



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

**SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN LACTANTES CON
LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL IMSS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. MARIBEL BEATRIZ ARROYO ITURBE

ASESORES DE TESIS:

**DR. RUY XAVIER PÉREZ CASILLAS
DRA. LAURA EUGENIA ESPINOZA HERNÁNDEZ
DRA. KARINA ANASTACIA SOLIS LABASTIDA**





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.

Dr. José Luis Matamoros Tapia.
Director de Educación e Investigación en Salud.
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dr. Jorge Menabruto Trejo.
Jefe de División de Pediatría.
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dr. Mario González Vite.
Profesor Titular del Curso de Especialización de Pediatría Médica.
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dr. Ruy Xavier Pérez Casillas.
Asesor de Tesis y Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica.
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dra. Laura Eugenia Espinoza Hernández.
Asesor de Tesis y Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica.
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dra. Karina Anastacia Solis Labastida
Asesor de Tesis y Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

Dra. Maribel Beatriz Arroyo Iturbe
Residente de 4º año de Pediatría Médica
UMAE CMN La Raza, Hospital General —D Gaudencio González Garza”.

AGRADECIMIENTO

A DIOS

*Por permitirme estar viva
Por todas las bendiciones recibidas
Y estar siempre a mi lado.*

A mis PADRES

*Por su infinito amor, su apoyo incondicional
GRACIAS por todos los momentos difíciles en que no me dejaron sola
Porque por **ELLOS** he alcanzado mis sueños.*

A mis HERMANOS y mi hermoso SOBRINO

Por ser parte de mi vida, y darme la alegría de tenerlos a mi lado.

A RUBÉN

*Mi Gran Amor
Gracias por darle sentido a mi vida.*

A los NIÑOS

*Quienes con su dolor contribuyeron a mi formación,
Con su Sonrisa aminoraron el cansancio
Y darme la lección de que a pesar de los males,
Siempre hay que luchar incansablemente.*

A los Doctores RUY, LAURA Y KARINA

*Que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación,
Agradezco profundamente su cooperación y el tiempo dedicado.*

A mis AMIGOS

Por su amistad, solidaridad, apoyo, compañía y comprensión en estos 4 años.

A mis MAESTROS durante la Residencia

Por sus enseñanzas profesionales y personales, sin pedir nada a cambio.

*Todo el **Personal Médico y Paramédico** Del CMN La Raza, HGR 220 y HRO Papantla,
Porque de manera indirecta también intervienen en nuestra formación.*

RESUMEN

Título: *SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS EN LACTANTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA DE LA UMAE HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA” DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA DEL IMSS.*

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda en la etapa de lactante es muy rara, las características clínicas y biológicas que presentan estos pacientes son diferentes al resto de edades pediátricas, confiriendo un mal pronóstico con porcentajes de Supervivencia Libre de Eventos y Supervivencia Global muy bajos. Por lo anterior distintos grupos oncológicos han desarrollado protocolos terapéuticos con regímenes de quimioterapia a base de múltiples drogas, algunas de ellas a dosis elevadas, con la finalidad de mejorar el pronóstico.

Objetivo: Determinar la Supervivencia Libre de Eventos de los lactantes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con el protocolo Dana-Farber 85-95 modificado para lactantes en el Servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital General —Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Material y Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el periodo de abril 2004 y abril 2009, que incluyó 7 pacientes menores de 12 meses de edad al diagnóstico de LLA, tratados con el Protocolo Dana-Farber 85-95 modificado para lactantes. Las características clínicas y biológicas fueron extraídas del expediente clínico y electrónico, la base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica, Unidad de Quimioterapia, Servicio de Laboratorio y Genética. Al ser un estudio observacional no se transgrede ninguno de los principios que rigen la investigación clínica como son el respeto a las personas, la beneficencia y la justicia.

Análisis Estadístico: Se utilizó el programa Excel para la captura de datos, realizándose estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas. El análisis de Supervivencia mediante Kaplan-Meier, con el paquete estadístico SPSS Versión 15 en español.

Resultados: De los 7 pacientes incluidos 57% pertenecen al género femenino y 43% del masculino; se registró una Media de edad de 6,5 meses (DE +/-3,2); El síndrome infiltrativo se presentó en 86%; la Media de Hemoglobina inicial fue de 5,26 g/dL (DE +/- 1,2); la Mediana de leucocitos registrada fue de $88,5 \times 10^9/L$ (DE +/-225); el recuento plaquetario tuvo una Mediana de $11 \times 10^9/L$ (DE +/-132). Ninguno de los pacientes tuvo infiltración a SNC al momento del diagnóstico. Para el inmunofenotipo: un 67% no expresaron antígeno CD10, mientras que para HLA/DR fue Positivo en el 100% de los pacientes; respecto al linaje un 67% expresaron marcadores de células B, además coexpresaron marcadores mieloides y el 33% restante presentaron fenotipo Mixto. El cariotipo mostró 2 casos con anomalías: uno con 46 XY t (4; 11) (q21; q23) y el otro con 46XX add 5q35, del (15) 9 (11.1q15), tres casos más se reportaron normales. Todos recibieron ventana de esteroide y el 71% respondieron a ella. Al día 28 de quimioterapia el 71% de los lactantes lograron remisión completa mientras que el 29% restante presentó falla a la inducción. El análisis a 24 meses (720 días) mostró una Supervivencia Libre de Eventos Vs Supervivencia Global de 43 y 57% respectivamente.

Discusión: En nuestro estudio la Leucemia Linfoblástica Aguda corresponde al 85% de los casos de Leucemia Aguda, con predominio en el género masculino con edad entre 1 y 10 años. Diversos factores dificultan el análisis comparativo de nuestra serie con las internacionales, por mencionar que la LLA en lactantes tiene baja frecuencia, nuestra serie es de un solo centro médico, mientras que para el resto de series reportadas son multicéntricas. Nuestro periodo de seguimiento es de 2,5 años comparado con 9,4 años del DFCI Consortium, mostrando SLE a 2 años de 43 +/-14% Vs 60 +/-11% respectivamente. Las características clínicas y biológicas de los lactantes de nuestro estudio son semejantes a lo reportado en las distintas series internacionales: se registró un 2,3% de casos de Leucemia Linfoblástica Aguda con predominio del género femenino, así mismo fue frecuente la presencia características de mal pronóstico como la hepato-esplenomegalia, hiperleucocitosis, inmunofenotipo de células B con antígeno CD10 negativo y coexpresión de marcadores mieloides. La respuesta a esteroide se presento en 71% de los casos. Diferente a lo reportado en la literatura, en nuestra serie las anormalidades genéticas se detectaron en 2 pacientes, uno de ellos con traslocación (4; 11) (q21; q23) implicando el gen MLL, en tanto el otro presentó add 5q35, del (15), 9 (11.1q15) y la remisión completa se alcanzó en un 71% de los pacientes.

Conclusiones: Las características clínicas y biológicas de nuestra población en general son semejantes a lo reportado en la literatura Internacional. Para emitir conclusiones más precisas y comparar mas objetivamente con la literatura internacional, se requiere mayor tiempo de seguimiento y aumentar el tamaño de la población estudiada.

ÍNDICE

| CONTENIDO | PÁGINA |
|---------------------------------|---------------|
| <i>RESUMEN</i> | 6 |
| <i>ANTECEDENTES CIENTÍFICOS</i> | 9 |
| <i>JUSTIFICACIÓN</i> | 15 |
| <i>OBJETIVO</i> | 15 |
| <i>MATERIAL Y MÉTODOS</i> | 16 |
| <i>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</i> | 18 |
| <i>RESULTADOS</i> | 19 |
| <i>GRÁFICOS</i> | 23 |
| <i>DISCUSIÓN</i> | 27 |
| <i>CONCLUSIONES</i> | 31 |
| <i>ANEXOS</i> | 33 |
| <i>GLOSARIO</i> | 38 |
| <i>BIBLIOGRAFÍA</i> | 40 |

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Las enfermedades neoplásicas en la población pediátrica son muy raras, en países industrializados se reporta que del 0.5-5.7 % de todas las neoplasias se presenta en menores de 15 años^{1 2}. En México, el cáncer en niños pasó del decimotercer lugar como causa de muerte en 1971, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.³ La incidencia mundial de cáncer en niños es de 100 a 150 casos $\times 10^6$ niños/año.⁴

La principal causa de cáncer en menores de 15 años son las leucemias agudas, estas ocupan del 98 al 99% de todas las leucemias; en la ciudad de México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias.⁵ La Tasa de incidencia de leucemia aguda reportada en la Ciudad de México es de 58.4 casos por millón en menores de 15 años; esta tasa solo involucra a la población asegurada en el IMSS.⁶

Dependiendo de la estirpe celular afectada, encontramos a leucemia aguda linfoblástica⁷, considerada una verdadera enfermedad monoclonal *consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura que tiene la capacidad de expandirse en forma logarítmica y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.*⁸

Entre los niños con LLA que reciben tratamiento sistémico y de profilaxis a sistema nervioso central, más de 95% presentan remisión inicial de la enfermedad y de 75-85% sobreviven al menos cinco años sin recidiva después del diagnóstico.^{9 10}

En los distintos Grupos Oncológicos en el mundo, la tasa de Supervivencia Libre de Eventos de 5 a 10 años, se reporta superior a 80% para los niños con riesgo habitual, a diferencia de los niños con riesgo alto donde alcanza una tasa aproximada de 55-70%.^{11 12}

Armstrong et al¹³, en el año 2002 describieron que las leucemias agudas en los menores de un año de edad tienen un comportamiento clínico y pronóstico muy distinto al de las estirpes histológicas de los niños mayores, puesto que presentan alteraciones que involucra el gen de la leucemia linfoide-mieloide (MLL); las traslocaciones MLL tienen un perfil muy uniforme y distinto de la expresión génica correspondiente a un tipo completamente distinto al linfoblástico y mieloblástico.

Por ese motivo se ha sugerido que las leucemias agudas en los menores de un año de edad al presentar el gen MLL se clasifiquen como un nuevo tipo de leucemia y su tratamiento sea distinto.^{13 14}

Las leucemias diagnosticadas en los primeros 12 meses de vida se caracterizan por una distribución equitativa de los subtipos linfoides y mieloides aproximadamente 2,5% a 5% de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) y el 6% al 14% de las Leucemias Mieloides Agudas (LMA) de la infancia. Mientras que en niños mayores de 1 año de edad con leucemia hay mayor frecuencia en el género masculino, en menores de 1 año de edad predomina el género femenino.¹⁵

El mal pronóstico de los lactantes con leucemia se ha atribuido a la presentación clínica, con características de alto riesgo, como gran masa tumoral demostrada por hiperleucocitosis y hepatoesplenomegalia, compromiso de sistema nervioso central (SNC) frecuente, ausencia de expresión de antígeno CD10 en los blastos leucémicos y alteración citogenética del cromosoma 11q23 y el gen MLL.¹⁶

En el cromosoma 11 existe la banda cromosómica 11q23-el sitio del gen MLL (Mixed Linage-Leukemia), también llamado gen ALL1/MLL/HRX1, situado en la banda citogenética 11q23, se encuentra comúnmente alterado en la leucemia aguda infantil, con reordenamientos en más del 60% al 70% de casos.¹⁷ El gen está alterado por el reordenamiento cromosómico con una variedad de genes asociados en los diversos subgrupos de leucemia aguda, entre ellos algunos niños y adultos con LLA y LMA, sobre todo, leucemias infantiles.¹⁵ Los reordenamientos 11q23 del gen MLL se producen más a

menudo con LMA, y con menos frecuencia con LLA pre-B. Usando perfiles de expresión de micro-ordenamientos.¹⁷

El gen MLL es una región que muestra reordenamientos recurrentes en la leucemia aguda¹⁷ aproximadamente un 8% de niños con LLA tiene anormalidades en la región 11q23, de los reordenamientos del MLL son comunes las traslocaciones balanceadas t(4;11) (q21;q23), t(11;19) (q23;p13.3) y t(9;11) (p21-22;q23), menos frecuente traslocaciones desbalanceadas y muy raro la delección de la región 11q23. Muchos estudios^{11 13} relacionan la traslocación 11q23 o reordenamiento MLL con un pobre pronóstico en lactantes con LLA, de esos reordenamientos los de peor pronóstico son la t(4;11) y t(9;11).

Los lactantes con LLA o LMA muestran una alta frecuencia de coexpresión de antígenos asociados linfoides y mieloides respectivamente en sus células leucémicas. Las células suelen ser Sistema HLA/DR positivas y fenotipo antígeno CALLA ó marcador CD10 negativo. Las células Leucémicas que tengan t (4; 11) (q21; q23) son a menudo inmunofenotipo CD10 negativo, HLA-DR y CD19 (células pre-B) positivo, indicando un linaje temprano de células B las llamadas LLA pre-B y una alta frecuencia de mieloperoxidasa positiva en LLA en lactantes.^{15 17}

Entre los lactantes, la falta de expresión de CD10, coexpresión de marcadores mieloides asociados, y reorganización del gen ALL1/MLL/HRX, se correlacionan, y su presencia es inversamente relacionada con la edad de los lactantes. Por ejemplo, el reordenamiento del gen ALL1/MLL/HRX se asocia con 90% de los casos CD10-, contrasta con sólo el 20% de los casos CD10+. La Supervivencia Libre de Eventos (SLE) de los lactantes con CD10+ con LLA de células B-precursoras es sólo de alrededor del 25%, en comparación con 50% a 55% para aquellos con el fenotipo CD10-.^{15 17}

Por otro lado, en estudios realizados por Pui et al¹⁸ se analizó la relación entre la expresión de antígenos mieloides y los resultados en LLA en lactantes donde la SLE de los casos que expresan los antígenos fue del 0 a 10%, en comparación con alrededor del 60% en los que no lo expresan.¹⁸ Respecto a la edad, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido

menciona que los lactantes menores de 6 meses de edad tienen peores resultados (SLE de 10 a 20%) que los lactantes entre 6 y 12 meses de edad en el momento del diagnóstico (SLE de 40 a 45%)¹⁹ Estudios realizados²⁰ por el Grupo de Cáncer infantil (CCG) sugiere que la t (4; 11) relacionada al gen ALL1/MLL/HRX se asocia con pobres resultados. En un estudio combinado²¹ del Grupo de Oncología Pediátrica (POG) y el Grupo de St. Jude, se observó que en los casos de LLA en lactantes con fusión del gen ALL1/MLL/HRX-ENL debido a la t (11; 19) presentaron pobre pronóstico. Sin embargo, el resultado adverso no puede atribuirse únicamente a la t (4; 11) o la t (11; 19), ya que los niños de 1 a 9 años de edad con esta anomalía tienen un pronóstico favorable. Por lo tanto, otros factores deben contribuir a los pobres resultados del tratamiento obtenidos en los lactantes.

La edad, inmunofenotipo, y el reordenamiento ALL1/MLL/HRX reflejan factores diferentes de resistencia a drogas. En estudios relacionados, Kersey et al²² encontró que las células leucémicas con t (4; 11) son más resistentes a la muerte inducida por estrés que blastos de linaje de células B. Pieters et al²³ mostraron que las células de lactantes con LLA son mucho más resistentes *in vitro* a prednisona y L-asparaginasa que las células de niños mayores de esa edad. Sin embargo se ha observado que las células leucémicas de los lactantes con LLA son significativamente más sensibles a la citarabina que las células de los niños de mayor edad con LLA. Mientras que la LLA de células B-precursoras CD10- que fueron resistentes a la prednisona y L-asparaginasa, mostraron una considerable sensibilidad a la citarabina, contrario a los casos con CD10+.¹⁵

En un estudio realizado por el Grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM)²⁴, los pacientes que tuvieron pobre respuesta al tratamiento con prednisona se reportó SLE de 15% contra 53% de los que obtuvieron buena respuesta a prednisona ($p=0.0001$); el Grupo BFM considera la respuesta a prednisona como el factor más importante de los resultados en LLA en lactantes. Posteriormente estudios del Grupo BFM 1986²⁵ y 1990²⁴ confirmaron la importancia pronóstica a la respuesta de esteroides, estudiaron 998 pacientes, obteniendo que en los pacientes con buena respuesta a prednisona la SLE a los 6 años fue de 58% frente a sólo 16% para los niños con pobre respuesta a prednisona. Concluyendo que los

lactantes frecuentemente muestran pobre respuesta in vivo a la prednisona que los niños mayores de 1 año de edad.^{20 24 25}

El estudio multicentrico Interfant-99²⁶ de Grupos Oncológicos europeos y estadounidenses incluyó 482 lactantes, utilizando un protocolo híbrido de acuerdo a la respuesta a esteroide, obteniendo SLE a 4 años de 47% (95% CI 41.9-52.1), y considerando la mala respuesta a prednisona ($p=0.001$) como único criterio para trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

El Grupo de Cáncer infantil (CCG) en el Protocolo CCG 1953²⁷ incluyó a 115 lactantes observando SLE de 33.6% a 5 años en lactantes con reordenamientos del gen MLL, a diferencia de 60.3% ($p=0.006$) en los que no se identificó reordenamiento. Mientras que para los Protocolos CCG-107 que incluyó a 99 pacientes y el CCG-1883²⁸ con 135 pacientes la SLE fue de 33 y 39% a 4 años ($p=0.63$), respectivamente, haciendo mención que en el Protocolo CCG-1883 la terapia postconsolidación fue más intensiva.

La Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AEIOP)²⁹ reporta dos protocolos híbridos, basados en criterios de riesgo alto e intermedio, en el estudio ALL-91 incluyó a 21 lactantes y 31 lactantes en el ALL-95, obteniendo SLE a 5 años de 33.3% (95% CI 12.1-54.5) y 53.5% (95% CI 35.7-71.3) respectivamente.

La Asociación Japonesa de Cáncer en Niños en dos Protocolos, denominados MLL96 y MLL98, evaluó el tratamiento de 79 lactantes con reordenamiento genético MLL que recibieron quimioterapia intensiva y trasplante de células madre hematopoyéticas con SLE a 5 años de 39.7% y 22 lactantes con línea germinal MLL que recibieron solamente quimioterapia intensiva con SLE a 5 años de 95.5% ($p<0.001$)^{30 31}

El Consejo de Investigación Médica del Reino Unido trataron 126 lactantes en 2 Protocolos consecutivos, Infant 87 ($n=40$) e Infant 92 ($n=86$), ambos incluyeron inducción intensiva y consolidación, con terapia intratecal y quimioterapia a altas dosis sistémicas, con profilaxis a SNC; en el Infant 92 se adicioneo al tratamiento el trasplante de médula ósea, con reportes

de SLE a 4 años de 33% (95% CI 23-44%) para el Infant 92 comparado con el Infant 87 SLE 22.5% (95% CI 12-37%) (p=0.04).³²

El Grupo Oncológico Chileno en su Protocolo PINDA 87³³ reporta el primer protocolo prospectivo, no randomizado, usando una versión modificada del protocolo de Berlín-Frankfurt-Munster (LLA BFM 86) encontrando SLE a 5 años de 21%.

En el Protocolo 85-95 realizado por el Consorcio Dana-Farber Cancer Institute se demostró que altas dosis de citarabina inmediatamente después de la fase de inducción a la remisión es una buena estrategia y los lactantes con LLA podrían beneficiarse, ellos estudiaron a 23 lactantes y obtuvieron SLE a 50 meses de 54%. Compararon los resultados con sus protocolos previos a 1985 en los que la terapia era menos intensa donde se obtuvo SLE de 9% (p=0.001)³⁴

Con lo referido anteriormente la leucemia linfoblástica aguda en lactantes es considerada de alto riesgo con porcentajes elevados de recaída, falla al tratamiento y muerte por factores asociados a quimioterapia.

JUSTIFICACIÓN

Aun cuando la LLA es un padecimiento que tiene una frecuencia baja durante los primeros 12 meses de vida, los resultados obtenidos con quimioterapia son muy malos por lo que a nivel mundial varios grupos oncológicos han propuesto diversos esquemas de tratamiento con los que se pretende incrementar la Supervivencia Libre de Eventos (SLE) en dicho grupo.

Los mejores resultados han sido reportados por el Dana-Farber Cancer Institute a través de su protocolo 1985-95 con una SLE de 54% a 50 meses.

Con base en lo anterior, el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General –Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza estableció este protocolo para el manejo de los lactantes con diagnóstico de LLA y el objetivo del proyecto de investigación es determinar los resultados del mismo.

OBJETIVO

Determinar la Supervivencia Libre de Eventos de los lactantes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con el protocolo Dana-Farber 85-95 modificado para lactantes en el Servicio de Hematología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital General –Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional (CMN) La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Quedaron incluidos todos los pacientes menores de 12 meses de edad al diagnóstico de LLA que recibieron tratamiento con el protocolo Dana Farber 85-95 modificado para lactantes, durante el periodo comprendido entre abril de 2004 y abril de 2009.

Los datos se recolectaron mediante la revisión de expediente clínico y electrónico, la base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica y los Carnets de quimioterapia de la Unidad de Quimioterapia. Se incluyeron nombre, edad, género y fecha de diagnóstico; características clínicas como: anemia, hemorragia, fiebre, pérdida ponderal y visceromegalias; así como características biológicas entre las que se incluyeron: valores iniciales de hemoglobina, leucocitos y plaquetas, presencia de blastos en sangre periférica, Líquido Cefalorraquídeo (LCR) y Médula ósea (MO), Deshidrogenasa láctica (DHL), inmunofenotipo por citometría de flujo y cariotipo por citogenética.

Se registraron también fecha de inicio del protocolo Dana Farber 85-95 modificado para lactantes y la terapia previa con esteroide o ventana investigacional; además, la respuesta al tratamiento, determinada por presencia o no de blastos en sangre periférica el día +1 y en Médula ósea los días +14 y +28 de Quimioterapia.

Al presentarse un Evento tales como: la falla en inducción (incluida muerte prematura o leucemia resistente), la recaída, la muerte durante la remisión completa y el desarrollo de una segunda neoplasia ³¹ se señalaron la fase de quimioterapia alcanzada y la fecha del evento para determinar la SLE.

Finalmente se evaluó la consistencia inter-observador en cuanto al diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento, mediante la lectura de los aspirados de MO por tres hematólogos en forma ciega.

Los resultados de laboratorio obtenidos del expediente clínico y electrónico también fueron cotejados con los registros de los laboratorios de Hematología Especial, Biología molecular y Genética de la UMAE. Los datos de mortalidad se cotejaron con los registros de egreso en los servicios de Urgencias, Terapia Intensiva y Hematología Pediátricas y la base de datos del Archivo clínico.

Se consideró como LLA a la infiltración medular por linfoblastos en un porcentaje $> 30\%$, según la clasificación de la FAB.

La respuesta al tratamiento en los distintos días de quimioterapia mencionados, así como en la suspensión electiva se determinó en base al porcentaje de blastos, estableciendo la remisión completa con menos de 5% de blastos para el día 28 de quimioterapia, así como antes de suspender la quimioterapia.

Definimos Supervivencia Libre de Eventos (SLE) como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la fecha de un evento adverso o, si no se produjo el hecho, hasta la fecha del último contacto; considerando eventos adversos: La falla en inducción (incluida muerte prematura o leucemia resistente), la recaída, la muerte durante la remisión completa y el desarrollo de una segunda neoplasia.

Al tratarse de un estudio observacional no se trasgredió el principio de respeto a las personas, de beneficencia y justicia que rigen a la investigación clínica; esta investigación se realizó con firme apego a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en materia de investigación para la salud (Título quinto) y a las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social para este mismo fin.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de las características clínicas y biológicas de los pacientes de nuestra serie se utilizó el programa Excel para la captura de datos, realizándose estadística descriptiva para variables cualitativas y cuantitativas mientras que para el análisis de Supervivencia se determino a través del método de Kaplan-Meier, con el paquete estadístico SPSS Versión 15 en español.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre abril de 2004 y abril de 2009 el Servicio de Hematología Pediátrica atendió 464 pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda, 424 enfermos se diagnosticaron en el mismo servicio, en tanto que los 40 restantes habían sido diagnosticados o tratados inicialmente en otra unidad médica.

- ▣ La Leucemia Linfoblástica Aguda representó el 84,3% de los casos con 391 pacientes observándose un predominio discreto del género masculino 211 (54%) y 181 (46%) femenino. Solo 9 pacientes (2,3%) eran menores de un año al diagnóstico; 260 (66%) tenían entre 1 y 9 años de edad y 122 (31%) entre 10 y 16. De acuerdo a la Clasificación FAB, 297 pacientes (76%) tuvieron morfología L1, 92 (23,5%) de L2 y sólo 2 (0,5%) de L3.

- ▣ La Leucemia Mieloblástica Aguda se diagnosticó en 73 pacientes (15,7%), en los que también predominó el género masculino con una relación de 1,4:1. 7 pacientes (10%) fueron diagnosticados antes del año de edad, 33 (45%) entre 1 y 9 años, y 33 (45%) entre los 10 y los 16. De acuerdo a la Clasificación de la FAB se observó que 20 (27%) corresponden a morfología M3, 19 (26%) a M2, 17 (23%) a M4 y los 17 pacientes restantes (24%) distribuidos con las demás morfologías.

Siete pacientes cumplieron con los criterios de selección para nuestro estudio y de estos, 4 pacientes (57%) fueron del género femenino y 3 (43%) masculino. Tres pacientes (43%) se diagnosticaron antes de los 6 meses y 4 (57%) después de esta edad con un rango de 3 a 11 meses, una Mediana de 8 y una Desviación Estándar de +/-3,2.

Un paciente contaba con el antecedente familiar de cáncer pulmonar.

La manifestación clínica más frecuente fue anemia en el 100% de los casos; 86% tuvieron hemorragias diversas así como síndrome infiltrativo, donde la hepatomegalia representó el 83%, un 67% tuvieron hepato-esplenomegalia y solo 17% adenopatías. La fiebre se detectó en 4 pacientes (57%) y solo 2 (29%) tuvieron pérdida ponderal que fue menor de 5%.

Los valores iniciales de hemoglobina oscilaron entre 3,69 y 7,3 g/dL con una Mediana de 5.2 y una Desviación Estándar de +/-1,2 g/dL.

La cifra de leucocitos tuvo un rango entre 17,2 y 563,7 $\times 10^9/L$ con una Mediana de 88,5 y una Desviación Estándar de +/-225 $\times 10^9/L$.

El recuento plaquetario tuvo una Mediana de $11 \times 10^9/L$ (mínimo 6, máximo 363) y una Desviación Estándar +/-132. Solo un paciente tuvo recuento plaquetario normal.

Todos los pacientes tuvieron niveles anormales de DHL en rango de 800-6320 U/dL con una Mediana de 1123 y una Desviación Estándar de 1971.

Ninguno de los pacientes presentó infiltración inicial en SNC.

Seis pacientes fueron catalogados como portadores de LLA L1 y uno con L2 de acuerdo a los criterios de la FAB.

Solo en 6 pacientes (86%) se determinó el inmunofenotipo: 4 pacientes (67%) revelaron ausencia en la expresión del antígeno CD10 o cALLa y la expresión del Sistema HLA/DR fue positiva en el 100%.

De acuerdo a la Clasificación de Neoplasias Mieloides y Leucemia Aguda de la Organización Mundial de la Salud en 2008, cuatro pacientes (67%) expresaron marcadores de Linaje de células B (2 con fenotipo pre-B y 2 B-común); los 2 restantes (33%) Fenotipo Mixto con diferenciación de células B y mieloide. Se mostró además, coexpresión de marcadores mieloides en los 4 casos (100%) de Linaje de células B, de donde dos casos (50%) tuvieron CD13+, un caso (25%) CD117+ y finalmente CD15+, presente en los 4 casos (100%).

La muestra para estudio citogenético se obtuvo en los 7 pacientes. Tres de ellos fueron reportados con un cariotipo normal; un paciente con 46 XY t(4; 11) (q21; q23) y otro con 46XX add 5q35, del (15), 9 (11.1q15). Dos pacientes quedaron sin reporte debido a cuestiones técnicas (Tabla 1)

Respecto al tratamiento, los 7 pacientes recibieron ventana investigacional con esteroide; sólo cinco pacientes (71%) respondieron.

Al día 28 de quimioterapia, cinco pacientes (71%) alcanzaron remisión completa mientras que dos pacientes mostraron persistencia de actividad con >10% de blastos en el aspirado de MO de control.

De los 7 pacientes incluidos en el estudio, los que tuvieron falla a la inducción, fallecieron en actividad. De aquellos que alcanzaron la remisión completa, dos presentaron recaída medular en la fase de mantenimiento y fallecieron por mielosupresión y sepsis tras la terapia de re-inducción a la remisión; dos pacientes más, actualmente están vivos en fase de mantenimiento y el caso restante se encuentra en vigilancia tras suspensión electiva de quimioterapia.

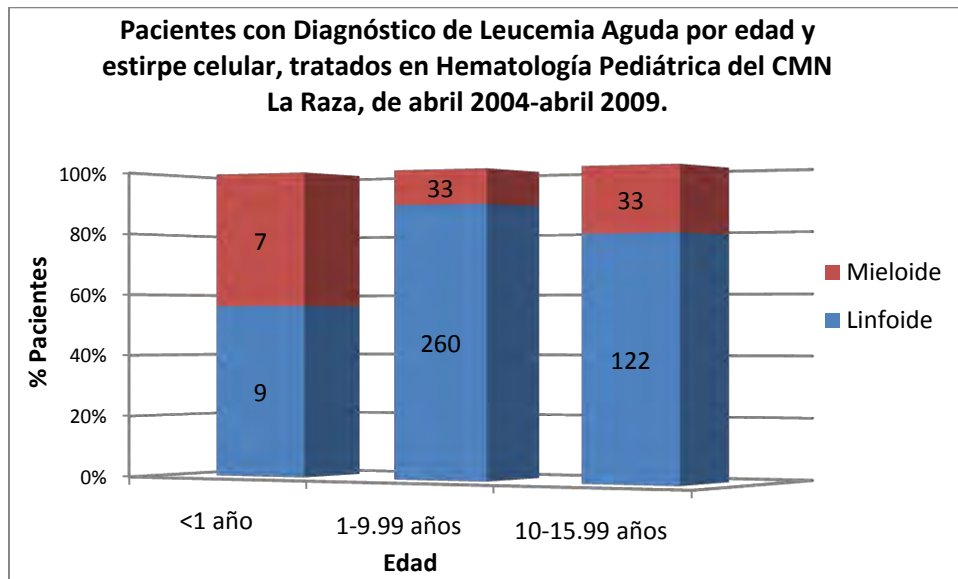
La Supervivencia Libre de Eventos calculada a 24 meses (720 días) fue de 43 +/-14% y la Global de 57+/-14%. Hasta el momento de nuestra investigación la Mediana fue de 16.2 meses con mínimo de 0 y máximo de 36.

Tabla 1. Características clínicas y biológicas al momento del diagnóstico del grupo de Lactantes con LLA tratados con el protocolo Dana-Farber 85-95 modificado para lactantes.

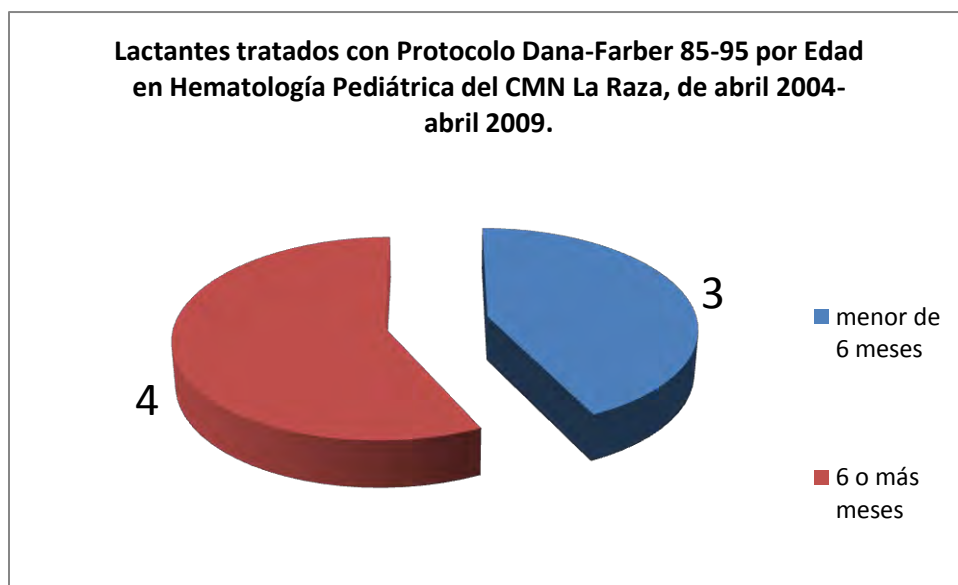
| Paciente No | Edad (m) | Género | Leucocitos celx 10 ⁹ /L | Visceromegalias | Fenotipo | CD10 | HLA-DR | Coexpresión Marcadores mieloides | Citogenética | Evento | Fase de QT alcanzada | Días de SLE (m) | Sobrevida al Dx (m) | Resultado |
|-------------|----------|--------|------------------------------------|-----------------|----------|------|--------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|--------|----------------------|-----------------|---------------------|----------------------|
| 1 | 9 | F | 75 | Si | Mixto | + | + | | Normal | Rc | Ma | 660 (22) | 25 | Defunción por Sepsis |
| 2 | 3 | M | 88,5 | Si | B común | + | + | CD15 | Normal | RCC | V | 1080 (36) | 36 | Vivo en Vigilancia |
| 3 | 8 | M | 563,7 | Si | Mixto | - | + | | 46 XY t(4-11) (q21;q23) | FI | I | 0 (0) | 6,5 | Defunción por AT |
| 4 | 8 | M | 496 | Si | B común | - | + | CD13 y CD15 | N/R | Rc | Ma | 405 (13,5) | 17,5 | Defunción por Sepsis |
| 5 | 4 | F | 117 | No | Pre B | - | + | CD13 y CD15 | Normal | FI | I | 0 (0) | 3,5 | Defunción por AT |
| 6 | 3 | F | 17,2 | No | Pre B | - | + | CD15 y CD117 | Add (5) (q35), -8, -10, -11; del(15) 9(11.1q15) | RCC | Ma | 720 (24) | 24 | Vivo en RCC |
| 7 | 11 | F | 73,6 | Si | N/R | N/R | N/R | N/R | N/R | RCC | Ma | 570 (18) | 18 | Vivo en RCC |

F: femenino; M: masculino; N/R: no realizado; Rc: recaída; RCC: remisión completa continua; FI: falla a inducción; I: inducción; Ma: mantenimiento; V: vigilancia; (m): meses; AT: actividad tumoral.

GRÁFICOS

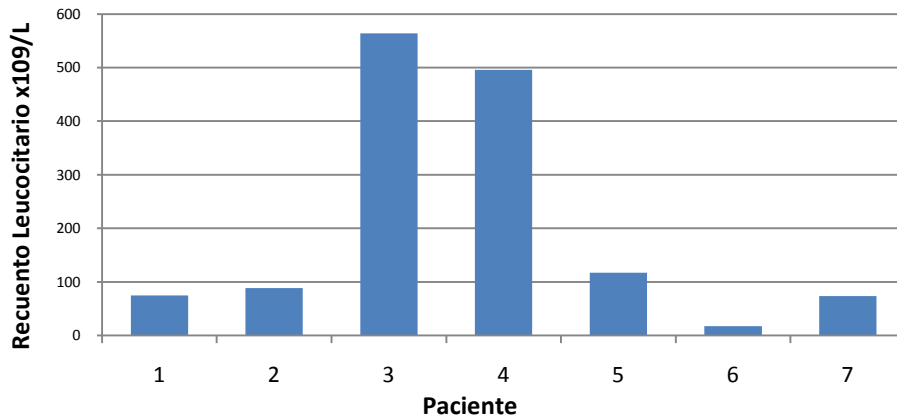


FUENTE: Base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.



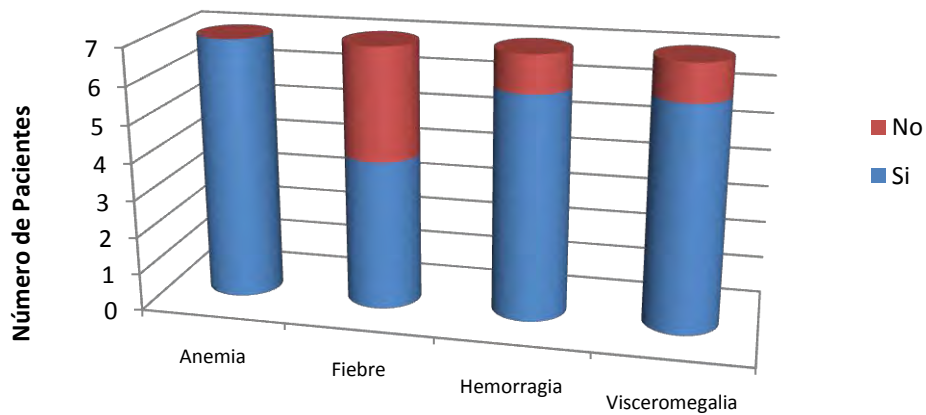
FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

Recuento Leucocitario en Lactantes tratados con Protocolo Dana-Farber 85-95 en Hematología Pediátrica del CMN La Raza, de abril 2004-abril 2009.

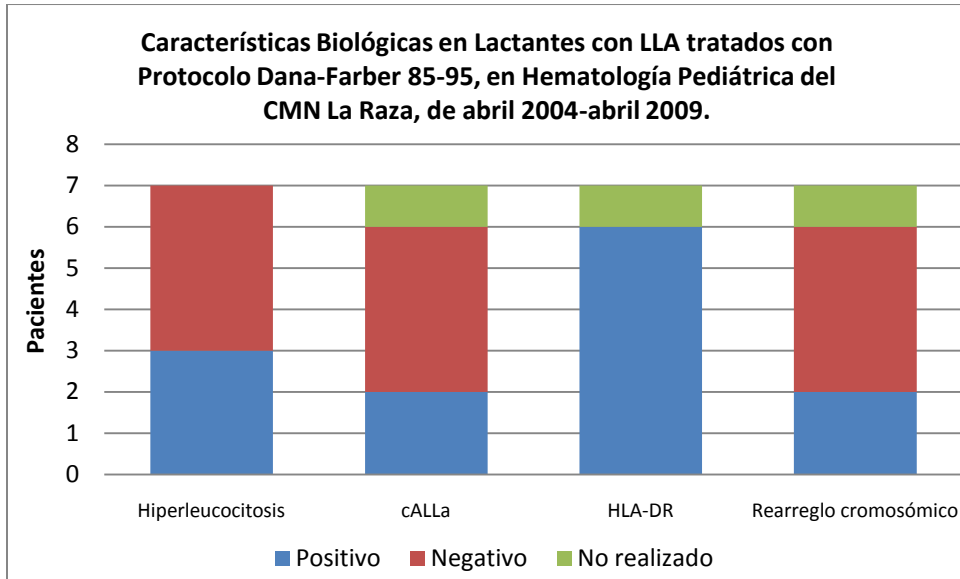


FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

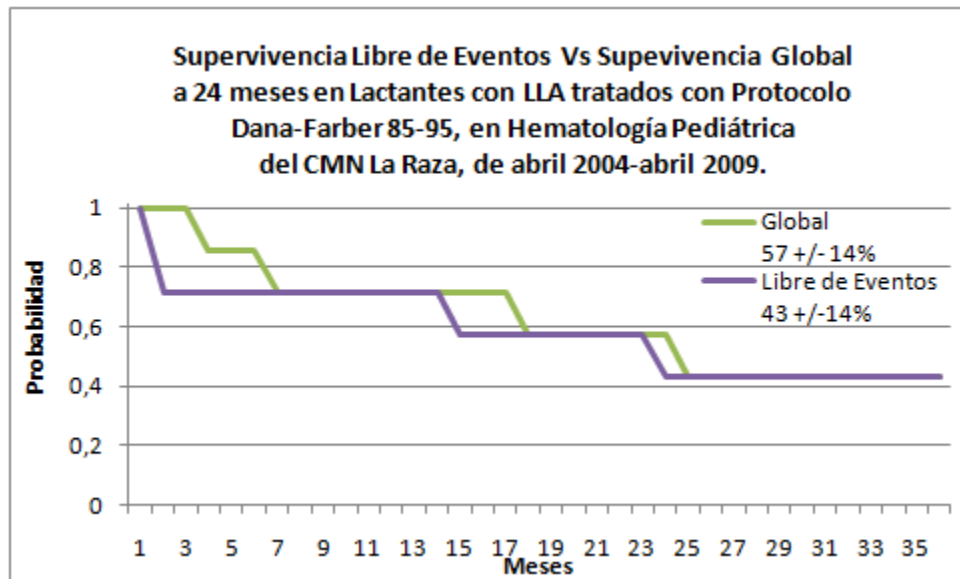
Características Clínicas en Lactantes con LLA tratados con Protocolo Dana-Farber 85-95, en Hematología Pediátrica del CMN La Raza, de abril 2004-abril 2009.



FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

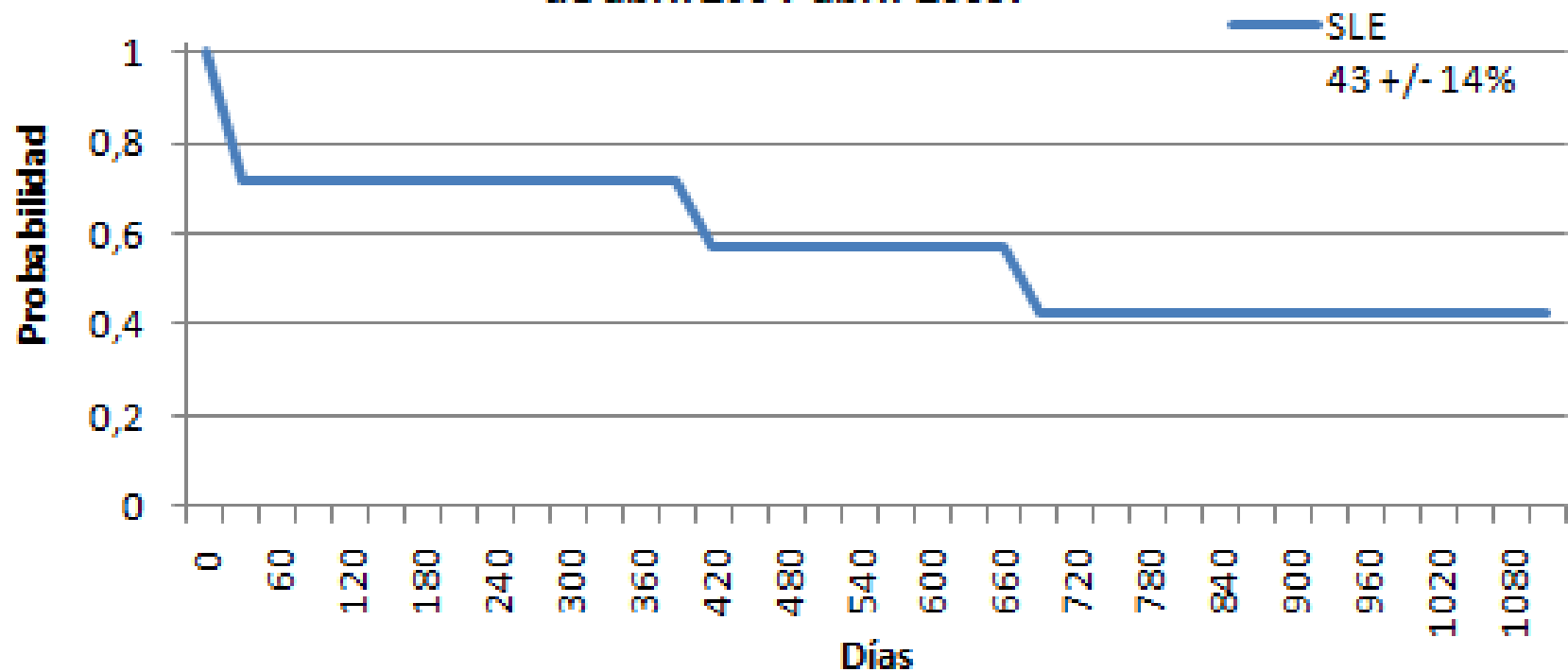


FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.



FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

**Supervivencia Libre de Eventos a 720 días, en Lactantes con
LLA tratados con Protocolo Dana-Farber 85-95, en
Hematología Pediátrica del CMN La Raza,
de abril 2004-abril 2009.**



FUENTE: Expediente clínico y base de datos del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN La Raza.

DISCUSIÓN

La Leucemia Aguda representa la primera causa de ingreso al servicio de Hematología Pediátrica con un promedio de 90 casos nuevos por año. Tal como se reporta en la literatura, el 85% de los casos corresponden a LLA, con un discreto incremento en el género masculino y el mayor número de casos se observa entre el año y los 10 años de edad.

Aun cuando diversos factores dificultan el análisis comparativo de nuestra serie con los datos referidos en la literatura internacional existen varios hechos que son importantes de puntualizar:

1. La Leucemia Linfoblástica Aguda en lactantes es una entidad que tiene baja frecuencia.
2. La serie reportada por el DFCI Consortium incluye pacientes provenientes de ocho centros médicos ubicados en Canadá, Estados Unidos y Puerto Rico.
3. El número de pacientes incluidos en nuestro estudio aun cuando pudiera significar dificultades para un análisis estadístico de tipo comparativo constituye una muestra importante considerando que se trata de pacientes diagnosticados y manejados en un solo centro.
4. El periodo de seguimiento de nuestra serie es corto comparado con el DFCI Consortium con 2,5 y 9,4 años respectivamente.³⁴

Sin embargo vale la pena resaltar que nuestro estudio muestra una Supervivencia Libre de Eventos analizada a 2 años, de 43 +/-14% Vs 60 +/-11% del Dana-Farber Cancer Institute Consortium, con el Protocolo Dana-Farber 85-95 modificado para Lactantes.

Analizando otras series, como la del estudio denominado Interfant-99³⁵ ³⁶ que incluyó alrededor de 500 pacientes con la colaboración de 22 países, la SLE a 2 y 4 años fue de 53 y 47% respectivamente, en tanto la Supervivencia Global a 4 años fue de 55%.²⁶

A continuación mostramos la evolución histórica de la Supervivencia Libre de Eventos en los últimos 25 años con los distintos protocolos de tratamiento.

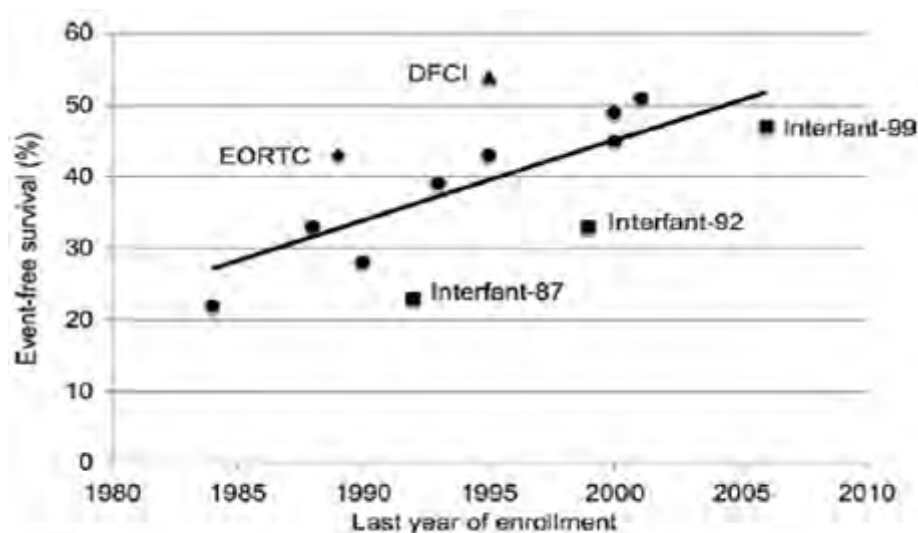


FIG 2. Increasing EFS for infant ALL over 25 years.

(de: The ABCs of Infant Leukemia, Patrick A. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2008;38:78-94)

Por otro lado, la distribución en cuanto al tipo de leucemia aguda en menores de 1 año mostró una tendencia similar a lo reportado en la literatura con 2.3% de casos de Leucemia Linfoide y 10% de (2-7 y 10% respectivamente).³⁷

En cuanto a la distribución por género, los resultados encontrados en nuestro estudio coinciden con la literatura³⁷: 57% del género femenino y 43% masculino. Diferente que para el DFCI en donde la enfermedad predominó en este último grupo.³⁴

Con relación a otras características clínicas pudimos encontrar que 43% de los pacientes eran menores de 6 meses de edad al diagnóstico (35-65% reportado en la literatura^{18 19 24 28 34 38 39}); la presencia de hepato-esplenomegalia (86%) fue semejante a otras series reportadas (73-81%)^{36 37} y a diferencia de lo informado por otros grupos, ninguno de nuestros pacientes mostró infiltración inicial en el SNC (10-50% de los casos en diversas series^{18 19 24 28 34 38 39}).

El análisis de las características biológicas mostró que 86% de los lactantes de nuestra serie tuvieron un recuento leucocitario arriba de $50 \times 10^9/L$ y de estos, el 43% fue mayor de $100 \times 10^9/L$ (en otras series 56 a 78% y 39 a 57% respectivamente^{18 19 24 28 34 38 39 40}); 67% presentaron inmunofenotipo pre-B con CD10 Negativo (43-76% en otras series^{18 24 28 34 38-41}); la coexpresión de antígenos mieloides se presentó en 4 pacientes con fenotipo B y 2 pacientes expresaron fenotipo mixto, coincidiendo con lo registrado en la literatura en la que se establece que la LLA en lactantes está relacionada con la coexpresión de marcadores mieloides^{42 43}

En esta serie se detectaron dos pacientes con anomalías citogenéticas, uno de ellos con traslocación (4; 11) (q21; q23) implicando el gen MLL, el otro presentó add 5q35, del (15), 9 (11.1q15). Distinto de lo referido en la literatura internacional, ya que se ha demostrado que el gen MLL muestra traslocación o rearrreglo en el 80% de los lactantes con LLA⁴⁴ y también, que su presencia se asocia a fenotipo de precursores-B CD10 negativo con expresión frecuente de antígenos de precursores mieloides.⁴³ Los datos anteriores pudieran ser resultado de problemas técnicos en cuanto al procesamiento de las muestras o bien que se trate verdaderamente de una diferencia étnica. Estos argumentos ameritan explorarse en forma intencionada con un mayor número de casos.

La respuesta a la ventana investigacional con esteroide se observó en el 71% de nuestra serie, semejante a lo reportado por Dördelmann, et al. con 74%. Esta respuesta tiene importancia pronóstica ya que se asocia a una Supervivencia Libre de Eventos de 53% a diferencia del 15% en los pacientes que no responden²⁴.

Finalmente el 71% de los pacientes de nuestra serie alcanzaron la remisión completa tras la terapia de Inducción a la Remisión, mientras que para otras series internacionales se ha reportado entre el 86 a 97%^{19 24 28 34 38 39}.

Tabla 2. Características clínicas y biológicas en lactantes con LLA

| | DFCI | | | CMNR | | |
|---------------------------------------|------|-----|----------------------|------|-----|---------------------|
| | No. | % | No. Pacientes en RCC | No. | % | No Pacientes en RCC |
| Lactantes | 23 | 100 | 13 | 7 | 100 | 3 |
| Características | | | | | | |
| Edad | | | | | | |
| <6 meses | 9 | 39 | 3 | 2 | 29 | 2 |
| >= 6 meses | 14 | 61 | 10 | 5 | 71 | 1 |
| Genero | | | | | | |
| Masculino | 14 | 61 | 9 | 3 | 43 | 1 |
| Femenino | 9 | 39 | 4 | 4 | 57 | 2 |
| Recuento inicial de leucocitos | | | | | | |
| <100x10 ⁹ /L | 9 | 39 | 8 | 4 | 57 | 3 |
| >=100x10 ⁹ /L | 14 | 61 | 5 | 3 | 43 | 0 |
| Involucro de SNC | | | | | | |
| Si | 3 | 13 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| No | 20 | 87 | 11 | 7 | 100 | 3 |
| Inmunofenotipo | | | | | | |
| Desconocido | | | | 1 | 14 | |
| Linaje B | | | | | | |
| CD10 + | 11 | 48 | 9 | 2 | 29 | 1 |
| CD10 – | 10 | 43 | 4 | 4 | 57 | 2 |
| Linaje T | 2 | 9 | 0 | | | |
| Citogenética | | | | | | |
| Desconocido | 12 | 52 | 7 | 2 | 29 | 1 |
| Euploide | 3 | 13 | 2 | 3 | 43 | 1 |
| T (4;11) | 4 | 17 | 2 | 1 | 14 | 0 |
| Otro | 4 | 17 | 2 | 1 | 14 | 1 |

CONCLUSIONES

1. Las características clínicas y biológicas de los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General son semejantes a las reportadas en la literatura Internacional.
2. Las diferencias en cuanto a los resultados de las pruebas citogenéticas sugieren la necesidad de perfeccionar las técnicas de obtención y procesamiento de muestras biológicas así como de utilizar aquellas más sensibles y específicas para detectar ciertas anormalidades.
3. En el caso que muestra rearrreglo del gen MLL el paciente cursó además con otras características de mal pronóstico mencionadas en la literatura: recuento leucocitario elevado, CD10 Negativo, fenotipo con Linaje Mixto, falta de respuesta a los esteroides, leucemia refractaria y SLE muy baja.
4. Al observar las características de la población estudiada, y tras analizar que TODOS los pacientes recibieron el mismo régimen quimioterapéutico, nos planteamos la importancia de considerar una terapia específica de especie (B, T o mieloide) o la terapia ajustada al riesgo como lo propone el estudio Multicéntrico Interfant 06 en el que se estratifican 3 grupos de riesgo para lactantes, actualmente en investigación.

5. Con la revisión de la literatura y ante los eventos de toxicidad relacionados a la quimioterapia, habrá de valorarse la utilidad de la terapia convencional contra una individualizada de acuerdo al aclaramiento de diversos fármacos. Lo anterior con la finalidad de asegurar niveles terapéuticos adecuados así como la de disminuir al máximo la toxicidad de estos. De igual manera considerar el uso de antimicrobianos en forma profiláctica antes y durante la mielosupresión postquimioterapia.
6. Si bien en nuestro centro de trabajo no contamos con medios diagnósticos para determinar Enfermedad Mínima Residual, habrá que reconocer la importancia de esta en el establecimiento del régimen terapéutico.
7. Es poca la experiencia del tratamiento de LLA en lactantes en nuestro país, los escasos datos publicados así lo muestran.
8. La Integración de diferentes grupos oncológicos nos permitirá conocer mejor la respuesta a protocolos específicos.
9. Para emitir conclusiones más precisas y comparar más objetivamente con la literatura internacional, se requiere mayor tiempo de seguimiento y aumentar el tamaño de la población estudiada.

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS (LLA EN LACTANTES)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----|----------------------|----|----------------------|-----------------------------------------------------------|------------------|----|-------------------|-----|-------------------|-----|---------------------|--|-------------------|--|--------|--|
| DATOS GENERALES | No. DE REGISTRO | | | | FECHA DE DIAGNÓSTICO | | | | | | | | | | | | | |
| | NOMBRE | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | NSS | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | EDAD | | SEXO | | FECHA DE NAC | | | | | | | | | | | | | |
| | LUGAR DE ORIGEN | | DIRECCIÓN Y TELEFONO | | | | | | | | | | | | | | | |
| AHF | NEOPLASIAS (ESPECIFICAR) | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| DATOS CLÍNICOS AL DX | ANEMIA | | Leve | | Moderada | | Severa | | | | | | | | | | | |
| | PLAQUETOPENIA (sangrados) | | Petequias y mucosas | | Tubo digestivo | | SNC Otros | | | | | | | | | | | |
| | FIEBRE | | Si | | No | | | | | | | | | | | | | |
| | SX INFILTRATIVO | | BAZO | | HIGADO | | ADENOPATIAS NO | | | | | | | | | | | |
| | PERDIDA PONDERAL | | NO | | <5% | | 5-10%- 11% O MAS | | | | | | | | | | | |
| DATOS PARACLINICOS AL DIAGNÓSTICO | HEMOGLOBINA G/DL | | <6 | | 6 o <7 | | 7 o <8 | | 8 o <9 | | 9 o <10 | | 10 o <11 | | 11 o mas | | | |
| | LEUCOCITOS CEL/MM3 | | Igual o <10,000 | | 10,001-50,000 | | 50,001-100,000 | | 100,001 o mayor | | | | | | | | | |
| | NEUTROFILOS ABSOLUTOS CEL/MM3 | | <100 | | 101 - 500 | | 501 - 1000 | | 1001- 1500 | | 1501 o mayor | | | | | | | |
| | BLASTOS EN SANGRE PERIFERICA | | | | NO | | 1-25% | | 26-50% | | 51-100% | | | | | | | |
| | PLAQUETAS CEL/MM3 | | <10,000 | | 10,001 - 50,000 | | 50,001 - 100,000 | | 100,001 - 150,000 | | 150,001 - 450,000 | | 450,001 - 1'000,000 | | 1'000,001 o mayor | | | |
| DATOS PARACLINICOS AL DIAGNÓSTICO | % BLASTOS EN MO | | 25-30 | | 31-50 | | 41-50 | | 51-60 | | 61-70 | | 71-80 | | 81-90 | | 91-100 | |
| | BLASTOS EN LCR | | SI | | | | | | NO | | | | | | | | | |
| | DHL U/dl | | <400 | | 400-600 | | 601-800 | | 801-1200 | | 1201 O MAYOR | | | | | | | |
| | INMUNOFENOTIPO | | NO | | SI | | ESPECIFICAR | | | | | | | | | | | |
| | CARIOTIPO | | NO | | SI | | ESPECIFICAR | | | | | | | | | | | |
| TRATAMIENTO PROTOCOLO DANA FARBER 85-95 MODIFICADO PARA LACTANTES | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| RECIBIO VENTANA INVESTIGACIONAL | | NO | | SI | | EN CASO AFIRMATIVO % DE BLASTOS AL DIA 1 DE QUIMIOTERAPIA | | 0 | | <5 | | >10 | | | | | | |
| % BLASTOS AL DIA 14 DE QUIMIOTERAPIA | | | | | | 0 | | <5 | | >10 | | | | | | | | |
| % BLASTOS AL DIA 28 DE QUIMIOTERAPIA | | | | | | 0 | | <5 | | >10 | | | | | | | | |
| RECAIDAS | | NO | | SI | | FECHA Y FASE DE QT | | | | | | | | | | | | |

FECHA DE ELABORACIÓN _____ ELABORÓ DRA. MARIBEL BEATRIZ ARROYO ITURBE R4PM

ANEXO 2

PROTOCOLO DANA FARBER 1985-1995 MODIFICADO PARA LACTANTES CON LLA

| | |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ventana investigacional (3-5 días) | 85-01: asp 825 UI/kg vs. 82.5 UI/kg IM x dosis 87-01: asp x 1 dosis (E. coli o Erwinia 825 UI/kg o PEG-asp 82.5 UI/kg) 91-01: corticoesteroide x 3 días (dosis día de prednisona 1.3mg/kg o Dexametasona 0.2mg/kg, 0.6mg/kg o 5mg/kg) |
| Inducción (1 mes) | Vincristina 0.05 mg/kg IV cada semana por 4 semanas Prednisona 1.3 mg/kg/día por 4 semanas Doxorrubicina 1.0 mg/kg IV por 2 dosis Metotrexate (1.3 mg/kg o 130 mg/kg) por 1 dosis Intratecal Citarabina 15mg por 2 dosis |
| Terapia intensiva | Vincristina 0.05 mg/kg IV cada semana por 4 semanas 6-mercaptopurina 1.3 mg/kg/día VO días 1-14 Metotrexate a altas dosis 130 mg/kg IV para 1 hora en la semana 1 y 2, seguidas de rescate con ácido folínico 36 horas después Intratecal Metotrexate 6 mg/dosis semana 1 y 2 Citarabina a altas dosis 100 mg/kg IV cada 12 hrs por 6 dosis en semana 3 Asp 825 UI/kg IM semanas 2 y 3 |
| Profilaxis a SNC | Radioterapia (RT) a cráneo en mayores de 1 año (1800-2200 cGy) Medicación intratecal (metotrexate 6 mg y citarabina 15 mg) cada 6 semanas hasta RT, durante la RT 2 veces por semana x 4 dosis, cada 18 semanas hasta completar la terapia |
| Intensificación (9 meses) | Cada 3 semanas ciclos con: Vincristina 0.05 mg/kg IV en día 1 6-mercaptopurina 1.3 mg/kg/día VO días 1-14 Prednisona 4 mg/kg/día VO días 1-5 Doxorrubicina 1.0 mg/kg IV en día 1 (dosis acumulada = 12 mg/kg) Asp 825 UI/kg IM cada semana por 30 dosis |
| Mantenimiento (hasta 2 años de remisión completa continua) | Cada 3 semanas ciclos de vincristina, 6-mercaptopurina, prednisona a dosis de Intensificación, con metotrexate 1 mg/kg IV cada semana. |

ANEXO 3

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

AUTORIZACIÓN DE TRATAMIENTO

MÉXICO, D.F. A _____ DE _____

EL MÉDICO NOS HA EXPLICADO QUE LA LEUCEMIA:

- ES UNA ENFERMEDAD DE LA SANGRE EN LA QUE LAS CÉLULAS NORMALES (GLÓBULOS ROJOS, GLÓBULOS BLANCOS Y PLAQUETAS) SON REMPLAZADAS POR CÉLULAS MALIGNAS LLAMADAS BLASTOS.
- ESTAS CÉLULAS MALIGNAS SE ENCUENTRAN EN TODO EL CUERPO DEL ENFERMO Y SON CAPACES DE CAUSAR ANEMIA, INFECCIONES Y SANGRADOS QUE PONEN EN PELIGRO SU VIDA.
- ENTENDEMOS QUE LA ÚNICA MANERA DE CONTROLAR LA ENFERMEDAD ES CON LA APLICACIÓN DE MEDICAMENTOS LLAMADOS QUIMIOTERAPIA.
- QUE ESTOS, PUEDEN SER TOMADOS O INYECTADOS POR DIFERENTES VÍAS (INTRAMUSCULAR, EN LAS VENAS Y TAMBIÉN EN EL SISTEMA NERVIOSO COMO UN TRATAMIENTO LLAMADO QUIMIOTERAPIA INTRATECAL)
- QUE LA QUIMIOTERAPIA PUEDE CAUSAR EFECTOS DESAGRADABLES COMO NÁUSEA, VÓMITO Y CAÍDA DEL CABELLO. PERO TAMBIÉN, EFECTOS ADVERSOS TAN GRAVES COMO LA MISMA ENFERMEDAD (ANEMIA, INFECCIONES, SANGRADOS, DOLOR O DIFICULTAD PARA CAMINAR, DAÑO EN EL HÍGADO O EN LOS RIÑONES E INCLUSO LA MUERTE).
- SIN EMBARGO, LOS BENEFICIOS QUE NUESTRO HIJO(A) OBTENDRÁ SON IMPORTANTES:
 - EL **TRATAMIENTO INICIAL** LOGRA QUE LA ENFERMEDAD SE CONTROLE EN EL 95 AL 98% DE LOS CASOS Y,
 - LA PROBABILIDAD DE CONTINUAR EN **CONTROL A LARGO PLAZO** ES DE:
 - ENTRE 70 y 80% **EN LAS LEUCEMIAS DE RIESGO HABITUAL** Y,
 - APROXIMADAMENTE DEL 50% **EN LAS DE RIESGO ALTO**
- EL EQUIPO MÉDICO REALIZARÁ ADEMÁS, LOS ESTUDIOS NECESARIOS (TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE, RADIOGRAFÍAS, TOMA DE MÉDULA ÓSEA) Y TOMARÁ LAS MEDIDAS PERTINENTES (TRANSFUSIONES DE SANGRE, USO DE ANTIBIÓTICOS, ANALGESIA, EN ALGUNOS CASOS RADIOTERAPIA) PARA APOYAR A NUESTRO HIJO EN CASO DE QUE SE PRESENTEN COMPLICACIONES.
- SE NOS HA EXPLICADO, QUE LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES DE LA SANGRE PUEDE PRODUCIR REACCIONES ADVERSAS COMO FIEBRE, ESCALOFRIO, URTICARIA E INCLUSO, LA TRANSMISIÓN DE INFECCIONES COMO HEPATITIS B, HEPATITIS C Y SIDA.
- NOS HAN INFORMADO QUE EL TIEMPO PROGRAMADO PARA RECIBIR TRATAMIENTO ES APROXIMADAMENTE DE DOS AÑOS SIN EMBARGO, EN CASO DE QUE LA ENFERMEDAD SE REACTIVE (**RECAÍDA**) ESTE TIEMPO TENDRÁ QUE PROLONGARSE.

- TAMBIÉN SABEMOS QUE CON CADA RECAÍDA, DISMINUYEN DE MANERA IMPORTANTE LAS POSIBILIDADES DE QUE LA QUIMIOTERAPIA FUNCIONE Y DE QUE NUESTRO HIJO LOGRE VIVIR A LARGO PLAZO
- ENTENDEMOS, QUE PARTE IMPORTANTE PARA EL LOGRO DE BUENOS RESULTADOS, ES EL COMPROMISO DE NOSOTROS PARA CUMPLIR LAS RECOMENDACIONES DE NUESTRO MÉDICO (ASISTIR PUNTUALMENTE A CONSULTA, DAR A NUESTRO HIJO LOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS, CUMPLIR CON LAS MEDIDAS DE HIGIENE Y CUIDADOS GENERALES TANTO EN CASA COMO EN EL HOSPITAL Y APOYARLO PRESENTANDO LOS DONADORES DE SANGRE NECESARIOS PARA QUE PUEDA SER TRANSFUNDIDO CUANDO ASÍ LO REQUIERA) .
- EL MÉDICO HA CONTESTADO TODAS NUESTRAS PREGUNTAS Y RESUELTO NUESTRAS DUDAS POR LO QUE:

POR ESTE MEDIO NOSOTROS:

NOMBRE COMPLETO DE LA MADRE

Y

NOMBRE COMPLETO DEL PADRE

ACEPTAMOS QUE SE NOS HA INFORMADO QUE NUESTRO HIJO(A)

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE

HOSPITALIZADO(A) EN LA CAMA NÚMERO

PADECE UNA ENFERMEDAD LLAMADA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE

ESPECIFICAR TIPO DE RIESGO

Y AUTORIZAMOS EL TRATAMIENTO QUE LOS MÉDICOS CONSIDEREN APROPIADO .

NOMBRE COMPLETO, MATRÍCULA Y FIRMA DEL MÉDICO

NOMBRE COMPLETO, MATRÍCULA Y FIRMA DE UN TESTIGO

Ley General de Salud. Artículo 54.

Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica. Artículos 19, 51 y 52.

Decreto de Creación de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Artículos 2, 3, 4 y 13.

NOM-168-SSA1-1998. Del Expediente Clínico. Capítulo 10. Inciso 10.1.1

NOM-003-SSA2-1993. Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

GLOSARIO

LACTANTE

Período inicial de la vida extrauterina durante la cual el bebé se alimenta de leche materna. Niño mayor de 28 días de vida hasta los 2 años de edad. Este periodo a su vez puede dividirse en dos sub-periodos, a) Lactante Menor: desde los 29 días de nacido hasta los 12 meses de edad y b) Lactante Mayor: desde los 12 meses de edad hasta los 24 meses de edad. Aunque en la literatura extranjera se habla del menor de un año.

FALLA A LA INDUCCIÓN

Se define como la presencia de los siguientes criterios: recuento de neutrófilos absolutos menor de 1,000/L, recuento plaquetario menor de 100,000/L, medula ósea con hematopoyesis alterada en cualquiera de las tres líneas celulares y recuento igual o mayor de 5% de blastos en AMO o evidencia de leucemia extramedular al día 28 de terapia de inducción.

MUERTE DURANTE LA REMISIÓN COMPLETA

La muerte se define como fin de la vida. Por lo que se considera fin de la vida por cualquier causa diferente a leucemia tras haber alcanzado curación de la leucemia.

PRONÓSTICO

Resultado probable (bueno o malo) de la evolución de una enfermedad; por lo tanto el mal pronóstico o pobre pronóstico de la leucemia linfoblástica aguda en lactantes se refiere a evolución tórpida de la enfermedad con poca respuesta al tratamiento de quimioterapia en relación con el grupo de pacientes mayores de 1 año.

RECAÍDA

Está definida como la reaparición de $\geq 5\%$ de blastos en la medula ósea o cualquier leucemia extramedular posterior a haber alcanzado la remisión completa.

REMISIÓN COMPLETA

Se define como la presencia de los siguientes criterios: recuento de neutrófilos absolutos mayor de 1,000/L, recuento plaquetario mayor de 100,000/L, medula ósea con hematopoyesis normocelular y menos de 5% de blastos, sin evidencia de leucemia extramedular.

RIESGO ALTO

En este grupo se encuentran los pacientes con edad menor de 1 año y mayor de 10 años, con recuento de leucocitos mayor a 50,000/mm³ al momento del diagnóstico, infiltración a sistema nervioso central, testicular u ocular, ensanchamiento mediastinal, y algunas traslocaciones cromosómicas, por ejemplo cromosoma Filadelfia.

RIESGO HABITUAL

En este grupo se encuentran los pacientes con edad entre 1-9 años, con recuento de leucocitos menor a 50,000/mm³ al momento del diagnóstico, y que no cuenten con algún criterio del grupo de alto riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and practice of pediatric oncology*. –Childhood cancer: incidence, survival, and mortality” Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins Publishers; 2002. p. 1-12.
- ² Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;23:6429-6444.
- ³ Juárez OS, Mejía AJM, Rendón ME, Kauffman NA, Yamamoto K LT, Fajardo GA. Tendencia de seis principales causas de mortalidad en niños mexicanos durante el periodo 1971-2000. La transición epidemiológica en los niños. *Gac Med Mex* 2003; 139:325-336.
- ⁴ Fajardo GA, Mejía AJ, Hernández CL, Mendoza SH, Garduño EJ, Martínez GM. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en niños. *Pan Am J Public Health* 1999; 6:75-88.
- ⁵ Fajardo GA, Mejía AM, Gómez DA, Mendoza SH, Garduño EJ, Martínez GC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes del Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995; 52:507-516.
- ⁶ Mejía JM, Ortega MC, Pérez ML, Flores J, Bernáldez R, Del Campo MA, et al. Tasa de incidencia de Leucemia Aguda en niños de la Ciudad de México en 2006. XLVIII Congreso Nacional de Hematología: Leucemias agudas, *Revista de Hematología*, Vol. 8, Supl. 3, Mayo, 2007, Acapulco, Guerrero, México, S19-S20.
- ⁷ Kramárová E, Stiller CA, Ferlay J, Parkin DM, Draper GJ, Michaelis J, et al. International classification of childhood cancer. Lyon, France: *IARC Technical Report* ; 1996. p. 29.
- ⁸ Lassaletta AA Leucemias. Leucemia linfoblástica aguda *Pediatr Integral* 2004;VIII(5):435-442.
- ⁹ Ries LA, Kosary CL, Hankey BF,; SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, Md *National Cancer Institute*, 1999.
- ¹⁰ Smith Ma, Ries LA, Gurney JG, et al.: Leukemia. In: Ries LA; Smith MA, GurneyJG: Cancer Incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, Md: *National Cancer Institute*, SEER program, 1999. NIH Pub. No. 99-4649, 17-34.
- ¹¹ Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, et al.: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 14 (12): 2223-33, 2000.
- ¹² Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al.: Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIIIIB at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 104 (9): 2690-6, 2004.
- ¹³ Armstrong SA, Staunton JE, Silverman LB, Pieters R, den Boer ML, Minden MD, et al. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nature Genet* 2002; 30:41-47.
- ¹⁴ Josefson D. New childhood leukaemia identified by gene chip technology. *Br Med J* 2001; 323: 1388.
- ¹⁵ Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH: Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. *Blood* 96 (1): 2000, 24-33.

-
- ¹⁶ Cabrera ME, Campbell M, Quintana J, Undurraga MS, Ford AA, Greaves MF. Clinical significance and frequency of the 11q23/MLL genetic molecular alteration in Chilean infants with acute leukemia *Rev. méd. Chile* V.129 N.6 Santiago jun. 2001 634-42
- ¹⁷ Hart Isaacs, Jr., M.D. Fetal and Neonatal Leukemia; *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, Vol. 25, No. 5, May 2003; 348-361
- ¹⁸ Pui CH, Ribeiro RC, Campana D, Raimondi SC, Hancock ML, Behm FG, et al. Prognostic factors in the acute lymphoid and myeloid leukemias of infants. *Leukemia*. 1996;10:952-956.
- ¹⁹ Chessells JM, Eden OB, Bailey CC, Lilleyman JS, Richards SM. Acute lymphoblastic leukaemia in infancy: experience in MRC UKALL trials report from the Medical Research Council Working Party on Childhood Leukaemia. *Leukemia*. 1994; 8:1275-1279.
- ²⁰ Heerema NA, Sather NH, Ge J, Arthur DC, Hilden JM, Trigg ME, et al. Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11): a report of the Children's Cancer Group. *Leukemia*. 1999;13:679-686.
- ²¹ Rubnitz JE, Camitta BM, Mahmoud H, Raimondi SC, Carroll AJ, Borowitz MJ, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia with the MLL-ENL fusion and t(11;19) (q23;p13.3) translocation. *J Clin Oncol*. 1999;17:191-196.
- ²² Kersey JH, Wang D, Oberto M. Resistance of t(4;11) (MLL-AF4 fusion gene) leukemias to stress-induced cell death: possible mechanism for extensive extramedullary accumulation of cells and poor prognosis. *Leukemia*. 1998;12:1561-1564.
- ²³ Pieters R, den Boer ML, Durian M, Janka G, Schmiegelow K, Kaspers GJL, et al. Relation between age, immunophenotype and in vitro drug resistance in 395 children with acute lymphoblastic leukemia: implications for treatment of infants. *Leukemia*. 1998;12:1344-1348.
- ²⁴ Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1999;94:1209-1217.
- ²⁵ Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, et al. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients: results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood*. 1994;84:3122-313
- ²⁶ Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007;370:240-250.
- ²⁷ Hilden J, Dinndorf P, Meerbaum S. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group, *Blood* 2006 108: 441-451
- ²⁸ Reaman G, Sposto R, Sensel M, Lange BJ, Feusner JH, Heerema NA, et al. Treatment Outcome and Prognostic Factors for Infants With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on Two Consecutive Trials of the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 1999;17,2: pp 445-455
- ²⁹ Biondi A, Rizzari C, Valsecchi MG, De Lorenzo P, Aricò M, Basso G, et al. Role of treatment intensification in infants with acute lymphoblastic leukemia: results of two consecutive AIEOP studies *Haematologica* 2006; 91:534-537

-
- ³⁰ Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, et al.: Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia* 2007, 21 (11): 2258-63.
- ³¹ Nagayama J, Tomizawa D, Koh K. Infants with acute lymphoblastic leukemia and a germline MLL gene are highly curable with use of chemotherapy alone: results from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Blood* 2006 107: 4663-4665
- ³² Chessells JM, Harrison HC, Watson SL, Vora AJ, and Richards M. Treatment of infants with lymphoblastic leukaemia: results of the UK Infant Protocols 1987–1999. *British Journal of Haematology*, 2002, 117, 306–314
- ³³ Campbell M, Salgado C, Quintana J, Becker A, Vargas L, Cabrera ME, et al. Improved outcome for acute lymphoblastic leukemia in children of a developing country: results of the Chilean National Trial 87. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33: 88-94.
- ³⁴ Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, Donnelly MJ, Gilliland DG, Tarbell N, et al. Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia (ALL): results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer*. 1997;80:2285-2295.
- ³⁵ Pieters R. Infant acute lymphoblastic leukemia: Lessons learned and future directions. *Curr Hematol Malig Reports* . 2009; 8:167-174.
- ³⁶ The ABCs of Infant Leukemia, Patrick A. Zweidler-McKay and Hilden J. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2008;38:78-94
- ³⁷ Pieters R. Biology and treatment of infant leukemias. In: Pui CH ed. Treatment of acute leukemias: new directions for clinical research. Totowa, NJ, USA: Humana Press, 2003: 61–73.
- ³⁸ Frankel LS, Ochs J, Shuster JJ, et al. Therapeutic trial for infant acute lymphoblastic leukemia: the Pediatric Oncology Group experience (POG 8493). *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:35–42.
- ³⁹ Lauer SJ, Camitta BM, Leventhal BG, et al. Intensive alternating drug pairs after remission induction for treatment of infants with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998;20:229–233.
- ⁴⁰ Basso G, Rodelli R, Covezzoli A. The role of immunophenotype in acute lymphoblastic leukemia of infant age. *Leuk Lymphoma* 1994;15:51–60.
- ⁴¹ Ferster A, Bertrand Y, Benoit Y, et al. Improved survival for acute lymphoblastic leukaemia in infancy: Experience of EORTC Childhood Leukaemia Cooperative Group. *Br J Haematol* 1994; 86:284–290.
- ⁴² Basso G, Putti MC, Cantu-Rajnoldi A, Saitta M, Santostasi T, Santoro N, et al. The immunophenotype in infant acute lymphoblastic leukaemia: correlation with clinical outcome. An Italian multicentre study (AIEOP). *Br J Haematol* 1992;81:184-91.
- ⁴³ Borkhardt A, Wuchter C, Viehmann S, Pils S, Teigler-Schlegel A, Stanulla M, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia—combined cytogenetic, immunophenotypical and molecular analysis of 77 cases. *Leukemia* 2002;16:1685-90.
- ⁴⁴ Reaman G. Biology and treatment of acute leukemias in infants. In: Pui C, editor. Treatment of Acute Leukemias: New Directions for Clinical Research. Totowa (NJ): Humana Press; 2003. p. 75-83.