



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

**Oncología Pediátrica**

“Análisis de Recaídas en Pacientes con leucemia Aguda Linfoblástica. Experiencia de 3 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez”

**PRESENTA:**

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales

**ASESOR DE TESIS:**

Dra. Aurora Medina Sansón





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.

Universidad Nacional Autónoma de México  
División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Especialización en Oncología Pediátrica  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

**TESIS DE POSGRADO**

Para obtener el título de Oncología Pediátrica

"Análisis de Recaída en Pacientes con Leucemia Aguda  
Linfoblástica. Experiencia de 3 años en el Hospital Infantil de  
México Federico Gómez"

**Presenta:**

Dr. Jorge Alberto Ruiz Morales



**Asesor de tesis:**

Dra. Aurora Medina Sanson  
Jefe del Departamento de Hemato-Oncología  
Hospital Infantil de México Federico Gómez

México D. F. Febrero 2013



## INDICE

<b>TEMA</b>	<b>No Página</b>
<b>1.- Introducción</b>	<b>6</b>
<b>2.- Planteamiento del problema</b>	<b>17</b>
<b>3.- Justificación</b>	<b>17</b>
<b>4.- Objetivos generales</b>	<b>18</b>
<b>5.- Objetivos específicos</b>	<b>18</b>
<b>6.- Material y métodos</b>	<b>19</b>
<b>7.- Resultados</b>	<b>22</b>
<b>8.- Discusión</b>	<b>28</b>
<b>9.- Conclusión</b>	<b>30</b>
<b>10.- Anexo</b>	<b>31</b>
<b>11.- Bibliografía</b>	<b>39</b>

**A La Santísima Trinidad por su amor y compañía  
en mi arduo, feliz caminar**

**A Gloria mi amada esposa y amor de mi vida, a  
nuestra hermosa hija Audri, por el amor y apoyo  
incondicional**

**A mi madre y abuela por su incansable amor y  
apoyo**

**A mis hermanos y sobrinos por su compañía**

**A la Dra Aurora Medina Sansón por su apoyo  
para la realización de mi tesis.**

**A los médicos adscritos del departamento de  
Oncología por sus enseñanzas**

**A Lucero y Adelita por su apoyo**

**A todos los pacientes por su ejemplo de Fe,  
Amor, Esperanza, perseverancia, lealdad y  
gratitud; en otras palabras, por su ejemplo de  
vida. Gracias por siempre**

## **1. INTRODUCCIÓN**

### ***ANTECEDENTES***

El cáncer es la segunda causa de mortalidad infantil en los niños mayores de 5 a 14 años de edad, solo superada por los accidentes. 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<sup>1,2</sup>.

En México, las leucemias se ubican en los primeros lugares dentro de las causas de mortalidad en todos los grupos de edad pediátricos, con excepción del período neonatal. Ocupan el primer sitio en el grupo de 5 a 9 años, el segundo en la población de 10 a 19 años y el noveno en niños de 1 a 4 años. El registro histopatológico de las neoplasias malignas, reporta un promedio anual de 803 leucemias, que corresponde a 22.83% de todos los casos de cáncer registrados en menores de 20 años entre 1998 y 2001.

### ***DEFINICIÓN DE LEUCEMIA***

Las leucemias constituyen un grupo muy heterogéneo de neoplasias malignas caracterizadas por la proliferación clonal de precursores hematopoyéticos dentro de la médula ósea. Estas células reemplazan a los elementos normales de la médula ósea, se diseminan a través de la circulación y pueden invadir los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y otros tejidos<sup>3</sup>.

### ***LEUCEMOGÉNESIS***

La LAL es una alteración citogenética en la cual una serie de eventos mutagénicos determinan la pérdida de los mecanismos que regulan la división y diferenciación celular ocasionando la expansión monoclonal de una célula precursora de la serie linfocítica.

En la actualidad, a pesar de su frecuencia y del reconocimiento de algunos factores ambientales implicados en la leucemogénesis, la etiología de esta neoplasia es desconocida. Se han descrito padecimientos que predisponen al desarrollo de LAL, como son los síndromes de Down, Bloom, Swachman, la ataxia-telangiectasia y algunos otros trastornos con fragilidad cromosómica. Se han observado también situaciones en las que ocurre con mayor frecuencia, entre las cuales se encuentran el sexo masculino, la edad entre 2 y 5 años, la raza blanca, el estado socioeconómico elevado, la exposición *in utero* y postnatal a radiación ionizante. También se han identificado factores con riesgos relativos menores, como el peso elevado al nacer, la edad materna avanzada y

la historia de abortos previos. A pesar de los avances tecnológicos, aún se desconocen con exactitud los factores que causan leucemia<sup>4-7</sup>.

## **LEUCEMIAS EN NIÑOS**

Las leucemias agudas son los cánceres más frecuentes en menores de 15 años. En México representan alrededor de 40 % de todas las neoplasias, mientras que en otros países constituyen entre 30 y 34 %. Se reconoce que la frecuencia de las leucemias agudas ha incrementado en diferentes partes del mundo. De 1982 a 1991, en la ciudad de México se observó un aumento importante en la incidencia de las leucemias agudas linfoblásticas: en 1982 se reportó una tasa de 7.75 casos por millón de niños menores de 15 años y para 1991 se alcanzó 22.19 por millón. Entre 1993 y 1994, en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró una frecuencia de 34 por millón; entre 1996 y 1998, de 60. Los datos que abarcan el periodo de 1996 a 2000 muestran una tasa de 63.7, que es una de las más altas reportadas en el mundo<sup>1,2</sup>.

En términos generales, estas neoplasias se clasifican en agudas y crónicas. En los niños de 97 a 99% son agudas y menos del 5% son de tipo crónico. Dentro de las leucemias agudas, las linfoblásticas comprenden 80 a 85% y el resto corresponden a leucemias agudas no linfoblásticas. Las leucemias agudas linfoblásticas, tienen una incidencia máxima entre los 3 y 7 años de edad<sup>4</sup>.

## **CLASIFICACIÓN**

El estudio de diversas características detectables en las células leucémicas ha permitido la clasificación de estas neoplasias desde los puntos de vista morfológico, inmunobiológico y citogenético.

### **Clasificación Morfológica**

Se basa en los criterios de la Sociedad Franco-Americano-Británica (FAB), que analiza características citológicas como el tamaño, forma, relación núcleo-citoplasma, presencia de vacuolas y gránulos en el citoplasma, características del núcleo y nucleolos.

Un 85% de los niños con LAL tienen una morfología L1, caracterizada por blastos pequeños, con escaso citoplasma, cromatina homogénea sin vacuolas y nucleolos ausentes o poco prominentes. Alrededor de 14% son de tipo L2, cuyos blastos tienen forma heterogénea, pueden

presentar prolongaciones citoplasmáticas y nucleolos que varían en cantidad y tamaño. El 1% de todos los casos corresponde a las leucemias L3 o tipo Burkitt que se caracterizan por blastos de núcleo regular, oval o redondo, con uno o más nucleolos y citoplasma intensamente basófilo con vacuolas prominentes<sup>3,4,6</sup>. El cuadro 1 detalla las características citomorfológica que definen a cada uno de estos subtipos.

**Cuadro 1. Clasificación morfológica de la LAL de acuerdo a la FAB**

<b>Característica Citológica</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
Tamaño	Predominantemente pequeñas	Grandes Heterogéneas	Grandes Homogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea en todos los casos	Variable; heterogénea en la mayoría de los casos	Finamente desarrollada y homogénea
Forma del núcleo	Regular; Ocasionalmente hendido	Irregular, hendido Indentación es común	Regular oval o redondo
Nucleolo	No visible o pequeño	Presentes en uno o más y son prominentes	Prominentes uno o más
Cantidad de Citoplasma	Escaso	Variable; moderado a abundante	Moderadamente abundante.
Basofilia del Citoplasma	Escasa a moderado; relativamente intensa	Variable; es intensa algunas veces	Muy intensa
Vacuolas Citoplásmicas	Variable	Variable	Prominentes

### **Clasificación Inmunobiológica**

El desarrollo de la tecnología con anticuerpos monoclonales (Ac Mo) ha permitido un mayor conocimiento y entendimiento de las leucemias. El análisis de la expresión de antígenos de superficie, citoplasmáticos y nucleares en las células leucémicas empleando estos Ac Mo ha generado el conocimiento para su clasificación en función del linaje y la fase de maduración de la célula que origina la proliferación monoclonal. A través de la medición del porcentaje de positividad para ciertos antígenos, los Ac Mo permiten establecer si se trata de una leucemia de linaje B o T.

El linaje B, que representa 80 a 85% de las LAL de la infancia se define por la expresión de CD19, CD10, (antígeno común de la LAL o CALLA) y otros antígenos asociados a células B. Hay cuatro subtipos mayores de LAL de linaje B: pre B temprana, pre B, pre B transicional y B madura. Las LAL de células T expresan antígenos CD2, CD7, CD5 o CD3 y constituyen 15% de los casos de LAL en niños. Aunque la mayoría de los casos expresan marcadores que les identifican como de un linaje específico, existen situaciones en las que se expresan marcadores tanto de células T como B o puede coexistir expresión de marcadores linfoides y mieloides<sup>3,6,8</sup>. El cuadro 2 muestra los antígenos que identifican a cada linaje.

**Cuadro 2. Inmunofenotipo de acuerdo a expresión de CD**

<b>ANTICUERPO MONOCLONAL</b>	<b>TIPO CELULAR</b>
CD1	Células T
CD2	Células T
CD3	Células T
CD5	Células T
CD7	Células T
CD10	Células pre B, pre B temprana
CD19	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD20	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD22	Células pre B, pre B temprana, B madura
CD79a	Células pre B, pre B temprana
tdt	Células pre B, pre B temprana
Cadenas kappa	B madura
Cadenas lambda	B madura
HLA-DR	Células pre B, pre B temprana, células T

### **Clasificación Citogenética**

Mediante el cariotipo, la determinación del contenido de DNA y el análisis molecular por RT-PCR o FISH, ha sido posible la identificación de diversas alteraciones cromosómicas, las cuales se han clasificado en numéricas y estructurales.<sup>9</sup> Las de tipo numérico incluyen la hiperdiploidia representado por los casos donde hay más de 46 cromosomas en las células leucémicas y las hipodiploides donde hay menos de 46 cromosomas, también podemos encontrar casi tetraploide,

casi triploide y pseudodiploide. El cariotipo anormal se detecta en 60 a 80 % de los pacientes con LAL y la distribución por grupo de ploidia varia entre pacientes adultos y de edad pediátrica.<sup>9</sup> En el cuadro 3 muestra los siete tipos de ploidia identificados en LAL y sus frecuencias en niños y adultos.

**Cuadro 3. Frecuencia de grupos de ploidia en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.**

Grupo de Ploidia	Frecuencia (%)	
	Edad Pediátrica	Adulto
Cariotipo normal	8 – 56	26 – 34
Hipodiploidia < 46	5 – 7	2 – 8
Pseudodiploidia	3 – 42	7 – 59
Hiperdiploidia 47 – 50	8 – 16	7 – 17
Hiperdiploidia > 50	14 – 28	4 – 9
Casi-Triploidia	< 1	3
Casi Tetradiploidia	1	2

Dentro de las alteraciones estructurales se pueden encontrar traslocaciones, deleciones o inversiones. La traslocaciones dan lugar a genes de fusión que codifican para proteínas quimericas. Dichas proteínas quimericas frecuentemente son factores de transcripción que alteran la expresión de genes durante la fase de diferenciación y maduración celular. En el cuadro 4 se presentan las alteraciones cromosómicas más frecuentes y los genes de fusión en pacientes pediátricos y adultos.<sup>9-12</sup> La traslocación t(12;21) ha sido descrita como la anormalidad genética más frecuente en LAL; que ocurre aproximadamente en 20% de los pacientes; la segunda en frecuencia es la t(1;19) y en tercer lugar se encuentra la t(9;22) o cromosoma Philadelphia, presente en 3 a 5% de los pacientes. La traslocación t(4;11), que se presenta en aproximadamente 2% de los casos, se encuentra por lo general en lactantes menores de 12 meses y en leucemias de linaje mixto.<sup>8-9</sup>

**Cuadro 4.** Anomalías cromosómicas estructurales más frecuentes en pacientes adultos y pediátricos con LAL.

Anomalía	Gen de fusión	Frecuencia (%)	
		Edad Pediátrica	Adulto
t(1;19)(q23;p13)	<i>E2A-PBX1</i>	5 – 6	3
t(4;11)(q21;q23)	<i>MLL-AF4</i>	2	6
t(9;22)(q34;q11)		2 – 5	25 – 30
t(8;14)(q24;q32)	<i>BCR-ABL</i>	3	5
t(10;14)(q24;q11)	<i>MYC-IGH</i>	1	3
t(12;21)(p13;q22)	<i>HOX11-TCR</i>	10 – 20	< 1
9p	<i>ETV6-RUNX1</i>	7 – 12	15
6p	<i>P16<sup>INK4A</sup></i>	4 – 13	6
14q11	<i>TCR</i>	1	6

## CUADRO CLÍNICO

Los signos y síntomas que presenta un paciente con LAL dependen del grado de infiltración en la médula ósea y fuera de ésta. La infiltración medular interfiere con la hematopoyesis normal, lo cual se refleja en anemia, trombocitopenia y neutropenia, con sus consecuentes manifestaciones clínicas.

Las características clínicas principales son fatiga, palidez, fiebre, petequias y equímosis, dolores óseos, artralgias, hepatomegalia, esplenomegalia. Las células leucémicas pueden infiltrar el sistema nervioso central provocando dolor de cabeza y vómito o afección a pares craneales.<sup>3,6,8</sup>

Desde el punto de vista de laboratorio, en la biometría hemática puede detectarse anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia, leucocitos normales, leucopenia con neutropenia o bien con leucocitosis (aproximadamente el 50 % de los pacientes se presenta con leucocitos totales por arriba de 10,000 mm<sup>3</sup>).<sup>8</sup>

Los blastos leucémicos pueden invadir órganos fuera de la médula ósea, los sitios más frecuentes de infiltración extra-medular son el Sistema Nervioso Central (SNC) testículo, hígado, riñones, ganglios linfáticos y bazo.<sup>8</sup> Sin embargo, cualquier parte del cuerpo puede estar involucrada al diagnóstico o como manifestación de recaída. Desde el punto de vista clínico los sitios más importantes de infiltración extra-medular son el SNC y los testículos.

La afección al SNC al momento del diagnóstico ocurre en menos de 5% de los casos.<sup>13</sup> El análisis del LCR durante la terapia de mantenimiento ha permitido identificar la presencia de blastos en LCR en una etapa asintomática. El diagnóstico de leucemia en el SNC requiere de la confirmación de blastos en LCR, éste se obtiene por medio de una punción lumbar y se procesa mediante citocentrifugación. El citocentrifugado del LCR concentra los blastos e incrementa la sensibilidad para el diagnóstico.<sup>14</sup> El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos, NCI (del inglés, *National Cancer Institute*) clasificó la infiltración leucémica del SNC en tres categorías: SNC-1 no evidencia de blastos en LCR; SNC-2 menos de 5 leucocitos/  $\mu$ l de LCR y con blastos; SNC-3 más de 5 leucocitos/  $\mu$ l en LCR más la presencia de blastos o parálisis de pares craneales.<sup>15</sup>

Los estudios de tomografía computarizada de cráneo, electroencefalograma, radiografías de cráneo y resonancia magnética pueden presentar datos sugestivos de afección a SNC por leucemia, sin embargo la mayoría de las veces no muestran alteraciones y no se realizan de manera rutinaria.

## **FACTORES PRONÓSTICOS**

Las características clínicas, la cifra de leucocitos, el inmunofenotipo y las alteraciones cromosómicas al momento del diagnóstico, además de la respuesta al tratamiento han permitido identificar factores pronósticos en los pacientes con LAL que predicen el riesgo de sufrir recaída a médula ósea y a sitios extra-medulares.

La cuenta inicial de leucocitos y la edad son dos características universalmente aceptadas como factores pronósticos. En la mayoría de los casos la cuenta de leucocitos elevada mantiene su valor pronóstico cuando se ajusta por otros factores.<sup>8</sup> Los pacientes con LAL con una cuenta de leucocitos mayor de 50,000/mm<sup>3</sup> al momento del diagnóstico representan aproximadamente el 20 % de los casos de LAL. En relación a la edad, pacientes menores de 2 años y mayores de 10 años tienen un pronóstico malo al comparar con los de edad intermedia, aunque el peor pronóstico ha sido tradicionalmente asociado a los pacientes menores de un año y esta es la edad de corte aceptada en las definiciones de riesgo de la mayoría de los protocolos actuales. Adolescentes con LAL tienden a tener otras características de mal pronóstico, incluido el inmunofenotipo T.<sup>16</sup> Históricamente los pacientes con LAL menores de 1 año han mostrado tener muy mal pronóstico, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 10 al 20%. Al igual que los adolescentes, los pacientes menores de un año además de la edad tienen otros factores de mal pronóstico; aunque por lo general el inmunofenotipo que presentan estos casos es de precursores B, los blastos pueden expresar mieloperoxidasa lo que puede reflejar linaje mixto; otro hallazgo común es la traslocación t(4;11) u otros rearrreglos en el locus 11q23, que se asocian a mal pronóstico.<sup>8,17</sup>

En relación a las anomalías cromosómicas, el mejor pronóstico se presenta en los pacientes con hiperdiploidia en el grupo de 50 a 67 cromosomas, mientras que los hiperdiploides entre 47 y 50 cromosomas y los diploides tienen peor pronóstico. Los pacientes casi tetraploides por lo general se asocian a inmunofenotipo T, lo cual confiere mal pronóstico.<sup>18,19</sup> Las traslocaciones que se asocian con falla al tratamiento y mal pronóstico son t(9;22), t(4;11), t(1;19) y t(8;14), así como las traslocaciones, deleciones y duplicaciones parciales del cromosoma 11 en el locus 11q23.<sup>8,20</sup>

El aclaramiento de blastos en sangre periférica y médula ósea refleja la quimiosensibilidad y se ha identificado como factor pronóstico independiente. Este aclaramiento puede ser evaluado en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con esteroide, o en médula ósea mediante el examen morfológico o la medición de enfermedad mínima residual (EMR) mediante citometría de flujo o PCR. La EMR constituye uno de los elementos más importantes para la definición de grupos pronósticos en los protocolos actuales.

## ASIGNACIÓN DE RIESGO

La terminología utilizada para la asignación de riesgo tiene variaciones en los distintos protocolos. En 1996, el NCI definió dos grupos de riesgo tomando en cuenta la edad y la cuenta inicial de leucocitos.<sup>15</sup> Actualmente estas definiciones de riesgo se han perfeccionado y utilizan un mayor número de factores pronósticos para la estratificación de los pacientes, de manera que la mayoría de los protocolos distinguen 3 ó 4 grupos cuya nomenclatura puede variar, pero se refiere esencialmente a lo mismo: muy bajo riesgo, bajo riesgo, alto riesgo y muy alto riesgo. En el Hospital Infantil de México, debido a los recursos diagnósticos con que contamos, distinguimos tres grupos de riesgo: bajo o habitual, alto y muy alto.

## TRATAMIENTO

El tratamiento se divide en fases que tienen objetivos precisos:

**Inducción a la Remisión:** es la fase inicial del tratamiento que tiene como objetivo reducir 100 a 1000 veces (2 a 3 log) la carga leucémica, eliminando en lo posible las células con resistencia primaria. La remisión se ve reflejada en la desaparición clínica de enfermedad detectable, en la recuperación hematológica, en la disminución de los blastos en MO a menos de 5%, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por PCR o citometría de flujo menor a  $10^{-5}$ . Lo anterior puede ser logrado en 98% de los casos empleando una combinación de 4 a 6 medicamentos en un programa intensivo durante las primeras 4-6 semanas e incluye el uso de quimioterapia intratecal<sup>21-22</sup>.

En el protocolo vigente en el Hospital Infantil de México, esta fase de tratamiento dura seis semanas. La primera semana incluye una Ventana Terapéutica con Esteroide (Dexametasona) que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico, además de reducir las complicaciones metabólicas relacionadas con la carga leucémica que se presentan al iniciar quimioterapia. Las siguientes 3 semanas consisten en la combinación de Vincristina, Daunorrubicina, L-Asparaginasa y Dexametasona y las últimas dos semanas de Intensificación de la inducción incluyen Etopósido y Arabinósido de Citosina. En esta fase debe iniciarse el tratamiento presintomático al SNC.

**Consolidación:** esta fase sigue a la inducción y uno de sus principales objetivos es intensificar de manera temprana el tratamiento a sitios santuarios (principalmente sistema nervioso central y testículo), empleando altas dosis de antimetabolitos con intervalos de 1 a 2 semanas por 3 a 4 dosis. En nuestro protocolo se emplean altas dosis de Metotrexato a 2 ó 5 g/m<sup>2</sup> dependiendo del grupo de riesgo, inmunofenotipo y características citogenéticas, por tres dosis con intervalos de una semana.<sup>21,22</sup>

**Mantenimiento:** el objetivo de esta fase es eliminar la enfermedad residual que persiste al final de la inducción y erradicar la clona leucémica. Esta fase debe contemplar el uso de tratamiento presintomático al SNC, una fase de reintensificación y la terapia de continuación dirigida al grupo de riesgo<sup>21,23</sup>.

**Tratamiento Presintomático al SNC.** Tiene el objetivo de reducir el número de recaídas a este sitio empleando diferentes estrategias que en nuestro protocolo incluyen la administración regional de quimioterapia (por vía intratecal) y el empleo de altas dosis de Metotrexato.<sup>24</sup>

Los fármacos más utilizados en la fase de inducción, para tratamiento de la LAL son: prednisona, vincristina, un antracíclico como daunorrubicina, o dexorrubicina y L-asparginasa, con ellos se puede obtener una remisión hasta del 92%. En la fase de consolidación se usan medicamentos como Ara-C, 6 Mercaptopurina y ciclofosfamida, lo que mejora la duración media de la remisión. El mantenimiento convencional con 6-mercaptopurina y MTX, en comparación con el mantenimiento reforzado, no ha mostrado diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años. La profilaxis en Sistema Nervioso Central (SNC) es necesaria, ya que reduce las recaídas a menos de 5% y de no llevarse a cabo, éstas se reportan en un 21 a 50%. Se utilizan de 6 a 15 mg de MTX intratecal (ajustado por edad), combinado con citarabina y un esteroide 1-2 veces por semana durante la inducción y posteriormente cada 4 a 8 semanas durante el primer año de mantenimiento.<sup>21-23</sup>.

## **RECAÍDA**

La recaída puede presentarse solamente en médula ósea, en un sitio aislado extra-médular ósea (SNC, testículo, ganglios linfáticos, etc.) o en mas de un sitio.

La recaída a médula ósea es la principal forma de falla al tratamiento. El tiempo de duración de la primera remisión es un factor pronóstico importante para la duración de la segunda remisión. Los pacientes en quienes la recaída se presenta en los primeros seis meses de tratamiento tienen mal

pronóstico en comparación con aquellos en que la recaída es posterior a los 18 meses de tratamiento y el pronóstico es aun mejor en los que recaen en los 6 a 12 meses posteriores al término de quimioterapia.<sup>8</sup> En una revisión de 600 niños en recaída tratados con quimioterapia, se documentó una segunda remisión prolongada en menos de 5% de los casos que presentaron recaída dentro de los primeros 18 meses de tratamiento. En contraste, una segunda remisión sostenida se observó en 25% de pacientes con LAL que recayeron después de 18 meses del tratamiento inicial.<sup>25</sup>

Pese a que los avances en el manejo preventivo de la enfermedad a SNC lograron reducir dramáticamente la incidencia de recaída a SNC, este tipo de recaída continua siendo una condición de morbilidad importante en los pacientes con LAL. La recaída a SNC se presenta en menos del 10% de los casos y puede ocurrir como un evento aislado o asociado a recaída testicular o a médula ósea. Por lo general el diagnóstico de la recaída a SNC se realiza durante el análisis rutinario del LCR tomado antes de administrar quimioterapia intratecal. El tratamiento más efectivo para la recaída a SNC incluye quimioterapia intratecal, quimioterapia sistémica (inducción a la remisión seguido de consolidación) y radioterapia. El factor más importante para el éxito del tratamiento de la recaída es el momento en que ocurre (antes o después de 18 meses de tratamiento). Se ha reportado que la SLE es de 83% para los pacientes que recaen después de los 18 meses y de 46% para aquellos que presentan recaída antes de los 18 meses.<sup>26,27</sup>

La incidencia de recaída a testículo ha disminuido del 10% a 15% que se reportaba en 1970 y 1980 a 2% a 5% en los protocolos actuales de tratamiento de LAL. El tratamiento efectivo de la recaída a testículo requiere de la aplicación de quimioterapia sistémica y de radioterapia local con una dosis de 2400 cGy a ambos testículos.<sup>8,28</sup>

## **2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global a 5 años en la Leucemia Aguda Linfoblástica ha mejorado en las últimas dos décadas, sin embargo, la recaída sigue siendo la principal causa de falla a tratamiento.

## **3.- JUSTIFICACIÓN**

Los protocolos actuales para el tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica incluyen el uso de múltiples fármacos antineoplásicos, quimioterapia intratecal (metotrexate, arabinosido de citosina y esteroide) y radioterapia profiláctica en ciertos grupos, lo que ha mejorado la supervivencia de estos pacientes. En nuestro hospital desde hace varios años se implementó el tratamiento sistemático de la Leucemia Aguda Linfoblástica con el protocolo HIM-2003, que consiste en el uso de quimioterapia sistémica con multifármacos y terapia dirigida a la enfermedad presintomática del sistema nervioso central, con el empleo de radioterapia sólo en un grupo limitado de pacientes. Determinar la frecuencia de recaídas a MO y SNC, identificar los factores de riesgo para recaída aislada a este sitio y conocer los resultados obtenidos en nuestra institución en el tratamiento a estos pacientes nos permitirá definir la magnitud de este problema, posibles causas y establecer las medidas necesarias para disminuir el número de casos y mejorar la supervivencia en los pacientes que presentan recaída.

#### **4.- OBJETIVOS GENERALES.**

Describir la tasa de recaídas a sistema nervioso central y médula ósea en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con el protocolo HIM-2003

#### **5.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS.**

- a. Describir porcentaje de recaída a sistema nervioso central
- b. Describir porcentaje de recaída a médula ósea.
- c. Describir el porcentaje de recaídas a combinadas o a otros sitios.
- d. Identificar los factores de riesgo para recaída a sistema nervioso central y a médula ósea
- e. Describir la evolución de los pacientes con recaída.

## **6.- MATERIAL Y METODOS.**

### **6.1 Tipo de estudio.**

Observacional, descriptivo y retrospectivo.

### **6.2. Universo de estudio.**

Todos pacientes con diagnóstico de LAL que cumplan los criterios de inclusión y exclusión en el período comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2010.

### **6.3. Criterios de Inclusión:**

- Edad 0 a 18 años al diagnóstico inicial
- Cualquier sexo
- Diagnóstico de LAL establecido por al menos dos criterios (morfología, inmunofenotipo y/o citogenética/genética molecular)
- Cualquier grupo de riesgo
- Pacientes tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez con el protocolo HIM-2003
- Diagnosticados en el período comprendido entre enero de 2008 y diciembre 2010
- Recaída a cualquier sitio

### **6.4 Criterios de exclusión:**

- Recaída secundaria al abandono del tratamiento
- Leucemia como segunda neoplasia

### **6.5 Criterios de eliminación:**

- Información incompleta en los expedientes clínicos que no permita clasificar a los pacientes de acuerdo al riesgo.

### **6.6 Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda.**

- a.- Estudio en médula ósea
  - Estudio morfológico
  - Inmunofenotipo
  - Estudio citogenético y molecular
- b.- Análisis de líquido cefalorraquídeo para búsqueda de blastos
- c.- Pruebas de laboratorio rutinarias que incluyen:
  - Biometría Hemática con cuenta de plaquetas
  - Pruebas de función Renal: urea y creatinina
  - Electrolitos séricos: sodio, potasio y calcio
  - Pruebas de función hepática: transaminasas, bilirrubinas.

### 6.7. Evaluación de la respuesta al tratamiento, Criterios de Remisión y Diagnóstico de recaída

- **Respuesta a Esteroide:** se definió como buena respuesta a cuando la cuenta de blastos absolutos en sangre periférica el día 8 después de la ventana con esteroide era menor a 1000.
- **Respuesta a la inducción:** se definieron como respondedor temprano a aquel paciente cuyo aspirado de MO se encontraba en M1 (con menos de 5% de blastos) al día 7, respondedor intermedio al que tenía aspirado en M1 al día 14, respondedor tardío a aquel en que se obtenía una cifra de blastos menor al 5% entre el día 21 y 28 y falla a la inducción cuando al día 28 la médula ósea aun no se encontraba en M1.
- Se define como **Remisión Completa** a la desaparición de todas las manifestaciones clínicas de leucemia, asociada a recuperación hematológica (Biometría hemática con mas de 1500 leucocitos, mas de 1000 neutrófilos totales y más de 75,000 plaquetas), con menos de 5% de blastos en médula ósea y ausencia de enfermedad extramedular.
- **Recaída a médula ósea**, es la demostración de más de 5% de blastos leucémicos en médula ósea después de haber alcanzado remisión. Al inicio la recaída puede o no estar acompañada de manifestaciones clínicas asociadas a leucemia o de alteraciones hematológicas y blastos en la biometria hemática.
- **Recaída a SNC:** puede ser meníngea, a pares craneales o parenquimatosa. La recaída meníngea es la forma más frecuente, y el diagnóstico se establece mediante la demostración de blastos leucémicos en LCR después de haber obtenido remisión completa.

### 6.8 Recolección de datos:

Se generará una hoja de recolección donde se incluirá lo siguiente:

- a.- Características demográficas: edad, género
- b.- Manifestaciones clínicas al diagnóstico
- c.- Biometría hemática al diagnóstico.

- d.- Clasificación FAB (L1 o L2).
- e.-LCR al diagnóstico.
- f.- Inmunofenotipo.
- g.-Citogenética.
- h.-Respuesta a la ventana esteroidea.
- i.- Respuesta al tratamiento durante a la inducción
- j.- Clasificación por grupo de riesgo.
- k.-Semana en la cual se diagnóstica la recaída (duración de la primera remisión).
- l.- En los pacientes con recaída se llenaran los puntos **a** hasta **g**.

### **6.8 Variables independientes**

- Grupo de Riesgo.
- Factores pronósticos.

### **6.9 Variables dependientes**

- Recaída a Médula Ósea, Sistema Nervioso Central u otro sitio.

### **6.10 Análisis estadístico**

Se revisarán los expedientes y se registraran los datos de las variables de estudio. Para el análisis estadístico se empleará el paquete estadístico STATA v9. Realizaremos estadística descriptiva, utilizaremos la prueba exacta de Fisher para detectar diferencias en las proporciones de las variables cualitativas y la prueba t de Student para diferencia en los promedios de las variables cuantitativas.

## **7.- RESULTADOS**

En el período comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2010, se identificaron un total de 105 casos de Leucemia Aguda Linfoblástica, 98 pacientes cumplieron los criterios de inclusión para este estudio y se excluyeron 7 casos por información incompleta

Del total de pacientes, 60 (61.2%) correspondieron al género masculino y 38 (38.8%) al género femenino, con una edad de presentación promedio de  $6.5 \pm 4.1$  años (rango 4 meses a 15 años). Cuatro pacientes fueron menores de un año (4.1%) 71 pacientes (72,4%) tenían de 1 a 9 años y 23 pacientes (23.5 %) eran mayores de 10 años. (Tabla 1)

Las características clínicas al diagnóstico fueron descritas en los cuatro síndromes clínicos en que tradicionalmente agrupan las manifestaciones clínicas de la LAL (anémico, febril infiltrativo y hemorrágico), distribuyéndose como sigue; síndrome anémico 73 pacientes (74.5 %), síndrome febril 58 (59.2 %), síndrome hemorrágico 33 casos (33.7%) y síndrome infiltrativo 59 pacientes (60.2 %); y mas del 70 % con más de un síndrome. (Tabla 1)

En la tabla 1 se muestran las características de la biometría hemática al momento del diagnóstico. La hemoglobina promedio para todo el grupo fue de  $7.2 \pm 2.7$  gr/dl, con una mínimo de 1.9 gr/dl y una máximo de 13.9 gr/dl. Las plaquetas con un valor mínimo de 1600/ $\mu$ l y un máximo de 317,000/ $\mu$ l y promedio de  $53,392 \pm 57,933$ / $\mu$ l. La cuenta de leucocitos se agrupó en 4 grupos; los que presentaron menos de 10,000  $\mu$ l, con más de 10,000  $\mu$ l pero menos de 50,000  $\mu$ l , más de 50,000  $\mu$ l pero menos de 100,000  $\mu$ l y finalmente los que presentaron más de 100, 000  $\mu$ l. Tabla 2. El mínimo de leucocitos fue de 700  $\mu$ l y el máximo de 433,000  $\mu$ l con un promedio de  $53708 \pm 91554$   $\mu$ l.

**Tabla 1.** Características al diagnóstico de 98 pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

CARACTERISTICA	Total Pacientes n= 98
Edad al diagnóstico años (promedio ± DE)	6.5 ± 4.1
Genero (masculino)	60 (61.2%)
Menos de 1 año	4 (4.1%)
Más de 10 años	23 (23.5%)
Síndrome anémico.	73 (74.5%)
Síndrome febril	58 (59.2%)
Síndrome hemorrágico	33 (33.7%)
Síndrome infiltrativo.	59 (60.2%)
Hemoglobina gr/dl (promedio ± DE) Mínimo/Máximo	7.2 ± 2.7 1.9/13.9
Plaquetas (µl) (promedio ± DE) Mínimo/Máximo	53392 ± 57933 1600/317000
Leucocitos totales (µl) (promedio ± DE) Mínimo/Máximo	53708 ± 91554 700/433000
Leucocitos (µl) < 10,000 > 10,000 < 50,000 > 50,000 < 100.000 > 100,000	38 (38.8%) 33 (33.7%) 12 (12.2%) 15 (15.3%)
FAB L1 L2	51 (52%) 47 (48%)

Infiltración primaria a SNC	6 (6.1%)
Inmunofenotipo	
Pre-B	73 (74.5%)
T	15 (15.3%)
Bifenotipia	10 (10.2%)
Citogenética	4 (4.1%)
t(9;22)	2 (2%)
t(4;11)	1 (1%)
t(1;19)	1 (1%)

De acuerdo a la clasificación de la FAB, el 52 % (51 pacientes) se clasificaron como L1 y el 48% (47 pacientes) como L2. (Tabla 1). El 6.1% de los pacientes con LAL presentó infiltración primaria al sistema nervioso central al momento del diagnóstico. (Tabla 1)

El análisis por citometría de flujo para la clasificación de la LAL de acuerdo al inmunofenotipo mostró que un 74.5% pacientes tenían LAL de precursores de células B, 15.3% de células T y 10.2% tenían leucemias bifenotípicas. (Tabla 3). Se detectaron alteraciones cromosómicas sólo en 4 pacientes: dos casos tenían t(9;22), uno t(4;11) y otro t(1;19)

Para evaluar la respuesta al tratamiento inicial y como elementos para la estratificación en grupos de riesgo, se determinaron la respuesta al uso de esteroide (dexametasona) al 8º día y la respuesta en médula ósea los días 7, 14, 21 y 28 de la inducción. Se encontró que 18 pacientes (19%) tuvieron mala respuesta al esteroide, 29 pacientes (29.2%) tenían MO en M1 al día 14 y un total de 15 pacientes (15.3%) fueron respondedores tardíos (médula ósea en M1 al día 28). (Tabla 2). Además, en nuestros pacientes documentamos 2 % con falla a la inducción a la remisión.

Un total de 69 pacientes fueron clasificados como de alto riesgo, lo que corresponde a un 70.4%. En la tabla 3 se muestran las características de estos pacientes. De los 69 pacientes de alto riesgo 39 (39.4%) presentaron un solo factor de riesgo, 22 pacientes (22.4 %) dos factores de riesgo y 8 pacientes (8.2%) tres factores de riesgo.

**Tabla 2.** Respuesta al tratamiento en 98 pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica

CARACTERISTICA	Total Pacientes n= 98
Remisión	
Respondedor temprano	12 (12.2%)
Respondedor intermedio	29 (29.6%)
Respondedor tardío	40 (40.8%)

Respodedor tardío	15 (15.3%)
Falla a inducción	2 (2.04%)
Respuesta a esteroide	
Buena Respuesta	79 (80.6%)
Mala respuesta	19 (19.4%)
<b>CARACTERISTICA</b>	<b>Total Pacientes alto riesgo n= 69</b>
Menos de 1 año	4 (4.1)
Más de 10 años n (%)	23 (23.5)
Leucocitos (µl)	
>50,000	12 (12.2)
>100,000	15 (15.3)
Infiltración primaria a SNC	6 (6.1%)
Inmunofenotipo	
T	15 (15.3%)
Bifenotipia	10 (10.2%)
Citogenetica	4 (4.1%)
t(9;22)	2 (2%)
t(4;11)	1 (1%)
t(1;19)	1 (1%)
Respuesta a esteroide	
Mala respuesta	19 (19.4%)

**Tabla 3.** Características de 69 pacientes con Leucemia Aguda Linfobástica clasificados como de alto riesgo.

Al momento del análisis, 49 pacientes (50%) habían concluido el protocolo de tratamiento al, con un tiempo medio de seguimiento de  $3.2 \pm 4.4$  meses, mínimo de 1 mes y máximo de 18 meses. La otra mitad se encontraba en fase de mantenimiento al momento del análisis, con un tiempo promedio de tratamiento  $36.65 \pm 41.6$  semanas (mínimo 26 semanas máximo 120 semanas). Al momento del análisis, ningún paciente en vigilancia había presentado recaída, sin embargo en los 49 pacientes que se encontraban aun en fase de mantenimiento documentamos 11 recaídas, de las cuales 4 fueron a MO y 4 aisladas a SNC y 3 a ambos sitios. Tabla 4.

Del total de recaídas, 8 pacientes (72.7%) habían sido catalogados al diagnóstico como de alto riesgo y el resto como de riesgo habitual. En lo que respecta al momento de la recaída, que en todos los casos ocurrió durante el mantenimiento, en 9 casos se presentó en los primeros 18 meses y en 2 después de este tiempo. Estas recaídas ocurrieron entre las semanas 15 y 120. El tiempo promedio de duración de la primera remisión fue de  $51.2 \pm 36$  semanas.

El tratamiento utilizado después de recaída incluyó reinducción sistémica con 5 fármacos, intensificación de la inducción con Etopósido/Ara-C, consolidación con 3 cursos de MTX a 5 gramos y mantenimiento con protocolo de alto riesgo. Solo en dos pacientes, uno con recaída a MO y otro combinada, no se logró remisión con la quimioterapia de inducción, por lo que se empleo esquema de quimioterapia basada en Doxorubicina, con Ara-C y Etopósido en infusión continua, y 6-Mercaptopurina (semejantes a los esquemas empleados para Leucemia Mieloide Aguda) con lo que tampoco se obtuvo remisión y los dos pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad.

De las 11 recaídas, 4 fallecieron (pacientes No. 2, 3, 7 y 9), 2 por progresión (pacientes ya comentados) y 2 por complicaciones infecciosas durante la inducción a la remisión (choque séptico y coagulación intravascular diseminada). Los 7 pacientes restantes se encuentran libres de enfermedad, en fase mantenimiento.

Dentro de todo el grupo de 98 pacientes, en los 7 casos que presentaron recaída a SNC, 2 (2%) tenían al diagnóstico factores de alto riesgo para recaída a SNC, comparados con el 48.9 % (48 pacientes) de los pacientes que no recayeron a este sitio. De los 7 pacientes que recayeron ninguno tenía infiltración primaria a SNC, lo que contrasta el con 6.1 % en el grupo de los 91 pacientes que no tuvieron recaída a SNC.

De los cuatro pacientes con recaída a médula ósea, tres la presentaron antes de los 18 meses de tratamiento y uno después de los 18 meses de tratamiento, este último caso se clasificó al diagnóstico como de riesgo habitual. Los tres que recayeron antes de los 18 meses se catalogaron como de alto riesgo, uno por edad (4 meses), otro por bifenotipia y uno por hiperleucocitosis además de traslocación 9;22.

De los tres casos que tenían recaídas combinadas a MO y SNC; uno se catalogó como de alto riesgo por edad e hiperleucocitosis, otro alto riesgo por edad y uno se clasificó como de riesgo habitual.

En la tabla 4 se muestran las características de cada uno de los pacientes con recaída, así como su evolución.

**Tabla 4.** Características individuales de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblastica que presentaron recaída y su evolución.

No	Edad	Inmunofenotipo	Leucos > 100,000	Respuesta esteroide	Cito- genética	Riesgo	Semana recaída	Sitio Recaída	Estado actual
1	5a	Bifenotipia (pre-B/mieloide)	-----	-----	-----	Alto	52	MO	Mantenimiento semana 56
2	4m	Pre-B	-----	-----	-----	Alto	62	MO	<b>Defunción</b>
3	2a	Pre-B	154,000	-----	t (9:22)	Alto	26	MO	<b>Defunción</b>
4	4a	Pre-B	-----	-----	-----	Habitual	120	MO	Mantenimiento semana 32
5	14a	Pre.-B	-----	-----	-----	Alto	63	SNC	Mantenimiento semana 4
6	4a	T	-----	-----	-----	Alto	42	SNC	Mantenimiento semana 32
7	2a	Pre-B	-----	-----	-----	Habitual	30	MO-SNC	<b>Defunción</b>
8	5a	Pre-B	-----	-----	-----	Habitual	24	SNC	Mantenimiento semana 29
9	14a	Pre-B	364,000	-----	-----	Alto	15	MO-SNC	<b>Defunción</b>
10	11a	Pre-B	-----	-----	-----	Alto	120	MO-SNC	Mantenimiento semana 16
11	7a	Pre-B	-----	Mala	-----	Alto	42	SNC	Mantenimiento semana 26

## **8.- DISCUSIÓN**

Con los avances, en el conocimiento de la biología en la LAL, identificación de factores pronósticos para recaída en la LAL, y el tratamiento dirigido por grupos de riesgo, la supervivencia libre de enfermedad actual es de 80 % a 85%. Sin embargo, la recaída continua siendo la principal causa de falla al tratamiento.

En el presente estudio observamos recaídas en 11.1 % de los pacientes de las cuales 4.1 % fueron sólo a MO, 4,1% aisladas a SNC 3.1% combinadas en un seguimiento promedio. Estas cifras reflejan que nuestros resultados son comparables con los de los principales grupos que atienden a pacientes con leucemias, aunque hay que tomar en cuenta que el seguimiento aun es corto. En análisis previos realizados en nuestra institución con seguimientos más largos hemos demostrado Supervivencia Global a 5 años de 80%.

En lo que respecta a las recaídas a SNC, encontramos 7.1% de casos en esta serie (incluyendo recaídas aisladas y combinadas), con recaída aislada de 4.1%. Nosotros utilizamos un esquema de tratamiento que incluye 13 dosis de quimioterapia intratecal para los casos de bajo riesgo y 16 dosis para pacientes de alto riesgo, con 12 aplicaciones de altas dosis de MTX y radioterapia en casos con características de alto riesgo para recaída a SNC; este esquema es un híbrido de los protocolos Total XIII y Total XV de St. Jude y nuestros resultados son semejantes a los reportados por varios grupos internacionales. Históricamente la recaída a SNC representaba un gran obstáculo para alcanzar la cura de la LAL, y en los años 80's algunos estudios clínicos reportaban 30% a 40% de recaídas a SNC.<sup>29,30</sup> En el control de la leucemia en SNC, el uso de RT ha sido de gran utilidad, sin embargo complicaciones como el desarrollo de segundas neoplasias en SNC, déficit neurocognitivo y endocrinopatías de origen central han llevado a disminuir o eliminar la radioterapia en algunos protocolos de tratamiento de LAL. Esta disminución en la radioterapia se ha postulado como uno de los factores que han dado origen al mal control de la LAL en SNC.<sup>29</sup> Por lo anterior dos estudios en pacientes pediátricos con LAL evaluaron la posibilidad de omitir la radioterapia en los pacientes manejados sólo con quimioterapia intratecal, teniendo como resultado un riesgo acumulado de recaída aislada a SNC de 4.2 % y 3 %, con una supervivencia libre de evento a 5 años de 60.7 % ± 4 % y 68.4 % ± 1.2 %, respectivamente.<sup>31, 32</sup> Este riesgo acumulado para recaída aislada a SNC es bajo, pero con disminución en la supervivencia libre de enfermedad, lo cual se atribuyó a una terapia sistémica inadecuada.<sup>29</sup>

El grupo de St Jude Children's Research Hospital ha demostrado recientemente que mediante la intensificación de la quimioterapia intratecal y la quimioterapia sistémica, es seguro omitir la radioterapia, teniendo un 2.7 % de recaída aislada a SNC.<sup>33</sup> Así, el 4.1% de recaídas aisladas a SNC en nuestro grupo de pacientes con LAL no esta tan lejos de lo más reciente publicado.<sup>33</sup>

Dentro de los factores de riesgo asociados a recaída a SNC, se han encontrado el inmunofenotipo T, hiperleucocitosis, la presencia de anormalidades genéticas como la t(9:22) y la t(4:11), la presencia de blastos leucémicos en LCR y la punción traumática.<sup>29,34,35</sup>

De los 11 pacientes de nuestra serie que presentaron recaída, el 27.3 % se clasificaron como de riesgo habitual y el resto 72.7 % como de alto riesgo. Y los factores de alto riesgo para aislada a SNC que encontramos fueron los siguientes: edad, células T y mala respuesta a esteroide. Ningún caso de recaída había tenido blastos leucémicos en LCR al diagnóstico y de los pacientes que tuvieron infiltración primaria ninguno recayó a SNC. Como se puede observar, de los factores de riesgo para recaída aislada a SNC que se han descrito, en nuestra serie de pacientes sólo identificamos la presencia de inmunofenotipo T, pues ningún paciente con hiperleucocitosis o t(9;22) tuvo recaída aislada a SNC.

Por otro lado, los pacientes con recaída aislada a SNC actualmente se encuentran vivos en fase de mantenimiento con protocolo de alto riesgo y estas recaídas no impactaron en la supervivencia, ya que todas las defunciones se presentaron en pacientes con recaídas a MO (solas o combinadas).

El 82% de las recaídas ocurridas en esta serie, se presentaron dentro de los primeros 18 meses de tratamiento lo cual coincide con lo previamente publicado y de hecho las recaídas tempranas se consideran factor de riesgo para una segunda recaída.

Llama la atención el hecho de que las recaídas se presentaron en los pacientes más recientemente tratados y no en los tratados en 2008 y la mayor parte del año 2009, esto es un dato importante que requerirá un análisis posterior, pues existe la posibilidad de que cambios en la fuente de medicamentos haya influido en nuestros resultados.

Será necesario también un seguimiento más prolongado de estos casos para una mejor evaluación de las tasas de supervivencia.

## **9.- CONCLUSIONES**

Nuestro porcentaje global de recaídas de 11.1% constituye una buena cifra, a pesar del corto seguimiento, considerando que hace 10 años tan sólo el porcentaje de muertes en inducción era de 11.5%.

El porcentaje de recaída aislada a sistema nervioso central en nuestro estudio es de 4.1 %, y aunque a disminuido en relación a estudios realizados en las décadas de los 80s y 90s, es un poco alto en comparación con los resultados del protocolo Total XV del St. Jude Children's Research Hospital, donde se ha omitido la radioterapia y se reporta un porcentaje de recaída aislada a sistema nervioso central de 2.7 %.

Como factor de riesgo para recaída aislada a sistema nervioso central en nuestro grupo de pacientes sólo tuvo importancia el inmunofenotipo T.

En este estudio la infiltración primaria a sistema nervioso central no fue un factor de riesgo para recaída aislada a este sitio.

Será necesario investigar diferencias temporales que pudieron haber sido factores para recaída entre los años 2008 a 2010.

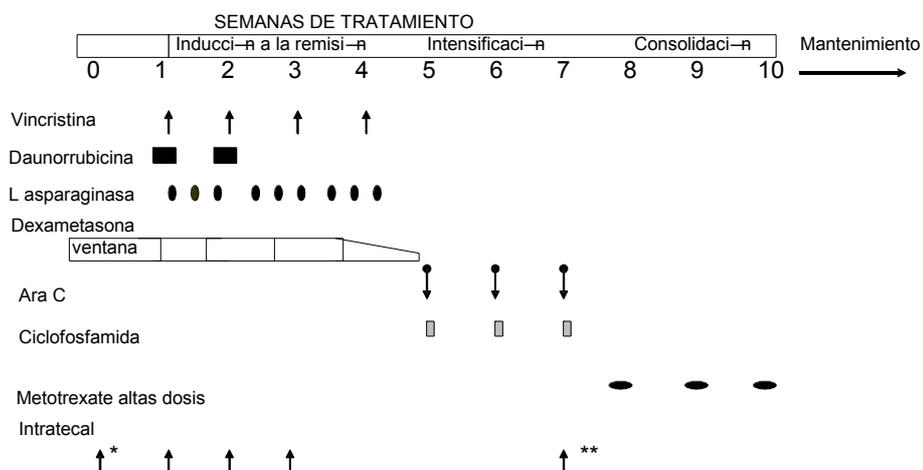
## 10. ANEXOS

### ANEXO 1 (Protocolo clínico de tratamiento) <sup>23</sup>

Esquema de tratamiento LAL:

#### TERAPIA TEMPRANA

(Inducción-Intensificación/Consolidación)



\* La quimioterapia triple intratecal (MTX, Ara C, Dexametasona) se repite 2 veces por semana hasta negativizar el LCR en caso de ser positivo al momento del diagnóstico (SNC positivo)

\*\* Se repite cada mes hasta completar 16 dosis para pacientes de alto riesgo y 12 para riesgo habitual.

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

RIESGO ALTO Y MUY ALTO\*

NOMBRE \_\_\_\_\_

REGISTRO

FECHA DE DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

FACTORES DE RIESGO \_\_\_\_\_

Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios Especiales	Observaciones
		Leuc-NT/Hb/plaq		
1	MTX + 6MP IT			
2	MTX + AraC 300			
3	VCR + ASP+Dexa			
4	CF + Ara-C 300			
5	MTX + 6MP IT			
6	VCR + DNR			
7	ADMTX			
8	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
9	Reinducción I DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
10	Reinducción I VCR + ASP(3)+Dexa			
11	Reinducción I IT VCR +Dexa			
12	ADMTX			
13	ADMTX			
14	ADMTX			
15	6MP + MTX IT			
16	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
17	Reinducción II DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
18	Reinducción II VCR + ASP(3)+Dexa			
19	Reinducción II VCR +Dexa IT			
20	VP 16 + Ara-C300			
21	VP 16 + Ara-C300			
22	VP 16 + Ara-C300			
23	MTX + 6MP			

	IT			
24	MTX +AraC600			
25	VCR + ASP+Dexa			
26	CF + Ara-C300			
27	MTX + 6MP IT			
28	VCR + DNR			
29	ADMTX			
30	MTX + 6MP			
31	MTX +AraC600 IT			
32	VCR + ASP+Dexa			
33	CF + Ara-C300			
34	MTX + 6MP			
35	VCR + DNR IT			
36	ADMTX			

37	MTX + 6MP			
38	MTX +AraC600			
39	VCR+ ASP+Dexa IT			
40	CF + Ara-C300			
41	MTX + 6MP			
42	VCR + DNR			
43	ADMTX			
44	MTX + 6MP IT			
45	MTX +AraC600			
46	VCR + ASP+Dexa			
47	CF + Ara-C300			
48	MTX + 6MP IT			
49	VCR + DNR			
50	ADMTX			
51	MTX + 6MP			
52	MTX +AraC600			
53	VCR + ASP+Dexa			
54	CF + Ara-C300			
55	MTX + 6MP			
56	VCR + Dexa			
57	ADMTX			
58	MTX + 6MP			
59	MTX +AraC600			
60	VCR + ASP+Dexa			
61	CF + Ara-C300			
62	MTX + 6MP			
63	VCR + Dexa			

64	ADMTX			
65	MTX + 6MP			
66	MTX +AraC600			
67	VCR + ASP+Dexa			
68	CF + Ara-C300			
69	MTX + 6MP			
70	VCR + Dexa			
71	MTX + 6MP			
72	MTX +AraC600			
73	VCR + ASP+Dexa			
74	CF + Ara-C300			
75	MTX + 6MP			
76	VCR + Dexa			
77	MTX + 6MP			
78	MTX +AraC600			
79	6MP + MTX			
80	6MP + MTX			
81	6MP + MTX			
82	VCR + Dexa			
83	6MP + MTX			
84	6MP + MTX			
85	6MP + MTX			
86	VCR + Dexa			
87	6MP + MTX			
88	6MP + MTX			
89	6MP + MTX			
90	VCR + Dexa			
91	6MP + MTX			
92	6MP + MTX			
93	6MP + MTX			
94	VCR + Dexa			
95	6MP + MTX			
96	6MP + MTX			
97	6MP + MTX			
98	VCR + Dexa			
99	6MP + MTX			
100	6MP + MTX			
101	6MP + MTX			
102	VCR + Dexa			
103	6MP + MTX			
104	6MP + MTX			
105	6MP + MTX			
106	VCR + Dexa			
107	6MP + MTX			
108	6MP + MTX			
109	6MP + MTX			
110	VCR + Dexa			

111	6MP + MTX			
112	6MP + MTX			
113	6MP + MTX			
114	VCR + Dexa			
115	6MP + MTX			
116	6MP + MTX			
117	6MP + MTX			
118	VCR + Dexa			
119	6MP + MTX			
120	6MP + MTX			

### Estudios Especiales durante el tratamiento

- 1.- Rx de tórax
- 2.- Ecocardiograma con determinación de fracción de eyección y de acortamiento
- 3.- Velocidad de Conducción Nerviosa
- 4.- Resonancia Magnética Nuclear de caderas
- 5.- Audiometría.
- 6.- Gammagrafía renal

**TERAPIA DE MANTENIMIENTO**

RIESGO BAJO

NOMBRE \_\_\_\_\_

REGISTRO

FECHA DE DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

Semana	Medicamentos	Biometría Hemática	Estudios Especiales	Observaciones
		Leuc-NT/Hb/plaq		
1	VCR+Dexa IT			
2	6MP + MTX			
3	6MP + MTX			
4	6MP + MTX			
5	VCR+Dexa IT			
6	6MP + MTX			
7	6MP + MTX			
8	6MP + MTX			
9	ADMTX (1)			
10	6MP + MTX IT			
11	Reinduction DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
12	Reinduction DNR + VCR + ASP(3)+Dexa			
13	Reinduction VCR + ASP(3)+Dexa			
14	Reinduction VCR +Dexa IT			
15	VP 16 + Ara-C300			
16	VP 16 + Ara-C300			
17	VP 16 + Ara-C300			
18	ADMTX (2)			
19	ADMTX (3)			
20	ADMTX (4)			
21	VCR+Dexa IT			
22	6MP + MTX			
23	6MP + MTX			
24	6MP + MTX			
25	VCR+Dexa			
26	6MP + MTX IT			
27	6MP + MTX			
28	6MP + MTX			
29	ADMTX (5)			

30	VCR+Dexa			
31	6MP + MTX IT			
32	6MP + MTX			
33	6MP + MTX			
34	VCR+Dexa			
35	6MP + MTX			
36	6MP + MTX IT			
37	6MP + MTX			
38	ADMTX (6)			
39	VCR+Dexa			
40	6MP + MTX			
41	6MP + MTX			
42	6MP + MTX			
43	VCR+Dexa			
44	6MP + MTX			
45	6MP + MTX			
46	6MP + MTX			
47	ADMTX (7)			
48	VCR+Dexa			
49	6MP + MTX			
50	6MP + MTX			
51	6MP + MTX			
52	VCR+Dexa			
53	6MP + MTX			
54	6MP + MTX			
55	6MP + MTX			
56	ADMTX (8)			
57	VCR+Dexa			
58	6MP + MTX			
59	6MP + MTX			
60	6MP + MTX			
61	VCR+Dexa			
62	6MP + MTX			
63	6MP + MTX			
64	6MP + MTX			
65	VCR+Dexa			
66	6MP + MTX			
67	6MP + MTX			
68	6MP + MTX			
69	VCR+Dexa			
70	6MP + MTX			
71	6MP + MTX			
72	6MP + MTX			
73	VCR+Dexa			
74	6MP + MTX			
75	6MP + MTX			

76	6MP + MTX			
77	VCR+Dexa			
78	6MP + MTX			
79	6MP + MTX			
80	6MP + MTX			
81	VCR+Dexa			
82	6MP + MTX			
83	6MP + MTX			
84	6MP + MTX			
85	VCR+Dexa			
86	6MP + MTX			
87	6MP + MTX			
88	6MP + MTX			
89	VCR+Dexa			
90	6MP + MTX			
91	6MP + MTX			
92	6MP + MTX			
93	VCR+Dexa			
94	6MP + MTX			
95	6MP + MTX			
96	6MP + MTX			
97	6MP + MTX			
98	VCR + Dexa			
99	6MP + MTX			
100	6MP + MTX			
101	6MP + MTX			
102	VCR + Dexa			
103	6MP + MTX			
104	6MP + MTX			
105	6MP + MTX			
106	VCR + Dexa			
107	6MP + MTX			
108	6MP + MTX			
109	6MP + MTX			
110	VCR + Dexa			
111	6MP + MTX			
112	6MP + MTX			
113	6MP + MTX			
114	VCR + Dexa			
115	6MP + MTX			
116	6MP + MTX			
117	6MP + MTX			
118	VCR + Dexa			
119	6MP + MTX			
120	6MP + MTX			

## **11.-BIBLIOGRAFIA**

1. Mejía Aranguré Juan Manuel et al, Epidemiología de las leucemias en niños, Rev Med IMSS 2005; 43 (4): 323-333
2. Mejía Aranguré Juan Manuel et al, Leukemia's incidence in children below 12 years ago from El Salvador and México City *during* 1996 to 2000, BMC Cancer, 2006.
3. Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons J.L., Hematología Clínica, 5ta. Edición, Edit. Elsevier, 2006; 168-170.
4. Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos-Castorena S, Juárez-Villegas LE, González-Montalvo P, Perales-Arroyo A, Gallegos-González E, Ayometzi-Ouchi MT., Pediatric oncology at Hospital Infantil de Mexico: fifty-five years of accomplishment., *Pediatr Hematol Oncol.* 2002 Sep;19(6):383-7.
5. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui CH. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia, *Blood* 2000; 96: 24-33.
6. Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, Raetz, E, Relling M, Davies S et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 102-31.
7. Podvin D, Kuehn CM, Mueller BA, and Williams M. Maternal and birth characteristics to childhood leukemia. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006; 20: 312-22.
8. Pizzo PA and Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Editorial Lippincott Williams & Wilkins 2001 pp 314-348.
9. Ching-Hon Pui. Treatment of Acute Leukemia. New Directions for Clinical Research. Editorial Human Press 2003. pp 3 - 41.
10. Raimondi SC. Current status of cytogenetic research in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1993; 81: 2237 – 2251.
11. Pui CH and Evans WE. Acute Lymphoblastic Leukemia. *New Engl J Med* 1998; 339:605-615.
12. Pui CH. William L, Carroll WL, Meshinchi S, and Arceci RJ. Biology, Risk Stratification , and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 551-565.
13. Bleyer WA. Central Nervous System leukemia. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 789 –

814.

14. Lauer SJ, Kirchner PA, Camitta BM. Identification of leukemic cells in the cerebrospinal fluid from children with acute lymphoblastic leukemia: advances and dilemmas. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1989; 11: 64 – 73.
15. Smith M, Arthur D, Camitta B, *et al.* Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 18 – 24.
16. Crist W, Pullen J, Boyyet J *et al.* Acute Lymphoid Leukemia in adolescents: clinical and biologic features predict a poor prognosis-a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1988; 6:34 – 43.
17. Ludwig WD, Bartram CR, Harbott J, *et al.* Phenotypic and genotypic heterogeneity in infant with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1989; 3:431 – 439.
18. Herema NA. Cytogenetic abnormalities and molecular markers of acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990; 4: 795 – 820.
19. Pui CH. Carroll AJ, Head D *et al.* Near-Triploid and near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood* 76; 590 – 596.
20. Pui CH, Behm FG, Downing JR, *et al.* 11q23/MLLrearrangement confers a poor prognosis in infants with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1994; 12: 909 – 915.
21. Ching-Hon Pui. Treatment of Acute Leukemia. New Directions for Clinical Research. Editorial Human Press 2003. pp 87 – 128.
22. Edward Chu. Manual de Quimioterapia Antineoplásica para el Médico 2002. Editorial Jones and Bartlett Publishers 2002. pp 123-128
23. Chabner BA and Longo DL. Cancer Chemotherapy and Biotherapy Principles and Practice. Editorial Wolters Kluwer Lippicott Williams & Wilkins 2011. pp 80-95.
24. Pui CH, Campara D, Pei D and *et al.* Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med* 2009; 360: 2730-41.
25. Butturini A, Rivera GK, Bortin MM, *et al.* Which treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission?. *Lancet* 1987; 1: 429 – 432.

26. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ *et al.* Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3745 – 3752.
27. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, *et al.* An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13: 333 – 338.
28. Steinfield AD. Radiation therapy in the treatment of leukemic infiltrates of the testes. *Radiology* 1976; 120: 681 – 682.
29. Pui CH. Central Nervous System Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: Prophylaxis and treatment. *Hematology*. 2006; 1: 142-146
30. Lange B, Bostrom B, Cherlow JM, *et al.* Double-delayed intensification improves event free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 2002; 99: 825 – 833.
31. Vilmer E, Suci S, Ferster A, *et al.* Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58881) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia*. 2000; 14: 2257 – 2266.
32. Manera R, Ramirez I, Mullins J, Pinkel D. Pilot studies of species-specific chemotherapy of childhood acute lymphoblastic leukemia using genotype and immunophenotype. *Leukemia* 2000; 14: 1354 – 1361.
33. Pui CH, Campana D, Deqing P, *et al.* Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2730 – 2741.
34. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML *et al.* Low leukocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329: 314 – 319.
35. Burger B, Zimmermann M, Mann G *et al.* Diagnostic cerebrospinal fluid (CSF) examination in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL): significance of low leukocyte counts with blast or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol* 2003; 21: 184 – 188.

