

11237

72
Zej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudio de Posgrado e Investigación
Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Pediatría

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA ANALISIS DE RIESGO PARA RECAIDAS TEMPRANAS Y TARDIAS

Trabajo de Investigación
Que presentan

DRA. GABRIELA PEDRAZA MONTOYA
DRA. GABRIELA RUBIO JURADO

para obtener el diploma de especialista en
PEDIATRIA



México, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

0275395



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.

SIN

PAGINACION

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA

ANALISIS DE RIEGO PARA RECAIDAS TEMPRANAS Y TARDIAS



APROBACION DE TRABAJO DE TESIS

DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
ONCOLOGA PEDIATRA ADSCRITA AL SERVICIO DE ONCOLOGIA
TUTORA DEL TRABAJO DE INVESTIGACION

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer de una forma sencilla pero muy emotiva a todos aquellos que sin mencionar sus nombres, permanecerán en nuestro pensamiento, porque participaron en nuestra formación profesional y humana dentro de este distinguido y entrañable Instituto Nacional de Pediatría.

Con especial cariño al Dr. Pedro, Dra. Araceli, Roxana M. y Alberto A.

Sin olvidar a nuestros padres, hermanas y amigos que se mantuvieron cerca de nosotras y nos brindaron su apoyo y confianza.

A TODOS ELLOS MIL GRACIAS

DEDICATORIA

Dedicamos este trabajo a todos los niños que sufren la enfermedad y en quienes existe una esperanza de vida, ellos nos han enseñado a ser mejores. Aquel saludo, sus sonrisas y abrazos nos fortalecen.

SIEMPRE PENSANDO EN ELLOS.

LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA ANALISIS DE RIESGO PARA RECAIDAS TEMPRANAS Y TARDIAS

*Pedraza Montoya Gabriela, **Rubio Jurado Gabriela, ***Dra. Castellanos Toledo Araceli, ****Dra. Cárdenas Cardós Rocio, *****Dr. Rivera Luna Roberto, *****Dr. Gutiérrez Castellón Pedro.

*Residente de Pediatría, ** Residente de Pediatría, ***Oncologa Pediatra Adscrita al Servicio de Oncología, ****Jefe del Servicio de Oncología, *****Subdirector Gral. de Investigación, *****Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación.

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia aguda linfoblástica es la neoplasia maligna más frecuente de la infancia. A pesar de los logros en el tratamiento, se continúan teniendo fallas terapéuticas hasta en el 25% de los pacientes.

Objetivos: Determinar las variables que constituyen factores de riesgo para recaídas en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Material y métodos: Nuestra investigación es clínica, descriptiva, longitudinal y retrospectiva, se revisaron los expedientes de 162 pacientes con Leucemia aguda linfoblástica (LAL) que consultaron entre Enero de 1992 y Diciembre de 1998 en el Servicio de Oncología. Se consideraron las variables clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico y se determinó cuales de ellas se asocian a recaídas tempranas y tardías y cuales a recaídas medulares y extramedulares.

Resultados: De un grupo de 162 pacientes, 59(36.3%) presentaron recaída y de éstos 41(69.5%) recayeron dentro de los primeros 18 meses de tratamiento, con un largo promedio de la primera remisión de 14.49 meses. El sitio más frecuente de recaída fue a médula ósea (54.2%) y el factor de riesgo de mayor peso en el análisis multivariado fue el largo de la remisión. El inmunofenotipo asociado en mayor porcentaje a recaída fue del grupo B.

Conclusiones: Es importante determinar al diagnóstico el riesgo de recaída en base a los factores conocidos como son edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico, y se debe buscar mayor concordancia al establecer el riesgo por inmunofenotipo apoyados en otros estudios como son la detección de enfermedad mínima residual y alteraciones citogenéticas al diagnóstico para establecer el protocolo de tratamiento acorde al diagnóstico y al riesgo estimado así como la intensificación del esquema de quimioterapia para los clasificados Pre B.

Palabras clave: recaída, largo de la primera remisión, leucemia aguda linfoblástica en niños.

ANTECEDENTES

La leucemia es la neoplasia más frecuente de la infancia y también una de las enfermedades en que mayores progresos terapéuticos se han logrado en las últimas décadas. Con los esquemas de tratamiento utilizados actualmente, alrededor del 70% de los pacientes logran remisión continua completa (CCR); un 5% tienen muertes por toxicidad y el resto experimentan recurrencia de la enfermedad (1).

Desde el diagnóstico, la leucemia se clasifica dentro de grupos de riesgo para recaída. La asignación del riesgo se basa en características clínicas de los pacientes al diagnóstico, tales como edad, cuenta leucocitaria, infiltración inicial al SNC o testículos y en las características biológicas de los blastos leucémicos (inmunofenotipo y cariotipo), que han permitido modificar la terapia en forma más racional (2). Así, se reconocen como factores de alto riesgo la carga leucocitaria en sangre periférica al diagnóstico mayor de 50,000 leucocitos/mmc, edad menor de un año o mayor de 10, el inmunofenotipo T, la afección meníngea o testicular al momento del diagnóstico y algunas alteraciones citogenéticas como la t(9;22), t(1;19), t(4;11), etc. (3).

Las recaídas a médula ósea continúan siendo la principal forma de falla terapéutica en la leucemia aguda linfoblástica, seguido por las recaídas extramedulares predominantemente a SNC y testículos. Se considera recaída medular aislada a la presencia de 25% o más de blastos en el aspirado de médula ósea, sin evidencia de leucemia en sitios extramedulares. Las recaídas extramedulares aisladas son aquellas en que hay manifestación clínica de leucemia en SNC, testículo u otros órganos, con menos del 5% de infiltración blástica en médula ósea (1,3,4). Por definición estas recaídas son tempranas cuando ocurren mientras el paciente aún está en tratamiento o en los seis meses siguientes a su cese electivo; tardías, cuando ocurren después de este período (5).

La mayoría de estos pacientes logran una segunda remisión (70%) al reiniciar quimioterapia con Vincristina, Prednisona y Asparaginasa. Con la adición de Daunorrubicina, el porcentaje sube hasta un 80-90% (6).

Las recaídas medulares continúan siendo el mayor obstáculo para curar a los niños con LAL. Hasta hace 10 años las recaídas medulares se asociaban invariablemente a segundas remisiones cortas y evolución fatal. Actualmente, con quimioterapia intensa o trasplante de médula ósea (TMO) ha sido posible mejorar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en algunos de estos pacientes, sobre todo para los que presentan recaídas tardías (7).

De los sitios extramedulares la recaída al SNC y los testículos son los más importantes. Se define la recaída a SNC como la presencia de blastos en LCR. Aunque inicialmente hasta 50% de las leucemias presentaban recaída a este sitio, con el uso de quimioprofilaxis a SNC esta cifra ha disminuido hasta un 5-10% (8).

El 94% de los pacientes que recaen a SNC lo hacen durante el mantenimiento o en los seis meses posteriores al cese electivo de la terapia. De estos, entre 90% y 100% logran una segunda remisión, que dura en promedio 14 meses. Posteriormente la gran mayoría de los pacientes desarrollan una segunda recaída a SNC (64%) o a médula ósea (32%). La duración de la remisión es de tres meses en promedio para los pacientes que recaen habiendo tenido LCR positivo al diagnóstico. Otro factor que parece afectar la evolución en estos pacientes es la celularidad del LCR. Los pacientes que presentaron segundas recaídas a SNC, ocurrieron entre los 18 y 24 meses después de haber logrado la segunda remisión. Ninguna recaída ocurrió más allá de dos años y medio años de la segunda remisión (9).

En cuanto a las recaídas testiculares, en estudios iniciales, su frecuencia oscilaba entre 5-16%. Cuando la recaída testicular se vuelve clínicamente evidente al mismo tiempo que en médula ósea o SNC, el pronóstico es pobre. En forma similar, existen numerosos reportes de que la recaída testicular aislada se sigue de recaída medular y muerte en el transcurso de pocos meses (10, 11, 12). Los pacientes que recaen tempranamente, durante la fase de mantenimiento, muy probablemente tuvieron características clínicas desfavorables al diagnóstico, incluyendo una fuerte asociación con inmunofenotipo T. Prácticamente en todos estos casos la afección testicular es bilateral y la recaída medular se sigue en promedio tres meses luego de la testicular, lo cual indica que el desarrollo de recaída testicular temprana se asocia a Leucemia resistente al tratamiento, más que a que las gónadas actúen como santuarios (13). Las recaídas testiculares tardías en cambio, se asociaban a mejor pronóstico (14) y la gran mayoría de pacientes logran una segunda RCC prolongada. En estos casos la radioterapia local es un importante factor de control de la enfermedad, aunque siempre está indicada la intensificación de la quimioterapia sistémica (13).

Para el presente estudio definiremos la remisión completa como la ausencia de síntomas y hallazgos al examen físico atribuibles a Leucemia, estando el LCR libre de blastos y la médula ósea con una hematopoyesis normal y con menos de 5% de linfoblastos. La duración de la remisión completa (largo de la primera remisión) se define como el periodo entre el logro de la remisión completa luego de un tratamiento exitoso y la aparición de una recaída subsecuente (5).

Así mismo, consideraremos la supervivencia global como el periodo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte o de última consulta. La supervivencia libre de enfermedad en cambio, incluye el periodo desde el logro de la última remisión hasta el momento de recaída en los pacientes que recaen o hasta el momento de última consulta en los pacientes sin actividad tumoral.

JUSTIFICACION

La realización de este trabajo se justifica por la ausencia de trabajos previos en nuestra institución que determinen los factores de riesgo que condicionan la recaída medular o extramedular en pacientes con LAL.

OBJETIVOS

1. Conocer las variables clínicas y de laboratorio que constituyen factores de riesgo para recaídas tempranas y tardías en pacientes con LAL.
2. Determinar la duración de la primera remisión completa continua entre los pacientes que recaen y su relación con las características clínicas al diagnóstico.
3. Determinar las variables de mayor fuerza asociadas con el riesgo de recaída.

HIPOTESIS

1. "Los pacientes con LAL de inmunofenotipo T tienen mayor probabilidad de recaída que los de linaje B".
2. Los pacientes con recaídas tempranas tienen mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico que los que presentan recaídas tardías.
3. Las recaídas extramedulares son más probables en los pacientes con inmunofenotipo T.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

Investigación clínica, retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, con diagnóstico de LAL tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 1992-1998 tratados con los protocolos de quimioterapia 1 y 2 de acuerdo al riesgo.

JUSTIFICACION

La realización de este trabajo se justifica por la ausencia de trabajos previos en nuestra institución que determinen los factores de riesgo que condicionan la recaída medular o extramedular en pacientes con LAL.

OBJETIVOS

1. Conocer las variables clínicas y de laboratorio que constituyen factores de riesgo para recaídas tempranas y tardías en pacientes con LAL.
2. Determinar la duración de la primera remisión completa continua entre los pacientes que recaen y su relación con las características clínicas al diagnóstico.
3. Determinar las variables de mayor fuerza asociadas con el riesgo de recaída.

HIPOTESIS

1. "Los pacientes con LAL de inmunofenotipo T tienen mayor probabilidad de recaída que los de linaje B".
2. Los pacientes con recaídas tempranas tienen mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico que los que presentan recaídas tardías.
3. Las recaídas extramedulares son más probables en los pacientes con inmunofenotipo T.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

Investigación clínica, retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, con diagnóstico de LAL tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 1992-1998 tratados con los protocolos de quimioterapia 1 y 2 de acuerdo al riesgo.

JUSTIFICACION

La realización de este trabajo se justifica por la ausencia de trabajos previos en nuestra institución que determinen los factores de riesgo que condicionan la recaída medular o extramedular en pacientes con LAL.

OBJETIVOS

1. Conocer las variables clínicas y de laboratorio que constituyen factores de riesgo para recaídas tempranas y tardías en pacientes con LAL.
2. Determinar la duración de la primera remisión completa continua entre los pacientes que recaen y su relación con las características clínicas al diagnóstico.
3. Determinar las variables de mayor fuerza asociadas con el riesgo de recaída.

HIPOTESIS

1. "Los pacientes con LAL de inmunofenotipo T tienen mayor probabilidad de recaída que los de linaje B".
2. Los pacientes con recaídas tempranas tienen mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico que los que presentan recaídas tardías.
3. Las recaídas extramedulares son más probables en los pacientes con inmunofenotipo T.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

Investigación clínica, retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, con diagnóstico de LAL tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 1992-1998 tratados con los protocolos de quimioterapia 1 y 2 de acuerdo al riesgo.

JUSTIFICACION

La realización de este trabajo se justifica por la ausencia de trabajos previos en nuestra institución que determinen los factores de riesgo que condicionan la recaída medular o extramedular en pacientes con LAL.

OBJETIVOS

1. Conocer las variables clínicas y de laboratorio que constituyen factores de riesgo para recaídas tempranas y tardías en pacientes con LAL.
2. Determinar la duración de la primera remisión completa continua entre los pacientes que recaen y su relación con las características clínicas al diagnóstico.
3. Determinar las variables de mayor fuerza asociadas con el riesgo de recaída.

HIPOTESIS

1. "Los pacientes con LAL de inmunofenotipo T tienen mayor probabilidad de recaída que los de linaje B".
2. Los pacientes con recaídas tempranas tienen mayor cuenta leucocitaria al diagnóstico que los que presentan recaídas tardías.
3. Las recaídas extramedulares son más probables en los pacientes con inmunofenotipo T.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.

Investigación clínica, retrospectiva, longitudinal y descriptiva.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron todos los pacientes menores de 17 años de edad, con diagnóstico de LAL tratados en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre 1992-1998 tratados con los protocolos de quimioterapia 1 y 2 de acuerdo al riesgo.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- Que no existan criterios suficientes al diagnóstico para determinar el riesgo (inmunofenotipo, biometría hemática completa, citología de LCR).
- Que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia) antes de su admisión en el INP.

Material:

Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de LAL que hayan recibido tratamiento con los regímenes de quimioterapia 1 y 2 entre 1992-1998.

Métodos:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con LAL, considerando los datos de edad, sexo, carga leucocitaria, inmunofenotipo y compromiso de sitios extramedulares al diagnóstico, tratamiento establecido; sobrevida global y libre de enfermedad, en los casos de recaída se anotará el sitio y momento de la misma.

Todos estos datos, exceptuando las sobrevida, se concentraron en la hoja de quimioterapia utilizada rutinariamente en el Servicio de Oncología para cada paciente.

Variables del estudio:

Sexo y edad de los pacientes
Cuenta leucocitaria al diagnóstico
Inmunofenotipo
Presencia de masa mediastinal
Sobrevida global y libre de enfermedad
Sitio y momento de la recaída

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- Que no existan criterios suficientes al diagnóstico para determinar el riesgo (inmunofenotipo, biometría hemática completa, citología de LCR).
- Que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia) antes de su admisión en el INP.

Material:

Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de LAL que hayan recibido tratamiento con los regímenes de quimioterapia 1 y 2 entre 1992-1998.

Métodos:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con LAL, considerando los datos de edad, sexo, carga leucocitaria, inmunofenotipo y compromiso de sitios extramedulares al diagnóstico, tratamiento establecido; sobrevida global y libre de enfermedad, en los casos de recaída se anotará el sitio y momento de la misma.

Todos estos datos, exceptuando las sobrevida, se concentraron en la hoja de quimioterapia utilizada rutinariamente en el Servicio de Oncología para cada paciente.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Sexo y edad de los pacientes
Cuenta leucocitaria al diagnóstico
Inmunofenotipo
Presencia de masa mediastinal
Sobrevida global y libre de enfermedad
Sitio y momento de la recaída

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- Que no existan criterios suficientes al diagnóstico para determinar el riesgo (inmunofenotipo, biometría hemática completa, citología de LCR).
- Que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia) antes de su admisión en el INP.

Material:

Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de LAL que hayan recibido tratamiento con los regímenes de quimioterapia 1 y 2 entre 1992-1998.

Métodos:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con LAL, considerando los datos de edad, sexo, carga leucocitaria, inmunofenotipo y compromiso de sitios extramedulares al diagnóstico, tratamiento establecido; sobrevida global y libre de enfermedad, en los casos de recaída se anotará el sitio y momento de la misma.

Todos estos datos, exceptuando las sobrevida, se concentraron en la hoja de quimioterapia utilizada rutinariamente en el Servicio de Oncología para cada paciente.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

Sexo y edad de los pacientes
Cuenta leucocitaria al diagnóstico
Inmunofenotipo
Presencia de masa mediastinal
Sobrevida global y libre de enfermedad
Sitio y momento de la recaída

Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- Que no existan criterios suficientes al diagnóstico para determinar el riesgo (inmunofenotipo, biometría hemática completa, citología de LCR).
- Que hayan recibido alguna modalidad de tratamiento (quimioterapia o radioterapia) antes de su admisión en el INP.

Material:

Expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de LAL que hayan recibido tratamiento con los regímenes de quimioterapia 1 y 2 entre 1992-1998.

Métodos:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con LAL, considerando los datos de edad, sexo, carga leucocitaria, inmunofenotipo y compromiso de sitios extramedulares al diagnóstico, tratamiento establecido; sobrevida global y libre de enfermedad, en los casos de recaída se anotará el sitio y momento de la misma.

Todos estos datos, exceptuando las sobrevida, se concentraron en la hoja de quimioterapia utilizada rutinariamente en el Servicio de Oncología para cada paciente.

Variables del estudio:

Sexo y edad de los pacientes
Cuenta leucocitaria al diagnóstico
Inmunofenotipo
Presencia de masa mediastinal
Sobrevida global y libre de enfermedad
Sitio y momento de la recaída

PROTOCOLO 1. QUIMIOTERAPIA PARA LAL RIESGO HABITUAL

Inducción

Vincristina 1.5 mg/m/sem X 4 semanas

Prednisona 40 mg/m/día X 28 días

L-Asparginasa 10,000 U/m/dosis X 9 dosis

Consolidación

Ara C 300 mg/m/dosis semanas 6 y 12

Vumón 300 mg/m/dosis semanas 6 y 12

Metotrexate 1.5 g/m en infusión 24 horas semanas 9 y 15

Mantenimiento

Cursos A y B:

Vincristina 1.5 mg/m

Prednisona 120 mg/m/día X 5 días

Curso C:

Metotrexate 1.5 g/m infusión 24 horas

Los cursos A, B y C se alternan cada 3 semanas por 120 semanas de mantenimiento.

Los pacientes toman además 6-Mercaptopurina 75 mg/m/día todos los días y se aplican Metotrexate 50 mg/m/semana durante el mantenimiento

QT intratecal cada 12 semanas

PROTOCOLO 2. QUIMIOTERAPIA PARA LAL ALTO RIESGO

Inducción

Ciclofosfamida 1 g/m día 1
Vincristina 1.5 mg/m/semana X 4
Prednisona 40 mg/m/día X 28 días
L-Asparginasa 10,000 U/m/dosis X 9 dosis

Consolidación

Ara-C 300 mg/m semanas 6 y 12
Vumón 300 mg/m semanas 6 y 12
Metotrexate 1.5 g/m en infusión de 24 horas semanas 9 y 15

Mantenimiento

Curso A

Vincristina 1.5 mg/m día 1
Prednisona 120 mg/m/día días 1-5
Adriamicina 25 mg/m día 1

Curso B

Ara-C 300 MG/M DÍA 1
Vumón 300 mg/m día 1

Curso C

Metotrexate 1.5 g/m en infusión de 24 horas día 1
Los cursos A, B y C se alternan cada 3 semanas por 120 semanas. Exceptuando los días en que cumplen los medicamentos de estos cursos, los pacientes toman 6-Mercaptopurina 75 mg/m y se aplican Metotrexate 50 mg/m/semana
Se aplica QT intratecal cada 12 semanas.

Radioterapia

Se da profiláctica a cráneo 18 Gy durante la consolidación.
En los pacientes que tienen enfermedad evidente en SNC al diagnóstico, se dan QT IT dos veces por semana hasta negativizar el LCR y se aplica RT a cráneo (24 Gy) y a neuroeje (12-18 Gy) en consolidación.

ANALISIS ESTADISTICO DE RECAIDAS TEMPRANAS Y TARDIAS EN LAL.

1. Estudio de frecuencias con porcentajes y medianas de sexo, edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, tiempo de la primera recaída, sitio de la recaída, inmunofenotipo al diagnóstico y en la recaída, tipo de riesgo al diagnóstico, presencia de Calla, causa de la recaída, tiempo de la remisión en la primera recaída, causa de la muerte en general y causa de muerte en la recaída, presencia de masa mediastinal y su relación con el inmunofenotipo T, así como porcentaje de abandono.
2. Estudio de concordancias y cálculo de Kappa y Kappa ponderada para los inmunofenotipos del diagnóstico y de la recaída.
3. Cálculo de riesgos por análisis univariado de Kruskal-Wallis para la recaída por inmunofenotipo, edad, sexo, cuenta de leucocitos, riesgo establecido al diagnóstico, largo de la primera remisión, presencia de Calla, presencia de masa mediastinal, sitio de residencia (área metropolitana y provincia) y su relación con la posibilidad de abandono en el tratamiento.
Cálculo de la significancia estadística de chi-cuadrada (Pearson y/o asociación lineal por test de Mantel-Haenszel) con un valor de $p < 0.05$.
4. Análisis discriminativo de las comparaciones individuales antes mencionadas analizando masa mediastinal, hiperleucocitosis, riesgo establecido al diagnóstico e inmunofenotipo para conocer su significancia estadística con el tipo de recaída.
5. Cálculo de riesgos por análisis multivariado de las siguientes variables pronósticas: sexo, edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, inmunofenotipo, sitio de recaída, masa mediastinal, blastos en LCR, citomorfología al diagnóstico, presencia de Calla, largo de la remisión y abandono del tratamiento; por medio de un análisis de regresión logística por el método de Backward para la muerte, abandono y recaída y su significancia estadística por el cálculo de chi-cuadrada (Pearson y/o asociación lineal por test de Mantel-Haenszel) con un valor $p < 0.05$.

6. Cálculo de la probabilidad de sobrevida por el método de Kaplan-Meier para la sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (SLE) en general, SG y SLE por inmunofenotipo, SG y SLE por riesgo establecido al diagnóstico y su comparación estadística a través del test de log-Rank.

ETICA

No se requieren consideraciones éticas por tratarse de un estudio retrospectivo.

CRONOGRAMA

1. Elaboración de protocolo: Septiembre 30 a Octubre 20 de 1998.
2. Recolección de datos: Octubre 21 a Diciembre 20 de 1998.
3. Análisis de datos: Diciembre 21 de 1998 a Febrero 20 de 1999.
4. Elaboración del informe: Febrero 21 a Marzo 20 de 1999

6. Cálculo de la probabilidad de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en general, SG y SLE por inmunofenotipo, SG y SLE por riesgo establecido al diagnóstico y su comparación estadística a través del test de log-Rank.

ETICA

No se requieren consideraciones éticas por tratarse de un estudio retrospectivo.

CRONOGRAMA

1. Elaboración de protocolo: Septiembre 30 a Octubre 20 de 1998.
2. Recolección de datos: Octubre 21 a Diciembre 20 de 1998.
3. Análisis de datos: Diciembre 21 de 1998 a Febrero 20 de 1999.
4. Elaboración del informe: Febrero 21 a Marzo 20 de 1999

6. Cálculo de la probabilidad de supervivencia por el método de Kaplan-Meier para la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en general, SG y SLE por inmunofenotipo, SG y SLE por riesgo establecido al diagnóstico y su comparación estadística a través del test de log-Rank.

ETICA

No se requieren consideraciones éticas por tratarse de un estudio retrospectivo.

CRONOGRAMA

1. Elaboración de protocolo: Septiembre 30 a Octubre 20 de 1998.
2. Recolección de datos: Octubre 21 a Diciembre 20 de 1998.
3. Análisis de datos: Diciembre 21 de 1998 a Febrero 20 de 1999.
4. Elaboración del informe: Febrero 21 a Marzo 20 de 1999

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 162 pacientes menores de 17 años, ingresados al servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido entre 1992 a 1998, con el diagnóstico de Leucemia Aguda linfoblástica.

De los 162 pacientes registrados 112 (69.1%) correspondieron al sexo masculino y 50 (30.9%) al sexo femenino. La mediana de edad al diagnóstico fue de 82 meses con un mínimo de 12 y un máximo de 204 meses.

Se determinó el lugar de origen en 122 pacientes encontrando que 65 (53.3%) procedían del D.F. y el área metropolitana; y 57(46.7%) del resto de los estados de la República.

La mediana de leucocitos al diagnóstico fue 12,800/mm³, con un valor mínimo de 100/mm³ y un máximo de 680,000/mm³. De todo el grupo, 41 (27.5%) tuvieron cuentas de leucocitos mayor o igual a 50,000/mm³ y 26 (17.4%) hiperleucocitosis (leucocitos igual o mayores a 100 000/mm³).

Se formaron 5 grupos de acuerdo al diagnóstico establecido por inmunofenotipo : Pre B temprana: 25 pacientes (17.6%), Pre B: 64 (45.1%), Células T: 48 (33.8%), No T no B: 3 (2.1%) y doble linaje: 2 (1.4%).

En relación con la presencia del antígeno común leucocitario humano (CALLA ó CD10), se encontró que en 82 (76.6%) pacientes fue positivo y en 25 (23.4%) negativo. En 55 pacientes no fue registrado el dato.

Se determinaron los sitios extramedulares afectados al diagnóstico: 13 pacientes (8%) presentaron masa mediastinal; de los cuales, 1(7.7%) fue pre B temprana, 1(7.7%) pre B, 10(76.9%) inmunofenotipo T, 1(7.7%) no fue clasificado. 3(1.9%) pacientes con infiltración a SNC y 2(1.2%) con infiltración a testículo.

De los 162 pacientes, 59(36.3%) presentaron recaída; de los cuales, 41(69.5%) con recaída temprana antes de los 18 meses, 13(22%) recaída temprana después de los 18 meses y 5(8.5%) recaída tardía.

Se formaron 4 grupos en base al tipo de recaída: Grupo 1, sin recaída; Grupo 2, recaída temprana antes de los 18 meses de tratamiento; Grupo 3, recaída temprana después de 18 meses de tratamiento y Grupo 4, recaída tardía. Se realizó un análisis univariado por el método de Kruskal-Wallis para riesgo de recaída tomando en cuenta el factor edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico e inmunofenotipo.

Considerando el factor edad; el Grupo 1 con 103(63.5%) tuvo una edad media de 88.6 meses con una desviación estándar de 52.8 meses. En el Grupo 2 con 41 (25.3%) pacientes la edad media fue de 94.7+ 54.3 meses. Para el grupo 3, con 13(8%) pacientes la media para la edad fue de 83.4+49.7 meses. En el Grupo 4 con 5(3%) la edad media fue de 73.4+36.3 meses. El valor determinado para p fue 0.8541.

Para la cuenta de leucocitos al diagnóstico se obtuvo en el Grupo 1 una media de 47,836+78,366 leucocitos/mm³; la media en el grupo 2 fue 7,3668+133,162 leucocitos/mm³; en el grupo 3, de 23, 882+50,390 leucocitos/mm³; en el grupo 4, de 30,110+52,512 leucocitos/mm³. Para esta variable la p fue 0.3377.

En relación al diagnóstico establecido por inmunofenotipo: 52(36.6%) recayeron y 90 (63.4%) no recayeron. De 89 pacientes del grupo B, 33(37%) recayeron, 22 de ellos del grupo 2, 7 del grupo 3 y 4 del grupo 4. De 48 pacientes con inmunofenotipo T, 17(35.4%) recayeron, 16 antes de los 18 meses y 1 con recaída tardía. No T No B con 3 pacientes recayó el 30%, y doble linaje (2 pacientes) 50%. Resultando por el método de asociación lineal de Mantel-Haenszel una p = 0.3145 no significativa.

En relación al tipo de recaída y riesgo por edad se formaron dos grupos: 57 pacientes (38.3%) fueron de alto riesgo (menor de dos años ó mayor de 10 años); de los cuales 21(36.8%) recayeron; 17 en el grupo 1, 3 en el 2 y 1 en el 3. Los pacientes de riesgo habitual fueron 92(61.7%) , de estos; de estos 33(35.8%) recayeron, 19 en el grupo 1, 10 en el 2 y 4 en el 3. Resultando una p = 0.4629 por asociación lineal de Mantel-Haenszel.

Considerando el riesgo de recaída en relación al tipo de riesgo por cuenta leucocitaria (alto riesgo mayor o igual a 50 000 leucocitos/mm³); tenemos 41 pacientes (27.5%) de alto riesgo, 15 recayeron (36.6%); 13 en el grupo 1, 1 en el 2 y 1 en el 3. 108 pacientes(72.5%) fueron clasificados de riesgo habitual (menor a 50 000 leucocitos/mm³); 39(36.1%) recayeron; 23 en el grupo 1, 12 en el 2, 4 en el grupo 3. Con un valor de p = 0.4612 por asociación lineal de Mantel-Haenszel.

Se formó un grupo especial en el que se consideró el riesgo de recaída en relación a la presencia de 100 000 o más leucocitos/mm³ al diagnóstico; 26 pacientes (17.4%) cursaron con hiperleucocitosis, 9(6.02%) recayeron: 7 en el grupo 1, 1 en el 2 y 1 en el 3. Mediante asociación lineal de Mantel-Haenszel resulta no significativo ($p=0.6961$).

De los 82 pacientes con antígeno común leucocitario positivo (CALLA); 32(39%) presentaron recaída, 23 en el grupo 1, 6 en el 2 y 3 en el 3). De 25 pacientes CALLA negativo, 9(36%) recayeron, 7 en el grupo 1, 1 en el 2 y 1 en el 3. Resultando una $p = 0.7512$ por el método de asociación lineal de Mantel-Haenszel), no significativo.

Se realizó un análisis discriminante considerando el tipo de recaída en relación a las variables masa mediastinal, hiperleucocitosis e inmunofenotipo T, no siendo significativo el valor de p para ninguna de las tres variables ($p = 0.9387, 0.9676, 0.7053$ respectivamente).

De los 13 pacientes que presentaron masa mediastinal al diagnóstico, 4(30.7%) recayeron antes de los 18 meses; ninguno en el grupo 2 ni 3. Por asociación lineal de Mantel-Haenszel una p no significativa de 0.3420.

Se estableció el inmunofenotipo a la recaída: 13(56.5%) fueron Pre B, 9(39.2%) de células T y un caso (4.3%) correspondió a doble linaje.

En relación al diagnóstico establecido y al inmunofenotipo a la recaída por un análisis de Kappa se determinó lo siguiente: 8 pacientes con inmunofenotipo Pre B temprana al diagnóstico fueron clasificados en la recaída como Pre B; en 5 pacientes Pre B al diagnóstico, no se modificó el inmunofenotipo a la recaída y 2 fueron reclasificados como de células T. En los pacientes de los grupos de células T y doble linaje no cambio el inmunofenotipo a la recaída. En el grupo No T No B un paciente fue reclasificado como T. Se obtuvo un índice de Kappa ponderada de 0.50 y por asociación lineal de Mantel-Haenszel una p muy significativa de 0.00003.

De los 59 pacientes con recaída, 32(54.2%) fueron a médula ósea, 16(27.1%) a SNC, 4(6.8%) a testículo, 5(8.5%) a médula y SNC, 2(3.4%) a médula ósea, SNC y testículo.

Se formaron dos grupos de acuerdo al lugar de origen y se analizó el riesgo de recaída. El primer grupo correspondió al área metropolitana con 65 pacientes de los cuales 27(41%) recayeron. El segundo grupo se formó con los pacientes procedentes de los Estados de la República con 57 pacientes de los cuales 16(28%) recayeron. El resultado no fue significativo con una $p = 0.1730$.

La mediana para el largo de la primera remisión fue de 10 meses, con un valor mínimo de 0 y un máximo de 43 meses. Para la segunda remisión, la mediana fue de 4 meses con un mínimo de 1 y un máximo de 9 meses.

De los 162 pacientes, 66(40.7%) fallecieron; determinándose la causa de muerte: 31(47%) pacientes por infecciones, 10(15%) debido a hemorragia, 10(15%) toxicidad no hematológica, 5(8%) actividad tumoral en recaída, 9(13.5%) actividad tumoral sin remisión en el primer tratamiento, 1(1.5%) por broncoaspiración.

Se consideró el abandono de tratamiento en los grupos con inmunofenotipo B ó T. 35 (26.3%) abandonaron tratamiento de los cuales 24(68.5%) correspondieron al grupo con inmunofenotipo B y 11(31.5%) al grupo de células T, con una $p = 0.57440$.

Se analizó el riesgo de morir en recaída con un OR = 2.57 y un intervalo de confianza de 1.32 a 5.02, la p fue muy significativa con un valor de 0.00506.

El riesgo de abandonar por riesgo establecido al diagnóstico (por edad y cuenta de leucocitos) ó el riesgo de abandonar por un protocolo intensificado de tratamiento, se calculó un OR de 1.3 y un intervalo de confianza de 0.59 a 3.0, la p no fue significativa con un valor de 0.46887.

Por el método de Kaplan-Meier se analizó la sobrevida global (SG) que fue de 43% a 82 meses (Fig. 1). La sobrevida global para el grupo con inmunofenotipo B fue de 43% a 82 meses y para el grupo con inmunofenotipo T fue de 42% a 69 meses (Fig. 2). La comparación estadística por Log Rank no fue significativo para los grupos B y T con una $p = 0.4217$.

También se realizó el análisis de SG por grupos de alto riesgo y bajo riesgo. Para el grupo de alto riesgo la SG fue del 38% a 82 meses y para el grupo de bajo riesgo del 48% a 78 meses (Fig. 3). La comparación estadística para ambas curvas por Log-Rank fue marginalmente significativa con un $p = 0.0638$.

El análisis de sobrevida libre de enfermedad (SLE) mostró una sobrevida del 37% a 78 meses (Fig. 4). La SLE para el grupo con inmunofenotipo B fue del 38% a 78 meses y para el grupo T de 35% a 69 meses (Fig. 5). La comparación estadística para ambas curvas por Log-Rank no fue estadísticamente significativa con una $p = 0.6446$.

Se realizó un análisis multivariado por el método de Backward Stepwise para la variable dependiente tipo de muerte. Los resultados fueron significativos para las variables: edad ($p = 0.0380$) y leucocitos al diagnóstico ($p = 0.0650$); y extremadamente significativos para el largo de la primera remisión ($p = 0.0000$) y el riesgo de abandono ($p = 0.0000$), (Tabla 1).

Se empleó el mismo método para la variable dependiente recaída con resultados significativo para el largo de la primera remisión con un $p = 0.0426$, (Tabla 2).

En el análisis multivariado para abandono, resultó significativo el sexo masculino con una $p = 0.0975$ y el largo de la primera remisión con una $p = 0.0019$, (Tabla 3).

Fig. 1 Sobrevida global

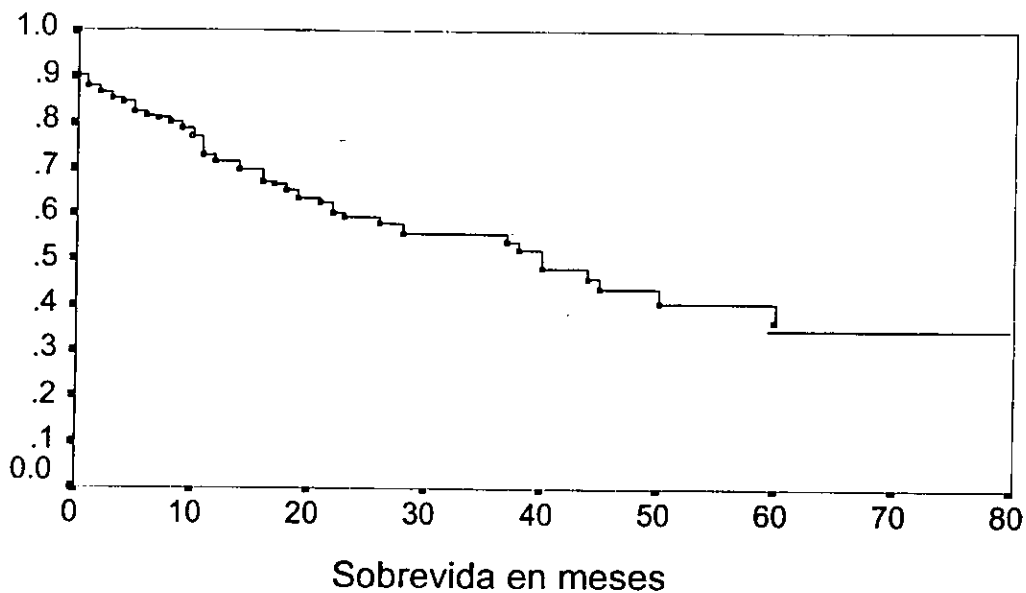


Fig. 2 Analisis de sobrevida

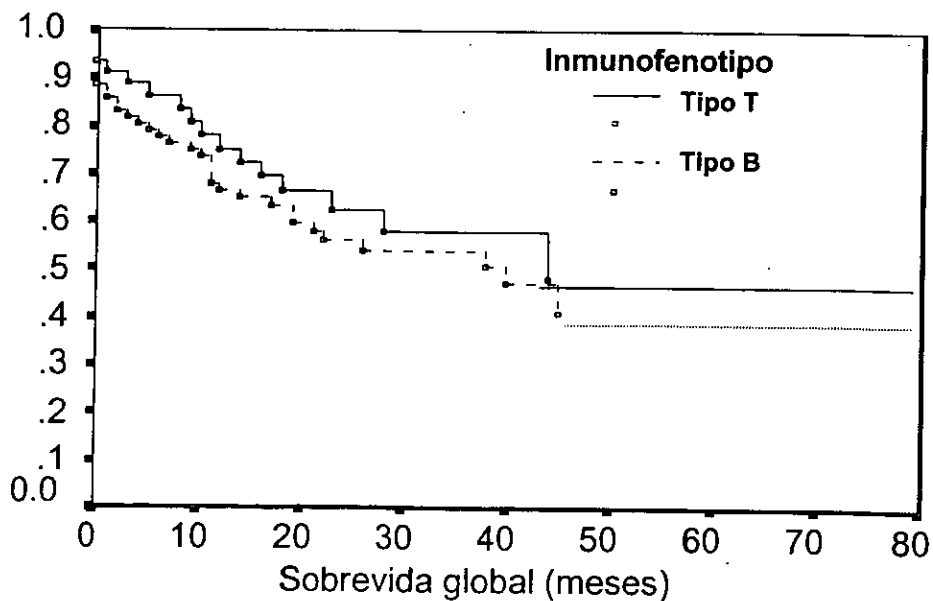


Fig. 3. Sobrevida por riesgo

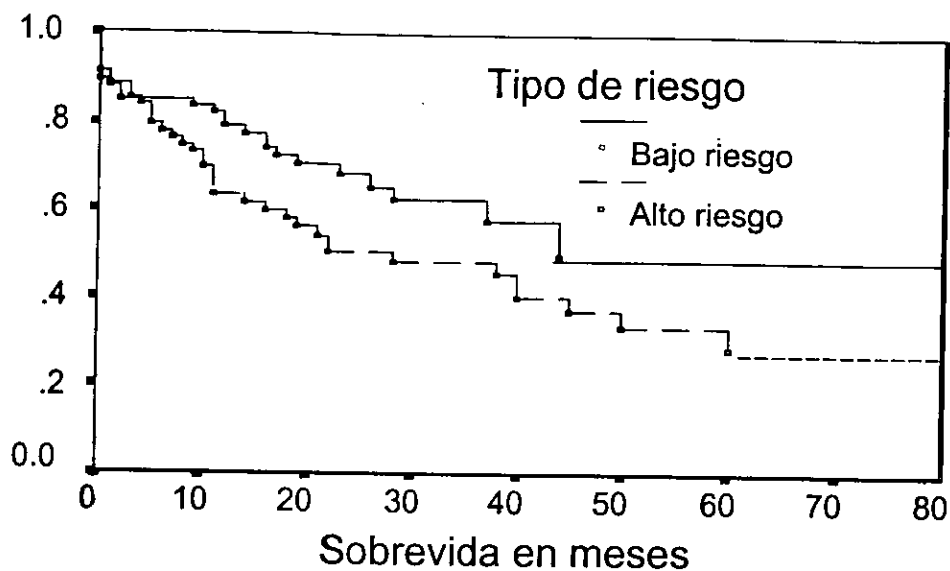


Fig. 4. Sobrevida libre enfermedad

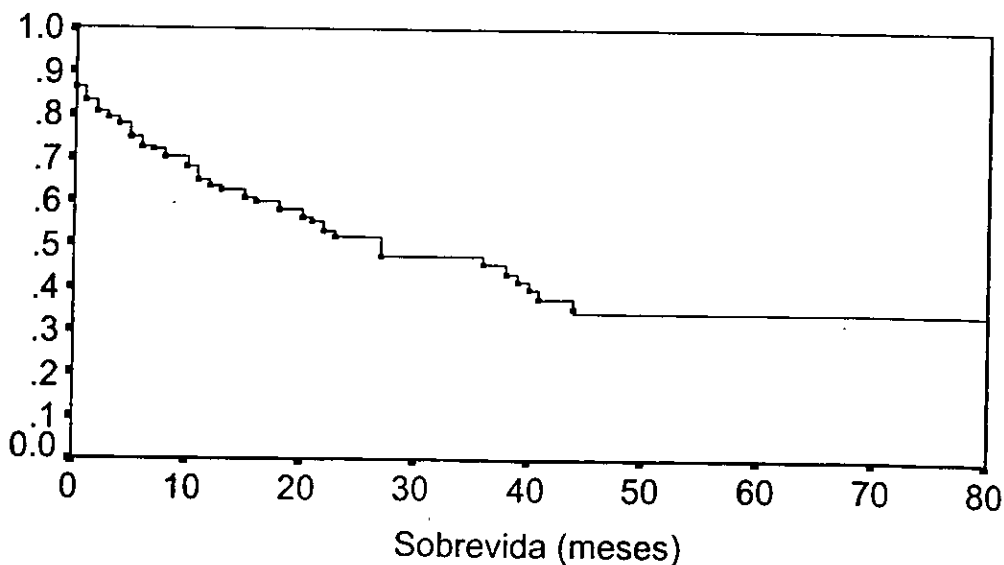


Fig. 5 Sobrevida libre por inmunofenotipo

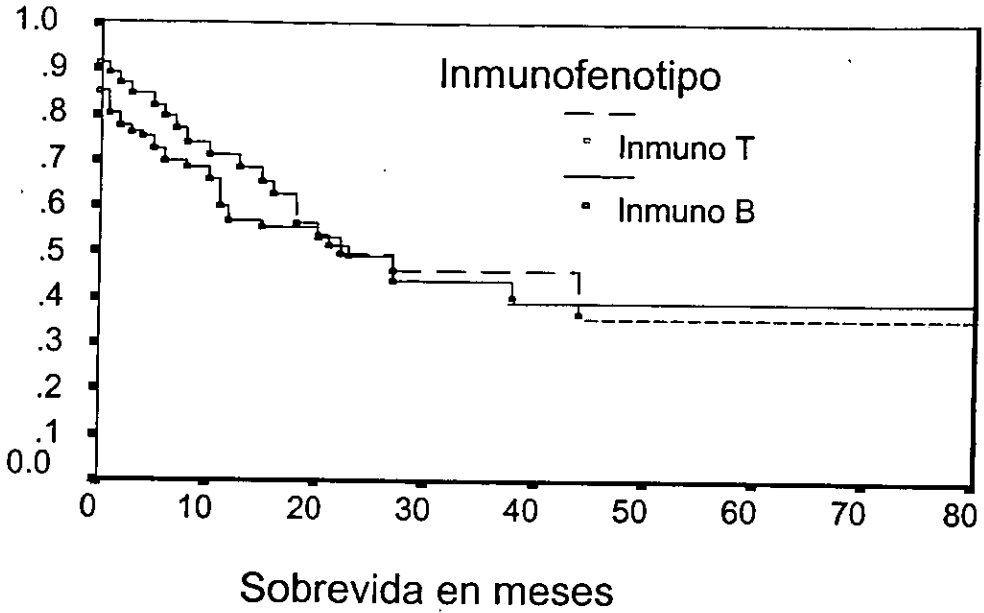


TABLA 1. ANALISIS MULTIVARIADO PARA PREDICCION DE MUERTE

Variable	B	Wald	Sig	R	Exp (B)
Diagnóstico Citomorfológico	-.4406	.2209	.6383	.0000	.6436
Blastos en LCR	9.3651	.0012	.9724	.0000	11 673.49
Diagnóstico establecido	.2286	.6019	.4378	.0000	1.2569
Sexo Masculino	1.0167	1.6862	.6941	.0000	2.7641
Masa mediastinal	3.0237	2.4484	.1176	.0563	20.5666
Edad (meses)	-.0142	3.8937	.0485	-.1158	.9859
Leucocitos al diagnóstico	-8.1E-06	2.4175	.1200	-.0544	1.0000
Largo de la 1ra remisión	.1674	18.0126	.0000	.3367	1.1823
Riesgo de abandono	-12.9732	.02508	.6236	.0000	.0000

TABLA 2. ANALISIS MULTIVARIADO PARA PREDICCION DE RECAIDAS

Variable	B	Wald	Sig	R	Exp (B)
Riesgo de abandono	-.0516	.0110	.9164	.0000	.9497
Sexo	.0577	.0143	.9049	.0000	1.0594
Masa mediastinal	-.2251	.0785	.7794	.0000	.7984
Edad (meses)	-.0014	.1046	.7463	.0000	.9986
Diagnóstico citomorfológico	.3584	.4709	.4926	.0000	1.4310
Blastos en LCR	5.4577	.0602	.8062	.0000	234.5548
Diagnóstico establecido	.1820	1.0614	.3029	.0000	1.1996
Leucocitos al diagnóstico	-1.9E-06	1.0082	.3153	.0000	1.0000
Largo de la 1ra remisión	.0290	4.1122	.0426	.1228	1.0294

TABLA 3. ANALISIS MULTIVARIADO PARA PREDICION DE ABANDONO

Variable	B	Wald	Sig	R	Exp (B)
Leucocitos al diagnóstico	9.93E-08	.0022	.9626	.0000	1.0000
Diagnóstico establecido	.0360	.0301	.8622	.0000	1.0367
Edad (meses)	-.0013	.0686	.7934	.0000	.9987
Masa mediastinal	-.3858	.1911	.6620	.0000	.6799
Blastos en LCR	3.9353	.0313	.8596	.0000	51.1796
Diagnóstico citomorfológico	-.5113	.9115	.3397	.0000	.5997
Sexo	.9502	2.7456	.0975	.0764	2.5861
Largo de la 1ra. Remisión	.0737	9.6837	.0019	.2454	1.0765

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Hasta que en 1970 se conoció la significancia de los factores pronósticos sobre los resultados del tratamiento de niños con LAL, se empezaron a realizar estudios dirigidos a mejorar los resultados, dirigiendo tratamientos específicos por grupos de riesgo (15). En estos ensayos, varias intensificaciones del tratamiento fueron dirigidos al grupo de pacientes cuyos resultados fueron inferiores.

Desde entonces mucho se ha hecho énfasis en reconocer aquellos factores que pueden predecir e influir en el fracaso terapéutico. Como ya se ha señalado mundialmente, ciertos hallazgos clínicos y de laboratorio al diagnóstico de LAL tienen un valor pronóstico. La identificación de estos factores pronósticos han llegado a ser un elemento esencial en la designación y análisis de ensayos terapéuticos actuales. Esto ha hecho como una práctica común, asignar tratamientos sobre las bases de los factores pronósticos dentro de diferentes grupos de riesgo.

Las características pronósticas de las LAL de la infancia incluyen: cuenta inicial de leucocitos, edad al diagnóstico, sexo, raza, citogenética, grado de organomegalia y linfadenopatía, presencia de masa mediastinal, nivel de hemoglobina al diagnóstico, cuenta inicial de plaquetas, clasificación morfológicas de la FAB, inmunofenotipo, expresión de antígeno mieloides sobre las células leucémicas, nivel de inmunoglobulinas séricas, enfermedad en SNC al diagnóstico, el largo de duración de la primera remisión, niveles de receptores de glucocorticoides, antígeno común leucocitario humano y el estado nutricional.

Como el tratamiento de la LAL en la infancia ha mejorado, algunos hallazgos clínicos presentes que alguna vez tuvieron significancia estadística para predecir resultados tienen pérdida posterior de su significancia.

La cuenta inicial de leucocitos es tal vez el factor pronóstico más significativo en muchos estudios y ha mostrado una relación lineal entre la cuenta inicial de leucocitos y los resultados, los niños con las más altas cuentas de leucocitos tienden a tener un pronóstico pobre. Aunque no hay una línea divisoria real se acepta que pacientes con una cuenta inicial de leucocitos mayor de 50,000 células/mm³ son universalmente reconocidos para tener un pobre pronóstico.

También hay una relación entre la edad al diagnóstico y los resultados. Los pacientes menores de 2 años y mayores de 10 años tienen un pronóstico pobre comparado con los niños en el grupo de edad intermedia.

Para nuestro estudio ambos factores, cuenta inicial de leucocitos y la edad no fueron factores que determinaron el pronóstico de la enfermedad y los resultados del tratamiento ya que los factores más importantes para la falla terapéutica y recaída fueron edad ($p = 0.0380$), leucocitos al diagnóstico ($p = 0.0650$), largo de la primera remisión ($p = 0.0000$) y riesgo de abandono ($p = 0.0000$).

El factor inmunofenotipo fue un punto importante a considerar en nuestros resultados, ya que si bien se acepta la posibilidad de aproximadamente un 5-10%

de un cambio de linaje entre el marcaje diagnóstico inicial y el de la recaída en nuestro estudio la concordancia entre el inmunofenotipo de diagnóstico y la recaída fue del 50%, esto puede deberse a la diferencia de épocas entre los estudios, tomando en cuenta la tecnología con la que se cuenta para tal fin desde 1991, para la consistencia de cada medición debieron influir circunstancias como diferencias de reactivos en las diferentes épocas, técnicas de realización e interpretación y la experiencia del interpretador a través de los años. Lo anterior permitió la asignación inadecuada de riesgos en algunos pacientes con LAL y por consecuencia un tratamiento sin asignación específica para el grupo de riesgo; principalmente para aquellos de LAL pre B. Los inmunofenotipos T fueron bien clasificados y asignados en su protocolo de tratamiento específico, lo que correlacionó con un porcentaje de sobrevida esperada reportado en la literatura.

Al hacer un análisis intencionado asociando los valores pronósticos descritos en la literatura como hiperleucocitosis, masa mediastinal y el riesgo asignado al diagnóstico en relación a la recaída se determinó que no fueron significativos para ésta y se correlacionó con que nosotros tenemos otros factores importantes como el largo de la remisión.

El inmunofenotipo más frecuente en el grupo de estudio fue el pre B lo que concuerda con lo reportado en la literatura.

El antígeno común leucocitario humano (CALLA) pierde valor pronóstico una vez que se ha alcanzado la remisión. En el grupo de estudio en la mayoría de los casos fue positivo (76.6%); sin embargo, la presencia o ausencia de CALLA no tuvo relación con la recaída.

Al no encontrar explicación para la recaída quisimos investigar si el hecho de ser paciente foráneo pudiera influir para un cumplimiento irregular en el tratamiento que lo pudiera llevar a la recaída; sin embargo, el lugar de procedencia no fue significativo ($P = 0.17299$).

Del grupo estudiado el 36.3% recayó, lo más frecuente fue en forma temprana antes de los 18 meses de tratamiento (69.5%) y sucedieron en su mayor parte en aquellos con linaje pre B, hasta el momento esto sigue teniendo correlación con la inadecuada asignación del protocolo de tratamiento específico, aunque no tenemos otras causas como alteraciones citogenéticas detectadas para explicar una posible resistencia a los fármacos, esto también explica el hecho de que todas nuestras recaídas no alcancen una segunda remisión. Las recaídas para el inmunofenotipo T también sucedieron en forma temprana antes de los 18 meses, pero aquí el porcentaje de recaída es el esperado en base a la literatura (35.4%).

El sitio más frecuente de recaída fue a médula ósea (52.4%) y en segundo lugar a SNC (27.1%) como se refiere en la literatura. La recaída a SNC no tuvo relación con la infiltración al diagnóstico que se documentó en 1.9%, frecuencia menor a la reportada en otros países y grupos de estudio.

El riesgo estimado de morir en recaída fue de 2.57 y en el análisis multivariado el factor más importante para la recaída fue el largo de la remisión ($p = 0.0426$), a diferencia de otros países, en nuestro estudio parece ser que la duración de la remisión es el factor pronóstico independiente más poderoso que influye en la recaída, esto una vez más puede asociarse al hecho de una inadecuada asignación del protocolo específico de tratamiento. El riesgo de morir en recaída esta en relación directa al tipo de recaída más frecuente para nuestra población (antes de los 18 meses) y al hecho de no alcanzar una segunda remisión con tratamiento intensificado por suceder en forma muy temprana sobre el primer esquema de tratamiento.

Sin embargo, a pesar de que el riesgo de morir en recaída es de 2.57 y de que nuestra población tiene un 36.6% de posibilidad de recaída la sobrevida global (43% a 82 meses) no está condicionada por la recaída de los pacientes, son otros los factores que influyen como la muerte por infección y el abandono, ya que hace que la curva decline. La causa de muerte más frecuente fue por procesos infecciosos (47%) seguida de alteraciones hemorrágicas (15%) y toxicidad no hematológica por quimioterapia en un mismo porcentaje.

El riesgo de abandono es extremadamente significativo (0.0000) para condicionar la muerte en cualquiera de los protocolos de tratamiento y es uno de los puntos más importantes a considerar en nuestros países subdesarrollados si queremos mejorar el porcentaje de supervivencia de nuestra población pediátrica con LAL.

La sobrevida global considerando el inmunofenotipo T(42% a 69 meses) ó B (43% a 82 meses) no tuvieron diferencias y para el riesgo al diagnóstico (alto riesgo 38% a 82 meses y bajo riesgo 48% a 78 meses) fue marginalmente significativo, con lo que se refuerza lo ya explicado para el inmunofenotipo B.

Por todo lo anterior concluimos que es importante realizar la detección temprana de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo e intensificar el tratamiento antes de los 18 meses en aquellos en que el estudio revele presencia de enfermedad residual en pacientes clínicamente negativos, considerando que es el grupo que tiene el mayor riesgo de recaer y por tanto de morir en recaída.

Los estudios de alteraciones citogenéticas al diagnóstico son la forma más precoz de saber cual es el paciente de más alto riesgo de fracaso a los tratamientos intensivos actuales y son estudios fundamentales para iniciar terapias específicas y dirigidas al riesgo, incluyendo la posibilidad de trasplante de médula ósea como modalidad primaria. Por lo anterior es importante que este punto sea un marcador inicial para la enfermedad en asociación con los otros marcadores pronósticos ya señalados.

Necesitamos una vigilancia estrecha para aquellos pacientes que abandonan y en los que el factor muerte por infección es muy difícil de controlar, aunque en nuestra Institución se cuente con la infraestructura suficiente para el manejo multidisciplinario de estos pacientes, ya que parece ser que los factores

nutricional y socioeconómico influyen indiscutiblemente para el éxito o fracaso del tratamiento.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.Hence G, Fengler R, Hartman R, et al: Six year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (AAL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM Group. *Blood*, 78:1166-1172,1991.
- 2.Rivera GK, Kalwinsky DK, Rodman J, et al: Current approaches to therapy for childhood lymphoblastic leukemia: St Jude Studies XI and XII. *Bone Marrow Transplantation* 4 Supplement 1:80, pp 58-64.
- 3.Poplack DG: Acute Lymphoblastic Leukemia, in *Pediatric Oncology. Principles and Practice*. Pizzo P, Poplack D, J.B. Lippincot Co, Philadelphia, 1993.
- 4.Sadowitz D, Smith S, Suster J, Wharam M, Buchanan G y Rivera G: Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Blood* 81:602-609, 1993.
- 5.Gelber R, Sallan S, Cohen H, et al: Central Nervous System Treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Long term follow up of patients diagnosed between 1973-1985. *Cancer* 72:261-270,1993.
- 6.Winick N, Suster S, Lauer S, et al: Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* 11:271-278,1993.
- 7.Behrendt H, Van Leewen E, Schuwirth C, et al: The significance of an isolated central nervous system relapse occurring at first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 63:2066-2072,1989.
- 8.Ortega J, Nesbit M, Harland N, et al: Long term evaluation of a CNS prophylaxis trial. Treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: A report from the Children Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 5:1646-1654,1987.
- 9.Stephen G, Ochs J, Mauer A and Simone J: The importance of an isolated central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 3:776-781, 1985.
- 10.Stoffel TJ, Nesbit ME: Extraedullary involvement of the testes in childhood leukemia. *Cancer* 35:1203-1211, 1975.
- 11.Kuo TT, Tschang TP: Testicular relapse in childhood acute lymphocytic leukemia during bone marrow remission. *Cancer* 38:2604-2612, 1976.
- 12.Nesbit ME, Robinson LL: Testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Association with pretreatment patient characteristics and treatment. *Cancer* 45:2009-2016, 1980.

13. Bowman P, Aur R, Hustu O and Rivera G: Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukemia of childhood: Categories and influence on survival. *Journal of Clinical Oncology* 2:924-929, 1984.

14. Hustu HO, Aur RJ: Extramedullary leukemia. *Clin Haematol* 7:313-337.1978.

15. Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, Kersey J, Chard R Jr, Coccia P, et al: Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia. A subgroup at risk of early treatment failure. *Cancer* 68:751-8, 1991.