



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Recaída aislada a Sistema Nervioso Central de pacientes con leucemia
linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. BRENDA CHÁVEZ LIÑÁN

HERMOSILLO, SONORA

JULIO, 2018



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
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**Recaída aislada a Sistema Nervioso Central de pacientes con leucemia linfoblástica
aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. BRENDA CHÁVEZ LIÑÁN

**DR. JOSÉ JESÚS CONTRERAS
SOTO**
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL
INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CALIDAD Y CAPACITACIÓN

**DR. GILBERTO COVARRUBIAS
ESPINOZA**
PROF. TITULAR DE ONCOLOGÍA Y
DIRECTOR DE TESIS

DR. ADRIÁN MORALES PERALTA
ASESOR DE TESIS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO, 2018

ÍNDICE

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y MARCO TEÓRICO.....	5
Recaída en Sistema Nervioso Central	6
Factores de riesgo para recaída en SNC.....	9
Involucro de CNS al diagnóstico	9
Punción lumbar traumática	13
Inmunofenotipo T	15
Translocación 1;19.....	15
Polimorfismos	17
Interleucina 15	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	18
HIPÓTESIS	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
OBJETIVO GENERAL	20
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
MARCO METODOLÓGICO	20
Tamaño de la muestra	21
Variables	21
Criterios de inclusión y exclusión	24

Recolección de datos y método de análisis	24
Consideraciones bioéticas	25
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
BIBLIOGRAFÍA	36

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS Y MARCO TEÓRICO

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se define como una alteración citogenética que tiene como consecuencia la proliferación monoclonal maligna de células precursoras de origen linfoide. Afecta niños y adultos, con un pico máximo de entre los 2 y 5 años ⁽¹⁾. Es el tipo de cáncer más común en la infancia. En México, LLA representa el 48.3% en menores de 18 años que son tratados bajo el financiamiento del Fondo de Gastos Catastróficos en un período del 2008 al 2014 ⁽²⁾. En este grupo de pacientes se reportó una sobrevivida de 45.5% a cinco años. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora ocupa el 46.8% de todas las neoplasias y el 50% de causas de muerte por cáncer en el mismo período de tiempo ⁽²⁾.

Los cuidados de soporte, la mayor precisión en la estratificación del riesgo y la quimioterapia personalizada basada en las características de las células leucémicas y el huésped han llevado a la tasa de curación de la LLA cerca del 90% en países desarrollados ⁽³⁾. Las estrategias de tratamiento han sido mejoradas para algunos subtipos de LLA; como los infantiles, rearreglos MLL y cromosoma *Philadelphia* positivo. Algunos polimorfismos genéticos han sido reconocidos como susceptibles al desarrollo de LLA y ayudan a explicar las diferencias raciales/étnicas en la incidencia de LLA. La conclusión obtenida de grupos colaborativos ha permitido discernir la heterogeneidad de LLA para mejorar el tratamiento personalizado, el cual ha promovido avances en la cura y la calidad de vida de los pacientes ⁽⁴⁾.

La evaluación precisa del riesgo de recaída en pacientes individuales es esencial para garantizar que el tratamiento intensivo se limite principalmente a casos de alto riesgo, evitando así en los casos de bajo riesgo, toxicidades indebidas ⁽³⁾.

Las características pronósticas de riesgo más importantes de la LLA infantil incluyen el recuento inicial de leucocitos, la edad al momento del diagnóstico, el sexo, raza, etnia, las alteraciones genéticas, el inmunofenotipo, la enfermedad extramedular, la respuesta al tratamiento y el estado nutricional ⁽⁵⁾.

Recaída en Sistema Nervioso Central

Antes de la introducción en la década de los 60's, más del 50% de los niños con LLA sufrieron de recurrencia de la enfermedad en el SNC (Sistema Nervioso Central). La intensidad del tratamiento dirigido es ajustada de acuerdo con el riesgo de recaída en SNC ⁽⁶⁾.

A pesar del éxito de la terapia preventiva del SNC para reducir drásticamente la incidencia de recurrencia del SNC, la recaída del SNC sigue siendo una causa importante de fracaso del tratamiento en la LLA y se observa en menos del 10% de los pacientes ⁽⁵⁾, además es un obstáculo terapéutico importante de cura total porque representa el 30-40% de la recaída inicial en algunos ensayos clínicos ⁽³⁾. Esta proporción de la recaída del SNC se puede atribuir en parte a una mejoría del control hematológico y al uso reducido de irradiación craneal para evitar secuelas a largo plazo ⁽⁷⁾.

El criterio generalmente aceptado para definirla incluye más de cinco leucocitos por microlitro, con la presencia inequívoca de blastos en una preparación con citocentrífuga. Aunque esto ha sido utilizado como definición operacional, el significado de células blásticas en una muestra de citocentrífuga con cuenta de leucocitos es menor o igual a cinco por microlitro permanece incierto, con informes contradictorios sobre si estos hallazgos sugieren una alta probabilidad de recaída en SNC ⁽⁵⁾ ⁽⁸⁾.

Se sabe que la omisión de tratamiento intratecal dirigido llevará a una recaída, aproximadamente un tercio de los casos, en SNC. Lo que sugiere la característica de omnipresencia de células blásticas en SNC a pesar del desarrollo de protocolos y sobrevida mayor de 90% de pacientes con LLA. Esto sugiere que las células de LLA son refractarias al tratamiento o particularmente receptivas a la protección de las señales del microambiente que las hace sobrevivir en el SNC por períodos de tiempo prolongados como una enfermedad mínima extramedular. Cada vez se investigan más los factores mecánicos que influyen en la localización y supervivencia de las células leucémicas en este sitio santuario ⁽⁸⁾.

A pesar de amplios intentos de precisión para evaluar el riesgo de enfermedad leucémica al diagnóstico en CNS y el ajuste de tratamiento dirigido a SNC para evitar un sobre o subtratamiento, persisten las recaídas con involucro a SNC que ocurren mayoritariamente en pacientes con enfermedad de SNC negativa al diagnóstico ⁽⁹⁾.

La recaída en SNC puede ocurrir de manera aislada (sin involucro de la médula ósea) o mixta (con involucro de la médula ósea o de un sitio extramedular) ⁽⁵⁾.

Debido a la vigilancia periódica de leucemia en SNC, se realizan punciones lumbares subsecuentes en la mayoría de los protocolos de LLA. Por lo anterior es más común que un diagnóstico de recurrencia meníngea de la enfermedad sea realizado durante el examen rutinario del líquido cefalorraquídeo (LCR) ⁽⁵⁾.

Las definiciones de recaída temprana y tardía a médula ósea son diferentes entre grupos, las recaídas que ocurren de manera temprana tienen peor pronóstico. El *Children's Oncology Group (COG)* define a la recaída "temprana" como la recurrencia dentro de los 36 meses del diagnóstico inicial (que está cerca de seis meses de haber finalizado el tratamiento para los niños y ocho meses para las niñas) con los subtipos "muy temprana" e "intermedia" que ocurren durante los primeros 18 meses y de los 18 a 36 meses del diagnóstico, respectivamente. De manera similar el *Berlin-Frankfurt-Munster (BFM)* define recaída temprana a médula ósea aquella que ocurre durante los primeros seis meses de haber completado el tratamiento y recaída muy temprana como la que ocurre durante los primeros 18 meses del diagnóstico ⁽⁵⁾.

Los resultados de las recaídas son deficientes y se han mantenido estáticos. Aunque la sobrevida global incluye recaída medular y extramedular en todo momento en relación con el diagnóstico inicial, típicamente el rango va de 35 a 40%. Resultados inferiores se han observado en recaída medular, especialmente cuando ocurre de manera temprana, con un rango de sobrevida global aproximadamente de 25% ⁽¹⁰⁾. No existe una clasificación determinada por la temporalidad en la que ocurre una recaída asilada en SNC.

Factores de riesgo para recaída en SNC

El Hospital *St. Jude Children's Research* estratifica a pacientes con alto riesgo de recaída a SNC a los que tienen SNC-2, SNC-3, punción lumbar traumática con blastos, inmunofenotipo T con más de 50,000 leucocitos por mm^3 , de células precursoras de B con leucocitos más de 100,000 por mm^3 , t(9;22)(BCR/ABL1) rearrreglos MLL ó hipodiploidía menor de 45 cromosomas⁽¹¹⁾.

En un estudio desarrollado en *St. Jude Children's Research Hospital*⁽¹¹⁾ se reportaron los siguientes factores de riesgo independientes para recaída en SNC: pacientes con t(1;19) (EA2/PBX1) cualquier involucro en SNC al diagnóstico (SNC-2, SNC-3 o punción lumbar traumática con blastos) inmunofenotipo T y pacientes de raza afro-americanos.

Involucro de CNS al diagnóstico

Las células neoplásicas de la leucemia tienen acceso al SNC de diferentes maneras: pueden extenderse de la médula ósea del hueso del cráneo hacia el espacio subaracnoideo por medio de las venas del puente, entrar al LCR vía plexos coroideos, invadir el parénquima cerebral por los capilares cerebrales o directamente infiltrar leptomeninges por medio de lesiones óseas del cráneo. Las células leucémicas pueden crecer a lo largo de las terminaciones nerviosas e invadir el espacio subaracnoideo a través del foramen oval. Posterior a la formación de cloromas, pueden entrar al espacio extradural por extensión a través del foramen intervertebral. Finalmente, pueden introducirse ya sea por hemorragia si existen

blastos en circulación sanguínea o de manera iatrogénica al momento de la punción lumbar diagnóstica, especialmente si es traumática ⁽⁷⁾.

Al diagnóstico de LLA, la infiltración a SNC está presente en menos del 5% de los niños con LLA de inmunofenotipo B (LLA-B) y en 10 al 15% de los niños con LLA de inmunofenotipo T (LLA-T) ⁽¹²⁾.

Algunos pacientes presentan déficit en pares craneales, síntomas de hemorragia en SNC (p. ej. crisis convulsivas, alteración del estado mental, cefalea, deficiencia neurológica) síntomas de compresión espinal (p. ej. dolor de espalda, debilidad, parestesias, disfunción vesical) ⁽⁷⁾. Una hemorragia intracraneal con déficit neurológico o alteración en el estado mental puede complicar las presentaciones con un alto recuento de leucocitos (hiperleucocitosis con trombosis y leucoestasis) aunque la mayoría de los pacientes no tienen manifestaciones clínicas de infiltración al SNC ⁽⁷⁾.

La clasificación del estado de SNC incluye las siguientes definiciones: SNC-1, sin presencia de células blásticas en líquido cefalorraquídeo (LCR) SNC-2, la presencia de menos de 5 leucocitos en una unidad de micro litro con células blásticas detectables en una preparación de LCR en cito centrífuga; y SNC-3, la presencia de más de 5 leucocitos por una unidad de microlitro con células blásticas detectables en una preparación de LCR en cito centrífuga o la presencia de parálisis de nervios craneales ⁽⁵⁾.

Por lo anterior, el estado de la enfermedad en SNC al tiempo del diagnóstico es comúnmente evaluado mediante examinación del LCR obtenido de una punción

lumbar. Si no está sesgado por una punción lumbar traumática, la especificidad de la citomorfología del LCR es excelente. Sin embargo, aproximadamente el 3 y 5% de los niños con LLA son clasificados como SNC-3 y SNC-2, respectivamente. Estos números, aparentemente contrastan con estudios de necropsias de cerebros de niños con LLA que revelan involucro del SNC en más del 50% de las muestras examinadas. Los hallazgos de que existe involucro al SNC oculto en la mayoría de los pacientes, junto con la presencia de alto número absoluto de recaída aislada y combinada de SNC en pacientes con SNC negativa inicial, sugirieron que la evaluación actual del estado del SNC al diagnóstico no es suficientemente sensitiva para caracterizar el involucro de leucemia en SNC ⁽¹³⁾ ⁽⁹⁾.

La infiltración del SNC en los pacientes con LLA se mantiene como un reto para el diagnóstico y el tratamiento, puesto que se sabe que es un sitio en el cual la población celular se encuentra expuesta a menores concentraciones de los fármacos empleados en el tratamiento y que a pesar de que la terapia dirigida al SNC ha logrado disminuir el número de recaídas en este sitio santuario, prevalece el problema de que no se cuenta con un método exacto que permita detectar células leucémicas cuando se realiza la evaluación diagnóstica inicial debido a que la prueba diagnóstica empleada se trata de un estudio histológico y se le incluye dentro de las pruebas diagnósticas consideradas imperfectas ⁽¹⁷⁾.

La citología convencional de LCR, aunque permanece como el estándar de oro, tiene baja sensibilidad y especificidad con reportes de falsos positivos y negativos debido a la escasa cantidad de células tumorales en pacientes con mínima enfermedad y la

presencia de confusión entre linfocitos y linfoblastos ⁽¹⁸⁾. La citología convencional es positiva solo si el número elevado de células neoplásicas es representado en el LCR. La interpretación de los resultados es basada en morfología, por lo que la pobre fijación celular puede llevar a resultados negativos al mismo tiempo que las células neoplásicas están presentes, de la misma manera sucede con la experiencia del observador para la detección de células leucémicas ⁽¹⁹⁾.

El citómetro de flujo identifica pequeñas concentraciones de células leucémicas en el LCR de pacientes con enfermedad hematológica maligna, dos veces más que la citología, sin embargo la citología tiene diagnóstico adicional y posible valor pronóstico, por lo que deberían realizarse en conjunto ambas pruebas. Lo anterior debido a que se han reportado resultados falsos positivos y negativos en citometría de flujo ⁽⁵⁾.

Uno de los primeros estudios que sugirieron la citometría de flujo como un medio útil para detectar células malignas en el LCR fue publicado en el año 2000. Diversos autores han concluido que uno de los aspectos a considerar en el análisis del LCR es el número de células viables, afectando así la sensibilidad de la prueba, siendo además poco apropiado en la práctica clínica el estudio de volúmenes altos de LCR ⁽²⁰⁾.

En un estudio realizado en Egipto, durante el año 2008 se valoró la exactitud del inmunofenotipo por citómetro de flujo y rearrreglos de las inmunoglobulinas de cadenas pesadas por Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) en comparación con la citología del LCR para diagnosticar infiltración en SNC en

niños con LLA. Se concluyó que el valor diagnóstico del citómetro de flujo y las inmunoglobulinas pesadas son dos a tres veces más que la citología, por lo que recomendaron realizar inmunofenotipo por CF de rutina al diagnóstico de infiltración de leucemia en SNC ⁽¹⁹⁾.

Finalmente, todos los métodos usados para la detección de siembras leptomenígea, incluyendo citología, citómetro de flujo y examen de ADN tienen posibilidades de falsos negativos y positivos ⁽¹³⁾.

Un estudio realizado en la Ciudad de México durante el año 2010 y 2012 reportó una sensibilidad de 76%, especificidad de 87% para la detección de los marcadores CD10 y Transferasa Deoxinucleotidil Terminal (TdT) ⁽¹⁷⁾.

Punción lumbar traumática

Es definida como 10 o más eritrocitos por microlitro de LCR o macroscópicamente contaminada ⁽¹³⁾.

En el caso de un LCR clasificado con SNC-2 acompañado de punción lumbar traumática, debe reportarse un resultado negativo por el algoritmo *Steinherz/Bleyer* (relación leucocitos en LCR/eritrocitos en LCR 2 veces menor que la relación leucocitos en sangre periférica/eritrocitos en sangre periférica) de lo contrario, se diagnostica como infiltración en SNC ⁽⁵⁾.

Grupos colaborativos para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda sugieren realizar la primera punción lumbar de diagnóstico por una persona debidamente capacitada para ejecutar el procedimiento, mantener al paciente bajo

sedación y que el paciente tenga una cuenta plaquetaria mínima de 100 mil/mm³. Lo anterior con el propósito de evitar una punción lumbar traumática. El *St. Jude Children's Research Hospital* recomienda mantener al paciente en posición prona por al menos 60 minutos posterior a la administración de la terapia intratecal, lo cual mejorará la distribución intraventricular⁽¹¹⁾.

Las siguientes razones se consideran para peores resultados de una punción lumbar traumática con presencia de blastos: las células blásticas pueden sembrarse en SNC; los subsecuentes tratamientos intratecales pueden estar comprometidos por el colapso del espacio subaracnoideo por la formación de hematoma; colección de LCR, por cicatrización o fragmentación de la membrana subaracnoidea y la presencia de SNC-3 que pueda estar enmascarada⁽⁷⁾.

El efecto pronóstico de blastos en LCR por punción lumbar traumática ha sido diferente en distintos estudios, indicando los diferentes factores que han influido. Primero, diferentes proporciones de pacientes con SNC-2 y con punción lumbar traumática, sugieren un sesgo de selección⁽¹³⁾; segundo, la cantidad de pacientes que recibieron irradiación craneal difiere ampliamente entre los estudios; y tercero, el reconocimiento de hallazgos desfavorables en LCR ha llevado a aumento de dosis de tratamiento intratecal. Aparentemente el uso de tratamiento sistémico y dirigido a SNC más efectivo, ha reducido o eliminado el factor pronóstico del estado SNC-2⁽⁷⁾.

En contraste, una punción lumbar traumática con blastos continúa siendo predictivo de malos resultados en diversos estudios. Por lo tanto, ambas situaciones SNC-2 o

punción lumbar traumática con blastos garantiza la intensificación del tratamiento y reduce el riesgo de recaída en estos pacientes ⁽¹³⁾.

Los Factores de riesgo asociados a punción lumbar traumática ⁽⁷⁾ son: clínico que realiza la maniobra con la menor experiencia, realizar el procedimiento sin cuidados óptimos, cuenta de plaquetas menor de 25mil/mm³, de uno a tres días entre cada punción lumbar.

Estudios retrospectivos han observado un decremento de la Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE) de 7 a 17% en pacientes que tuvieron una punción lumbar traumática, comparado con aquellos que no la tuvieron ⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾.

Inmunofenotipo T

Del total de casos de leucemia en menores de 18 años, del 10 al 15% corresponden a inmunofenotipo T. Aquellos lactantes con inmunofenotipo T tienen mayor posibilidad de tener enfermedad en SNC al diagnóstico ⁽⁶⁾. Niños o adolescentes con LLA-T y una cuenta de leucocitos mayor de 100,000 por mm³ tienen el más alto riesgo de recaída a SNC. Un tratamiento inadecuado dirigido a SNC podría incluso aumentar el riesgo de recaída medular y en SNC ⁽⁷⁾.

Translocación 1;19

PBX1 es conocido como un gen de soporte y autorrenovación en las células madre hematopoyéticas y como una translocación compartida con E2A en t(1;19) positivo en LLA de células precursoras B que lleva a un arresto en la madurez de células Pro B a Pre B y también le confiere la capacidad de autorrenovación en las células B pre

leucémicas progenitoras. En contraste, el potencial oncogénico de la fusión E2A-PBX1 ha sido demostrado en una variedad de modelos experimentales, interesantemente en las células de LLA precursoras de B tiene una propiedad particular de entrar en SNC. La fusión E2A-PBX1 incluye la mayoría de la secuencia de PBX1, es predominantemente localizada en el núcleo y actúa como un activador transcripcional. Esta fusión se une a los objetivos de PBX1 dando la posibilidad de que ambos regulen genes similares, los cuales pueden ser relevantes para la enfermedad del SCN en LLA. El TAM Receptor MER es sobre expresado en arreglos de E2A-PBX1 en las células B precursoras de LLA y se ha encontrado que media un fenotipo quiescente de células leucémicas en SNC de pacientes pediátricos con t(1;19) positiva. Sin embargo, no hay evidencia de una regulación directa entre E2A-PBX1 o PBX1. Fue encontrado que induce señalización de receptor de células B precursoras mediante la activación de la transcripción de quinasas en humanos con LLA de células precursoras de B. Además, causa mutaciones secundarias en las vías de señalización JAK/STAT y RAS, sugiriendo que esta fusión produce inestabilidad genómica. La activación de JAK/STAT señala y constituye activación de RAF/RAS/MEK/ERK que pueden ser características distinguibles de ciertas leucemias que invaden CNS. Esto ha sugerido que la infiltración a SNC es una característica universal de las células blásticas. Si bien es muy posible que la mayoría de los blastos de LLA son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y de alojarse en el SNC, estudios clínicos y preclínicos sugieren que subclones de LLA expresan factores de sobrevivencia que pueden ser relevantes desde un punto de vista mecánico, ya que estas células permanecen quiescentes y resistentes a la

quimioterapia. Por otro lado, es posible que solamente células de LLA expresen marcadores de referencia específicos que favorezcan entrada al SNC y que activen señalizaciones en pro de la supervivencia ⁽⁸⁾.

Polimorfismos

Evidencia reciente de la presencia de polimorfismos en genes que codifican proteínas en la farmacodinamia de medicamentos anti leucémicos, puede asociarse a incremento de riesgo en la recaída a SNC. En un estudio de estos polimorfismos, el locus del receptor de vitamina D presumiblemente regula la expresión de citocromo P450 3A4 y P-glicoproteína, así como la alta actividad de timidilato sintetasa, pueden llevar a resistencia a metotrexate ⁽¹⁶⁾.

Interleucina 15

En un estudio multivariado del protocolo BFM-LLA 2000, se reportó que los niveles de expresión de interleucina 15 (medidos por medio de PCR en células leucémicas de médula ósea) fueron asociados a pacientes con involucro de CNS y en pacientes con CNS negativo al diagnóstico los niveles de expresión más altos de interleucina 15 fueron asociados a recaída subsecuente en SNC, comparados con aquellos de niveles iguales o menores a la media, por lo que se consideró una herramienta de diagnóstico que predice el estado de SNC y la posible necesidad de modificar tratamiento dirigido. Además, se sugirió la presencia de un efecto positivo en la migración de las células leucémicas ⁽⁹⁾.

Interleucina 15 muestra ser predictiva para el involucro y recaída en SNC, induce ERK1/1 y STAT5, por lo tanto regula las moléculas de tráfico de los leucocitos ⁽⁸⁾.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el porcentaje de recaída aislada a SNC en niños con LLA tratados en el HIES durante periodo de 2010 al 2015?

HIPÓTESIS

El porcentaje de recaída aislada a SNC se estima sea del 15% en niños con LLA tratados en el HIES durante periodo de 2010 al 2015.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el HIES el porcentaje de recaídas leucémicas es del 37%; el 11% corresponde a recaídas aisladas a SNC. El 90% de las recaídas fueron tempranas ⁽²¹⁾. En otra serie de 20 casos de LLA clasificados de riesgo intermedio durante 2009 al 2012, reportó 15% de recaída extramedular, sin definir el sitio preciso de la recaída. En este trabajo se reportó cariotipo normal y enfermedad mínima residual negativa en todos los pacientes con recaída muy temprana ⁽²²⁾.

Durante el período de 2011 al 2016, se reportó 14.8% de recaídas aislada a SNC en pacientes de alto y muy alto riesgo. En el grupo de pacientes del alto riesgo, se reportó recaída de 18.7% y en el grupo de muy alto riesgo, de 12.9%. Cifras contrarias a lo esperado según el riesgo. Además, el 72% de las recaídas en SNC de pacientes de alto riesgo se clasificaron “muy tempranas” y 66% en los pacientes de muy alto riesgo ⁽²³⁾.

Al momento existen cifras de recaídas por arriba de lo descrito en otras publicaciones internacionales. Los reportes mencionados anteriormente sugieren una clasificación inadecuada del riesgo y del tratamiento, por lo que se debe hacer una descripción de los factores pronósticos de los pacientes que presentan recaída a SNC.

Existen características clínicas, de laboratorio, citogenéticas, que son factores pronósticos para recaída a SNC. Sin embargo, estudios de citogenética y moleculares no se realizan en este Hospital.

JUSTIFICACIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en la infancia. Se reporta en la bibliografía un porcentaje de 10% de pacientes con recaída en SNC. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se reporta un 14.8% de recaída a SNC en pacientes con LLA de alto y muy alto riesgo, en un periodo de estudio de 2011 al 2016 ⁽²³⁾. Esta revisión de casos presenta un aumento de recaídas en SNC al compararse con otras revisiones realizadas en anteriores períodos de tiempo.

La utilidad de este trabajo es presentar los factores asociados a recaída que puedan ser sujetos a revisión y posible mejoría en los procesos involucrados, así como la factibilidad de implementar el diagnóstico citogenético y molecular en los pacientes con LLA, con el objetivo de mejorar la sobrevida.

OBJETIVO GENERAL

Determinar el porcentaje de recaída aislada a SNC en niños con LLA tratados en el HIES durante periodo de 2010 al 2015.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Describir las características de los pacientes con recaída a SNC.

Determinar el porcentaje de pacientes con recaída a Sistema Nervioso Central de acuerdo con el riesgo.

Estimar

la sobrevida en pacientes con recaída a SNC.

MARCO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se trata de una serie de casos observacional y descriptivo.

Tamaño de la muestra

A conveniencia.

Variables

Tabla 1 Definición operacional de variables

Variable	Definición	Medición	Escala	Fuente
Recaída a SNC	Más de 5 leucocitos por campo y presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo o parálisis de nervios craneales.	Se observa al microscopio, posterior a la citocentrifugación del líquido cefalorraquídeo la presencia o ausencia de blastos.	Cualitativa 1. Positiva 2. Negativa	Expediente clínico
Edad	Medición del tiempo de vida de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento del diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda.	En años	Cualitativa 1. Menores de 1 año 2. De 1 a 2 años 3. De 2 a 6 años 4. De 6 a 9.9 años 5. Mayor de 10 años.	Expediente clínico
Cuenta de leucocitos al diagnóstico	Número de glóbulos blancos en la citometría al diagnóstico	Cantidad de leucocitos por mm ³	Cuantitativa 1. Menos de 20,000 2. De 20 a 50mil 3. De 50 a 100mil 4. Mas de 100 mil	Expediente clínico, reporte de laboratorio.
Infiltración en Sistema Nervioso Central al diagnóstico	Presencia de blastos en LCR o parálisis de nervios craneales	Tras la citocentrifugación y centrifuga convencional del LCR, se observa al microscopio y se reportan las siguientes 3 posibilidades: ausencia de células blásticas (SNC-1) la presencia de menos de 5 leucocitos en una unidad de micro	Cualitativa 1. SNC-1 2. SNC-2 3. SNC-3 4. Presencia de síntomas	Expediente clínico, reporte de laboratorio y de morfología

		litro con células blásticas detectables (SNC-2) ó presencia de más de 5 leucocitos por una unidad de microlitro con células blásticas detectables (SNC-3)			
Inmunofenotipo	Variedad de linaje B o T	Marcadores específicos de linaje por medio de citómetro de flujo	Cualitativa, dicotómica 1. B 2. T		Expediente clínico, reporte de laboratorio
Respuesta al esteroide	Cantidad de blastos en sangre periférica.	Número total de blastos en un frotis de sangre periférica, realizado posterior a 7 días de la ventana de esteroide.	Cualitativa 1. Menos de 1000 por mm ³ 2. Mas de 1000 por mm ³		Expediente clínico
Respuesta de la médula ósea al final de la inducción	Porcentaje de blastos en la médula ósea al final de la inducción a la remisión	Porcentaje de blastos presentes en la observación al microscopio de la muestra proveniente del aspirado de médula ósea. Se clasifica en: Buena respuesta, menos de 5% de blastos y mala respuesta, más del 5% de blastos	Cualitativa 1. Buena respuesta 2. Mala respuesta		Expediente clínico, reporte morfológico.
Índice de DNA	Relación del contenido de DNA entre una célula normal (diploide) y una célula blástica (en GO/G1) al diagnóstico	Relación de la cantidad de DNA por medio del citómetro de flujo. Se clasifica en: Hipodiploide, menor de 1; diploide, de 1 a 1.15 e hiperdiploide, de 1.16 o más	Cualitativa 1. Hipodiploide 2. Diploide 3. Hiperdiploide		Expediente clínico, reporte de laboratorio
Cariotipo	Conjunto de cromosomas de una célula de un individuo	Técnica de bandeó GTG	Cualitativa 1. Normal 2. Anormal		Expediente clínico, reporte de laboratorio
Enfermedad mínima residual	Cantidad mínima de células blásticas en médula ósea	Por medio del citómetro de flujo se cuentan al menos 10,000 células y se obtiene un porcentaje de	Cualitativa 1. Positiva 2. Negativa		Expediente clínico, reporte de laboratorio

		células blásticas. Se clasifica en: Positiva, de 1 a 0.01% y negativa, de 0.009 a 0.001%			
Clasificación de riesgo de LLA	De acuerdo con los factores pronósticos establecidos por el comité del protocolo nacional para el tratamiento de LLA, se clasifica de riesgo habitual, alto y muy alto riesgo	Clasificación en riesgo habitual, intermedio, alto y muy alto riesgo.	Cualitativa 1. Riesgo habitual 2. Riesgo intermedio 3. Alto riesgo 4. Muy alto riesgo		Expediente clínico
Punción lumbar traumática	Presencia de más de 10 eritrocitos en un microlitro de LCR o eritrorraquia macroscópica	Número de eritrocitos en un microlitro de LCR, al diagnóstico de LLA, observados en microscopio posterior a centrifuga convencional. Se clasifica en: Positiva: más de 10 eritrocitos por microlitro o presencia macroscópica cuantificada en cruces de y negativa, menos de 9 eritrocitos por microlitro o ausencia de eritrorraquia macroscópica determinada en cruces	Cualitativa 1. Positiva 2. Negativa		Expediente clínico, reporte de laboratorio
Tiempo de la recaída	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la recaída a SNC	Meses. Se clasifica de la siguiente manera: Muy temprana, a los primeros 18 meses Temprana, entre los 18 y 36 meses Tardía, posterior a 36 meses.	Continua 1. Muy temprana 2. Temprana 3. Tardía		Expediente clínico
Duración de la fase de consolidación	Tiempo que transcurre en la fase de consolidación	Semanas	Continua 1. 8 semanas 2. De 9 a 12 semanas 3. 12 ó más semanas		Expediente clínico
			Cualitativa		

Estado actual			<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo sin actividad sin tratamiento 2. Vivo sin actividad con tratamiento 3. Vivo con actividad 4. Muerto 		
---------------	--	--	--	--	--

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de LLA realizado en el período del 1 de enero 2010 al 31 de diciembre de 2015 que hayan recaído en forma aislada a SNC.
- Con expediente completo.
- Pacientes con edad máxima de 15 años al diagnóstico.
- Con tratamiento completo.
- Con consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan sido tratados previamente en otro hospital.
- Pacientes que abandonaron tratamiento.
- Pacientes que fueron referidos a otro hospital.

Recolección de datos y método de análisis

Se revisó la base de datos de los niños menores de 18 años con cáncer en el Estado de Sonora del Fondo de Gastos Catastróficos, actualizada al mes de abril de 2018.

Se eligieron 82 casos de LLA diagnosticados en el periodo del 1 de enero de 2010 al

31 de diciembre de 2015, de acuerdo con los criterios de inclusión. Después de terminada la selección de expedientes determinada por los criterios, se solicitó al Departamento de Estadística del Hospital Infantil del Estado de Sonora el préstamo de los expedientes que tuvieron reporte de recaída, aquellos pacientes con recaída a SNC fueron seleccionados. Un total de siete expedientes fueron revisados y la información de la revisión fue capturada en una hoja de Microsoft Excel v. 365. Además, en 75 expedientes que reunían los criterios de selección y que no presentaron recaída a SNC, se obtuvieron siguientes las variables: edad, sexo, inmunofenotipo, estado de salud actual y fecha de la defunción, de acuerdo con la base de datos del Fondo de Gastos catastróficos del Estado de Sonora. Posteriormente se utilizó se utilizó el programa SPSS v. 22 para computadora personal para el análisis estadístico. Se estimó la frecuencia y porcentaje de cada variable y se presenta la información en tablas de 2x2 para comparar el grupo de recaída y sin ésta.

Consideraciones bioéticas

Por ser un estudio descriptivo se considera sin riesgo de acuerdo con los Artículos 17 al 23 de la Ley General de Salud en materia de investigación científica.

RESULTADOS

De un total de 82 casos (Tabla 1) 29 (35.4%) corresponden al género femenino y 53 (64.6%) al masculino. Se agruparon por rango de edades de la siguiente manera: de dos a seis años, 53 casos (64.7%); de siete a nueve años, 12 casos (14.6%) y de 10 a 15 años, 17 casos (20.7%). En relación con la estratificación del riesgo, 18 casos (22%) correspondieron a bajo riesgo; 11 casos (13.4%) a riesgo intermedio; 37 casos (45.1%) a riesgo alto y 16 casos (19.5) a muy alto riesgo. De acuerdo con la morfología por FAB, el 54.4% fue L1, 41.4% L2, 3.6% L3 y dos casos sin reporte. El 82.9% de los casos con inmunofenotipo B, el 12.2% con T y en cuatro casos no se realizó el estudio. Se obtuvieron los siguientes resultados del índice de DNA: 13.4% hipodiploide, 17% diploide, 7.3% hiperdiploide, 1.2% poliploide y en 60.9% de los casos no se realizó. Se encontró resultado de cariotipo normal en el 46.3%, anormal en el 11% y no se realizó en el 42.6% de los casos. Por año del diagnóstico se reportan lo siguientes porcentajes de casos: del año 2010, 15 casos; del 2011, 11 casos; del 2012, 12 casos, del 2013, 19 casos; del 2014, 17 casos y del 2015, ocho casos. Del total de 82 pacientes, el 60% se encuentra vivo y 40% muertos, hasta el mes de abril del año en curso. De los 82 casos, 7 (8.5%) presentó recaída aislada al SNC. En el grupo de dos a seis años al diagnóstico se presentó recaída del 5.6%; en el grupo de siete a nueve años, 16.6% y en el grupo de 10 a 15 años, 11.7%. Se presentaron dos casos de recaída en sexo femenino y cinco en el sexo masculino. Los siete pacientes con recaída en SNC tuvieron la primera punción lumbar traumática al diagnóstico de LLA.

Por grupo de riesgo, no hubo casos de recaída en pacientes con riesgo bajo/habitual, un (9%) caso en riesgo intermedio, 3 (8%) en riesgo alto y 3 (18.7%) en muy alto

riesgo. De acuerdo con la morfología de LLA en pacientes con recaída, se encontró que tres casos tuvieron morfología L1, 3 con morfología L2 y uno con morfología L3. El 7.3% de los pacientes con linaje B, tuvieron recaída aislada en SNC y el 20% de los pacientes con linaje T. Todos los pacientes con recaída aislada a SNC tuvieron índice de DNA diploide. Se reportó cariotipo normal en cuatro pacientes con recaída, a los tres restantes no se les hizo el estudio. De los pacientes con recaída, cinco están vivos y dos muertos hasta el mes de abril del año en curso.

La Mediana de supervivencia en el grupo de recaída que hasta el presente análisis se mantenían vivos es de 78 meses y para el grupo con recaída que hasta el presente análisis estaban muertos fue de 25.5 meses. La Supervivencia Global de los pacientes con recaída a SNC es de 62.7 meses.

Tabla 2. Características generales de los pacientes

Variable	Total (n)	Total (%)	Sin recaída (n)	Con recaída (n)	Con recaída (%)
Recaída a SNC	82	100	75	7	8.5
Grupo de edad					
2 a 6 años	53	64.7	50	3	5.6
7 a 9 años	12	14.6	10	2	16.6
10 a 15 años	17	20.7	15	2	11.7
Sexo					
Niñas	29	35.4	27	2	6.8
Niños	53	64.6	48	5	9.4
Riesgo					
Habitual/bajo	18	22	18	0	0
Intermedio	11	13.4	10	1	9
Alto	37	45.1	34	3	8
Muy alto	16	19.5	13	3	18.7
Morfología FAB					
L1	43	52.4	40	3	7
L2	34	41.4	31	3	8.8
L3	3	3.6	2	1	33
Sin reporte	2	2.4	2	0	0
Inmunofenotipo					
B	68	82.9	63	5	7.3
T	10	12.2	8	2	20
No se realizó	4	4.8	4	0	0
Índice de DNA					
Hipodiploide	11	13.4	11	0	0
Diploide	14	17	7	7	50
Hiperdiploide	6	7.3	6	0	0
Poliploide	1	1.2	1	0	0
No se realizó	50	60.9	50	0	0
Cariotipo					
Normal	38	46.3	34	4	10.5
Anormal	9	11	9	0	0
No se realizó	35	42.6	32	3	8.5
Año del diagnóstico					
2010	15	18.3	15	0	0

2011	11	13.4	7	4	36.3
2012	12	14.6	11	1	8.3
2013	19	23.2	17	2	10.5
2014	17	20.7	17	0	0
2015	8	9.8%	8	0	0
Estado actual					
Vivo	49	60	44	5	10.2
Muerto	33	40	31	2	6

Tabla 3. Temporalidad de la recaída aislada a Sistema Nervioso Central

Tiempo de la recaída	Total (n)	Total (%)
Muy temprana	4	57
Temprana	2	29
Tardía	1	14

DISCUSIÓN

La recaída leucémica es la causa más común de fallo en el tratamiento. Los resultados pueden ser mejores si se trata de una recaída medular mixta, extramedular o medular tardía. Es la primera causa de mortalidad, mayor a otros tipos de cáncer ⁽⁵⁾. El fallo en el tratamiento es más frecuente en pacientes con t(9;22), hipodiploidía severa, rearrreglos en 11q23, además de las dificultades para el acceso a la terapia en países en desarrollo. La recaída medular es el segundo evento más frecuente ⁽²⁴⁾ después de una recaída aislada extramedular. En países desarrollados, un número de combinaciones de drogas ha permitido un 40% de remisión completa en la segunda recaída ⁽²⁹⁾. Con los avances en el tratamiento, las recaídas testiculares y extramedulares fuera del SNC han sido extremadamente

raras, sin embargo, la recaída a SNC ocurre entre el 3 y 8% y alcanza un 30-40% de las recaídas iniciales ⁽³⁾.

En un estudio en *St. Jude Children's Research Hospital* ⁽¹¹⁾ publicado en el año 2009, se reportó un riesgo acumulado a cinco años de 2.7% de recaída aislada a SNC (11 de 498 casos), enrolados en el protocolo TOT XV. Las características asociadas a los pacientes con recaída aislada a SNC ⁽¹¹⁾ fueron la presencia de inmunofenotipo T, translocación 1;19 e involucro del SNC al diagnóstico (SNC-2 y SNC-3), aunque solo uno de nueve pacientes con infiltración a SNC al diagnóstico, desarrolló recaída. El 20% de los pacientes con linaje T tuvo recaída aislada a SNC. En el protocolo TOTXV se brindan cuatro dosis de metotrexate a 5gr/m² en pacientes con translocación 1;19, inmunofenotipo T, involucro a SNC al diagnóstico; principales factores de riesgo para recaída a SNC. En los países en vías de desarrollo no siempre es posible determinar las alteraciones cromosómicas como la t(1:19), t(9:22) que podrían cambiar el riesgo.

En una revisión en el HIES, se reportaron siete casos de recaída a SNC, dos con inmunofenotipo T, uno estratificado de muy alto riesgo por hiperleucocitosis, con SNC-3 y el otro de alto riesgo por mala respuesta al esteroide. Lo anterior evidencia la importancia de la estratificación con el mayor número de características clínicas y de laboratorio para brindar un tratamiento adecuado, además de contar con diagnóstico molecular. En este Hospital se realiza inmunofenotipo por citometría de flujo, siendo este estudio de importancia únicamente para la detección del linaje que, si bien es cierto, no es un factor de riesgo independiente, se considera como factor predisponente a morbilidades de riesgo, como la recaída en SNC. Del total de casos

de leucemia en menores de 18 años, del 10 al 15% corresponden a inmunofenotipo T, mientras que en el HIES fue del 10% de los casos ⁽⁶⁾. Históricamente, los pacientes con inmunofenotipo de linaje T tenían un peor pronóstico, pero cuando fueron tratados de manera intensiva se obtuvieron mejores resultados como aquellos precursores de B, como se describe en la experiencia de *Dana-Farber Cancer Institute* ⁽²⁸⁾, donde se concluyó además que los pacientes con linaje T tienen incremento de fallo en la inducción, recaídas tempranas y recaída aislada a SNC (4.8% para inmunofenotipo T vs 2.8% para inmunofenotipo B). Por lo que realizar inmunofenotipo de los pacientes con leucemia, en este hospital, significa la posibilidad de brindar un tratamiento intensivo a los pacientes que lo necesitan.

En una serie de casos del *Dutch Childhood Oncology Group* ⁽²⁴⁾ publicado en el año 2009, se reporta una recaída aislada a SNC del 2.6%, cifra menor a la reportada en el HIES. Los pacientes fueron estratificados en No Alto Riesgo y Alto Riesgo. Sus criterios de alto riesgo fueron cuenta leucocitaria de 50,000 leuc/microlitro, inmunofenotipo T, masa mediastinal, involucro en SNC o testicular, cromosoma *Philadelphia* o rearrreglos MLL. En esta serie de casos, en cuatro de siete pacientes se reportó cariotipo normal, sin embargo lo esperado es que existan asociaciones con hipodiploidía, translocaciones t(4;11), t(1;19) y t(9;22) ⁽²⁵⁾ Lo anterior sugiere la necesidad de aumentar el número de pacientes que cuenten con cariotipo y búsqueda de translocaciones específicas.

Existe un estudio retrospectivo realizado en Brasil ⁽²⁶⁾, con un total de 199 pacientes con LLA. Se reportó un 6.8% de recaída aislada a SNC, a 8 años. Analizaron las variables: inmunofenotipo, punción lumbar traumática, intervalo de tiempo entre el

diagnóstico y la primera punción lumbar, punción lumbar con o sin anestesia general, sin ser estas de significancia estadística. Solamente la cuenta mayor de 50,000 leucocitos/microlito al diagnóstico se reportó con valor significativo (valor de $p=0.008$) con un incremento del riesgo de 7 veces. La punción lumbar traumática no tuvo valor estadístico significativo (valor de $p=0.52$). En esta revisión no se realizó el valor estadístico de la cuenta de leucocitos al diagnóstico, sin embargo de los siete casos con recaída aislada a SNC, cuatro tuvieron menos de 20,000 leucocitos/microlitro; dos tuvieron menos de 50,000 y uno con hiperleucocitosis. Por lo anterior no podemos hacer una comparación por las diferencias metodológicas entre ambos estudios, solo se plantea la situación de la falta de diagnóstico molecular que tenemos en común los países en desarrollo y la necesidad de considerar a las características clínicas y procesos en el diagnóstico como los principales factores de riesgo para recaída aislada en SNC. En los resultados del estudio en comparación ⁽²⁶⁾ se describe que la primera punción lumbar con anestesia o sin anestesia no se asocia a punción lumbar traumática y esta última no tiene significado estadístico para presentar recaída a SNC.

Relacionado a las lesiones de involucro del SNC por células leucémicas se discute en un reporte de 14 casos ⁽²⁷⁾ las diferentes presentaciones clínicas en los estudios de imagen, sin encontrar lesiones patognomónicas correlacionadas con estudios de histología por medio de biopsias, consideradas estándar de oro. Refieren la necesidad de combinación de estos estudios con los convencionales, como es la presencia de células inmaduras en el LCR, siendo esta positiva en 4 de 6 casos con involucro en SNC. Por lo tanto, independientemente de la variedad de las lesiones

observadas en tomografías o resonancia magnética existentes en SNC al diagnóstico, ante la falta de recursos para realizar estos estudios en los Hospitales de países en desarrollo, la citología del LCR se presenta como un estudio adecuado en estos casos. Se sugiere la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales con procesos infecciosos, eventos vasculares, lesiones neurodegenerativas posteriores al tratamiento, que pueden presentarse en pacientes con LLA, además de la infiltración de células inmaduras, debido a que el tratamiento temprano de estas morbilidades del paciente con LLA tendrán mejor respuesta si reciben tratamiento temprano.

En relación con la frecuencia de recaída aislada a SNC por estratificación de riesgo, en la revisión de casos del *Dana-Farber Cancer Institute* ⁽²⁸⁾, del total de pacientes con inmunofenotipo T, el 10% de pacientes de alto riesgo presentó recaída aislada a SNC y el 12% de los pacientes de muy alto riesgo.

En el presente estudio, ningún paciente de bajo riesgo o habitual tuvo recaída aislada a SNC. Los pacientes de alto riesgo comparten características de riesgo para recaída a SNC. La frecuencia de recaída aislada a SNC en pacientes de muy alto riesgo fue del 18.7%, con características como Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva al final de la inducción e hiperleucocitosis, dos de ellos fallecieron por progresión. La EMR es un factor de riesgo independiente predictor de recaída, con posibilidad de sobrevida libre de evento menor al 60% si es positiva, mientras que si esta negativa la sobrevida alcanza el 88% ⁽⁵⁾.

En una revisión de casos del 2011 al 2016 ⁽²³⁾ en el Hospital Infantil del Estado de Sonora en el grupo de pacientes del alto riesgo, se reportó recaída de 18.7% y en el grupo de muy alto riesgo, de 12.9%. Estos datos no son similares a lo reportado en el estudio actual, siendo que del total de pacientes de alto riesgo recayeron el 8% y de muy alto riesgo, 18.7%. Se trata de diferentes períodos de estudio y de diferente metodología, sin embargo lo reportado en este estudio es congruente con la evolución natural de la enfermedad determinada por la estratificación del riesgo.

En esta revisión de datos no es valorable la asociación de índice de DNA con recaída aislada a SNC, debido a que al 40% de la población total seleccionada cuenta con reporte de este estudio, por lo que sesga la asociación.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de infiltración a SNC es un desafío, debido a que el método utilizado (citología del LCR) depende de la experiencia del observador. El diagnóstico por medio de citometría de flujo, por el momento no es posible realizarlo de manera rutinaria debido a que no está estandarizado. El grupo de mayor recaída fue el de muy alto riesgo. Se requiere una estricta estratificación molecular que complemente a la clínica para brindar un tratamiento de acuerdo al riesgo, que además reduzca la toxicidad sin comprometer la sobrevida. Los pacientes con recaída aislada a SNC tienen una sobrevida global mayor que los pacientes con recaída a médula ósea. En esta revisión no se analizaron variables de proceso, como la toma de LCR, punción

lumbar traumática y del tratamiento de consolidación debido que la cantidad de pacientes con recaída aislada a SNC no es valorable estadísticamente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ID	Nombre de la actividad	Período de tiempo	2017			2018					
			Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul
1	Búsqueda de información científica	Noviembre 2017 a Mayo 2018	[Barra horizontal que cubre Nov 2017, Dic 2017, Ene 2018, Feb 2018, Mar 2018, Abr 2018, May 2018]								
2	Selección de tema de tesis	Diciembre 2017	[Barra horizontal en Dic 2017]								
3	Elaboración de protocolo de tesis	Febrero a Mayo 2018	[Barra horizontal que cubre Feb 2018, Mar 2018, Abr 2018, May 2018]								
4	Entrega de protocolo de tesis	Mayo 2018	[Barra horizontal en May 2018]								
5	Recolección de datos	Junio 2018	[Barra horizontal en Jun 2018]								
6	Método de análisis de datos	Junio 2018	[Barra horizontal en Jun 2018]								
7	Descripción de resultados y conclusiones	Julio 2018	[Barra horizontal en Jul 2018]								
8	Entrega de tesis	Julio 2018	[Barra horizontal en Jul 2018]								

BIBLIOGRAFÍA

1. Pui C-H, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371: 1030–43.
2. Shalkow J y Neme SK. Comportamiento Epidemiológico del Cáncer en menores de 18 años en México 2008-2014. Secretaría de Salud. 2016. P. 1-245.
3. Pui C-H, Mullighan CG, Evans WE, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? *Blood*. 2012; 120 (6): 1165-74.
4. Pui C-H, Yang JJ, Hunger SP et al. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Progress Through Collaboration. *JCO*. 2015; 33 (27): 2938-48.
5. Pizzo P, Poplack D, Adamson P, Blaney S, Helman L. Principles and Practice of pediatric oncology. Seventh edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016.
6. Schrappe M, Stanulla M. Current Treatment Approaches in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. En: 42nd Congress of the International Society of Pediatric Oncology; 2010 October 21-24; Boston, United States. Netherland: SIOP; 2010. p. 25-30.
7. Pui C-H and Howard SC. Current management and challenges of malignant disease in the CNS in paediatric leukaemia. *Lancet Oncol*. 2008; 9: 257–68.

8. Alsadec A y Schewe DM. Acute lymphoblastic leukemia of the central nervous system: on the role of PBX1. *Haematologica*. 2017; 102(4); 611-13.
9. Cario G, Izraeli S, Teichert A, et al. High interleukin-15 expression characterizes childhood acute lymphoblastic leukemia with involvement of the CNS. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 4813–20.
10. Raetz EA y Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology*. 2012; 129-34.
11. Pui C-H, Campana D, Pei D, et al. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Without Prophylactic Cranial Irradiation. *N Engl J Med*. 2009; 360(26): 2730–41.
12. Laningham FH, Kun LE, Reddick WE. Childhood central nervous system leukemia: historical perspectives, current therapy, and acute neurological sequelae. *Neuroradiology*. 2007; 49(11): 873–888.
13. Bürger 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 blasts or traumatic lumbar puncture. *J Clin Oncol*. 2003; 21:184-88.
14. Shaikh FA, Voicu LB, Tole S. The risk of traumatic lumbar punctures in children with acute lymphoblastic leukaemia. *European Journal of Cancer* (2014) 50, 1482–1489.
15. Gajjar A, Harrison PL, Sandlund JT et al. Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*; 2000. 96 (15); 3384-96.

16. Rocha GC, Cheng C, Liu W. Pharmacogenetics of outcome in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2005 105: 4752-4758.
17. Palomo MA, Zapata MM, Juárez LE y cols. Inmunofenotipo en el líquido cefalorraquídeo de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2015;14(1):13–20.
18. Galati D, Di Noto R, Del Vecchio L. Diagnostic strategies to investigate cerebrospinal fluid involvement in haematological malignancies. *Leuk Res*. 2013; 37(3): 231-7.
19. Price RA, Johnson WW. The central nervous system in childhood leukemia: I. The arachnoid. *Cancer*. 1973; 31:520-33.
20. French CA, Dorfman DM, Shaheen G, Cibas ES. Diagnosing lymphoproliferative disorders involving the cerebrospinal fluid: increased sensitivity using flow cytometric analysis. *Diagn Cytopathol*. 2000; 23:369–74.
21. López FE, Larios FT. Tesis: Validez de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en la predicción de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIES. Universidad Nacional Autónoma de México. 2013.
22. Ornelas CJ, Larios FT, Rendón GH. Tesis: Supervivencia de leucemia aguda linfoblástica en pacientes de riesgo intermedio evaluada por factores pronósticos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Universidad Nacional Autónoma de México. 2015.

23. Moreno D, Larios FT. Tesis: Leucemia Linfoblástica Aguda de alto y muy alto riesgo. Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Universidad Nacional Autónoma de México. Julio 2017.
24. Anjo J Veerman, Willem A Kamps et al. Dexamethasone-based therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the prospective Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) protocol ALL-9 (1997–2004). *Lancet*. 2009; 10: 957-66.
25. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 354: 166-78.
26. Silva PC, Mitiko MC et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2012; 34(6): 436-41.
27. Liu J, Wang Y et al. Lesions of the central nervous system in leukemia: Pathological and magnetic resonance imaging features at presentation in 14 patients. *Oncology letters*. 2017; 14: 8162-70.
28. Goldberg JM, Lewis B et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21 (19): 3616-22.
29. Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Haematology*. 2005; 131: 579–587.
30. Evans AE, Gilbert ES et al. The increasing incidence of central nervous system leukemia in children: *Cancer*. 1970; 26: 404-09.

1. Datos del alumno	
Autor	Dra. Brenda Chávez Liñán
Teléfono	8441769281
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	509226602
2. Datos del Director	
Director de tesis	Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
3. Datos de la tesis	RECAÍDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA TRATADOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA
Número de páginas	39
Año	2018