



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**“ PRONOSTICO POSTERIOR A RECAÍDA DE
MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS CON LEUCEMIA
AGUDA LINFOBLÁSTICA ”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA:**

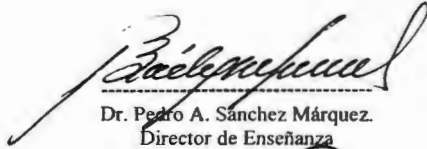
**P R E S E N T A
DRA. RAQUEL HERNÁNDEZ RAMOS**



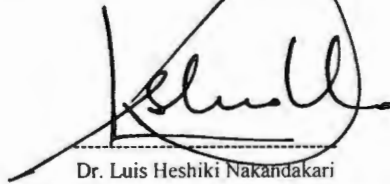
MÉXICO, D.F.

2005

PRONÓSTICO POSTERIOR A RECAÍDA DE MÉDULA ÓSEA EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.



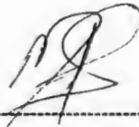
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez.
Director de Enseñanza
Profesor titular del curso



Dr. Luis Heshiki Nakandakari
Jefe del departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Paredes Aguilera
Jefe del servicio de Hematología Pediátrica
Tutor del trabajo de investigación



Dra. Norma López Santiago
Médico adscrito al servicio de Hematología
Cotutor de trabajo de investigación.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS por darme el don de la vida y el apoyo de una gran familia.

A MIS PADRES por su incondicional apoyo y amor en todo momento.

A MIS HERMANOS por su apoyo en todo momento.

A MIS MAESTROS y ASESORES DE TESIS en especial Dra Norma López y Dr Rogelio Paredes por su enseñanza y ayuda para realizar este trabajo.

A MIS AMIGOS Jacob, Yani, Adri, Liz, Erika, Lirio, Lupita, Javier, Mary, José Luis por su apoyo incondicional, y amistad en los momentos más difíciles.

A LOS NIÑOS DEL INP por ser los mejores libros de enseñanza y su inocencia.

ÍNDICE



I.	RESUMEN -----	1
II.	INTRODUCCIÓN -----	3
III.	JUSTIFICACIÓN -----	7
IV.	OBJETIVOS -----	8
V.	DISEÑO DEL ESTUDIO -----	9
VI.	MATERIAL Y METODOS -----	9
	1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
	1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	
	1.3 DESCRIPCIÓN DEL METODO	
VII.	DEFINICIONES OPERACIONALES -----	11
VIII.	RESULTADOS -----	12
IX.	GRAFICA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO -----	15
X.	GRAFICA DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD-----	15
XI.	CONCLUSIÓN -----	17
XII.	HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS -----	19
XIII.	BIBLIOGRAFÍA -----	21

Pronostico Posterior a recaída en Medula Ósea en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica

Autores: Dr. Rogelio Paredes Aguilera* Dra. Norma López Santiago Dra. Raquel Hernández Ramos *****

*Jefe del Servicio de Hematología

**Médico adscrito al Servicio de Hematología

***Residente de 3er. Año de Pediatría Médica

RESUMEN

La recaída a médula ósea es el evento mas frecuente en niños con LAL, representando una causa importante de mortalidad temprana en lactantes menores de un años, que llega a ser superior a 70%, en niños mayores las tasas de recaída se han reportado alrededor de 11% con supervivencias a largo plazo no mayores del 35%. En nuestra población solo sabemos que las tasas de recaída a médula ósea representan del 11-13%, sin embargo desconocemos las características clínicas asociadas a las recaídas y mas importante cual es la evolución de estos pacientes posterior a la recaída, lo que es de suma importancia para establecer comparaciones con lo reportado en el extranjero, y mas aún para diseñar estrategias de tratamiento útiles en este grupo de pacientes, para lo que se estudiarán los pacientes ingresados al INP con diagnóstico de LAL en dos períodos de acuerdo al tratamiento recibido: 1987 y 1991, en un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo.

Se realizarán medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas como edad, número de eventos durante la primera remisión, tiempo que requirió suspensión temporal

de la quimioterapia, se reportaran con frecuencia las variables nominales y serán reportadas en forma gráfica. Se obtendrá riesgo relativo de las variables que se asocien a la supervivencia posterior a la recaída y de las variables independientes identificadas en la evaluación inicial, con ellas también se realizará análisis uni y multivariado. Finalmente se realizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meyer y análisis de log-rank . Todo ello se realizará utilizando el programa SPSS-10 de windows.

INTRODUCCIÓN

La Leucemia aguda linfoblástica es el cáncer más común que ocurre en los niños, representando el 23% de los cánceres diagnosticados antes de los 15 años de edad (1,2,5). El pico de incidencia es entre los 3 y 5 años. Aunque se presume que el aumento de LAL está relacionado con exposición ambiental a radiación, pesticidas, nitritos en la dieta y campos electromagnéticos, no se ha demostrado de manera concluyente una relación causa-efecto (1,2). Hay pocos factores asociados con el riesgo incrementado para desarrollar LAL (1). El más aceptado es el factor de riesgo asociado a la exposición de radiación de rayos X en la etapa prenatal y postnatal (2,4). Los niños con Sx Down tienen un alto riesgo de desarrollar tanto LAL como LAM, aproximadamente 2 de cada 3 niños con Sx Down desarrollan LAL (4).

La remisión se logra en más de 90% de los pacientes y alrededor de 75 al 80% de los niños con LAL logran sobrevida libre de enfermedad a más de 5 años del diagnóstico con uso de tratamiento que involucra quimioterapia sistémica y terapia profiláctica al SNC (quimioterapia intratecal con o sin irradiación del SNC) (6,7,10,). Sin embargo los niños que recaen tienen una sobrevida a largo plazo más corta, menos del 75% de los niños que llevan a cabo una segunda remisión, la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad con tratamiento quimioterapéutico se reporta solo del 10 al 40% (7,10)

Los niños con LAL son tratados de acuerdo al grupo de riesgo, el cual está definido por las características clínicas y de laboratorio. De acuerdo a este grupo, se asigna el tratamiento quimioterapéutico, en los niños con LAL con un riesgo bajo o estándar se da una terapia moderada y pueden prescindir de un tratamiento más tóxico y agresivo, estos tratamientos se prefieren para pacientes con alto riesgo y con baja probabilidad de sobrevida a largo plazo (6,10,12).

Hasta el momento se han identificado factores de riesgo relacionados con recaída, el sitio más frecuente tanto durante el tratamiento como posterior al mismo es la médula ósea, mientras que sitios extramedulares como SNC que hace 30 años fue el sitio inicial más frecuente de recaída, incluso considerado como predecesor de la recaída a médula ósea (RMO), actualmente representa menos del 5% de las recaídas, independientemente del momento en el que se presente, la RMO es la de peor pronóstico.

De acuerdo a lo descrito por Lange y cols. Los factores pronósticos de la evaluación inicial, son de muy poca utilidad una vez que se ha presentado una recaída, dentro de estos factores se encuentran la cuenta de leucocitos mayor de 50,000/ μ l al momento del diagnóstico, edad menor de 1 año y mayor de 9 años, traslocaciones, presencia de masa mediastinal, CD 10 negativo, invasión a SNC al momento del diagnóstico, y según menciona, el único predictor de utilidad será el tratamiento recibido previamente y la respuesta que al él haya tenido. Al

intensificar los esquemas de quimioterapia y hacerlos mas específicos, el inmunofenotipo de células T y células B maduras y la morfología de la FAB L2, que previamente se consideraban de un riesgo elevado de recaída, cada vez tienen menor valor pronóstico, sin embargo esta medida que prolonga la primera remisión, puede ser un factor en contra cuando se está frente a un paciente con recaída hematológica. A pesar de conocerse los sitios de recaída y de identificar los factores asociados en el momento del diagnóstico que nos previenen sobre un mayor riesgo para su aparición, no se puede explicar porqué pacientes con aparente buen pronóstico recaen a médula ósea e incluso recaen en etapas tempranas del tratamiento y porque pacientes en los que se esperaba un mal pronóstico tienen supervivencias prolongadas y aún logran la curación. En los párrafos siguientes haremos mayor énfasis sobre algunas particularidades de las recaídas en LAL, dejando al final algunos de los pocos conceptos que actualmente se han descrito sobre la evolución de los pacientes posterior a una recaída a médula ósea.

Definición de acuerdo al momento de recaída.

Recaída se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimento anatómico posterior a una remisión completa. La recaída a médula ósea requiere de encontrar más del 25% de blastos en médula ósea. Tomando en cuenta que la RMO es la mas frecuente, desde hace años se ha intentado desarrollar técnicas mas sensibles para detectar una recaída en forma presintomática, la forma convencional ha sido el examen periódico de la MO cada 2-3 meses durante la terapia y posterior al cese de la misma, y aunque por muchos años se consideró que esta era la mejor forma de identificar en forma temprana una recaída y así poder instaurar una terapia mas efectiva, esto no ha demostrado, particularmente durante el tratamiento, que se pueda lograr una supervivencia mas prolongada posterior al re-tratamiento, sin embargo hasta el momento no existe un método que sea 100% reproducible (2,7,8).

Si una recaída es diagnosticada, es necesario un examen clínico completo para detectar también evidencia de leucemia en otros sitios, además de búsqueda de blastos en SNC y MO. En pacientes con recaída extramedular (EM) puede ser que involucre también MO, en estos pacientes 5% o más de blastos en MO son suficientes para el diagnóstico combinado de recaída simultánea EM/ MO (7,8,10).

En diferentes poblaciones se ha mencionado la importancia del momento de la recaída, la mayoría de los autores están de acuerdo en que una recaída a médula ósea en los 18 meses posteriores a la primera remisión completa continua, se asocia a una mortalidad temprana en lactantes menores de 1 año en el diagnóstico inicial de 72-76%, mientras que en niños mayores con LAL de células T (LAL-T) solo 14% de los pacientes tuvieron una supervivencia a largo plazo comparado con pacientes con LAL precursora de células B (PCB) en quienes la supervivencia a largo plazo posterior a la recaída fue de 32%, de este subgrupo el tiempo promedio de recaída en LAL-T fue de 1.2 años, mientras que para LAL PCB fue de 2.5 años, lo

que muy probablemente marca la diferencia en las tasas de supervivencia, aunque estas no fueron estadísticamente significativas ($p=0.24$) (7,9,11)

Distribución de sitios de recaída.

Medula ósea.

Aunque la incidencia de recaída a MO después de la terapia de primera línea puede ser reducida con regímenes intensivos, la MO es el sitio más frecuente de recaída, esta involucra el 80% de los pacientes con LAL, el segundo sitio más frecuente es el SNC, seguido de recaída testicular. Raramente otros sitios anatómicos se observan como sitios de primera recaída (6,7,10). Se considera que el sitio y tiempo de recaída (fase de quimioterapia) son factores pronósticos para la sobrevida de pacientes con LAL y el 80% de los pacientes con recaída a medula ósea. (7).

Recaída a Sistema Nervioso Central.

La recaída a SNC puede considerarse como metástasis de LAL. La incidencia de recaída a SNC en algunos estudios es de 80 a 85% de todas las recaídas extramedulares. Estudios citogenéticos documentan cariotipo similar entre células leucémicas de líquido cerebroespinal y de MO. La leucemia del SNC puede resultar de diseminación por vía hematológica o por extensión directa de MO de huesos del cráneo. Por vía hematológica puede ocurrir por medio de migración de células leucémicas del endotelio de las venas o como consecuencia de hemorragias petequiales en caso de trombocitopenia severa. La diseminación directa de células leucémicas puede ocurrir por involucro de MO craneal a través de los plexos venosos de la superficie aracnoidea. Los signos y síntomas de invasión a SNC incluyen cefalea, náuseas, vómito, letargia, irritabilidad, rigidez de nuca, papiledema y manifestaciones de incremento de presión intracraneana. Es rara la presentación de masas intracraneales de células leucémicas (7,10,13,16). La radioterapia al sistema nervioso central en el tratamiento de infiltración meníngea como recaída, esta remplazado actualmente por quimioterapia intratecal prolongada.(7,16). Aunque antiguamente era común el uso de radiación al SNC, la preocupación por los efectos nocivos y tóxicos inducidos por la radioterapia ha disminuido su uso. El desarrollo de formas alternativas de tratamiento como el uso de quimioterapia intratecal en conjunto con terapia sistémica adecuada, ha facilitado el desuso de radiación rutinaria en la mayor parte de los pacientes.(7,9,13)

En los protocolos actuales se reserva el uso de radiación para pacientes que tienen más de 5 leucocitos con blastos en el líquido cefalorraquídeo y aquéllos que tienen características clínicas

de alto riesgo a desarrollar enfermedad del SNC, tales como inmunofenotipo T, con leucocitos mayor a 50×10^9 o aquéllos con la presencia del cromosoma Philadelphia (9,13,16).

Recaída testicular.

En años recientes la incidencia de recaída testicular se reporta del 10% al 30%, en pacientes quienes tienen satisfactoriamente completo su primer curso de tratamiento para LAL, la recaída testicular es principalmente tardía, regularmente en la fase de mantenimiento. Clínicamente la recaída testicular se sospecha por datos a la exploración física y dolor testicular de larga evolución. Cuando se sospecha clínicamente de recaída testicular la biopsia esta indicada porque frecuentemente la enfermedad afecta el testículo contralateral. El inmunofenotipo de las biopsias testiculares puede ayudar a confirmar la presencia de LAL testicular pero no esta comprobado que mejora el rango total de la detección.(7,10). El 33% de los pacientes con recaída testicular mueren dentro de los primeros 6 años del diagnóstico.

Recaída en otros sitios extramedulares.

La recaídas a sitios diferentes de SNC y testículos incluyen los nódulos linfoides y el espacio pleural especialmente en LAL de células T y son sumamente raras, implicando alrededor de 1% de las recaídas. También se reporta recaída aislada en hueso, piel, ovarios, ojos y otras partes del cuerpo. Los pacientes con recaída extramedular deben ser recibir quimoterapia sistémica en forma similar a los pacientes con recaída de MO, y su pronostico generalmente es reservado aunque en recaídas aisladas es mejor que cuando se presente en forma simultánea a varios sitios diferentes incluyendo médula ósea. (7)

La LAL comprende un sin número de subgrupos heterogéneos, por lo tanto actualmente no es aceptable un tratamiento uniforme. El tratamiento debe ser adaptado o diseñado de acuerdo a las características clínicas y biológicas de la enfermedad en el momento del diagnóstico y en la probabilidad de riesgo de recidivas. Para los niños con LAL los factores de riesgo de recaída engloban características clínicas y de laboratorio al diagnóstico y la respuesta inicial al tratamiento (6,10,14,17).

En nuestro medio existen pocos reportes sobre la evolución y respuesta a tratamiento de niños con LAL, y no existen reportes de cual es la evolución en pacientes con recaída, Paredes y cols. en una revisión reciente reportan una tasa de recaída de 11-13% a lo largo de 14 años, sin embargo no hay un análisis de las características de este grupo particular, por lo que es indispensable estudiar este grupo de pacientes que en el futuro ayudarán a diseñar estrategias de tratamiento adecuadas a nuestra población.

JUSTIFICACIÓN.

Actualmente la literatura internacional reporta alrededor del 20% de pacientes tratados por LAL presentan recaídas a médula ósea con supervivencias variables que van de menos de 10% a 32%, sin embargo en nuestro medio no hay ningún dato conocido que permita diseñar estrategias para el diagnóstico temprano de RMO, ni de terapia adecuada a nuestra población, por lo que es necesario conocer incidencia y características asociadas en los pacientes tratados en el INP, lo que permitirá establecer comparaciones con lo reportado en la literatura.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

1. Evaluar la evolución posterior a recaída a medula ósea.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

2. Conocer la incidencia de recaída a medula ósea en niños con LAL.
3. Identificar los factores de riesgo asociados a recaída de medula ósea.

DISEÑO

Estudio retrospectivo, comparativo, observacional descriptivo, para identificar características que influyan en la supervivencia posterior a la recaída a MO

MATERIAL Y METODOS

Se estudiarán los pacientes con diagnóstico de novo de LAL dividiéndolos en dos grupos de acuerdo al protocolo de tratamiento, los cuales se han seleccionado por las estrategias de tratamiento seguidas en su momento:

El primer grupo incluye a los pacientes tratados entre 1984 y 1987 periodos en los que la disponibilidad de drogas citotóxicas en México era limitado, y por lo tanto los pacientes aún de riesgo alto recibían tratamientos poco intensos, aunque en base a las teorías de Norton-Simon y Goldie-Colman, para el tratamiento de la LAL.

El segundo grupo incluye a los pacientes tratados entre 1991 y 1997, donde la experiencia obtenida de los grupos anteriores así como la disponibilidad de mas drogas citotóxicas y en base a las mismas teorías, así como a los resultados reportados por grupos internacionales, se establecieron regímenes de tratamiento, particularmente en la etapa de consolidación, mas intensos, que actualmente permiten lograr el cese electivo del tratamiento en alrededor de 80% de los pacientes

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Todos los pacientes con diagnostico de leucemia aguda linfoblástica que recibieron tratamiento con quimioterapia entre 1984 y 1999.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que abandonaron el tratamiento en cualquier etapa y que al reiniciar tratamiento se encontraban en recaída o que aún estando en RCC recayeron en cualquier etapa del seguimiento, este grupo aunque fue analizado previamente en una intención a tratar, en el presente estudio será excluido, ya que el no apego al tratamiento puede ser la causa de la recaída y no necesariamente estar reflejando la falla de la terapia empleada.
2. Pacientes que ingresaron al servicio de Hematología con diagnostico de recaída, ya que este grupo de pacientes muy seguramente no recibió el tratamiento que se esta evaluando.
3. Pacientes que iniciaron tratamiento en otro Hospital y de quienes no se tuvieron los datos suficientes en la evaluación inicial, debido a que pudieron ser clasificados en un riesgo que no les correspondía, modificando así la evolución de la enfermedad.

Insistimos en que previamente estos pacientes han sido evaluados, y para los propósitos específicos de este estudio se excluirán.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se revisaran los expedientes clínicos de los niños con diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica con recaída a medula ósea atendidos en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría del 1 de Enero de 1987 al 31 de diciembre de 1997. Se evaluará la respuesta al tratamiento posterior a la recaída analizando el tratamiento que recibieron y el tiempo que tardaron en obtener una segunda remisión completa continua y la evolución posterior, nuevas recaídas al mismo sitio o a otro, recaída refractaria, muerte durante la segunda inducción a la remisión, o cese electivo de quimioterapia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizarán medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas como edad, número de eventos durante la primera remisión, tiempo que requirió suspensión temporal de la quimioterapia, se reportarán con frecuencia las variables nominales y serán reportadas en forma gráfica. Se obtendrá riesgo relativo de las variables que se asocian a la supervivencia posterior a la recaída y de las variables independientes identificadas en la evaluación inicial, con ellas también se realizará análisis uni y multivariado. Finalmente se realizarán curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis de log-rank . Todo ello se realizará utilizando el programa SPSS-10 para windows.

DEFINICIONES OPERACIONALES

LEUCEMIA AGUDA

Proliferación maligna de células hematopoyéticas inmaduras de tipo blástico, cuya acumulación progresiva se acompaña de una disminución en la producción de los elementos hemáticos normales.(1,2)

DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA AGUDA.

Observación de blastos medulares igual o superior al 30% de la celularidad total, siendo estos de características mieloides o linfoides.(5,7)

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizado por la acumulación de células hematopoyéticas de tipo linfoblástico en sitios medulares y extramedulares, que se clasifican en subgrupos de acuerdo a la clasificación de la FAB e inmunofenotipo.(2).

RECAIDA.

Se define como la aparición de células leucémicas en algún compartimiento anatómico, posterior a una remisión completa.(2,7)

RECAÍDA A MEDULA ÓSEA.

Es la presencia de más del 25% de blastos en aspirado de médula ósea posterior a una remisión completa.(2,7)

RECAÍDA EXTRAMEDULAR.

Es la presencia de células leucémicas en cualquier sitio diferente a médula ósea, siendo los más frecuentes SNC y testículo.(7)

REMISIÓN COMPLETA

Es definida como la restauración de la hematopoyesis normal, con una fracción de blastos en médula ósea menor al 5% (8)

RECAIDA TEMPRANA

Aparición de blastos en médula ósea y/o fuera de ella en los primeros 18 meses después de haber obtenido la remisión completa continua (RCC).

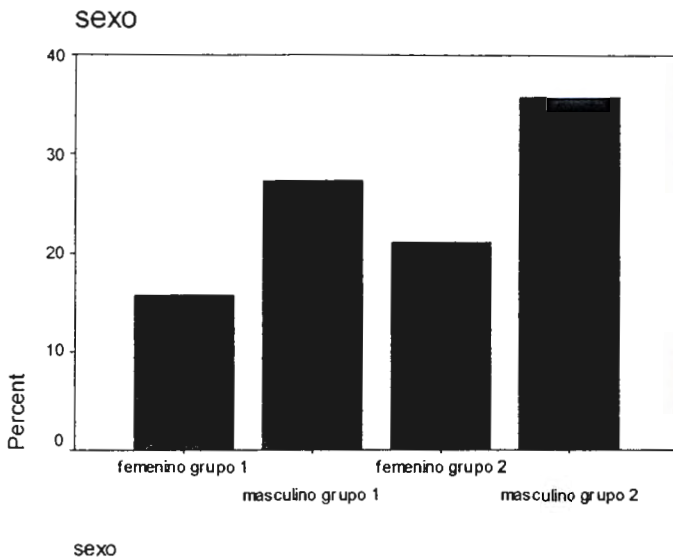
Para fines de este estudio se tomarán los primeros 36 meses después de haber obtenido la RCC, de acuerdo al mayor plazo mencionado en el marco teórico para los pacientes con LAL-PCB

RECAIDA REFRACTARIA

Pacientes en quienes una vez que se ha documentado una recaída, no tienen una segunda RCC o tienen una remisión parcial (mas de 5% de blastos en MO) con las estrategias terapéuticas de la 2ª. inducción a la remisión, o sea el equivalente a falla terapéutica en la primera inducción a la remisión.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 436 pacientes distribuidos en dos grupos de acuerdo al tratamiento que recibieron, el grupo I, que comprendía desde el 1º de enero de 1984 hasta el 31 de diciembre de 1990, el grupo II; incluyó pacientes que ingresaron del 1º de enero de 1991 al 31 de diciembre de 1997, con 150 y 286 pacientes respectivamente. Se seleccionó exclusivamente a los pacientes que presentaron recaída a la médula ósea ya sea en forma aislada o simultáneamente con otros sitios extramedulares. En el grupo I hubo 41/150 pacientes (27.3%) con recaída a médula ósea, 5 pacientes (12%) presentaron recaída simultánea a MO y SNC, estos cinco pacientes fueron clasificados como de riesgo alto al momento del diagnóstico inicial, en este grupo 26 pacientes (63.4%) fueron hombres y 15 pacientes fueron mujeres. En el grupo II se registraron 54/286 pacientes (18.9%) con recaída a médula ósea, 3 pacientes (5.5%) tuvieron recaída simultánea a SNC y MO, al igual que en el grupo uno, todos fueron clasificados como de riesgo alto al momento del diagnóstico, 34 pacientes (62.6%) fueron hombres y 20 pacientes (37.4%) fueron mujeres (tabla 1).



De los pacientes que recayeron solo a MO tuvieron la siguiente distribución:

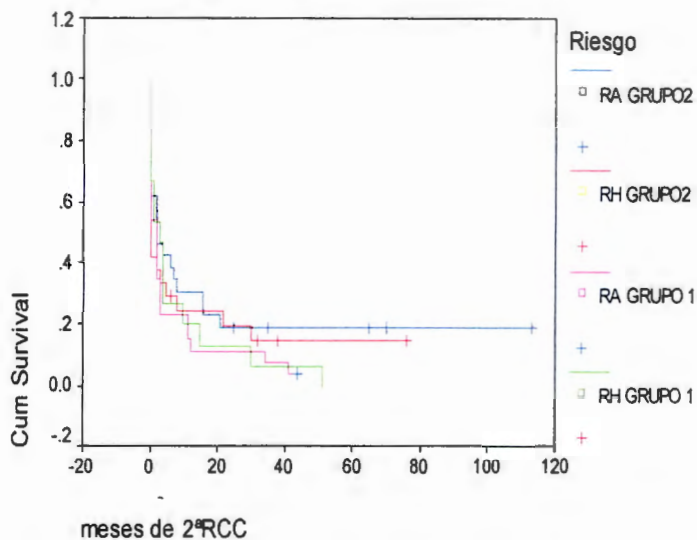
En el grupo 1 hubo 15/87 recaídas (17.24%) en pacientes de riesgo habitual, mientras que 21/63 recaídas (33.3%) se presentaron en pacientes de riesgo alto. En el grupo 2 la distribución de las recaídas fue 27/148 (18.24%) en pacientes de riesgo habitual, y 24/138 (17.39%) correspondieron a pacientes de riesgo alto.

La edad promedio fue de 93.18 meses con mínima de 12 meses y máxima de 203 meses. La cuenta media de leucocitos al diagnóstico fue 44,588.60 con un mínimo de 1100 leucocitos y un máximo de 550,000. La duración media para la primera remisión completa continua fue de 22.02 meses con intervalos que fueron desde los 2 meses hasta los 57 meses de remisión y una desviación estándar de 16.10 meses, para la segunda remisión fue de 10.06 meses con una desviación estándar de 19.2 y el tiempo de recaída con una media de 2.32 meses. Se investigó además el número de eventos que aminoraron la suspensión temporal o retardaron la administración de la quimioterapia y se dividió al tiempo de suspensión en forma arbitraria de la siguiente manera: pacientes que suspendieron de 0-90 días, de 91 a 180 días y 181 o más días sin

observarse correlación con el tiempo de remisión, para la cuenta de leucocitos ($p < 0.27$) y duración de la primera remisión completa continua ($p < 0.134$). La duración de la RCC antes de la recaída fue < 6 meses en 20 pacientes (21.1%) de 7 a 18 meses 24 pacientes (25.3%) y a más de 18 meses 50 pacientes (52.6%). La supervivencia en el primer grupo fue de 1/41 (2.4%) y en el segundo grupo fue de 9/53 (20.2%). Once pacientes rehusaron continuar tratamiento posterior a la recaída seis del grupo 1 y cinco del grupo 2 y abandonaron el seguimiento en la institución; en el grupo 1 dos correspondían al riesgo habitual y 4 al riesgo alto, y en el grupo 2, dos más correspondieron al riesgo habitual y tres a riesgo alto. De los 41 pacientes que continuaron tratamiento en el grupo 1 hubo 5 recaídas refractarias 3 de riesgo habitual y dos de riesgo alto, y 5 pacientes murieron durante la inducción de la remisión todos ellos correspondieron al riesgo alto, 7 pacientes de RH y 14 de RA obtuvieron una segunda remisión completa continua, en cada uno de los grupos un paciente abandono durante la remisión y en el grupo de riesgo alto un paciente murió por complicaciones infecciosas durante la remisión; la recaída más frecuente nuevamente fue a medula ósea en períodos que fueron desde 2 meses hasta 51 meses, en 4 pacientes de RH y 7 pacientes de RA, un paciente en cada uno de estos grupos tuvo recaída simultánea a SNC y m MO solo un paciente de riesgo habitual continuo en remisión completa continua hasta un seguimiento de 113 meses posterior al segundo cese electivo de quimioterapia. En el grupo dos de los 49 pacientes que continuaron tratamiento en 7 de RH y 2 de RA se presentó una recaída refractaria sin respuesta al tratamiento, 5 pacientes de RH y 6 de RA murieron durante la segunda IR; 11 pacientes de RH y 16 de RA obtuvieron una segunda RCC y nuevamente la segunda recaída más frecuentemente observada fue ha medula ósea, en 6 pacientes de RH y 7 pacientes de RA, solo un paciente de RA tuvo una segunda recaída simultánea a SNC y MO y 4 pacientes de RH y 5 de RA continúan en remisión completa continua.

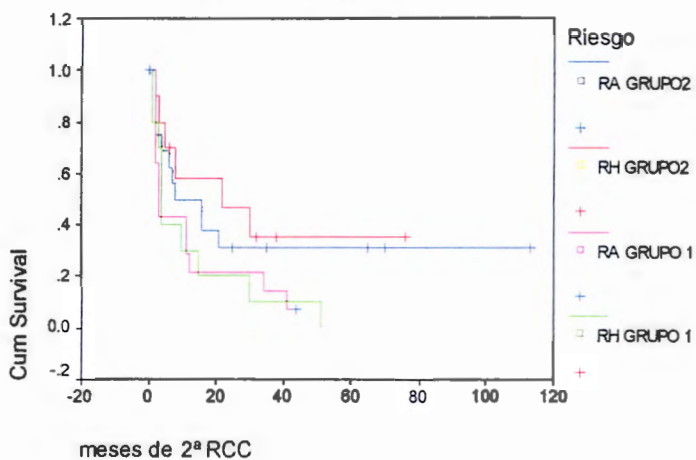
Supervivencia libre de evento

posterior a la RMO



Supervivencia libre de enfermedad

posterior a RMO



De los ocho pacientes con recaída simultánea a MO y SNC , uno se clasifico como riesgo habitual y el resto como riesgo alto, la edad promedio fue de 120.6 meses, el tiempo de duración de la primera remisión completa continua fue de 16.2 meses con un mínimo de 4mese y un máximo de 41 meses, la duración de la segunda remisión completa continua fue en promedio de 3.8 meses, cuatro tuvieron complicaciones infecciosas severas en la segunda inducción de la remisión con una evolución tórpida y se encontraban moribundos cuando solicitaron alta voluntaria en etapa terminal; uno mas de ellos murió durante la inducción por BNM y sepsis; un paciente abandono el tratamiento en nuestra institución inmediatamente después del diagnóstico de recaída y no aceptó ningún tipo de manejo; de los tres pacientes restantes uno de ellos permaneció con recaída refractaria al tratamiento, posteriormente se complico son septicemia y murió como consecuencia de la misma, dos pacientes lograron remisión hematológica y en SNC, sin embargo uno de ellos presentó una segunda recaída a SNC, posterior a ella abandono tratamiento y el último paciente llegó a segundo cese electivo de quimioterapia con supervivencia libre de enfermedad hasta el momento actual (156 meses).

CONCLUSIONES

Como se menciona en la literatura las recaídas a medula ósea son las más frecuentes y las que tienen un menor índice de supervivencia libre de enfermedad. En ambos grupos de este estudio que tuvieron recaída a medula ósea y una segunda remisión prolongada y duradera son los que alcanzaron un segundo cese electivo de quimioterapia lo cual es probable que refleje la susceptibilidad existente aún en células residuales, ya que los que lograron un segundo cese de quimioterapia la recaída se documentó en forma tardía principalmente después de los 6 meses de cese de tratamiento inicial, mientras que los pacientes que recayeron en tratamiento eventualmente obtuvieron una segunda remisión sin embargo en todos ellos se observó una segunda recaída, o bien desde la primer recaída esta fue refractaria a cualquier tipo de tratamiento desarrollando una resistencia a la mayoría de las drogas utilizadas. Llama la atención un mayor número de recaídas en riesgo habitual en el grupo uno, cuando se le compara con el grupo dos; esto como se menciona en la literatura es debido al tratamiento menos intensivo aplicado en este periodo de estudio, ya que en el primer grupo el tratamiento se llevaba a cabo casi exclusivamente con 4 a 6 drogas disponibles en aquel entonces en el país, lo que explica un mayor número de fallas al tratamiento de inducción a la remisión y durante el mantenimiento, precisamente atribuible a este tratamiento poco intensivo. En contraste a partir de 1987 en que la intensificación de la terapia ha sido mayor y se han utilizado algunos medicamentos a dosis altas, se ha observado una mayor tasa de respuesta y en el porcentaje de pacientes que alcanzan la etapa de cese electivo de quimioterapia. Esto explica la inversión en la distribución de las recaídas, observándose actualmente un mayor número de ellas en los pacientes del grupo de riesgo habitual que en los de riesgo alto. La mayoría de los fracasos en LAL en la década de los 80's se debían probablemente a una citorreducción menor de la población celular leucémica, que la que se ha obtenido en años recientes en parte debido a una consolidación más intensa lo que ha permitido una mayor destrucción de blástos en las etapas tempranas de la enfermedad, lo que ha minimizado el riesgo de desarrollo de clonas resistentes. En el grupo dos en los pacientes de riesgo habitual se utilizó este tipo de estrategia incorporando

al esquema un tratamiento de consolidación intensivo de mayor duración respecto a los pacientes de riesgo habitual del grupo uno y en el grupo dos se utilizó la estrategia de tratamiento estirpe específico. Actualmente la disponibilidad de más drogas citotóxicas y el establecer regímenes de tratamiento particularmente en la etapa de consolidación más intensos, permiten lograr un cese de tratamiento alrededor del 80% de los pacientes con Leucemia aguda Linfoblástica y un índice de supervivencia en pacientes con RMO del 13% , así como se mencionan en la literatura los factores que mas influyen en obtener una segunda remisión prolongada son la edad, cuenta alta de leucocitos al diagnostico y la duración de la primera remisión completa continua. Sin embargo como se observo el sitio y el tiempo de recaída son los factores pronósticos más importantes para la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con LAL y recaída a medula ósea.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE _____ FECHA ING. _____
REGISTRO _____ SEXO _____

EDAD (MESES) RIESGO _____

FAB 1) L1 2) L2 3) L3

INMUNOFENOTIPO 1) NULO 2) COMUN 3) PRE B 4) B 5) T

INFILTRACIÓN INICIAL A MEDULA OSEA 1) SI 2) NO

MASA MEDIASTINAL 1) SI 2) NO

CARIOTIPO 1) NORMAL 2) HIPERDIPLOIDIAS 3) HIPODIPLOIDIAS
4) ALTERACIONES ESTRUCTURALES

DURACIÓN 1RA RCC (MESES)

SITIO DE RECAIDA 1) MO
2) SNC
3) TESTICULO
4) MO Y SNC
5) SNC Y TESTICULO
6) MO, SNC Y TESTICULO.

EVOLUCION DE SEGUNDA INDUCCION A LA REMISION

1) MUERTE 2) RECAIDA REFRACTARIA 3) 2DA RCC

DURACIÓN DE LA SEGUNDA REMISION (MESES)

SI HUBO 2DA RECAIDA

1)SI

2) NO

SITIO DE LA SEGUNDA RECAIDA

1) MO

2) SNC

3) TESTICULO

4) MO Y SNC

5) MO Y TESTICULO

6)SNC Y TESTICULO

Eventos que ameritaron la suspensión temporal de quimioterapia en número

Tiempo durante el cual se requirió la suspensión temporal de quimioterapia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chin-Hon P, et al: ACUTE Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med, 1998(27); 605-613.
2. Chin-Hong P. ACUTE Lymphoblastic Leukemia. Ped Clin North Am, 1997;44(4), 831-848.
3. Frederick G. MORPHOLOGIC AND CYTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF CHILDHOOD Lymphoblastic Leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1990;4 (4), 715-741.
4. Hasle H. et al. RISK OF LEUKAEMIA AND SOLID TUMORS IN INDIVIDUALS WITH DOWN'S SYNDROME. Lancet, 2000,(355), 165-168.
5. Hirschh Ch. Et al. ADVANCES IN THE DIAGNOSIS OF ACUTE LEUKEMIA. Hematol/Oncol Clin North Am 1993; 1(7), 1-45.
6. Felix a. et al. PEDIATRICS ACUTE Lymphoblastic Leukemia; CHALLENGES AND CONTROVERSIES IN 2000. Hematol 2000.
7. Buchanan G. DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RELAPSE IN ACUTE Lymphoblastic Leukemia. Hematol/Oncol Clin North Am 1990; 5 (4), 971-995.
8. Chin-Hon P. NEW DEFINITION OF REMISSION IN CHILDHOOD ACUTE Lymphoblastic Leukemia. Leukemia 2000;14, 783-785.
9. Silverman L. INDUCTION FAILURE IN ACUTE Lymphoblastic Leukemia OF CHILDHOOD. Cancer 1999; 85(6), 1395-1404.
10. Gaynon P. et al. SURVIVAL AFTER RELAPSE IN CHILDHOOD ACUTE Lymphoblastic Leukemia. Caocer 1998; 82(7),1387-1395.
11. Schroeder H. et al. AUTOCOME AFTER FIRST RELAPSE IN CHILDREN WITH ACUTE Lymphoblastic Leukemia: A POPULATION BASED STUDY OF 315 PATIENTS FROM THE NORDIC SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY (NOPHO). Med Ped Oncol, 1995, 25, 372-378.
12. Gaynoon P. et al. EARLY RESPONSE TO THERAPY AND OUTCOME IN CHILDHOOD ACUTE Lymphoblastic Leukemia. Cancer 1997,1(80), 1717-1726.
13. Ching-Hon P. et al. EXTENDED FOLLOW-UP OF LONG-TERM SURVIVORS OF CHILDHOOD ACUTE Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2003;349(7),640-648.

14. Gaston B, et al. EFFECTIVENESS OF INTENSIFIED ROTATIONAL COMBINATION CHEMOTHERAPY FOR LATE HEMATOLOGIC RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. Blood 1996;88(3), 831-837.
15. Gunter B. et al. SIX YEAR EXPERIENCE WITH A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE TREATMENT OF RECURRENT CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (ALL-REZ BFM 85) A RELAPSE STUDY OF THE BFM GROUP. BLOOD 1991;78(5), 116-1172.
16. Christoph B. et al. IMPORTANCE OF EFFECTIVE NERVOUS SYSTEM THERAPY IN ISOLATED BONE MARROW RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. Blood 1994; 83(12), 3468-3472.
17. Gustafsson G. et al. INTENSIFIED TREATMENT OF ACUTE CHILDHOOD LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA HAS IMPROVED PROGNOSIS, ESPECIALLY IN NON-HIGH-RISK PATIENTS: THE NORDIC EXPERIENCE OF 2648 PATIENTS DIAGNOSED BETWEEN 1981 AND 1996. Acta ped 1998;87, 1151-1161.
18. Teruaki B. et al. IN VITRO DRUGS SENSITIVITY TESTING CAN PREDICT INDUCTION FAILURE AND EARLY RELAPSE OF CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA. Blood 1997;89(8), 2959-2965.
19. Gare. L. et al. PROTEAN CLINICAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN WITH LEUKEMIAS CONTAINING MLL-AF10 FUSION. Leukemia 2000;14, 2070-2075.

