



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

11237



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

*HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA*

**INDICE DE RECAIDAS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO  
RIESGO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRATECAL  
INTENSIFICADA Y SIN EL USO DE RADIOTERAPIA CRANEAL EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA. PERIODO DE  
1987 A 2002**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD  
DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

**DR. EVERARDO MONTOYA GUTIERREZ**

Hermosillo, Sonora Octubre 2005.

0350720



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 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.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA**

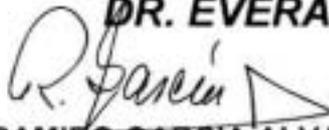
**INDICE DE RECAIDAS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN  
PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA DE ALTO  
RIESGO TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA INTRATECAL  
INTENSIFICADA Y SIN EL USO DE RADIOTERAPIA CRANEAL EN  
EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA. PERIODO DE  
1987 A 2002**

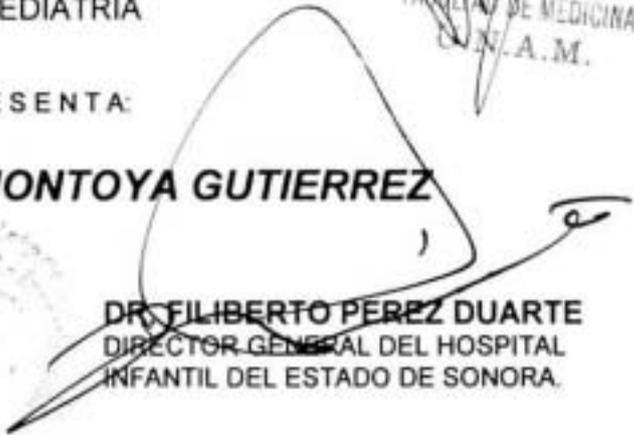
TESIS

QUE PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD  
DE PEDIATRÍA

PRESENTA:

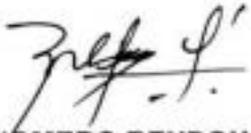
**DR. EVERARDO MONTOYA GUTIERREZ**

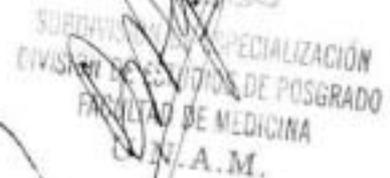
  
**DR. RAMIRO GARCÍA ALVAREZ**  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION Y PROFESOR TITULAR  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
PEDIATRIA.

  
**DR. FILIBERTO PÉREZ DUARTE**  
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL  
INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.

ASESORES

  
**DR. GILBERTO COBARRUBIAS ESPINOZA**  
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA  
DEL HIES.

  
**DR. HOMERO RENDON GARCIA**  
MEDICO ADSCRITO SERVICIO DE  
ONCOLOGIA PEDIATRICA. HIES.

  
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## **AGRADECIMIENTOS.**

### **A LIZETT;**

*POR TU APOYO INCONDICIONAL,  
POR CREER SIEMPRE EN MÍ,  
ALEGRARTE CON MIS LOGROS,  
Y SOBRE TODO, POR IMPULSAR  
CON TU AMOR MIS SUEÑOS  
SIENDO MI COMPAÑERA EN ELLOS.*

### **A MIS PADRES;**

*QUE A TRAVÉS DE MI VIDA  
HAN SIDO EJEMPLO DE ESFUERZO,  
PERSEVERANCIA Y HONESTIDAD;  
NECESARIOS PARA ALCANZAR  
CUALQUIER META...*

### **A MIS AMIGOS;**

*QUIENES CON ESA PALABRA DE ALIENTO,  
LA BROMA, LA COPA DE VINO, O  
SIMPLEMENTE LA CALLADA COMPAÑÍA;  
HAN HECHO DE LA RESIDENCIA UNA  
ÉPOCA LLENA DE GRANDES RECUERDOS...*

### **A MIS ASESORES;**

*DR. COVARRUBIAS Y DR. RENDÓN POR LA  
INVALUABLE APORTACIÓN DE SUS  
CONOCIMIENTOS Y EXPERIENCIA EN  
REALIZACIÓN DE ÉSTA TESIS.*

# INDICE

	No. Pág.
<b>RESUMEN</b>	
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVOS	17
• TIPO DE INVESTIGACIÓN	
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	19
MATERIAL Y MÉTODOS	21
RESULTADOS	22
• PRESENTACIÓN DE RESULTADOS	
DISCUSIÓN.	30
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33

## RESUMEN

**OBJETIVOS:** Determinar el índice de recaídas al Sistema Nervioso Central en pacientes con LAL de alto riesgo tratados con quimioterapia intratecal intensificada sin el uso de radioterapia craneal.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional; del periodo de tiempo comprendido de 1987 a 2002; en donde se estudió a los pacientes con diagnóstico de LAL de AR menores de 18 años de edad que fueron tratados con quimioterapia intratecal intensificada sin uso de radioterapia.

**RESULTADOS:** Se estudiaron un total de 52 pacientes: 31 masculinos (59%) y 21 femeninos (41%); con un rango de edad de 11 meses a 18 años para un promedio de 8.8 años, los cuales presentaron una cuenta leucocitaria con un rango de 600 a 640,000 y un promedio de 79,409.3 leucocitos. 11 pacientes presentaron masa mediastinal (21.1%). 32 pacientes resultaron de alto riesgo y 20 de muy alto riesgo (ocho con masa mediastinal, tres con masa mediastinal + hiperleucocitosis y nueve con Hiperleucocitosis). En los pacientes de alto riesgo se presentaron 0 recaídas SNS, 0 a MO y SNC, seis a MO y uno a testículo y MO. En los pacientes de muy alto riesgo se presentaron tres recaídas a SNC, dos a SNC y MO, cuatro a MO y 0 a testículo y MO. **La recaída global; cinco a SNC para un índice de 9.6%.** Los pacientes de muy alto riesgo con una recaída a SNC de 25%. De los 32 pacientes de alto riesgo, 13 (40.6%) fallecieron; seis (18.7%) en RCC y siete (21%) en recaída; con un rango de sobrevida de 13 a 34 meses para un promedio de 19.4 meses. Los 19 (59.3%) pacientes de alto riesgo restantes están vivos; 19 en RCC y 0 en recaída, con un rango de sobrevida de 40 a 205 meses con un promedio de 138.3 meses. De los 20 pacientes de muy alto riesgo 13 (65%) fallecieron; cuatro (20%) en RCC y nueve (45%) en recaída; con un rango de sobrevida 14 a 23 meses y un promedio de 16.1 meses. Los siete (35%) pacientes de muy alto riesgo restantes, están vivos seis en RCC y uno en recaída (MO) con un rango de sobrevida de 61 a 206 meses y un promedio de 118.1 meses.

**CONCLUSIONES:** El índice de recaídas a SNC en pacientes con LAL de AR tratados en el HIES de 1987 a 2002 con quimioterapia intratecal intensificada sin el uso de radioterapia fue del 9.6%, demostrando que la radioterapia craneal es prescindible en este tipo de pacientes. Se deberán radiar a cráneo solo los pacientes de muy alto riesgo ya que éstos presentaron recaída a SNC en un 25%.

## INTRODUCCIÓN.

**HISTORIA.-** *Virchow*, uno de los pioneros en el estudio de la leucemia la definió a finales del siglo XIX como *"un proceso sui generis, debido a una alteración en la diferenciación normal de las células productoras de sangre.*

*Conocemos las secuelas de la enfermedad, pero no su causa".* En 1845 *Virchow* describió un paciente que presentaba un material blanquecino en los vasos sanguíneos. En el exámen microscópico observó que la mayoría de los corpúsculos eran descoloridos, y consideró que, probablemente no se trataba de un proceso piémico, empleando el término *"weisses blut"* (sangre blanca) para definir la enfermedad. Sin embargo, no había sido el primer caso publicado: en 1827 *Velpeau* describió unos hallazgos necrósicos muy sugestivos de lo que hoy conocemos como Leucemia Mieloide Crónica. Otros casos muy similares fueron publicados por *Barth* en 1839 y *Bennett* en 1845. Estos autores los consideraron como procesos infecciosos y en *Virchow* recae el mérito de valorar su distinta naturaleza. El primer caso descrito en vida del paciente fue reportado por *Vogel* en 1851. <sup>(1)</sup>

En 1847, *Virchow* acuñó el término de Leucemia (leukos: blanco y haima: sangre). En 1856 publicó un trabajo en el que se describieron las características patológicas de esta entidad, reafirmando en que se trataba de una proliferación de los corpúsculos descoloridos. *Virchow* aceptó la teoría vigente en aquella época que asumía que los corpúsculos descoloridos (leucocitos) eran los precursores de los corpúsculos coloreados (eritrocitos) y sugirió que la leucemia se producía por un retraso en la transformación de las formas descoloridas en las

coloreadas. Al mismo tiempo describió un tipo de leucemia esplénica y otra linfática. <sup>(2)</sup>

En 1878, *Neumann* añadió un nuevo tipo: la Mielógena. Este mismo autor había descrito previamente que la médula ósea era un lugar importante en la fabricación de corpúsculos hemáticos.

*Gowers* en 1879, clasificó las Leucemias Agudas en Leucocitemia Esplénica y Linfadenosis, haciendo equivalente este término a la enfermedad descrita por *Thomas Hodgkin* en 1832. A finales del Siglo XIX y principios del XX, los términos: leucemia, pseudoleucemia, leucosarcoma, cloroma, linfosarcoma, reticulosis, mielosis, mieloma, y aún otros, fueron empleados por distintos autores solos o en combinación y con diferentes criterios.

En 1863, *Virchow* propuso el término Linfosarcoma, para definir la afectación localizada de los ganglios linfáticos.

Treinta años más tarde, *Kundrat* resucitó el término Linfosarcoma para definir la afectación primaria de los ganglios linfáticos con diseminación por contigüidad. En un intento de superar la dicotomía leucemia/linfoma, *Turk* en 1903, propuso el concepto Linfomatosis que englobaba las leucemias linfoides y los linfosarcomas, anticipándose al concepto de enfermedades linfoproliferativas propuesto por *Dameshek* en 1964.

En 1889, *Ebstein* describió los primeros casos de leucemia aguda y en 1896 *Ehrlich* aplicó las tinciones panópticas para reconocer los diferentes tipos de leucemia. *Naegeli* en 1900 y *Schilling* en 1913, describieron las Leucemias Mieloblásticas y Monocíticas, respectivamente.

Antes del Siglo XX, los tratamientos para las enfermedades habían surgido casi al azar. Los primeros médicos vendían bálsamos y ungüentos con distintos usos, pero los componentes activos apenas si se conocían y la forma en que funcionaban era un misterio.

El pionero de la cultura moderna del tratamiento con fármacos fue *Paul Ehrlich*, quién a finales del Siglo XIX comenzó la búsqueda de sustancias químicas específicas que pudiesen utilizarse para tratar enfermedades concretas. En 1908 *Ehrlich* establece, que es posible utilizar sustancias químicas que interfieran de forma selectiva con el crecimiento de los agentes infecciosos. El tratamiento con fármacos de *Ehrlich* o quimioterapia, resultaba demasiado tóxico para los seres humanos; sin embargo con el surgimiento de las sulfamidas (1935-*Gerhard Domagk*) y el desarrollo posterior de diversos antibióticos que lograron curar enfermedades que anteriormente eran mortales, sirvieron para consolidar el concepto de quimioterapia en la mente de los médicos. El cáncer, una enfermedad procedente del interior, era otra cuestión y durante los años treinta el único tratamiento disponible para esta enfermedad era la cirugía y la radiación.

El primer agente quimioterapéutico surgió durante la guerra. El gas mostaza se utilizó por primera vez como arma en la primera guerra mundial; pero en 1942 *Alfred Gilman* y *Fred Phillips* lo administraron a ratones, y a continuación a una persona con linfoma. El paciente presentó algunas mejorías y se desarrollaron varios derivados químicos del gas mostaza para su uso en el tratamiento de diversos tipos de cáncer. <sup>(1)</sup>

El gas mostaza y la radiación no surtían efecto en el caso de la leucemia y la cirugía no era posible, ya que la leucemia afecta a sangre y médula ósea, lo que

indujo a algunos científicos a buscar otras opciones de tratamiento. En 1948 *Sidney Farber* consigue remisiones temporales en varios casos de leucemia infantil, tras aplicar un tratamiento con Aminopterina. Ese mismo año *Gertrude Elion* y *George Hitchings* elaboran la 2,6-diaminopurina y *Joseph Burtchenal* la utiliza para conseguir que remita la enfermedad en dos adultos con leucemia.

En 1953 la Food and Drug Administration de E.U.A, aprueba la 6-mercaptopurina (6-MP), elaborada por *Elion* y *Hitchings* dos años antes. En 1954, *Burtchenal* administra por vez primera a una paciente de nueve años de edad dos fármacos experimentales: 6-mercaptopurina (6-MP) y metotrexato (medicamentos no encontrados en la naturaleza, diseñados sintéticamente), con buenos resultados, convirtiendo a esta paciente con toda probabilidad en la primer superviviente a largo plazo de la leucemia infantil; sin embargo este tratamiento no tuvo un efecto positivo en la totalidad de los pacientes.

En 1959 el equipo de National Cancer Institute (NCI), prueba a continuar el tratamiento de quimioterapia durante la remisión y en 1963 realiza ensayos con metotrexato intratecal reduciendo la reaparición de leucemia en Sistema Nervioso Central. Desde 1962, en los niños con leucemia aguda se establecieron cuatro fases del tratamiento: inducción a la remisión, intensificación o consolidación, tratamiento meníngeo preventivo y terapia de mantenimiento; y con esto se incrementó las posibilidades de curación en el paciente leucémico. Desde 1970 muchas instituciones y grupos cooperativos en el mundo, han usado las cuatro fases de tratamiento mencionados, confirmando la curabilidad de la leucemia. Se iniciaron estudios profilácticos a SNC y demostraron que la irradiación era efectiva para prevenir una recaída leucémica a dicho órgano; estudios posteriores

demonstraron que la radioterapia profiláctica en los niños con L.A.L. de bajo riesgo no era justificable, ya que los resultados con quimioterapia intratecal eran lo suficientemente efectivos; sin embargo no fué para los niños de L.A.L. de alto riesgo, ya que en ellos las posibilidades de recaer a SNC son alrededor de un 15 a 20%; por lo que en ellos se ha continuado irradiando en forma profiláctica el cráneo y canal medular a pesar de las secuelas adversas que conlleva la radioterapia.

#### **ETIOLOGIA.-**

Se desconoce la causa de la LAL, pero se han considerado asociaciones con factores genéticos, ambientales, familiares, y socioeconómicos. <sup>(4)</sup>

#### **FACTORES GENETICOS.-**

Existen reportes en los que se han identificado a familias con varios miembros afectados por LAL. Cuando un gemelo idéntico es diagnosticado con LAL, el otro gemelo tiene un riesgo mucho mayor para desarrollar la enfermedad (hasta un 20% la desarrollan dentro del primer año). Los hermanos de pacientes afectados tienen hasta cuatro veces un mayor riesgo de desarrollarla que el resto de la población. En el caso de niños gemelos con LAL se ha identificado un reacomodo específico de HRX entre las células leucémicas; este reacomodo no está presente en otras células, lo que sugiere que es adquirido. Estos hallazgos se consideran evidencia de la teoría de metástasis intraplacentaria en gemelos.

Algunos síndromes genéticos han sido asociados a LAL, especialmente el Síndrome de *Down*, el cual es responsable hasta del 2% de todas las LAL en niños.

### **FACTORES FAMILIARES Y SOCIOECONOMICOS.-**

La historia materna es importante. La edad materna mayor de 35 años, historia de pérdida fetal y peso incrementado del producto al nacimiento se han asociado con un riesgo incrementado para el desarrollo de LAL.

Los niños de medio socioeconómico alto tienen mayor riesgo de desarrollar LAL (4).

### **FACTORES AMBIENTALES.-**

La exposición a la radiación se asocia con mayor riesgo de LAL. La exposición a la misma in útero y de manera terapéutica (radioterapia) también pueden ser leucemógenos.

Las personas expuestas a la radiación durante accidentes atómicos y otras exposiciones nucleares tienen hasta 10 ó 20 veces más riesgo de desarrollar leucemia.

Algunos químicos como el benceno, también han sido asociados a mayor riesgo de leucemia (más frecuente LMA).

Se ha postulado también la exposición a campos electromagnéticos, pero la evidencia es inconclusa.

Varios estudios sugieren conglomerados de casos de LAL en niños (es decir, un grupo de casos que ocurre dentro de una población cuya incidencia es mayor a la esperada en la población general). Este fenómeno ha sido atribuido a la proximidad de riesgos ambientales como plantas nucleares. Este y otros datos epidemiológicos (como la mayor incidencia de LAL en medio socioeconómico alto) han conducido a la hipótesis de una etiología infecciosa en niños. Según esta

hipótesis la ocurrencia de LAL en edades pico puede deberse a patrones inusuales de exposición a agentes usuales. <sup>(4)</sup>

#### **CARACTERISTICAS CLINICAS.-**

Los signos y síntomas de LAL reflejan la expansión de la cepa leucémica dentro de la médula ósea con afección de la hematopoyesis normal y la infiltración de tejidos no hematopoyéticos.

La causa de la supresión de la hematopoyesis normal no está clara. Se han sugerido disminución en el número de progenitores normales, deficiencia de factores de crecimiento hematopoyético y producción de citocinas inhibitoras por las células malignas. La fiebre puede deberse a la LAL en sí.

Los pacientes con LAL tienen linfadenopatía en 80% de los casos; y hepatomegalia o esplenomegalia en el 75%. También hay afección de otros órganos, como: Nefromegalias (33%): pulmón, corazón, ojos, tracto gastrointestinal. La afección dérmica es rara y casi siempre se asocia a fenotipo pre-B.

El Sistema Nervioso Central (SNC) se afecta en el 5% de los niños y menos del 10% en adultos al momento del diagnóstico; pero, frecuentemente es asintomático. Muchos pacientes que no son tratados adecuadamente desarrollan enfermedad del SNC a los 12-16 meses del diagnóstico.

La afección testicular es evidente clínicamente en 1% de los casos al momento del diagnóstico; aunque puede ocurrir de manera oculta hasta en 25%. Puede ser un sitio de recaída (hasta el 15% en algunas series infantiles) pero con las modalidades terapéuticas actuales ha disminuido hasta el 1%. Recaída testicular en adultos es rara. <sup>(4)</sup>

## **HALLAZGOS LABORATORIALES.-**

En 50-60% de todos los pacientes, la leucocitosis es mayor de  $10 \times 10^9$ ; y mayor a  $100 \times 10^9$  en el 10%. El resto tiene cifras menores de  $10 \times 10^9$ . Los neutrófilos absolutos están generalmente disminuídos. A pesar de cuentas leucocitarias altas los síntomas de hiperleucocitosis son raros. Mas del 90% se presenta con plaquetas menores a  $50 \times 10^9$ ; se pueden ver, aunque raramente coagulopatías al momento de presentación o durante la terapia.

Anemia normocítica normocròmica y reticulocitopenia son casi universales. Un tercio de los pacientes tienen niveles bajos de inmunoglobulinas (lo que puede ser un factor de mal pronóstico). La médula ósea comúnmente es hiper celular, un 33% puede encontrarse hipoplásica o aplásica. La manera más común de determinar el origen linfoide de una LAL es por histoquímica. <sup>(4)</sup>

## **DIAGNOSTICO.-**

El diagnóstico de LAL se realiza primeramente con las manifestaciones clínicas que llevan a una sospecha del padecimiento; aunado a cambios hematológicos ya comentados anteriormente y el diagnóstico confirmatorio se puede hacer por varios métodos enumerados a continuación:

1. Morfológico.
2. Inmunofenotipo.
3. Técnicas moleculares.
4. Microscopía electrónica.

## **CLASIFICACION.-**

La Leucemia Linfoblástica Aguda es un grupo heterogéneo de enfermedades con subgrupos que tienen características clínicas y pronósticas distintas. Varios intentos se han hecho para clasificarlas; los dos más importantes son: la clasificación morfológica (FAB) y la inmunofenotípica. <sup>(4)</sup>

### **CLASIFICACION MORFOLOGICA.-**

Esta clasificación sigue los lineamientos definidos por el grupo FAB (*French-American-British*). Identifica tres sub-grupos de LAL.

- **L1:** Es la mas común en niños, representando 85% de todos los casos, pero sólo 30% de los casos del adulto.
- **L2:** Es la variedad predominante en el adulto; afecta 60-70% de todos los casos; pero menos del 15% de LAL en niños.
- **L3:** Es la mas rara, representando menos del 5% de todos los casos.

La clasificación *FAB* original no siempre es reproducible y un sistema de puntuación ha sido agregado para incrementar la concordancia entre observadores.

### **CLASIFICACION INMUNOFENOTIPICA.-**

Esta es una clasificación de LAL con un poco de más importancia clínica; se basa en la expresión de ciertos antígenos de superficie de células leucémicas. Los linfocitos normales expresan antígenos específicos de una manera ordenada a través de los diferentes estadios de diferenciación. De acuerdo a *Greaves* los linfoblastos representan una interrupción en diferentes etapas de diferenciación de los linfocitos normales. Por lo tanto, la expresión de antígeno de superficie celular indica el paso específico de la diferenciación en que ocurrió la transformación <sup>(4)</sup>

La clasificación inmunofenotípica agrupa a las leucemias en cinco sub-tipos de LAL:

LAL temprana de células pre-B (pre-pre-B): Casi 70% de LAL en niños y adultos cae en este apartado. El inmunofenotipo se caracteriza por falta de expresión de Ig citoplásmicas o de superficie. Los pacientes generalmente son jóvenes (1-9 años), tienen leucocitos bajos. Más del 33% de los niños con pre-pre-B expresan CD34; característica comúnmente acompañada de hiperdiploidia, con baja incidencia de afectación a SNC al momento de la presentación y buen pronóstico.

LAL pre-B: Este grupo está definido por la expresión de Ig citoplásmicas de cadenas pesadas. Representa 20% de todas las LAL, se asocia con t (1:19) algunos estudios sugieren que en presencia de t (1:19) el inmunofenotipo pre-B se relaciona con peor pronóstico que el inmunofenotipo pre-B temprano.

LAL transicional de células pre-B: Este nuevo subtipo está presente en aproximadamente el 18% de los casos. Estos pacientes en características morfológicas L1-L2 y su pronóstico, es mejor que LAL de células B maduras.

LAL de células B maduras: Este subtipo ocurre en menos del 5% de los pacientes con LAL y representa una fase leucémica del Linfoma de *Burkitt*. El paciente se presenta con enfermedad extramedular ocupativa, incluyendo linfadenopatía abdominal y frecuentemente involucra a SNC. Morfológicamente este tipo representa el subtipo L3 de la FAB.

LAL de células T: Este subtipo está presente en casi 13-15% de los casos de niños y 25% de adultos. Se asocia con masculinos, ancianos cuentas elevadas de leucocitos, involucra SNC.

## **PRONOSTICO.-**

Varios factores pronósticos han sido identificados tanto en niños como en adultos.

- **Edad:** Menores de 1 año y mayores de 10 años tienen peor pronóstico que los de 1 a 9 años.
- **Conteo de leucocitos:** La cuenta leucocitaria al momento de la presentación es una variable altamente significativa; pacientes con cifras mayores de  $10 \times 10^9/L$  (100,000) tienen peor pronóstico
- **Citogenética:** La citogenética es uno de los factores pronósticos más importantes en LAL al momento del diagnóstico. Pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda hiperdiploide, particularmente aquellos con más de 50 cromosomas, tienen el mejor pronóstico. <sup>(4)</sup>

## **TRANSLOCACIONES CROMOSOMICAS.-**

**Translocación t (9;22) o Cromosoma Filadelfia (ph):** Los pacientes con cromosoma Filadelfia (ph) positivo poseen rangos significativamente bajos de remisión completa (75% en niños y 50% en adultos) y a largo plazo sobreviven a la enfermedad menos del 10%. Por lo tanto, se considera la presencia del cromosoma Filadelfia una Translocación de mal pronóstico. <sup>(4)</sup>

**Translocaciones t (8;14), t (8;2) y t (8;22):** Estas translocaciones se presentan en la mayoría de los casos de LAL de células B maduras y Linfoma de *Burkitt*; se caracterizan por involucrar frecuentemente enfermedad en SNC y extramedular y tienen peor pronóstico al ser tratadas con quimioterapia convencional. También se consideran translocaciones de mal pronóstico.

**Translocación t (4;11) y otras anormalidades en la banda 23 del brazo largo del cromosoma 11 (11q23):** En Leucemia Linfoblástica Aguda esta anomalía 11q23 puede presentarse de novo y se observa en aproximadamente 5% de los casos de niños con LAL. Los pacientes con 11q23 tienen mal pronóstico con una supervivencia de 13% a tres años, comparado con 67% en pacientes que no poseen esta alteración cromosómica.

**Translocación t (1; 9):** Se presenta en el 5-7% de niños con LAL y se asocia con inmunofenotipo células pre-B.

**Translocación t (1; 14):** Se presenta en el 3-4% de LAL en niños, se considera de pronóstico intermedio, de predominio en el sexo masculino y de afección extramedular T.

**Translocación t (12; 21):** Se presenta en el 18-20% de LAL en niños, se considera de pronóstico favorable.

## **TRATAMIENTO.-**

Existen varios protocolos de tratamiento de acuerdo a cada paciente y a la clasificación ya sea morfológica o inmunofenotípica a la que pertenezca y se realiza en tres etapas:

- Inducción a la remisión
- Consolidación
- Mantenimiento

## **TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.-**

La enfermedad en el sistema nervioso central está presente en el momento del diagnóstico de LAL en sólo 5% de los niños <sup>(3)</sup>. Sin profilaxis adecuada, se desarrollará enfermedad del SNC en 50-75% de los pacientes <sup>(1,2)</sup>. La profilaxis del SNC, ha reducido la incidencia de recaídas del SNC hasta menos del 10%. Se han utilizado distintos enfoques para la profilaxis del SNC, incluyendo radiación craneal y quimioterapia intratecal con metrotexate y citarabina, los cuales son terapia estándar en niños con LAL. Se ha demostrado en diversos estudios que la terapia preventiva de recaídas al SNC puede resultar en secuelas neurológicas, incluyendo disfunción intelectual, convulsiones y demencia <sup>(5-10)</sup> así como complicaciones extracraneales, especialmente de crecimiento lento en niños. <sup>(6)</sup> Dichas complicaciones se presentan principalmente en pacientes que han sido sometidos a radiación craneal, y la profilaxis sin radiación craneal puede ser igual de efectiva, con un menor riesgo de secuelas. <sup>(7,11)</sup>

Varios reportes han identificado factores de riesgo para el desarrollo del LAL-SNC en niños, incluyendo: cifras elevadas de leucocitos, enfermedad de células T o

células B tempranas, linfadenopatía, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia<sup>(4,9)</sup>

Los pacientes que se presentan con LAL-SNC, deben ser tratados más agresivamente con diferentes esquemas terapéuticos desarrollados. Diversos estudios a nivel mundial, indican el uso de radioterapia craneal en estos pacientes.

(49,11)

Diversos estudios a nivel mundial han demostrado que el uso de quimioterapia intratecal intensificada no muestra diferencias significativas en el índice de recaídas a SNC en comparación con los que han recibido radioterapia craneal + quimioterapia.<sup>(7, 8,9)</sup> En nuestro país se utiliza como terapia estándar radioterapia + quimioterapia para los pacientes con LAL de AR y siendo nuestro hospital el único en no utilizar radioterapia para estos pacientes.

#### **SUPERVIVENCIA.-**

El pronóstico a largo plazo es excelente en niños. En algunos reportes, más del 90% logran remisión completa y 60-80% se curan.<sup>(4)</sup>

## **JUSTIFICACION**

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora desde el año de 1987, se brinda atención a pacientes pediátricos con diversas patologías oncológicas, dentro de las cuales destaca la Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) con un 40% del total de pacientes atendidos en Oncología Pediátrica; siendo el padecimiento más frecuente en este rubro; así mismo la totalidad de estos pacientes han sido sometidos a tratamiento quimioterápico tanto de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento, como de profilaxis a Sistema Nervioso Central únicamente con quimioterapia intratecal (triple droga), sin la utilización de radioterapia en los pacientes de alto riesgo.

Tomando en cuenta la trascendencia de ésta patología oncológica y que en la actualidad la radioterapia y quimioterapia intratecal en las tres fases del tratamiento está indicada como profilaxis de SNC en los pacientes con LAL de alto riesgo. Se justifica ampliamente determinar cual es el INDICE DE RECAIDAS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA DE ALTO RIESGO TRATADOS EXCLUSIVAMENTE CON QUIMIOTERAPIA INTRATECAL.

## **TRASCENDENCIA**

El estudio retrospectivo nos permitirá evaluar la efectividad del tratamiento profiláctico del SNC exclusivamente con quimioterapia intratecal en los niños con LAL de alto riesgo. Durante los años 1987 al 2002, ayudándonos a confirmar de una manera fehaciente que el uso de nuestra terapia es adecuado y que el uso de radioterapia es prescindible aún en pacientes de alto riesgo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el índice de recaídas al Sistema Nervioso Central en pacientes diagnosticados con Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo, tratados con quimioterapia intratecal sin el uso de radioterapia craneal, en el Hospital Infantil del Estado de Sonora?

¿Que tan efectiva es la quimioterapia intratecal profiláctica a SNC sin radioterapia en los niños con LAL de alto riesgo?

### **HIPOTESIS.-**

Los pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo son tratados con quimioterapia intratecal y radioterapia a cráneo como parte de la profilaxis a Sistema Nervioso Central y tienen un índice de recaídas que varía del 10-25% según diversos autores; por lo tanto, su uso es efectivo, sin embargo los efectos secundarios a largo plazo son importantes y creemos que la radioterapia craneal puede ser prescindible, aún en pacientes de alto riesgo.

## **OBJETIVOS.**

1. Determinar el índice de recaídas a Sistema Nervioso Central en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo, tratados con esquema de quimioterapia intratecal profiláctica, sin la utilización de radioterapia craneal.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- Identificar la totalidad de pacientes con diagnóstico de LAL de alto riesgo tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora.
- Identificar a la totalidad de pacientes con LAL de alto riesgo que fueron tratados con quimioterapia intratecal como profilaxis del SNC.
- Determinar cuantos pacientes presentaron recaída al SNC.
- Establecer que la radioterapia craneal es prescindible como terapia profiláctica del SNC en pacientes pediátricos con LAL de alto riesgo.

## **TIPO DE INVESTIGACIÓN**

- Investigación retrospectiva, observacional, descriptiva.

## **UNIVERSO**

- Población. Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo que ingresaron al Hospital infantil del Estado de Sonora en el tiempo comprendido de 1987 al 2002.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de LAL de alto riesgo tratados con quimioterapia intratecal profiláctica de SNC sin radioterapia en el HIES.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con diagnóstico de LAL de alto riesgo y que hayan recibido radioterapia.
- Pacientes que no completaron adecuadamente el tratamiento.
- Pacientes tratados previamente en otra institución.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que fallecieron en fase de inducción a la remisión.
- Pacientes con expediente incompleto.
- Pacientes que abandonaron tratamiento.
- Pacientes que no lograron remisión en fase de inducción.

**CONSIDERACIONES ETICAS.-** Por el diseño mismo de la investigación de carácter retrospectivo, este estudio no incurre en ninguna falta a la ética que se tenga que someter a estudio.

**COSTO.-** Esta investigación no requiere de ningún costo ya que es específicamente retrospectiva y se realizará mediante la revisión de expedientes del archivo clínico.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de alto riesgo que fueron tratados en el HIES de 1987 a 2002 con quimioterapia intratecal intensificada, sin el uso de radioterapia craneal como profilaxis de recaídas a SNC; logrando reunir un total de 52 pacientes valorables para el estudio.

La información se obtuvo de los expedientes clínicos del Archivo utilizando una hoja de recolección de datos en donde se registró: número de paciente (asignado en forma ascendente), nombre (solo iniciales), registro, edad, sexo, cuadro clínico, tiempo de evolución, antecedentes, exploración física, fecha de ingreso, diagnóstico (LAL AR), biometría hemática, Rx. de tórax (Masa mediastinal o no), LCR, médula ósea, protocolo, fecha de remisión completa, recaída sitio y fecha, tratamiento de la recaída, radioterapia (se dió o no), fecha de segunda remisión, supervivencia libre de enfermedad (meses), supervivencia global (meses), defunción causa y fecha, tiempo sin tratamiento (meses).

Se revisaron 200 expedientes, encontrando 78 pacientes con diagnóstico de LAL de AR, de los cuales se excluyeron dos por no haber remitido durante la fase de inducción a la remisión; se excluyeron otros 11 por no ser valorables (dos no pediátricos, dos con expediente incompleto, tres por haber sido tratados en otra institución previamente y cuatro por haber fallecido en fase de inducción).

Quedándonos 65 pacientes, de los cuales se excluyeron 13 por haber abandonado el tratamiento, realizándose el estudio con 52 pacientes.

## RESULTADOS

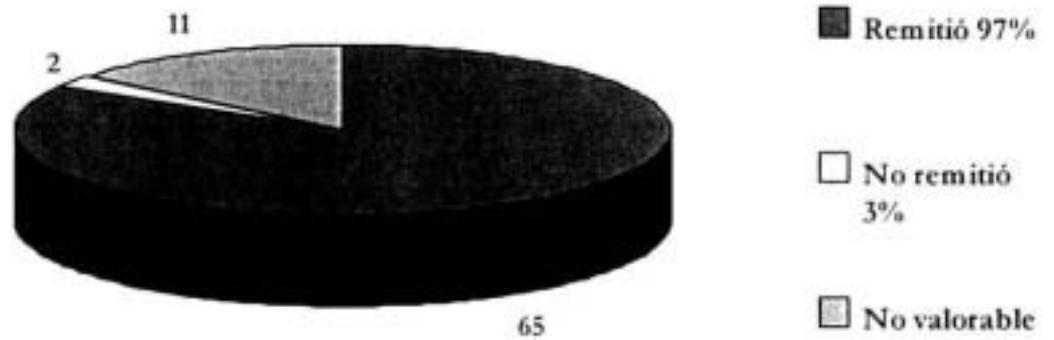
Se estudiaron un total de 52 pacientes: 31 masculinos (59%) y 21 femeninos (41%); con un rango de edad de 11 meses a 18 años para un promedio de 8.8 años; los cuales presentaron una cuenta leucocitaria con un rango de 600 a 640,000 y un promedio de 79,409.3 leucocitos; 11 pacientes presentaron masa mediastinal (21.1%). 32 pacientes resultaron de alto riesgo y 20 de muy alto riesgo (ocho con masa mediastinal; tres con masa mediastinal+ hiperleucocitosis y nueve con hiperleucocitosis). En los pacientes de alto riesgo se presentaron 0 recaídas SNS; 0 a MO y SNC; seis a MO y uno a testículo y MO. En los pacientes de muy alto riesgo se presentaron tres recaídas a SNC; dos a SNC y MO; cuatro a MO y 0 a testículo y MO. **La recaída global; 5 a SNC para un índice de 9.6%.** Los pacientes de muy alto riesgo con una recaída a SNC de 25%. De los 32 pacientes de alto riesgo: 13 (40.6%) fallecieron; seis (18.7%) en RCC y siete (21%) en recaída; con un rango de sobrevida de 13 a 34 meses para un promedio de 19.4 meses. Los 19 (59.3%) pacientes de alto riesgo restantes están vivos: 19 en RCC y 0 en recaída; con un rango de sobrevida de 40 a 205 meses con un promedio de 138.3 meses. De los 20 pacientes de muy alto riesgo 13 (65%) fallecieron; cuatro (20%) en RCC y nueve (45%) en recaída; con un rango de sobrevida 14 a 23 meses y un promedio de 16.1 meses. Los siete (35%) pacientes de muy alto riesgo restantes están vivos: seis en RCC y uno en recaída (MO) con un rango de sobrevida de 61 a 206 meses y un promedio de 118.1 meses.

## RESULTADOS DE INDUCCION A LA REMISION

N = 78

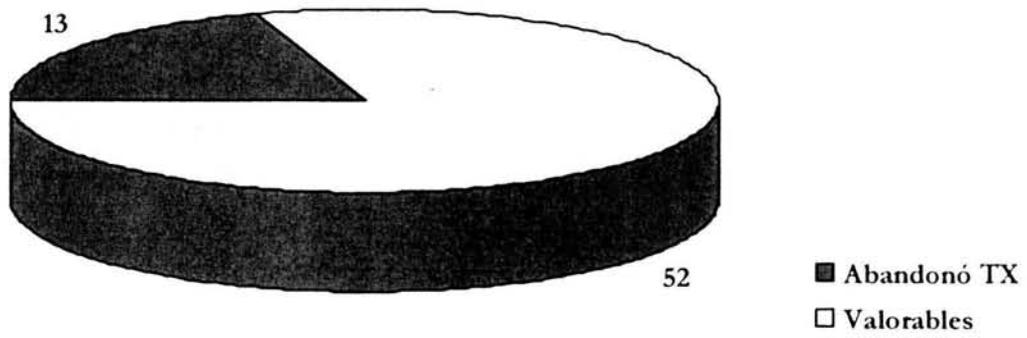
\*NO VALORABLES

NO PEDIATRICOS	= 2
EXP INCOMPLETO	= 2
ATENDIDOS EN OTRA INSTITUCION	= 3
MUERTE TEMPRANA	= 4
TOTAL	= 11



**PACIENTES EXCLUIDOS POR ABANDONO DE TRATAMIENTO.**

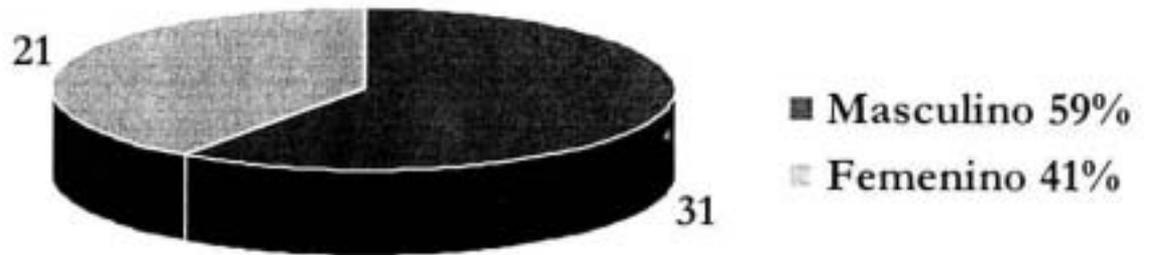
N = 65



52 PACIENTES REUNIERON CRITERIOS ADECUADOS PARA EL ESTUDIO

### DISTRIBUCION POR SEXO

N = 52



RELACION M/F=1.4: 1

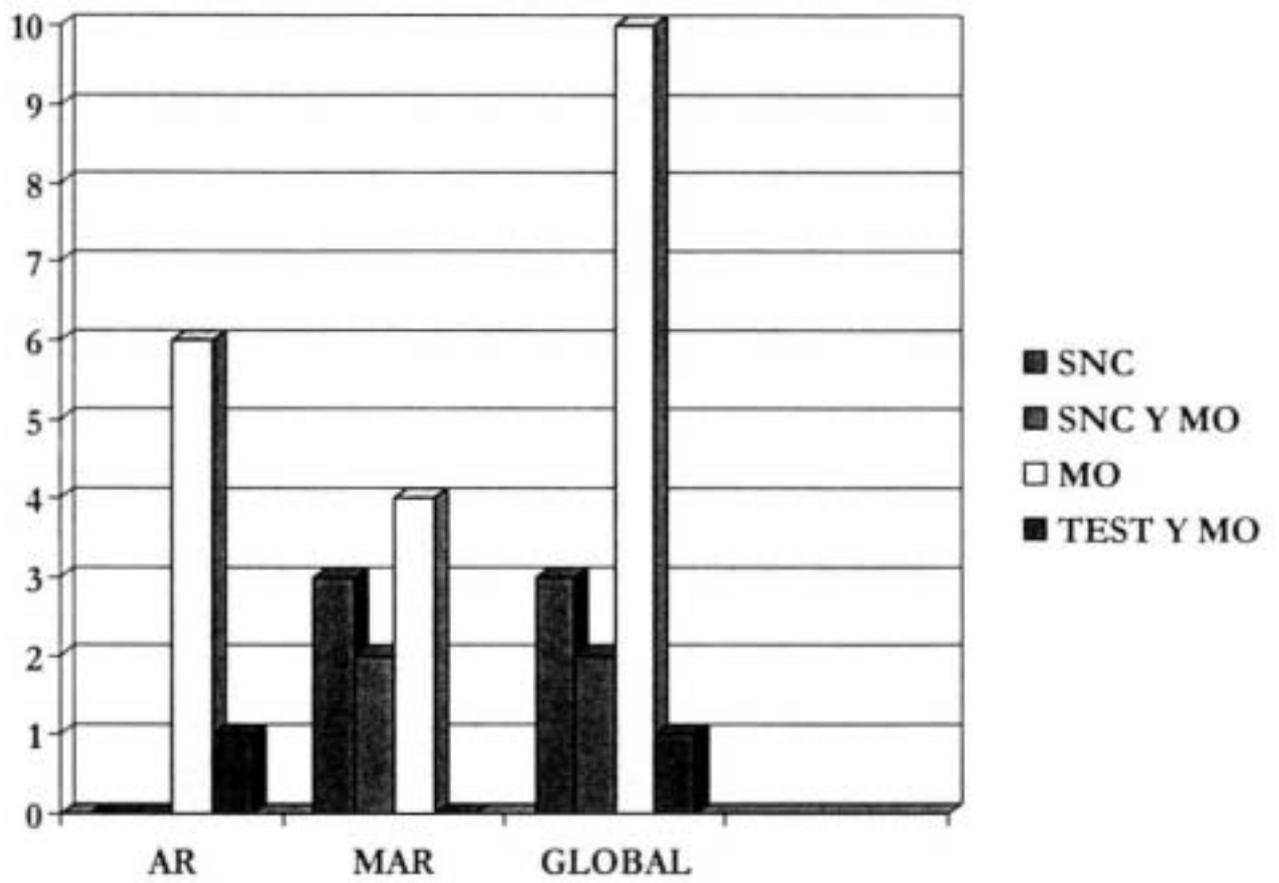
## RESULTADOS DE FACTORES PRONOSTICOS

N = 52

<b>EDAD</b>	11 MESES-18 AÑOS x 8.8 AÑOS	
<b>CUENTA LEUCOCITARIA</b>	600-640,000 x 75,409.3 LEUCOCITOS	
<b>MASA MEDIATINAL</b>	11 CASOS (21.1%)	
<b>CLASIFICACION DE RIESGO</b>	LAL ALTO RIESGO 32 CASOS	LAL MUY ALTO RIESGO 20 CASOS MM=8 MM+HL= 3 HL= 9 * MM=Masa Mediastinal * HL= Hiperleucocitosis

## RESULTADOS DE RECAIDAS

N = 52

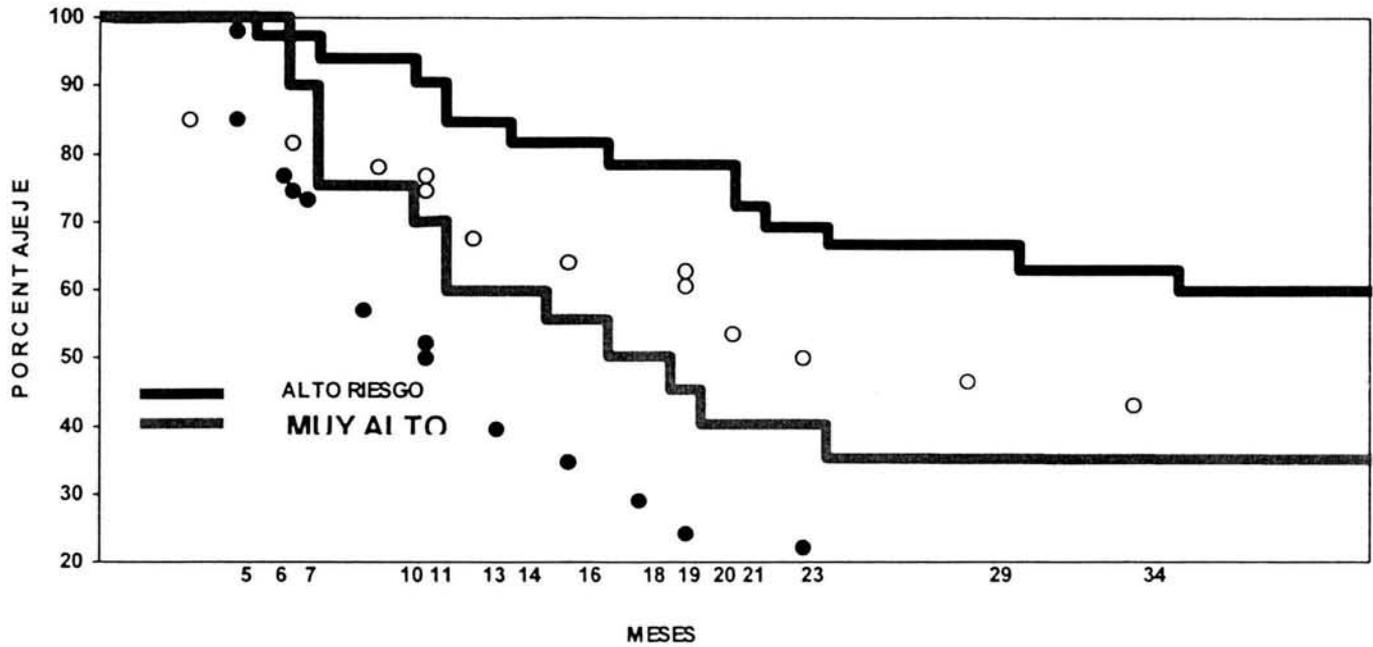


## RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

N = 52

	<b>LAL ALTO RIESGO N=32</b>	<b>LAL MUY ALTO RIESGO N=20</b>
<b>FALLECIERON</b>	13 (40.6%)	13(65%)
RCC	6 (18.7%)	4 (20%)
SOBREVIDA (MESES)	RANGO 13-34	RANGO 14-23
	PROMEDIO 19.4	PROMEDIO 16.1
<b>RECAIDA</b>	7 (21%) MO=6 / MO+TESTICULO 1	9 (45%) SNC=3 / SNC+MO=2 / MO=4
<b>VIVOS</b>	19 (59.3%)	7 (35%)
RCC	19	6
SOBREVIDA (MESES)	RANGO 46-205	RANGO 61-206
	PROMEDIO 138.3	PROMEDIO 118.1
RECAIDA (MO)	0	1
<b>TOTAL 5 RECAIDAS A SNC (9.6%) MUY ALTO RIESGO 25%</b>		

## CURVA DE SOBREVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD



- DEFUNCION PACIENTES ALTO RIESGO
- DEFUNCION PACIENTE MUY ALTO RIESGO

LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE ALTO RIESGO EN NUESTRO MEDIO ES DE 59.3%, CON UNA MORTALIDAD APROXIMADA DE 40%.

LA SOBREVIVENCIA DE LOS PACIENTES DE MUY ALTO RIESGO EN NUESTRO MEDIO ES DE 35% CON UNA MORTALIDAD APROXIMADA DE 65%.

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

## DISCUSIÓN

La Leucemia es a nivel mundial y en nuestro medio, la neoplasia mas frecuente en la edad pediátrica, con una incidencia en nuestro hospital del 41.2% dentro de todas las neoplasias, lo cual es semejante a lo publicado a nivel mundial.

Dentro de las leucemias, la más frecuente es la Leucemia Aguda Linfoblástica sobre la cual realizamos nuestro estudio en el rubro de leucemias de alto riesgo; encontrando 72 casos en total y sólo 52 valorables, de acuerdo a criterios de inclusión y exclusión; los resultados de inducción a la remisión arrojaron un total de 65 pacientes con remisión completa durante la fase de inducción; es decir un 97% y dos casos que no remitieron (3%), semejante a lo publicado en otras series. Se detectaron 13 pacientes con abandono al tratamiento, (20%) menor a lo reportado en otros centros.

En la distribución por sexo se observó un predominio del sexo masculino 31 casos (59%) contra 21 casos (41%) del sexo femenino, para una relación M/F 1.4:1, que corresponde a lo publicado en la literatura <sup>(4)</sup>

Del total de 52 casos, encontramos 32 pacientes de alto riesgo y 20 de muy alto riesgo (38.4%); ocho con masa mediastinal, tres con masa mediastinal+ hiperleucocitosis y nueve con hiperleucocitosis, siendo éste último el factor de peor pronóstico.

En estudios de tratamiento profiláctico de SNC con quimioterapia+ radioterapia craneal se ha detectado un índice de recaída a SNC <10%, por lo que en algunos centros, tanto de Europa como de EUA la radioterapia craneal es terapia estándar para este grupo de pacientes <sup>(3, 9,12)</sup>. En nuestro país se ha seguido utilizando la

radioterapia para tratar a pacientes con LAL de AR; en nuestro hospital hemos utilizado solo quimioterapia intratecal intensificada y en los resultados del estudio realizado encontramos un índice de recaídas a SNC de 9.6%; muy semejante a lo reportado en esquemas de quimioterapia + radioterapia; con la ventaja (en nuestro esquema) que al no radiar a los pacientes se reducen las secuelas que ésta produce. Cabe señalar que el grupo de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica fué el más afectado (cinco pacientes con recaída a SNC: índice 25%), en quiénes proponemos se debe utilizar la radioterapia a cráneo.

La sobrevida libre de enfermedad para los pacientes de alto riesgo es de 46-205 meses con un promedio de 138.3 meses y para los de muy alto riesgo es de 61-206 meses con un promedio de 118.1 meses, obteniéndose un promedio de curación de 59.3% para los de alto riesgo y de 35% para los de muy alto riesgo, muy semejante a lo reportado a nivel mundial.

## CONCLUSIONES.

- Las recaídas a SNC observadas, son muy claras en los pacientes de muy alto riesgo (25%).
- Se demuestra que el peor factor pronóstico es la hiperleucocitosis, concordando con lo reportado en la literatura.
- Es evidente que el grupo de muy alto riesgo tienen peor pronóstico, siendo similar a lo reportado en la literatura internacional.
- El mayor número de recaídas observado en ambos grupos fué a médula ósea.
- El porcentaje de recaídas a SNC en el HIES (sin uso de radioterapia) es de 9.6%; igual a lo reportado en la literatura internacional usando quimioterapia y radioterapia.
- El estudio demuestra que el tratamiento intratecal intensificado puede reemplazar a la irradiación craneal para prevenir la invasión a SNC.
- Los pacientes de alto riesgo no deberán recibir radioterapia.
- Los pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica de muy alto riesgo deberán recibir radioterapia craneal.
- El incremento de las dosis de Metrotexate Sistémico influyen en la sobrevivencia, reduciendo la infiltración a testículo.

## BIBLIOGRAFIA.-

1. William W; Congertrude E; John L: Tratamiento de la Leucemia Infantil. Beyond Discovery magazine 1997. National Academy Of Scieces.[www7.nationalacademics.org/spanishbeyonddiscovery/bio0075.42-09.htm](http://www7.nationalacademics.org/spanishbeyonddiscovery/bio0075.42-09.htm).
2. A. Molines O: Leucemias Linfoblásticas Agudas Infantiles: Evolución Histórica y Perspectivas Futuras. Bol. Sociedad Canaria de Pediatría. Vol. 25 No. 2 mayo-agosto 2001<http://www.com.tf.es/pediatría/sumario20can-ped-mayo-2001.html>
3. Ching-Hon P.MD; Childhood Leukemia. 1999; Cambridge University Press, 288-312.
4. Cortes and Kantarjian: Review of Leukaemia. Cancer 1995; 76 (12): 2394- 2416.
5. Bleyer WA: Neurologic sequeale of Metrotexate an ionizing radiation: A new classification. Cancer Treat. Rep 1981; 65: 89-98.
6. Shalet SM; Gibson B; Swindel R; Pearson D: Effect of spinal irradiation on growth. Arch Dis. Child 1987; 62: 461-4.
7. Nachman J; Sather HN; Cherlow JM; Sensel MG; Gaynon PS; Lukens JN; Wolff L; Trigg ME: Response of children with high-risk acute Limphoblastic Leukaemia treated with and without cranial irradiation: A report from the children's cancer group. J. Clin Oncology 1998; 16 (3): 920-930.
8. Komp DM; Fernandez CH; Falletta JM; Ragab AH; Humphrey GB; Pullen J; Moon T: CNS Prophylaxis in Acute Limphoblastic Leukemia. Cancer 1982; 50: 1031-1036.

9. David G; Gerald S; Richard T; Peter F; Harland N; Mary J; Denman H: Prevention of CNS Disease In Intermediate-Risk Acute Lymphoblastic Leukaemia: Comparison Of cranial Radiation and Intrathecal Methotrexate and the Importance of Systemic Therapy: A Children's Cancer Group Report. J. Clin. Oncology, 1993; 11: 520-526.
10. Butler RW; Hill JM; Steinherz PG; Meyers PA; Finlay JL: Neurophysiologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate and systemic methotrexate in childhood cancer. J. Clin Oncology, 1994; 12: 2621-2629.
11. Komp DM; Fernández CH; Falletta JM; Ragab AH; Humphrey GB y cols: CNS Prophylaxis in acute Lymphoblastic Leukemia. Comparison of two methods. A southwest oncology group Study. Cancer 1982; 50: 1031-1036.
12. Winick NJ; Smith SD; Shuster J; Lauer S; Wharam MD; Land V; Buchanan; Rivera G: Treatment of CNS relapse in children with acute Lymphoblastic Leukemia: a pediatric oncology group study. J.Clin Oncol 1993; 11: 271-278.