10⁹) en dos tercios de los casos, y más elevadas en los restantes. Mientras que en

los casos con leucocitosis muy elevadas, la mayor parte de los leucocitos son células leucémicas, la proporción de éstas es muy variable cuando la cifra de leucocitos no es alta.

Dentro de los hallazgos biológicos frecuentes, destaca la elevación de la deshidrogenasa láctica y la hiperuricemia.

CARACTERISTICAS MAS FRECUENTES EN L.A.L. EN ADOLESCENTES

- Morfología L2 en los blastos
- Menor frecuencia de antígeno común
- Cifra elevada de leucocitos
- DHL notablemente aumentada
- Cariotipo desfavorable
- Síndrome Leucemia/Linfoma
- Índice bajo de DNA
- Masa mediastinal (2, 3, 4, 6, 8)

DIAGNOSTICO.- Una historia clínica adecuada, la exploración física, el exámen de la sangre periférica, y fundamentalmente el aspirado de médula ósea proporcionan el diagnóstico de LAL en el 90-100% de los casos.

En general, las extensiones de aspirado medular muestran una celularidad elevada con sustitución casi total de la celularidad normal por células blásticas con las características morfológicas descritas anteriormente. El estudio fenotipo

inmunológico permite confirmar el diagnóstico de LAL, cuando los exámenes morfológicos y la citoquímica no son concluyentes (8, 7, 3, 4).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.- En el adolescente con pancitopenia que no presenta organomegalia ni blastos en sangre periférica, la LAL se puede distinguir de otras entidades clínicas, como:

- Anemia aplásica
- Infiltración a médula ósea por tumor sólido (Neuroblastoma)
- Púrpura trombocitopénica idiopática
- Pancitopenia autoinmune
- Anemia megaloblástica severa
- Artritis reumatoide juvenil
- Supresión de médula ósea secundaria a esteroides o infección
- Infección fulminante.

Antes de disponer de los datos proporcionados por el aspirado de médula ósea, se puede establecer el diagnóstico diferencial con las entidades nosológicas mencionadas anteriormente. Algunos casos de LAL pueden presentarse como pancitopenia y aplasia medular transitoria; tanto en estos casos, como cuando se halla una necrosis medular está indicada la biopsia medular para establecer el diagnóstico.

Algunos signos y alteraciones en el aspirado o sangre periférica o masas abdominales sirven para determinar que pruebas requieren con ulterioridad para arribar al diagnóstico.

PRONOSTICO.- Una vez efectuado el diagnóstico básico de LAL, es preciso realizar una serie de estudios que permitan evaluar los factores de riesgo iniciales, así como las probables alteraciones biológicas que exijan medidas especiales. Con los tratamientos actuales de quimioterapia con múltiples fármacos y profilaxis de las recidivas en el SNC, el 95% de los pacientes menores de 15 años obtiene remisión con la desaparición de las manifestaciones clínicas y biológicas; de ellos, el 60-70% se mantienen durante más de cinco años en esta situación.

FACTORES PRONOSTICOS. Destaca en primer lugar la diferencia de pronóstico en relación con la edad, matizando mas este factor, la edad de dos a 10 años es la de mejor pronóstico; seguida por la de uno a dos años y 10-30 años; en este último lugar, con una probabilidad de larga supervivencia inferior al 20%. (9)

La proporción de recidivas en el curso de los dos primeros años, es del 20%.

Junto con la edad, el factor mas importante de pronóstico es la cifra leucocitaria. Esto guarda relación inversa con el nivel de leucocitos antes de iniciar el tratamiento el tratamiento. Aunque es una variable continua, se suelen tomar como criterios de alto riesgo las cifras por encima de 50×10^9 en niños. (11)

La presentación linfomatosa con visceromegalias superior a 5 cms. bajo del reborde costal, adenomegalias mayores de 3 cms. masas mediastinales, tumoraciones o infiltraciones a órganos (testículos, piel y riñón). También implica mayor riesgo de recidivas. (3)

Infiltración inicial del SNC constituye un factor de riesgo desfavorable.

El fenotipo inmunológico tiene también importancia para el pronóstico. El análisis de diferentes series de pacientes ha permitido la siguiente escala de mejor a peor pronóstico, en relación con el fenotipo: B-común (CD10), B-inmaduro CALLA, preB-T (NULO) y B. (3)

Los hallazgos citogenéticos proporcionan una información adicional. Las hiperploidias de más de 50 cromosomas, tienen un significado favorable cuando no se acompañan de traslocaciones, las hipoploidias señalan pronósticos mas desfavorables. (3, 2, 7, 8).

El subtipo morfológico tiene un valor mas discutible, aunque el L3 se identifica casi siempre con LAL de tipo maduro B. No obstante, los estudios del CCSG (Children's Cancer Study Group), el tipo L2 se asocia con un pronóstico mas desfavorable que el de L1. (3)

El sexo es otro factor pronóstico importante. Los varones producen mayor número de recidivas. Esta diferencia se explica por lo menos parcialmente, por el riesgo de recidiva testicular.(17)

Finalmente, un factor pronóstico importante es la rapidez de la respuesta al tratamiento de inducción. Los pacientes que a los 14 días de iniciado el tratamiento no presentan blastos en sangre periférica y presentan menos de un 5% en médula ósea evolucionan mucho mejor que aquéllos en los que hay persistencia de blastos, aunque estos alcancen la remisión a las cuatro o cinco semanas de tratamiento. Por el

contrario, aquellos pacientes con más de un 25% de blastos en el aspirado medular después de los 14 días deben ser considerados como de muy alto riesgo.(3)

Los criterios para incluir a los pacientes en grupos de bajo o alto riesgo varían según los centros de tratamiento y los métodos para evaluar los factores. La importancia de los factores de pronóstico tiende a disminuir con el tiempo. Los pacientes que permanecen en remisión completa durante más de 24 meses tienen una probabilidad de seguir en remisión, que es independiente del recuento leucocitario inicial. Las probabilidades de presentar recidivas después de cinco años en remisión completa continuada son inferiores al 5% e independientes de los factores de riesgo iniciales. (8, 7, 3).

COMPLICACIONES DE LA LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

La infiltración de las meninges en el SNC o la infiltración de los testículos puede tener lugar en cualquier tipo de leucemia.

La incidencia de leucemia del SNC, en el momento del diagnóstico en la LAL es inferior al 5%. Otro 5% de niños o adolescentes con cualquiera de estos tipos de leucemias que reciben profilaxis del SNC presentan enfermedad del SNC, que exige un tratamiento intensivo a través de un reservorio ventricular o radioterapia.

También requiere de quimioterapia sistémica. La infiltración testicular es rara al momento del diagnóstico. La recaída testicular puede afectar a pacientes con enfermedad del SNC, como fenómeno aislado, o con recaída a médula ósea. Es

probable que la incidencia se acerque al 5% en niños con LAL, pero esta puede ser mal alta en adolescentes con LAL (4) (17).

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA L.A.L.

- Infección
- Efectos colaterales de los fármacos
- Leucemia del SNC
- Hemorragias
- Hiperuricemia
- Infiltración a órganos (p.ej. testículos)
- Desequilibrio electrolítico
- Anemia (17)

TRATAMIENTO

El tratamiento comprende tres fases: una inducción de la remisión o de citoreducción rápida, otra de profilaxis de las recidivas del SNC, y finalmente una fase de quimioterapia de continuación o mantenimiento; ésta última tiene por objeto eliminar las células leucémicas residuales en fase Go que vayan entrando en ciclo celular. A ellas se añade, al menos en los grupos de alto riesgo, un tratamiento de consolidación precoz.

No hay tratamiento estándar para los adolescentes con LAL. Muchos centros usan hoy un esquema intensivo para los adolescentes y adultos jóvenes, debido al mal pronóstico de esta enfermedad. La mayor parte de los protocolos de tratamiento,

consisten en tres fases: una de inducción, consolidación y una de mantenimiento. Se deben tomar medidas para erradicar la enfermedad oculta de sitios como el SNC. (1, 2, 3)

Los esquemas de inducción son bastante estándares y usan los siguientes tres o cuatro fármacos quimioterápicos: Vincristina, L-asparginasa y prednisona, con el agregado de Daunomicina o sin él. Más del 90% de los casos entran en remisión con estos esquemas de inducción convencionales. Una remisión completa se define como la presencia de menos del 5% de blastos anormales en la médula, hemograma completo normal y ninguna evidencia de leucemia extramedular. Aunque casi todos los pacientes entran en remisión, hasta hace poco más de la mitad de los adolescentes con LAL presentaban recurrencia de la enfermedad. En consecuencia, ahora se recomienda una fase de consolidación intensiva, que consiste en la administración de fármacos antileucémicos diferentes a los utilizados en la terapia de inducción. En la actualidad se recomienda dos años de tratamiento de mantenimiento en las niñas y tres años en los varones. En la actualidad la profilaxis del SNC consiste en la administración de quimioterapia intratecal con irradiación craneal o sin ella. Se ha observado que la quimioterapia intratecal es tan efectiva como la irradiación del cráneo, en los grupos de riesgo medio y bajo para la prevención de las recaídas del SNC. La eficacia de este tipo de tratamientos no ha sido comprobada para los adolescentes, por lo que es motivo de investigaciones.

TRATAMIENTO DE INDUCCION.

Pretende obtener en un plazo de cuatro a cinco semanas, una situación de remisión completa. En los protocolos actuales incluye la administración de cuatro citostáticos Prednisona, Vincristina, L-Asparginasa, y Daunorrubicina. A ellos puede añadirse Ciclofosfamida al final de este período. Además algunos protocolos incluyen una ó dos dosis de quimioterapia intratecal.

- **QUIMIOTERAPIA INTRATECAL.-** Desde 1970, el tratamiento convencional ha venido siendo la combinación de irradiación holocraneal (entre 18-24 Gy) y 5.6 dosis intratecales de Metrotexate administrados inmediatamente después de alcanzar la remisión. Mediante este tratamiento se consiguió disminuir la tasa de recidivas del SNC, desde 40-50% hasta menos del 10%. No obstante las secuelas neurológicas, neurotóxicas y sobre las funciones intelectuales atribuibles a los efectos aditivos de ambos tratamientos, y la potencialidad oncogénica de la irradiación craneal. Se ha comprobado que la administración de al menos 10 dosis de Metrotexate (MTX), combinado con citosinarabinósido e hidrocortisona o sin ella, tiene un efecto similar a la del tratamiento con irradiación al menos en pacientes de bajo y mediano riesgo. La tendencia actual es la de no utilizar irradiación craneal, salvo en el grupo de pacientes de alto riesgo.

Las dosis de metrotexate, ARA-C, e hidrocortisona empleados, son de 6, 12, 18 mgs. Respectivamente para pacientes menores de un año; 8-16-10 mgs. Para los

comprendidos entre uno y dos años; 10 y 20 y 15 mgs. Para los niños entre tres y 11 años y, de 12, 30 y 20 mgs. para los niños mayores de tres años (2, 3, 4 7).

- QUIMIOTERAPIA DE CONTINUACION O DE MANTENIMIENTO.- Es común a todos los grupos de riesgo y consiste generalmente en la administración de mercaptopurina en dosis diarias y metrotexate en dosis semanales durante un período comprendido de 18 a 24 meses. Las dosis iniciales suelen ser de 60 mg/m² de mercaptopurina y de 15 mgs/m² de metrotexate; adaptándolos posteriormente en función de los niveles de leucocitos, granulocitos y plaquetas.

DURACION DEL TRATAMIENTO

Con los actuales protocolos de tratamiento inicial intensiva o de intensificación sucesivas, no parece ser necesario prolongar la quimioterapia de mantenimiento más allá de los dos años. La duración del tratamiento oscila según los distintos planes entre dos y tres años. Aproximadamente el 10% de los pacientes recaen durante el año siguiente a la suspensión del tratamiento y el 3-5% en el curso del segundo año. Posteriormente la tasa anual de recidivas es inferior al 2%. Transcurridos los cuatro años de supresión de la quimioterapia la presentación de recidivas es excepcional, los varones recaen en mayor proporción con las mujeres; esto obedece a las recaídas testiculares.

Con los tratamientos actuales entre el 65-70% de los niños aquejados de LAL alcanzan una larga supervivencia sin recidivas, que en la mayoría de los casos, es equivalente a curación definitiva de la enfermedad. (4)

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Retrospectivo

Observacional

Descriptivos.

CRITERIOS DE INCLUSION

- *Pacientes adolescentes de 10-18 años de edad.*
- *Diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL)*
- *No aplicación de quimioterapia, previa al diagnóstico.*

CRITERIOS DE EXCLUSION

- *Pacientes menores de 10 años y mayores de 18 años*
- *Quimioterapia previa*
- *Otras leucemias*
- *Linfoma en fase leucémica (blástica)*
- *Pacientes finados antes del tratamiento de inducción.*

VARIABLES ESTUDIADAS

Laboratorio: al momento del diagnóstico

Biometría hemática al momento del diagnóstico:

- *Leucocitos*
- *Plaquetas*
- *Hemoglobina y hematocrito*
- *electrolitos séricos*

- Sodio
- Potasio
- Calcio

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RENAL

- Urea Acido úrico
- Creatinina

PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO:

- TGO
- TGP
- DHL
- Fosfatasa alcalina

Rx. de tórax, huesos largos

Médula ósea diagnóstica

Tratamiento inicial

Sobrevida en meses

Estado actual del paciente

Signos y síntomas iniciales de la enfermedad

Recaídas (sitios mas frecuentes)

Tiempo de suspensión de tratamiento

Mortalidad (causa y tiempo después del diagnóstico)

RECURSOS MATERIALES

- Expedientes clínicos del Archivo del H.I.E.S.
- Hoja de tabulación de 12 columnas
- Propios

OBJETIVOS

Conocer la evolución clínica, las principales características de presentación de la enfermedad antes del diagnóstico definitivo y los resultados de tratamiento en pacientes adolescentes con Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL).

JUSTIFICACION

La LAL, al igual que en la infancia, es el cáncer mas frecuente en la adolescencia; sin embargo no se ha definido en que edad esta información pierde validez; de hecho no contamos con una definición precisa en relación a la edad, en la cual un paciente se tratará como adulto o niño.

Es importante establecer criterios e identificar los factores pronósticos de mayor relevancia para poder predecir en un momento dado la evolución de estos pacientes, ya que por encontrarse con edad de 10 años ó mayor a ésta al momento del diagnóstico, son considerados como de alto riesgo, por lo que debemos unificar criterios y conclusiones para definir el tipo de tratamiento antineoplásico que nos ofrece mejores resultados de sobrevida para este tipo de pacientes; comparados con otros estudios de centros oncológicos fuera y dentro del país.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional de los pacientes adolescentes con diagnóstico de LAL , en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, con edades comprendidas de 10 a 18 años de edad al momento del diagnóstico, en el período comprendido de 1987-1996.

Para la realización del estudio se llevó a cabo una revisión de expedientes clínicos en el archivo de este hospital. Analizando las diferentes variables especificadas para la identificación de los factores de alto riesgo de estos pacientes y los resultados de tratamiento antineoplásico empleado de acuerdo al protocolo (HIES 01), para pacientes de alto riesgo, utilizando (Protocolo HIES 01) (Fig. 2)

Durante un período de 10 años, comprendido de 1987-1996, ingresaron al Servicio de Oncología, un total de 35 pacientes adolescentes con cuadro clínico sugestivo de leucemia aguda, basando su diagnóstico en el estudio de sangre periférica y médula ósea. De los 35 pacientes sólo 27 fueron valorables, ya que tres presentaron alta voluntaria una vez conocido el diagnóstico; tres presentaron cuadro de sepsis y fallecieron en las primeras dos semanas del diagnóstico; dos habían recibido quimioterapia previa, antes de su ingreso al hospital con recaída a médula ósea (Cuadro No.3). En los 27 casos evaluables la diferenciación del tipo celular de leucemia se hizo bajo bases morfológicas, tomando en cuenta los criterios de la FAB (3) y en todas las leucemias clasificadas del subtipo L2, se les practicó tinción de mielofenidasa, para tener una clasificación más exacta y descartar una leucemia de

origen mieloide. En todos los pacientes se buscaron variables pronósticos al momento del diagnóstico.

Los criterios pronósticos buscados se muestran en el Cuadro No.2. Todos los pacientes se trataron con un programa de inducción a la remisión, utilizando Prednisona durante cuatro semanas, Vincristina 2 mg./m² SC. semanal por cuatro ocasiones, L-asparaginasa 6000U/m², tres veces por semana por seis ocasiones en las primeras dos semanas. Profilaxis al SNC con triple droga (Metrotexate, Citosin arabinosido e hidrocortisona) dos veces por semana por seis ocasiones. Ningún paciente recibió radioterapia a cráneo como método profiláctico.

FASE DE CONSOLIDACION: Metrotexate IV. dosis intermedias (1 gr/m²SC) con factor de rescate (ácido folínico), cada cuatro semanas en tres ocasiones.

FASE DE MANTENIMIENTO: 6-Mercaptopurina diario, Metrotexate semanal V.O., con ciclos de reinducción cada seis semanas con Vincristina, Adriamicina, y Prednisona con quimioterapia intratecal, cada 12 semanas; la duración del tratamiento fue de 30 meses. Si el paciente permanecía en remisión completa durante 30 meses era candidato a suspender el tratamiento.

Los pacientes fueron controlados con examen clínico, biometría hemática completa cada seis semanas, y el estudio de médula ósea cada 12 semanas, o cuando se observó cualquier indicio clínico o hematológico de recaída. A todos, al momento del diagnóstico se les buscó intencionadamente linfoblastos en LCR en frotis, hecho en centrífuga; posteriormente se practicó estudio citoquímico de líquido cefalorraquídeo

cada 12 semanas; al mismo tiempo se le aplicaba quimioterapia intratecal. La duración de la remisión se midió desde la fecha en que se obtuvo la primer médula ósea normal después de la inducción inicial, hasta que se obtuvieron los primeros signos de leucemia (hematológica, clínica o del SNC u otro tipo) y la sobrevida desde la fecha del diagnóstico de la enfermedad, hasta la muerte del paciente. (Fig. 2. Protocolo HIES 01)

RESULTADOS

LUGAR DE ORIGEN.- El 88.5% (31 pacientes) son residentes del Estado de Sonora, de éstos nueve pacientes 825.7%), originarios de la Cd. de Hermosillo. El resto procedía de los diferentes municipios del Estado de Sonora; solamente cuatro pacientes fueron de otros Estados: Sinaloa, Baja California Sur.

EDAD Y SEXO.- En la Fig. 3 se muestra la edad de los pacientes. Se observa que la incidencia mayor de estos casos ocurre entre los 10-14 años de edad, con una media de 12.2 años. Después la incidencia disminuye visiblemente. En cuanto al sexo predomina el sexo masculino con 19 pacientes (70%) y ocho mujeres (29.6%), con una relación masculino de 2.3 veces más frecuente que en el femenino (Rel. M:F 2.3)

TIEMPO DE EVOLUCION.- El 55.5% de los casos llegaron al Hospital, con menos de tres semanas de sintomatología previa. El 77% (22 pacientes) presentaron una evolución de cuatro semanas ó menor y sólo el 18% (cinco pacientes) refirieron inicio de la sintomatología entre tres y cuatro meses previos a su ingreso al hospital (Cuadro No. 5)

CLASIFICACION.- De acuerdo a los criterios de la FAB, se clasificaron 19 pacientes (70%) Tipo L2; siete pacientes L1 (26%) y un paciente L3 (1.7%). (Cuadro No. 6)

Las principales manifestaciones clínicas, se muestran en el Cuadro No. 4, donde predomina: Fiebre (48%), palidez (41%), sangrados (26%), dolor en extremidades (30%), aumento de volúmen en cuello 811%). La pérdida de peso la refirieron solamente tres pacientes 811%). (Cuadro No.7)

Los principales hallazgos a la exploración física fueron: adenomegalias (95.6%) 25 casos; palidez (70%) 20 pacientes; hepatomegalias (67%) 18 casos. (Cuadro No.8)

Radiológicamente se observó masa mediastinal en seis pacientes (22%), lesiones líticas periostitis en cuatro pacientes (15%). (Cuadro No.9)

Laboratorialmente: la biometría hemática completa, reportó una Hb menor de 5 grs. en tres pacientes (11%); entre cinco y 10 grs. 19 pacientes (70%); y, mayor de 10 grs. sólo cinco pacientes, lo cual corresponde al 18.5%. La cifra de leucocitos al momento del diagnóstico menos de 5000, cuatro pacientes (14.8%); 10-20000, seis pacientes (22%); 20-50000, seis pacientes (22%); y mayor de 50000, 11 pacientes, lo cual corresponde al 40%. Las cifras de plaquetas: seis pacientes presentaron entre 20-100000 (22%), y 21 pacientes presentaron más de 100000 (77%). La presencia de blastos en sangre periférica, se observó en 13 pacientes, correspondiendo al 48%. (Cuadro No.10).

De los pacientes que iniciaron el tratamiento (30); 27 de éstos (90%), presentaron remisión completa a las cuatro semanas de iniciado el tratamiento, (los cuales se integraron para el Protocolo de estudio), tres (10%) presentaron sepsis y fallecieron antes de las cuatro semanas, por lo cual no fueron valorables en nuestro estudio, para valorar sobrevida prolongada. (Cuadro No.11).

De los pacientes evaluados en el presente trabajo presentaron los siguientes resultados. 14pacientes (51.8%) fallecieron; siendo las principales causas de muerte: sepsis, meningitis, ICC, cuatro de éstos pacientes estaban en remisión completa y 10

presentaron recaída (nueve a médula ósea, uno a SNC), en el momento del fallecimiento, alcanzando una sobrevida de cinco a 59 meses después del diagnóstico, con una media de 18 meses. 13 pacientes se encuentran vivos (48%); los cuales todos se encuentran en remisión completa continua (RCC), con una sobrevida en meses de 11-113, con una media de 63 meses. 10 pacientes (37%), se encuentran sin tratamiento con una sobrevida en meses de 12-113 con una media de 79 meses de haberle suspendido la quimioterapia. (Cuadro No.12)

DISCUSION

La leucemia aguda linfoblástica (LAL), es la enfermedad neoplásica más frecuente en los niños; la experiencia en nuestro hospital se presenta en el 42.1% de todos los padecimientos oncológicos. La incidencia de LAL en adolescentes admitidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, con edades comprendidas de 10-18 años, durante 10 años es de 41.2%, dentro de la Oncología Pediátrica (Cuadro No.13 y 14)

La LAL, al igual que en la infancia, es el cáncer más frecuente del adolescente; sin embargo no se ha definido en que edad esta información pierde validez; de hecho no contamos con una definición precisa en relación a la edad, en la cual un paciente se tratará como adulto o niño. Para algunos la edad de 16 años, es a partir de la cual termina la niñez e inicia la adolescencia o bien la etapa de adulto-joven. Muchos de estos pacientes son incluidos en tratamientos diseñados para niños o por el contrario, adultos jóvenes se incluyen en protocolos infantiles; por ello, no existe o son muy escasos los estudios en relación a la terapia de LAL en adolescentes.

En nuestro estudio se incluyeron 30 pacientes, de los cuales 27 fueron valorables con edades entre 10-18 años al momento del diagnóstico, observándose una incidencia mayor entre 10-14 años con una media de 12.2 años, predominando el sexo masculino con una frecuencia mayor de 2.3 veces más sobre el sexo femenino, lo cual coincide con la literatura reportada en los últimos años.

El tiempo de evolución, encontramos que el 55% (15 pacientes), presentaron una sintomatología aguda menor de tres semanas, lo cual es observado en otros protocolos de estudio, reportados en la literatura.

La clasificación de acuerdo a los criterios de la F.A.B., el tipo reportado fue L2 en 70% (19 pacientes), lo cual corresponde a una de las características de la LAL en adolescentes reportada en otros estudios.

Las manifestaciones clínicas observadas en nuestros pacientes, correspondieron a lo reportado en la literatura anglosajona, presentando fiebre (48%), palidez (41%), dolor en extremidades (30%) y sangrados (26%), principalmente.

Los principales hallazgos encontrados a la exploración física, fueron las adenomegalias (95.6%), predominando éstas a nivel cervical en 12 pacientes, lo cual corresponde al 52%; palidez en un 70% en 20 pacientes y 18 casos con hepatomegalia importante al momento del diagnóstico (67%). Estos hallazgos son similares a los reportados previamente en otros estudios.

Radiológicamente se reporta masa mediastinal en seis pacientes (22%) y periostitis, lesiones líticas en cuatro pacientes (15%). Esto es observado en otros estudios realizados en nuestro hospital, reportados anteriormente.

La biometría hemática completa, reporta en la mayoría de los casos: leucocitosis mayor de 50000 en 11 pacientes, lo cual corresponde al 40%; entre 20-50000 seis pacientes correspondiente al 22%, lo cual fue en el mismo porcentaje para 10-20000 leucocitos; esto es indistinto a lo que reportan otros estudios, los cuales lo toman

como parámetro de alto riesgo, principalmente junto con la edad para el pronóstico de estos pacientes.

De nuestros pacientes incluidos en el estudio presentaron los siguientes resultados: 14 pacientes (51.8%) fallecieron, siendo las principales causas de muerte: sepsis, meningitis, ICC; de éstos, cuatro presentaron remisión completa y 10 recaída: nueve a médula ósea y uno a SNC. Presentando una sobrevida de cinco a 59 meses después de realizado el diagnóstico, con una media de 18 meses.

Trece pacientes se encuentran vivos, los cuales corresponden al 48%. El total de pacientes presentaron remisión completa continua con una sobrevida de 11-113 meses con una media de 63 meses y de éstos, 10 se encuentran sin tratamiento de 12-113 meses con una media de 79 meses, correspondiendo al 37%.

Se formaron dos grupos de pacientes: Grupo I, aquéllos adolescentes con < 50000 leucocitos en el momento del diagnóstico y , Grupo II > 50000 leucocitos y/o presencia de masa mediastinal. Nuestros resultados fueron en el primer grupo formado por 16 pacientes: obtuvimos en 9 pacientes (56%) y en el segundo grupo: cuatro pacientes (36%) de 11 pacientes con sobrevidas prolongadas, y del total 10 se encuentran sin tratamiento con una sobrevida de 12 a 113 meses libres de enfermedad (Fig. 4).

La inducción a la remisión en pacientes adolescentes con LAL, se logró en un 90%, empleando la combinación de triple droga antineoplásica en las primeras cuatro semanas de iniciado el tratamiento con Vincristina, L-asparginasa y Prednisona; lo

cual es similar a los datos obtenidos en otros estudios en nuestro país y en EE.UU. De éstos, el CCG (Childrens Cancer Group), es el que mas experiencia ha reportado en sus distintos estudios con pacientes de alto riesgo con diagnóstico de LAL(5, 1).

Es importante mencionar que ningún paciente de nuestro estudio recibió radioterapia como profilaxis al sistema nervioso central, solo recibieron quimioterapia intratecal con triple droga (Metrotexate, Citosin-arabinosido e hidrocortisona), y, sólo un paciente (3.7%) presentó recaída a SNC, lo cual es compatible con lo reportado en la literatura, la cual menciona actualmente que la combinación de triple droga, es tan efectiva con o sin la utilización de irradiación craneal para la profilaxis del SNC en pacientes adolescentes con LAL (2, 3, 4, 6).

Cuadro No. 1

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

Diferencias clínicas encontradas en pacientes con L.A.L., considerados factores de mal pronóstico

	Edad	
	1 - 9	10 -21
Leucocitos > 50,000	19.6 %	28.4 %
Inmunofenotipo T	10.7 %	34.9 %
FAB L2	10.6 %	24.3 %
Indice DNA < 1.16	74.8 %	88.3 %
Cromosoma Philadelphia	3.7 %	7.1 %

Santana y Cols. Leukemia 4: 87-90.1990

Figura No. 1

Sobrevida observada en pacientes con cifras < ó > de 50,000 leucocitos, después de inducción a la remisión

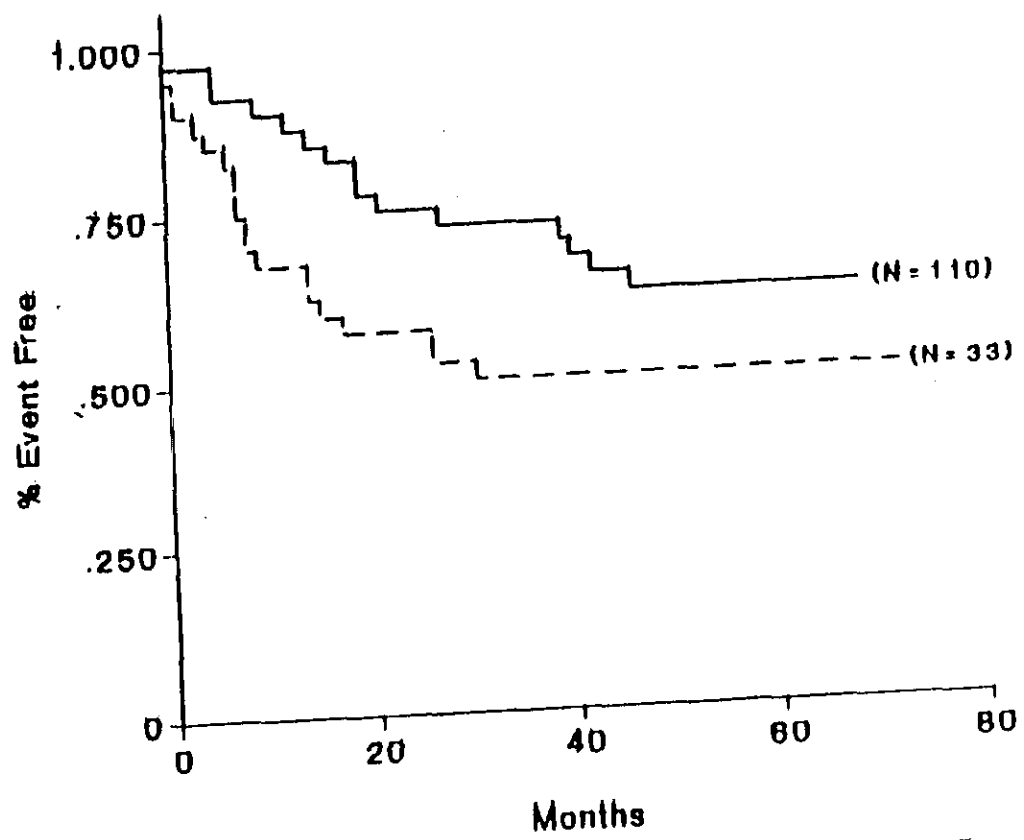


Figure 2. EFS by leukocyte count at diagnosis (—: < 50,000 leukocytes; ----: > 50,000 leukocytes) for patients with ALL.

Cancer 1993; 71:357-85

Cuadro No. 2

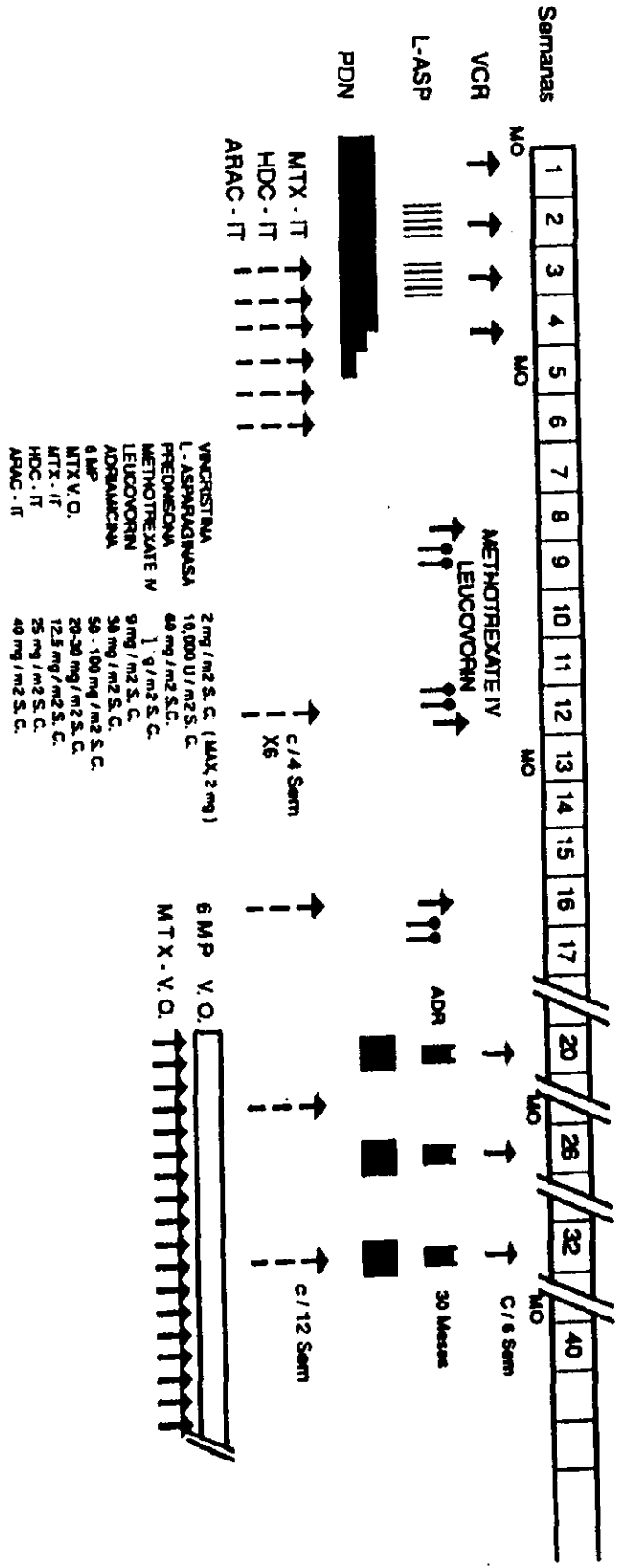
Características clínicas y de laboratorio de pacientes adolescentes con L.A.L.

Features	%
Mediastinal mass	
Present	7.4
Absent	92.6
Leukocyte count at diagnosis	
< 50,000	77.9
> 50,000	22.1
Hemoglobin at diagnosis (g)	
< 10	52.3
> 10	47.7
Platelet count at diagnosis	
< 100,000	62.4
> 100,000	37.6
Morphology	
L1	74.1
L2	25.9
Immunophenotype (n = 81)	
Early pre-B-cell	68.0
Pre-B-cell	6.2
B-cell	3.7
T-cell	21.0
Probable myeloid	1.1

Cancer 1993; 71:3357-85

Figura No. 2

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO RIESGO Protocolo HIES 01



Cuadro No. 3

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

1987 - 1996

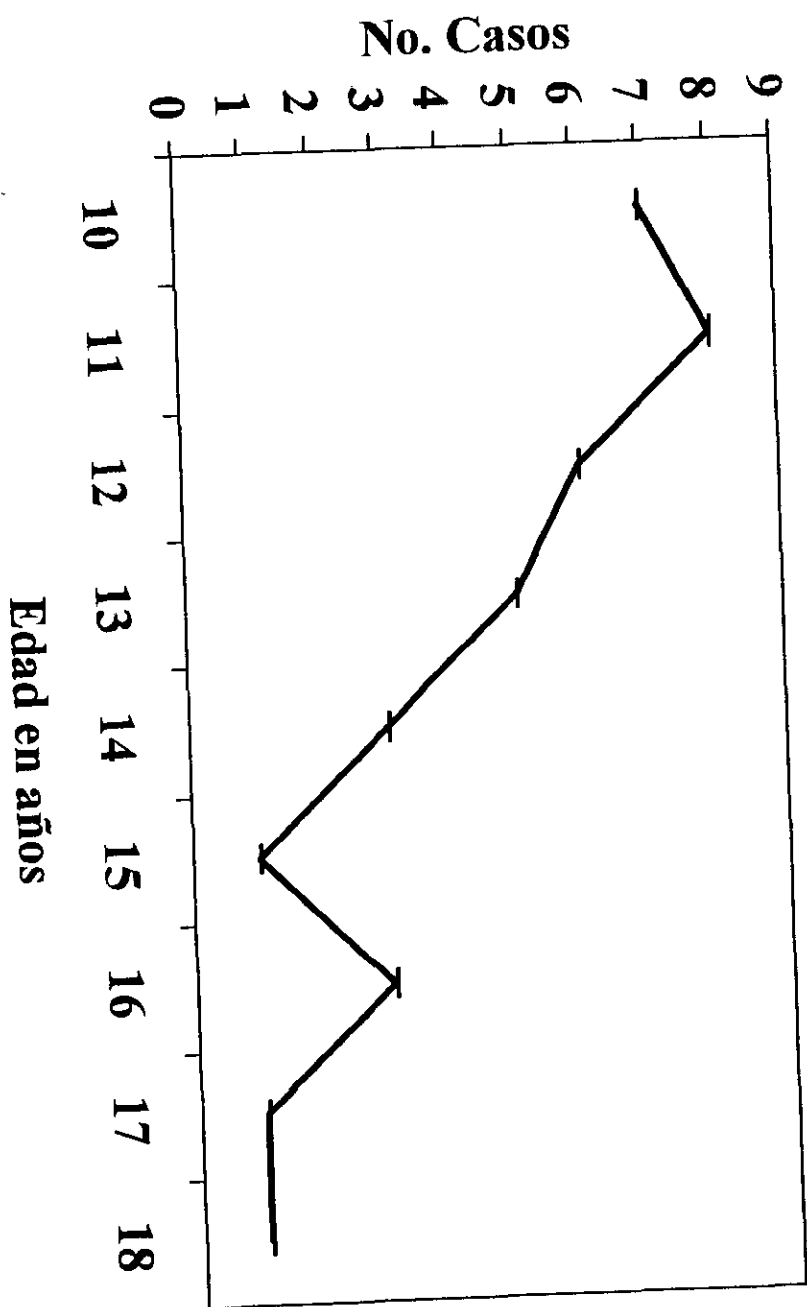
Pacientes	35
Valorables	27 *

* 2, recaída

3, septicemia

3, alta voluntaria

Fig. No. 3.- Distribución por edad



Cuadro No. 4

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

27 casos

Edad y Sexo

	Num.	%
Masculinos	19	70 %
Femeninos	8	29.6 %

Rel. M:F 2.3

Edad 10 - 18 años

Media 12.2 años

Cuadro No. 5

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

27 casos

Tiempo de evolución

	No. casos	Porcentaje
Tres semanas	15	55.5
Cuatro semanas	6	22.2
Tres meses	4	14.8
Cuatro meses	1	3.7

Cuadro No. 6

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

Clasificación F.A.B.

	No. casos	Porcentaje
L1	7	26.0
L2	19	70.0
L3	1	1.7

Cuadro No. 7

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

27 casos

Sintomatología

Parámetro	No. casos	Porcentaje
Fiebre	13	48
Palidez	11	41
Dolor extremidades	8	30
Sangrados *	7	26
Aumento volúmen cuello	3	11
Flogosis	2	7
Diarrea, pérdida de peso	3	11

* Petequias. Equimosis. Epistaxis

Cuadro No. 8

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

27 casos

Exploración física

Parámetro	No. casos	Porcentaje
Adenomegalias	25	95.6
Cervicales	14	52
Retroauriculares	4	15
Submaxilares	3	11
Axilares	7	26
Inguinales	7	26
Epitrocleares	3	11
Palidez	20	74
Hepatomegalia	18	67
Esplenomegalia	16	59
Petequias-Equimosis	9	33
Flogosis	6	11
Aumento volúmen testicular	1	4

Cuadro No. 9

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

Principales manifestaciones clínicas encontradas en L.A.L. en adolescentes

	No. Casos	Porcentaje
Masa mediastinal	6	22.0 %
Infiltración testicular	1	1.7 %
Infiltración S.N.C.	1	1.7 %
Periostitis - Lesiones líticas	4	15.0 %

Cuadro No. 10

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

Biometría hemática: 27 pacientes

Hemoglobina	< 5 grs.	5.1 – 10	> 10 grs.	
	3	19 (70%)	5	
Leucocitos	< 5000	10-20000	20-50000	> 50000
	4	6	6	11 (40%)
Plaquetas			20-100000	>100000
			6	21 (77%)
Blastos	13 (48)			

Cuadro No. 11

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

Resultados del tratamiento. Inducción a la remisión

30 casos

Remisión completa (cuatro semanas)	27	90 %
No remisión	3	10 %

Cuadro No. 12

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN ADOLESCENTES

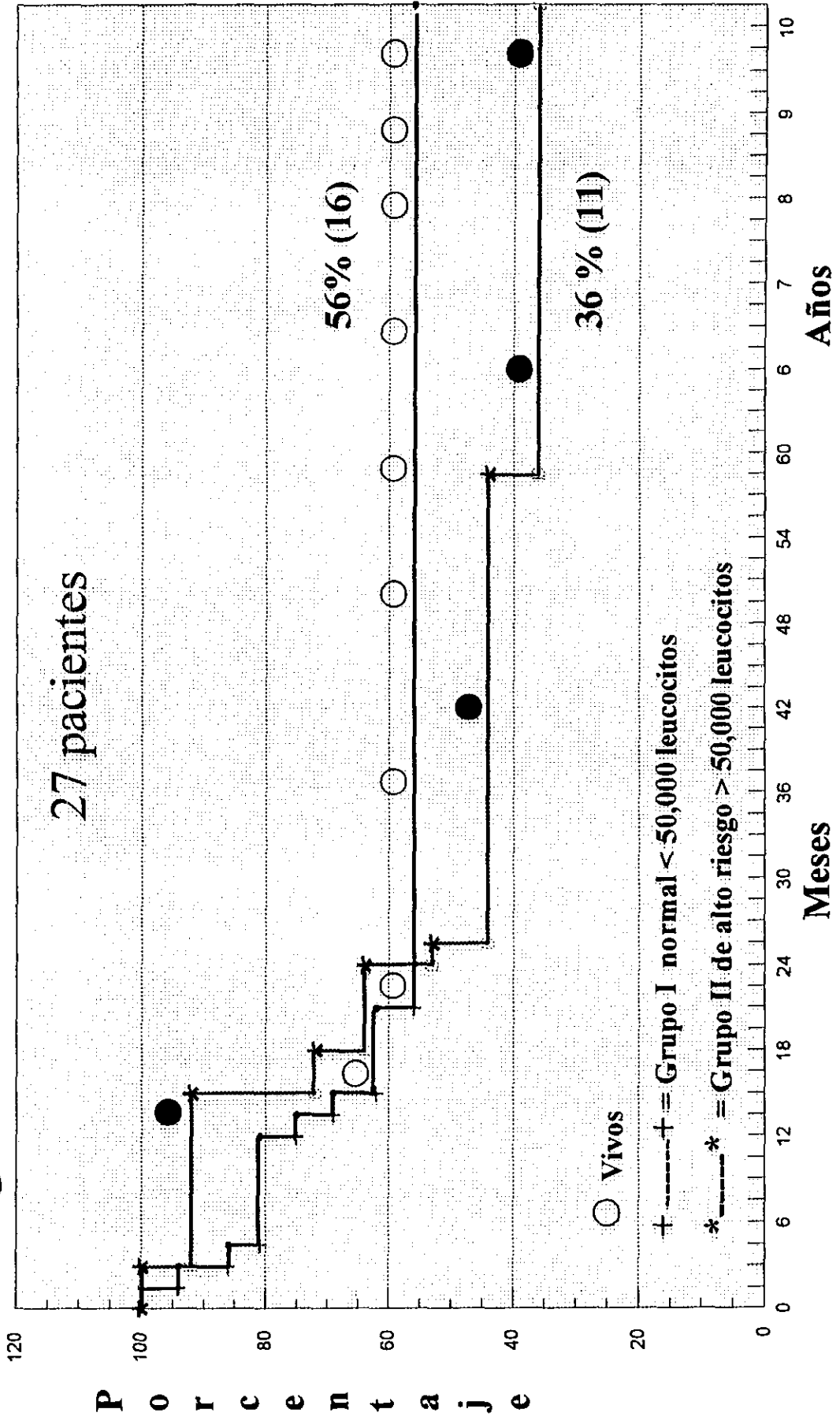
Resultados del tratamiento: 27 casos

Parámetro	No. casos	Porcentaje
Fallecieron	14	51.8 %
Remisión completa	4	
Recaída	10	
Sobrevida meses	5-59	
Media	18	
Vivos	13	48.0 %
R.C.C.	13	
Sobrevida meses	11-113	
Media	63	
Sin tratamiento	10	37.0 %
Tiempo meses	12-113	
Media	79	

R.C. = Tb. Miliar (18); septicemia (15); ICC (28); meningitis bact. (28).

Recaída: 9 M.O. – 1 SNC – septicemia – alveolitis fibrosante

Fig. No. 4.- Resultados del Tratamiento



Cuadro No. 13

INCIDENCIA DE CANCER

453 casos

1979-1997

	Padecimientos	No. casos	Porcentaje
1.-	Leucemias	191	42.1%
2.-	Linfomas	80	17.6
3.-	S.N.C.	27	5.9
4.-	Tejidos blandos	25	5.5
5.-	Riñón	23	5.0
6.-	Hueso	23	5.0
7.-	Histiocitosis X	21	4.6
8.-	Retinoblastoma	20	4.4
9.-	Neuroblastoma	16	3.5
10.-	Gónadas	11	2.4
11.-	Hígado	4	0.88
12.-	Otros	12	2.6

Cuadro No. 14

INCIDENCIA DE CANCER EN ADOLESCENTES

126 casos

1986-1997

Padecimiento	Edad				Total	Porcentaje
	10-14		15-19			
	Masc.	Fem.	Masc.	Fem.		
1.- Leucemias	25	16	5	6	52	41.2
2.- Linfomas	18	2	2	2	24	19.0
3.- Hueso	9	5	-	1	15	11.9
4.- Sarcoma partes blandas	5	5	1	-	11	8.7
5.- Carcinomas	2	2	1	4	9	7.1
6.- S.N.C.	2	1	1	1	5	3.9
7.- Histiocitosis X	2	1	-	-	3	2.3
8.- Hígado	1	-	1	-	2	1.5
9.- Melanoma	1	1	-	-	2	1.5
10.- Ovario	-	1	-	1	2	1.5
11.- Wilms	1	-	-	-	1	0.7

CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados obtenidos en nuestro estudio no difieren de lo reportado por otros Centros Oncológicos dentro y fuera del país. Concluyendo con los datos existentes, que los adolescentes a los cuales se les diagnostica LAL, después de los 10 años de edad, tienen una mejor evolución, cuando reciben tratamientos con Protocolos de quimioterapia diseñados para niños con LAL de alto riesgo.
- 2.- Los resultados del tratamiento de LAL, se pueden predecir razonablemente si se toman en cuenta diversos factores pronósticos, como la cantidad de leucocitos al momento del diagnóstico; el cual es el dato aislado de mayor importancia en el pronóstico del paciente con LAL a cualquier edad. En segundo lugar, se considera a la edad al momento del diagnóstico de gran trascendencia pronóstica en la evolución de estos pacientes.
- 3.- Con los datos obtenidos en nuestra casuística se ha demostrado que la duración de la remisión es más prolongada cuando se utilizan tres drogas en la fase de inducción. Estos resultados corroboran que la quimioterapia de combinación sigue siendo la modalidad terapéutica principal y ésta no solo mejora la sobrevida libre de enfermedad, sino incrementa el porcentaje de curación de los pacientes adolescentes con LAL.

EC...
NO DEBE
SALIR DE LA INSTITUCION

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lukens J, Gaynon P. Clinical and Laboratory feature LAL in adolescent. Educational Book, american Society of Clinical Oncology 32ND (ASCO), Anual Meeting May 1996. Pag. 274-281
- 2.- Cortés J, Gómez D. Leucemias agudas en adolescentes. Programa Educativo. Agrupación Mexicana para el estudio de la hematología. XXXVII Jornada Anual. Abril 1996. Pag. 59-62
- 3.- Sierra S. Oncología Pediátrica. L. Sierra-Sesumaga Mc Graw Hill, Interamericana España. Primera edición 1992, Pag. 252-271
- 4.- Hutter J y Cols. Trastornos oncológicos. Revisión. John J, Hutter. En Mc. Anarney ER, Kreipe RE, Orr DP, Comerci GD. Medicina del adolescente. Panamericana. Buenos Aires. 1994. Pag. 450.-460
- 5.- Nachman J. H. Satherl. Childrens Cancer group (CCG) study 1992; Augmented BFM (A-BFM) for treatment of children and young adults with high risk acute lymphoblastic leukemia (LAL) showing slow early response (SER). 1039. Proceedings of ASCO. Vol. 14 March 1995. Pag 344.
- 6.- Covarrubias E. Arroyo Acosta. Resultados del tratamiento (Protocolo HIES 01) de niños con LAL. Boletín Clínico HIES Año X. Vol. 10 No.2, 1993: 49-56
- 7.- Covarrubias E. Ramírez Rdez. Leucemia aguda en el niño. Cuadro clínico, reporte de 100 casos. boletín Clínico, HIES. Año X. Vol. 10, No.1. 1993.

- 8.- Shoichi K, MD. Takeo F. Overview of clinical studies of childhood acute lymphoblastic for more than ten years, by the Japanese Childrens Cancer and Leukemia study Group. Pediatric Hematology and Oncology. Vol. 14 No.3 May-Jun. 1993: 17-28
- 9.- John P. Parentesis, D. Mhy is age such an important prognostic factor in acute lunphoblastic leukemia. Leukemia 1997, suppl 4, S4-S7.
- 10.- Aydogdu MD, Tayfun e. Date relapse in a patient with acute lymphoblastic leukemia thirteen years after diagnostic. Pediatric hematology and oncology. March-april 1997, 14: 491-493.
- 11.- Nachman J, Sather NH, Buckey JD et at al. Youngs adults 16-21 years of age at diagnosis entered of childrens cancer group. Acute lymphoblastic leukemia and acute myeloblastic leukemia. Cancer 71; 3377-85. 1993
- 12.- Rivers GK, Pui CH, Santana VM, et al Progress in the treatment of adolescents with acute lymphoblastic leukemia. Cancer 7L; 3400. 1993.
- 13.- Gaynon P, Steinhertz P, et al Intensive therapy for childrens with acute lymphoblastyc leukemia and unfavorable presenting features. Early conclusion of study CCG 106, by the childrens cancer group. Lancet 11; 921. 1988.
- 14.- Frankel LS., Bowman W.P. Shuster, Ph. D. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the pediatric oncology group experience (POG 8493). Journal of hematology/oncology 19 (1), 1997: 35-42

- 15.- Novels X, García S. Diagnóstico de egreso y letalidad en adolescentes atendidos en un Hospital de Tercer Nivel. Revista Mexicana de Pediatría. 63; 3. May-Jun 1996: 127-128.
- 16.- Stacey L, Berg MD. Complications of leukemia. Pediatrics in review 12: 10, april 1991: 124-138.
- 17.- Behrman R, e. Kliegman R., Nelson W.E. Tratado de Pediatría. 14ava Edición 1994: 1573-1578.