

**PROTOCOLO POG 9061 MODIFICADO EN LA RECAÍDA AISLADA A
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA MANEJADOS EN LA UNIDAD DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON
GONZALEZ VALENCIA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

LILIANA PATRICIA MONTERO MELENDEZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
Bucaramanga
2008

**PROTOCOLO POG 9061 MODIFICADO EN LA RECAÍDA AISLADA A
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA MANEJADOS EN LA UNIDAD DE
ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMON
GONZALEZ VALENCIA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER**

LILIANA PATRICIA MONTERO MELENDEZ

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en pediatría

Director
MD. ERNESTO RUEDA
Hematooncólogo Pediatra

Asesor epidemiológico
MD. FIDEL LATORRE
MD. LUIS DIAZ

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL SANTANDER
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA
Bucaramanga
2008

CONTENIDO

	Pág
INTRODUCCIÓN	10
1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	11
1.2 PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
1.3 JUSTIFICACIÓN	11
1.4 OBJETIVOS	12
1.4.1 Objetivo general	12
1.4.2 Objetivos Específicos	12
2. MARCO TEÓRICO	13
3. METODOLOGÍA	18
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	18
3.2 CALCULO DE LA MUESTRA	18
3.3 CRITERIOS DE INCLUSION	18
3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	18
3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO	18
3.5.1 Descripción del procedimiento de recolección de datos	18
3.5.2 Calidad del dato	19
3.5.3 Análisis estadístico	19
3.6 VARIABLES	19
3.6.1 Definición de variables	19
3.6.2 Edición y resumen de variables	20
3.6.3 Control de sesgos	20
4. ASPECTOS ETICOS	20
5. RESULTADOS	21
5.1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	21
5.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO	22
5.3 TOXICIDAD	24
6. CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFIA	32
ANEXOS	36

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1 Protocolo POG 9061 modificado	17
Tabla 2. Características clínicas y del tratamiento de los pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.	23
Tabla 3. Eventos adversos presentados en las fases del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.	27
Tabla 4. Patologías diagnosticadas durante el uso del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.	28
Tabla 5. Resultados pruebas de función hepática en los pacientes con POG 9061 modificado	29

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 kaplan meyer global sobrevida	25
Figura 2 kaplan meyer libre de recaída.	25

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXO A. CONSENTIMIENTO INFORMADO	36
ANEXO B. FORMULARIO DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN	37
ANEXO C. ARTICULO PARA PUBLICACION	41

RESUMEN

TÍTULO

PROCOLO POG 9061 MODIFICADO EN LA RECAÍDA AISLADA A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA MANEJADOS EN LA UNIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL RAMON GONZALEZ VALENCIA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER *

AUTOR: LILIANA PATRICIA MONTERO MELENDEZ. **

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfoide aguda, recaída la sistema nervioso central, tratamiento.

DESCRIPCIÓN

Antecedentes: La leucemia linfoide aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños; las recaídas a sistema nervioso central (SNC) implican mal pronóstico; se presentan en 5-10% de los pacientes.

Objetivo: Describir los resultados obtenidos en una unidad de oncología pediátrica con el protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada a SNC.

Metodología: Cohorte de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Santander (HUS). Se estimó la sobrevida libre del evento y la global, así como las alteraciones resultantes del protocolo.

Resultados: Son 15 pacientes atendidos entre enero de 1993 y enero de 2007; el último diagnóstico de recaída al SNC se hizo en octubre de 2002. El 66.6% de las recaídas se dieron antes de 18 meses luego de remitir la LLA. Dos pacientes abandonaron el protocolo, uno de los cuales falleció; dos más fallecieron luego de terminar el protocolo. La sobrevida global a cinco años fue de 85.6% (IC95% 53.3-96.2), mientras que la sobrevida libre de recaída de 84.9% (IC95% 51.2-96.0%). La complicación más frecuente fue mielosupresión; no hubo alteraciones de la función renal, con solo ligera elevación de las pruebas de función hepática. Las causas de hospitalización fueron principalmente infecciones. El coeficiente intelectual posterior a la aplicación del protocolo mostraba deficiencia leve en 45.4% de los pacientes.

Conclusiones: La sobrevida y el tipo y frecuencia de complicaciones, son similares a las encontradas a nivel mundial, lo que es relevante dada la alta proporción de pacientes con recaída precoz luego de remisión de la LLA.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Salud. Escuela Medicina. Especialización en Pediatría. Director MD ERNESTO RUEDA Hematooncólogo Pediatra

SUMMARY

TÍTULO:

PROTOCOL POG 9061 MODIFIED IN ISOLATED RELAPSE TO CENTRAL SYSTEM IN PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN TREATMENT IN THE ONCOLOGY PEDIATRIC UNIT OF THE UNIVERSITY RAMON GONZALES VALENCIA HOSPITAL AND THE UNIVERSITY HOSPITAL OF SANTANDER [±]

AUTHOR: LILIANA PATRICIA MONTERO MELENDEZ ^{±*}

KEY WORDS: Leukemia, lymphocytic, acute; isolated CNS relapse; treatment.

DESCRIPTION

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the neoplasm more frequent in children; relapses to central nervous system (CNS) appear in 5-10% ALL patients and are a bad prognostic factor.

Objective: To describe the results obtained in a pediatric oncology unit with modified POG 9061 protocol.

Methodology: Retrospective cohort with all patients attended by ALL with isolated CNS. Survival analysis was made and main alterations caused by protocol were analysed.

Results: 15 patients attended from 1993 to 2007 fulfilled criteria inclusion; 66.6% CNS relapses were early to 18 months following ALL remission. Two patients left protocol, with one death; there were another two deaths among other patients. Five year global survival rate was 85,6% (95% CI 53.3-96.2), and event-free survival rate was 84,9% (95% CI 51.2-96.0%). The most frequent complication was mielosupresion; renal function alterations were not appear, with light elevation of hepatic function tests. Infections were the main hospitalization cause.

Conclusions: Survival rates and complications type and frequency are similar to other found at world-wide level; this is excellent since half of the patients had early CNS relapse after ALL remission.

* Work of degree.

** Faculty of Health. Specialization in Pediatrics. Director MD ERNESTO RUEDA Hematoonology pediatric

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños; constituye el 35% de todos los cánceres de la edad pediátrica y el 75 % de los casos de leucemia infantil (1,2). Antes de la incorporación de la terapia profiláctica a sistema nervioso central (SNC), las recaídas en este sitio eran los mayores impedimentos para la cura (2). Hoy en día, estas recaídas solo se presentan en el 5-10% de los pacientes en tratamiento, pero su presencia, al igual que hace varios años, continúa presagiando un pobre pronóstico para el paciente (3-9). La búsqueda de medidas terapéuticas que permitan ser más efectivos en el manejo de las recaídas a nivel del SNC en pacientes con LLA representa uno de los desafíos investigativos más importante en la actualidad.

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en la supervivencia libre de eventos adversos entre los pacientes con tratamiento de LLA, llegando a una tasa de curación mayor del 70% del total de pacientes tratados (7-9), lo que se ha logrado gracias al trabajo de varios grupos cooperativos a nivel mundial (10-13). El propósito de estas investigaciones es encontrar el tratamiento que cause el mínimo de reacciones adversas, reduzca las intervenciones médicas (transfusiones de hemoderivados, dosis de radioterapia, número de hospitalizaciones, necesidad tratamiento antibiótico) y mantenga una adecuada calidad de vida en dichos pacientes (16).

El Grupo de Oncología Pediátrica (*Pediatric Oncology Group*), de los Estados Unidos, puso en marcha en 1990 el protocolo POG 9061 para el manejo de esta complicación; en este protocolo se aumentó el tiempo de quimioterapia sistémica y se redujo la cantidad de radiación craneal aplicada, responsable de la mayoría de secuelas, lográndose así una supervivencia libre de evento a 4 años de $71.3 \pm 5.3\%$ (1).

En este trabajo se describen los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con LLA y recaída aislada a SNC atendidos entre enero de 1999 y marzo de 2007 en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia, ahora Hospital Universitario de Santander, y que hubiesen terminado el tratamiento para la recaída.

1. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

1.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La leucemia linfocítica aguda es la neoplasia más común en niños y constituye el 35% de todos los cánceres de la edad pediátrica y el 75% de los casos de las leucemias infantiles (1). Antes de la incorporación de la terapia profiláctica a nivel de sistema nervioso central, dentro del protocolo de tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en niños, las recaídas a este nivel eran los mayores impedimentos para la cura(2-4).

Actualmente estas recaídas se presentan solo en el 5 – 10 % de los pacientes con tratamiento, pero al igual que hace varios años continúan presagiando un pobre pronóstico para el paciente (3-7). Desde este punto de vista encontrar el mejor tratamiento de las recaídas a nivel de sistema nervioso central, es uno de los retos actuales más importantes.

1.2 PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Cuál es la supervivencia y supervivencia libre de evento con el uso del protocolo POG (pediatric oncology group) 9061 modificado en el tratamiento de las recaídas a sistema nervioso central de la leucemia linfocítica aguda en los pacientes pediátricos del HURGV y HUS en el periodo de diciembre de 1.999 y enero 2.007.

1.3 JUSTIFICACIÓN

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en la supervivencia libre de evento de los pacientes con tratamiento de leucemia linfocítica aguda llegando a una tasa mayor del 70 % del total de pacientes tratados (8-10), lo que se ha logrado gracias a los avances de grupos cooperativos a nivel mundial, (11-14).

Actualmente el propósito de las investigaciones es encontrar el tratamiento que cause el mínimo de reacciones adversas sumado a la mejoría en las medidas de soporte.

Las recaídas a nivel de sistema nervioso central se han logrado disminuir a un 5-10 % en los pacientes que presentan leucemia linfocítica aguda, sin embargo a nivel de secuelas por su tratamiento y pobre pronóstico que la acompañan, no se han hecho grandes avances (3,4), por esto se quiere describir los

resultados obtenidos con el protocolo POG 9061 modificado, para tener una alternativa en el manejo de este grupo de pacientes.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 Objetivo general Describir la sobrevida total y sobrevida libre de evento en los pacientes pediátricos con LLA y diagnóstico de recaída aislada nivel de SNC tratados con el protocolo POG 9061 modificado en el HUGV y HUS, en el periodo comprendido entre diciembre de 1.999 y enero de 2.007.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes a los que les fue aplicado el protocolo POG 9061 modificado.
- Describir la relación entre el tiempo de tratamiento antes de la recaída y el pronóstico del paciente.
- Describir los reportes de pruebas de función renal (BUN – CREATININA) en cada una de las fases del protocolo POG 9061 modificado para evaluar la toxicidad a este nivel por el uso del protocolo.
- Describir las pruebas de función hepática mediante la aplicación de las pruebas (ASAT, ALAT,) al finalizar el tratamiento con el fin de evaluar la posible toxicidad hepática producida por el uso del protocolo POG 9061 modificado.
- Describir los resultados obtenidos con la aplicación del WISC-R para medición de coeficiente intelectual que se realizarán por lo menos 6 meses posterior a la terminación del ciclo de radioterapia hasta el año 2.007.
- Describir el número de hospitalizaciones requeridas por el paciente por causas diferentes a la aplicación del protocolo POG 9061 modificado.
- Nombrar las patologías diagnosticadas en cada una de las fases del protocolo POG 9061 modificado.

2. MARCO TEÓRICO

La leucemia es la neoplasia más común en niños y constituye cerca del 35% de los cánceres en la edad pediátrica y la LLA es aproximadamente el 75% las leucemias en la infancia(1).

Tiene una incidencia de 3-4 casos por cien mil niños en EE.UU.(15,16) similar a la encontrada en Colombia en los últimos años (17) .

El trabajo conjunto en su diagnóstico y tratamiento en los últimos años ha permitido que deje de ser una condición fatal a convertirse en una enfermedad con una tasa de curación entre 65% y 75% en los países desarrollados (9,10).

Los progresos realizados en la década de 1.990 con relación a la caracterización molecular, cariotipo e inmunofenotipo de los blastos leucémicos ha mejorado la comprensión de la biología de la LLA y ha refinado los criterios de clasificación de riesgo, lo cual permite la asignación adecuada de los pacientes a diferentes esquemas de tratamiento(11-14).

Sin embargo, en países en vías de desarrollo como Colombia, las limitaciones económicas y las políticas de salud no han permitido implementar en todos los centros la infraestructura necesaria para brindar el manejo óptimo a estos pacientes lo cual se traduce en tasas de curación más bajas y una supervivencia mucho más corta (17), además de las secuelas neurológicas como consecuencia del tratamiento (18).

En cuanto a su etiología podemos decir que la leucemia es una entidad heterogénea debido a que puede desarrollarse a partir de células en diferente estadio de diferenciación. Por su evolución clínica, las leucemias se clasifican en agudas y crónicas, para fines de nuestro estudio nos centraremos en las agudas y específicamente en la linfoblástica (19).

Leucemia aguda linfoblástica se clasifica morfológicamente FAB (French-American-British) en tres grupos L1, L2 y L3, así L1: linfoblastos pequeños con escaso citoplasma y nucleolos no visibles o pequeños y poco prominentes
L2: linfoblastos más grandes, heterogéneos en tamaño, nucleolos más prominentes y citoplasma abundante
L3: linfoblastos grandes, citomorfologicamente idénticos a las células del linfoma de burkit con basofilia citoplasmática prominente (20)

La expresión de antígenos de membrana o de citoplasma en las células leucémicas permite definir el inmunofenotipo. Se determinan por técnica de citometría de flujo mediante anticuerpos monoclonales. Esto permite

diferenciar los blastos como pertenecientes a la serie linfocítica B o T e identificar las leucemias bifenotípicas o leucemias con coexpresión de marcadores mieloides y linfocíticos. El inmunofenotipo tiene valor pronóstico, si bien su valor es minimizado por el efecto del tratamiento. Tal es el ejemplo de las neoplasias hematológicas B cuyo pronóstico ha mejorado con el establecimiento de un protocolo específico. El inmunofenotipo T también se comporta un peor pronóstico en la mayoría de protocolos terapéuticos.(19,20).

Las características clínicas y biológicas al momento del diagnóstico influyen en el pronóstico, así niños menores de 1 año o mayores de 10 años, género masculino, alta cuenta leucocitaria (más de 50.000 leucocitos), estirpe precursora células T, enfermedad extramedular y la presencia de traslocaciones hacen que se clasifique como alto riesgo (21,22).

Antes de la introducción de la quimioterapia intratecal en el tratamiento de las leucemias y linfomas las recaídas en el SNC eran frecuentes, siendo la principal causa de acortamiento de la supervivencia. En leucemia linfoblástica aguda entre un 75-80 % de los pacientes que habían alcanzado la remisión medular recaían a nivel meníngeo(23).La barrera hematoencefálica constituye un compartimento que impide la adecuada biodisponibilidad de los agentes citostáticos empleados en la terapia antileucémica. Existe solo una limitada penetrancia de la mayoría de ellos cuando se administran por vía sistémica a las dosis habituales

La introducción de la intratecal tuvo un impacto muy importante para el compromiso meníngeo inicial de las enfermedades leucémicas y para evitar las recaídas y reducir la toxicidad relacionada con la irradiación del neuroeje. (3)

Las recaídas a sistema nervioso central consisten en la presencia de blastos en LCR y anteriormente presagiaba una inevitable recaída de médula ósea. Actualmente con modernos tratamientos solo el 5-10% de los niños las presentan, pero infortunadamente siguen representando un peor pronóstico (3-7)

En el pasado el tratamiento para los niños con recaída a sistema nervioso central era con quimioterapia intratecal seguida de radioterapia con terapia sistémica variada, sin mejoría en su pronóstico (3-7,24).

El diagnóstico del compromiso del SNC se realiza con el conteo de linfoblastos en la citología de líquido cefalorraquídeo o por el compromiso clínico de SNC ya sea por parálisis de pares craneales o por signos de hipertensión endocraneana (25-28).

Los estadios de la recaída en sistema nerviosos central se pueden clasificar así (29,30):

- Estadio 1(SNC 1): con punción no traumática(menos de 10 GR por mm³ de LCR) blastos no detectables posterior a centrifugación (citología)
- Estadio 2 (SNC 2): menos de 5 glóbulos blancos por mm³ con blastos después de centrifugar (citología)
- Estadio 3(SNC 3) mayor o igual a 5 glóbulos blancos por mm³ con blastos posterior a la centrifugación de LCR (citología)

En el tratamiento de las recaídas a nivel de SNC primero se uso la irradiación cráneo espinal. Luego las dosis se fueron disminuyendo ya que se encontraron problemas endocrinos , tumores secundarios y secuelas neuropsicologicas (31-33)e incluso hay estudios que la omiten con baja considerable en el numero de recaídas, claro, dependiendo de los factores de riesgo del paciente y del uso de una quimioterapia optima intratecal y sistémica (33)

La finalidad de este estudio es describir los resultados del uso del POG 9061 en los pacientes de oncología Pediátrica del HURGV y el HUS el cual consiste en quimioterapia sistémica intensiva acompañada de quimioterapia intratecal por 6 meses con agentes que atraviesan la BHE, los cuales han sido usados en el tratamiento convencional de la leucemia aumentando así la sobrevida libre de evento e incluso igualando la sobrevida de los paciente con recaída temprana(antes de los 18 meses) con los de recaída tardía .Este protocolo fue utilizado por el grupo de oncología pediátrica en 1.990 en Texas con buenos resultados. (24)

El protocolo usado POG 9061 modificado consiste en la utilización de 5 fases: inducción, consolidación e intensificación de 6 meses de duración con posterior uso de radioterapia bajando así sus reacciones adversas (24).(Tabla 1)

La remisión es entendida como 2 punciones lumbares sin blastos seguidas y se considera falla del tto después de 6 meses de no conseguir este resultado. En cuanto a los medicamentos utilizados en este protocolo cabe notar que la dexamentasona fue escogida por su mejor penetración a SNC que la prednisona (34). Altas dosis de citarabina han mostrado eficacia en el tratamiento de las recaídas a nivel de SNC y de LLA, el metotrexate y la mercaptopurina atraviesan la barrera hematoencefalica por lo cual se han asociado con buena respuesta en el tratamiento de recaídas a nivel de sistema nervioso central (35-37). La combinación de etoposido y ciclofosfamida también ha mostrado ser efectiva en las recaídas a SNC (38) en esta patología.

Debido a los estados de inmunosupresión se han escogido combinaciones de mercaptopurina y metotrexate y vincristina y ciclofosfamida en la fase de mantenimiento para evitar este efecto adverso (37).

Por no disponibilidad en el país de mercaptopurina EV se da via oral con la misma dosificación y el mismo intervalo de tiempo del protocolo original POG 9061.

Tabla 1 Protocolo POG 9061 modificado

Inducción (semanas 1 a 4)

Dexametasona 10 mg/m² VO/día por 28 días
Vincristina: 1.5 mg/ m² IV/semana por 4 semanas
Daunorrubicina: 25 mg/ m² IV/semana por 3 semanas
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, semanalmente por 4 semanas

Consolidación (semanas 5 a 10)

Ara-C: 3 g/m² IV c/12 hrs por cuatro veces, seguido por L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM en las semanas 5 y 8
L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM en los días 1 y 4 de las semanas 6 y 9
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, en la semana 10

Intensificación (semanas 11 a 22)

Metotrexato: 1 gr/m² en infusión de 24 horas, seguido de
Mercaptopurina: 1 gr/m² VO en 3 dosis fraccionadas, a las 0, 3 y 6 horas de terminada la infusión de
metotrexato en las semanas 11, 14, 17 y 20.
VP-16: 300 mg/m² seguida por CYC: 500 mg/m² IV en las semanas 12, 15, 18 y 21.
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, en las semanas 13, 16, 19 y 22.

Irradiación (semanas 23 a 26)

Radiación craneana: 2.4 Gy fraccionada en 1.5 Gy día
Radiación espinal: 1.5 GY diaria fraccionada
Dexametasona: 10 mg/m² VO/día por 21 días
Vincristina: 1.5 mg/m² IV semanal por 3 semanas
L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM 3 veces por semana por 9 dosis

Mantenimiento (semanas 27 a 102)

MP: 75 mg/m² VO/día por 42 días
Metotrexate: 20 mg/m² IM semanal por 6 semanas, alternado con
Vincristina: 1.5 mg/m² IV/semana por 4 semanas,
CYC: 300 mg/m² IV por 4 semanas

Terapia intratecal según la edad:

1-2 años:	3-8 años
Metotrexate: 8 mg	Metotrexate: 12.5 mg
Dexametasona: 4 mg	Dexametasona 4 mg
Citarabina: 20 mg	Citarabina 30 mg
2-3 años	Más de 9 años
Metotrexate: 10 mg	Metotrexate: 15 mg
Dexametasona: 4 mg	Dexametasona: 4 mg
Citarabina: 25 mg	Citarabina: 30 mg

MP: Mercaptopurina; VP-16: Etopósido; CYC: Ciclofosfamida; Ara C: Citarabina, DNR: Daunorrubicina; DEX: Dexametasona; IV: Endovenosa; IT: Intratecal; IM: Intramuscular; VO: Vía oral.

3. METODOLOGÍA

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio descriptivo de una cohorte con recolección retrospectiva de la información.

3.2 CALCULO DE LA MUESTRA

Participan todos los pacientes con diagnóstico de LLA con recaída aislada a nivel de SNC en manejo por la unidad de oncología pediátrica del HUS y HURGV desde diciembre de 1.999 hasta enero de 2.007.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes con diagnóstico previo de leucemia linfocítica aguda en tratamiento por la unidad de oncología pediátrica del HURGV y HUS que presenten recaída aislada a nivel de SNC diagnosticada con clínica y estudio citológico y citológico de LCR

Edad de 1- 15 años

Firma de consentimiento informado para la realización de la prueba psicológica de WAISC-R que se utilizara para medir el coeficiente intelectual del paciente.

3.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

3.4.1 Presencia de recaída demostrada en otro órgano o sistema diagnosticada por clínica y aspirado de medula ósea

3.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

3.5.1 Descripción del procedimiento de recolección de datos

Se elaborara un formulario con base en las variables a evaluar en el cual se consignará la información obtenida a partir de las historias clínicas de los pacientes escogidos, se hará énfasis especial en las fechas, examen físico y exámenes de laboratorios consignados en ellas, en cuanto a la realización de la medición de coeficiente intelectual, se utilizará el método de WISC-R, prueba mundialmente aceptada (39), la cual será aplicada por una psicóloga

graduada experta en su realización, en un centro especializado, previa firma del consentimiento informado por parte del paciente o de la persona encargada de su cuidado

3.5.2 Calidad del dato Se construirán, por separado a partir de los formularios originales, dos bases de datos en EpiInfo 6.04 d (1993). Se realizará una validación, de las mismas para corregir los errores. El análisis de la información se realizará en el programa StataCorp. 2003 Stata Statistical Software: Release 8.0. Collage Station, TX: Stata Corporation.

3.5.3 Análisis estadístico Las variables serán descritas en términos de porcentajes cuando se trate de variables nominales u ordinales. Las variables cuantitativas se describirán en términos de medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Se hará un estimado de la función de supervivencia (para este caso permanecer libre de la enfermedad y vida) para cada una de las variables de salida mediante el método de Kaplan- Meier.

3.6 VARIABLES

3.6.1 Definición de variables

La variable independiente será el uso del protocolo POG 9061 modificado, las variables de salida serán muerte y sobrevida libre de evento.

Muerte será manejada como variable tiempo-dependiente y se considerará la variable de salida. Su determinación se hará mediante revisión de las historias clínicas donde debe estar certificada por medico graduado o por informe de los padres o acudientes y el certificado de defunción donde se corroborará la fecha exacta; se definirá como cesación de la vida. Se considerará una variable dicotómica y se evaluara con una curva de sobrevida ajustada

Sobrevida libre de evento será manejada como variable tiempo dependiente y se considerara variable de salida, se definirá como ausencia de recaídas demostrada clínica y paraclínicamente durante el uso del protocolo POG 9061 modificado, determinada por el servicio de oncohetatología pediátrica

Las variables independientes serán agrupadas como:

- Socioeconómicas: Edad de diagnóstico de la leucemia linfoide aguda, edad de diagnóstico de la recaída a SNC, nivel educativo de la madre o persona encargada del cuidado del paciente, municipio de procedencia del paciente, tipo de seguridad social del paciente, genero

- Clínicas : Peso, talla, estado nutricional, alteraciones en el desarrollo psicomotor encontradas al examen físico y anamnesis secundaria
- Oncológicas: clasificación del tipo de LLA, clasificación del riesgo del la LLA, reacciones adversas presentadas durante el uso del protocolo POG 9061 modificado, descritas como signos y síntomas que presente el paciente durante las fases del tratamiento, las alteraciones en las pruebas de función renal, hepática, hematológicas, neuropsicologicas, e inmunológicas evaluadas con las respectivas pruebas

3.6.2 Edición y resumen de variables Se revisará la distribución de cada variable, y se hará una descripción de la misma.

Las variables numéricas, continuas y discretas, se resumirán en tablas de frecuencias, e histogramas, construyendo intervalos de clase que hayan sido aceptados tradicionalmente por la comunidad científica, dependiendo del número de datos disponibles. Las variables ordinales y nominales se resumirán mediante la presentación de tablas de frecuencia, tablas de contingencia (cuando exploremos variables con dos o más características) y diagramas de barras.

3.6.3 Control de sesgos El control de los sesgos se hará de la siguiente forma:
Selección: Se buscará el contacto y seguimiento de todos los pacientes participantes, en caso de presentarse una perdida se comparara este caso con los pacientes que permanecieron en el seguimiento.

Clasificación: a todos los participantes en el estudio se les asignara el mismo protocolo y se usaran iguales técnicas de laboratorio tanto para seguimiento como para diagnostico

4. ASPECTOS ETICOS

La medicina tiene como fin cuidar la salud de hombre y propender por la prevención de las enfermedades, mejorar los patrones de vida sin diferenciar nacionalidad, orden económico social, político, religioso de los pacientes, siendo el respeto por la vida su esencia espiritual.

En toda investigación el respeto a la dignidad, protección de los derechos y el bienestar de los pacientes deben primar sobre cualquier otro interés.

Esta investigación se encuentra en categoría sin riesgo ya que es un estudio retrospectivo es decir se analizaran historias anteriores a la fecha de aceptación del protocolo al igual que posteriores con el fin de recoger el mayor numero de pacientes posible; no se intervendrá o modificarán variables biológicas, fisiológicas, sociales, psicológicas, esta basado en tratamientos ya antes probados en seres humanos, pertenecientes a la edad pediátrica con buenos resultados en sobrevida y bajas reacciones adversas, siendo realizado por profesionales expertos en la materia con el conocimiento para cuidar la integridad del ser humano, en una entidad de salud autorizada por el ministerio de protección social, protegiendo la privacidad del individuo sujeto a la investigación; además de brindar al paciente una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su situación médica, psicológica, social y educacional con una alta probabilidad de obtener resultados positivos para lograr mejoría e incluso curación de su patología con menores reacciones adversas al tratamiento.

Por ser un estudio descriptivo no se hará ninguna intervención en los pacientes.

Los formularios llevaran un código y de esta forma serán llevados a la base de datos para garantizar la confidencialidad total en el manejo de la información, Ningún dato de identidad aparecerá en la base de datos.

Los padres de los pacientes son libres de participar o no en el estudio, en caso afirmativo firmaran un consentimiento informado donde se les brindará toda la información necesaria sobre el estudio (ver anexo A).

Todo lo anterior conforme a la resolución 8430 de 1.993.

5. RESULTADOS

5.1 CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

Desde enero de 1.998 (fecha en la que se hizo diagnóstico de LLA en el primer paciente con recaída aislada de SNC) en la unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander se atendieron 173 pacientes con LLA tipo L1 y L2, 22 de los cuales no completaron tratamiento para su patología en la institución

De los pacientes en manejo por la unidad de oncología 19 tuvieron recaída a SNC, 15 de ellos en forma aislada, cumpliendo todos los criterios de inclusión. El primer diagnóstico se hizo en octubre de 1999 y el último en noviembre de 2004. De estos, nueve (60.0%) eran mujeres, diez (66.6%) residían en zona urbana; once (73.3%) en Santander, tres (20.0%) en Arauca y uno (6.7%) en Bolívar; once (73.3%) pacientes estaban afiliados al régimen subsidiado de seguridad social en salud.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de LLA era 3.6 años, mientras que al momento del diagnóstico de recaída aislada a SNC era de 5.0 años. La mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de LLA L1 con riesgo estándar, tal como se ve en la tabla 2; el protocolo de manejo de la LLA más usado fue el Texas. El tiempo entre la remisión de la LLA y la recaída osciló entre 2 y 36 meses, siendo menor a 18 meses en el 66.9% de los pacientes; tan solo uno de ellos había recibido radioterapia previo a la recaída. Aunque todos los pacientes tenían citología en el líquido cefalorraquídeo (LCR) positiva al momento del diagnóstico, un 73.3% no presentaba sintomatología (tabla 2).

Tabla 2. Características clínicas y del tratamiento de los pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

<i>Variable</i>	<i>Pacientes (n = 15)</i>	<i>Porcentaje</i>
Clasificación FAB		
L1	12	80.0%
L2	3	20.0%
Categoría de riesgo LLA		
Alto	7	46.7%
Estándar	8	53.3%
Protocolo para LLA		
Texas	9	60.0%
BFM 90 modificado	6	40.0%
Edad al diagnóstico de LLA		
≤ 2 años	3	20.0%
3-5 años	9	60.0%
6-9 años	3	20.0%
Edad al diagnóstico de recaída SNC		
≤ 2 años	-	-
3-5 años	11	73.3%
6-9 años	4	26.7%
Sintomatología		
Cefalea y vómito	3	20.0%
Convulsión	1	6.6%
Ninguna	11	73.4%
Recaída menor a 18 meses del diagnóstico de LLA		
Si	10	66.6%
No	5	33.3%

5.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO

El tiempo necesario en negativizar el LCR osciló entre 3 y 7 semanas, con promedio de 3.6 semanas. Al finalizar la fase de inducción, 14 de los 15 pacientes (93.3%) tenía LCR negativo; un paciente requirió siete semanas para ello.

Dos niños abandonaron el protocolo por decisión propia y de su familia; uno de ellos falleció posteriormente con recaída a médula ósea y sepsis. De los que completaron el protocolo, dos fallecieron, uno por recaída a médula ósea

a los 17 meses después de terminado el tratamiento (la única recaída entre los pacientes que finalizaron el tratamiento). El otro paciente falleció a los siete días de terminado el protocolo y en remisión completa dados los estudios realizados al terminar el tratamiento; el paciente ingresó al HUS en falla respiratoria. Los padres del paciente no permitieron realizar autopsia.

El estimado a cinco años de la sobrevida global de esta serie de pacientes fue de 85.6% (IC95% 53.3 a 96.2), con una densidad de incidencia de 8.2 fallecimientos por cada 10,000 días de seguimiento (IC95% 1.4 a 33.1); la sobrevida libre de recaída al SNC a 5 años fue de 84.9% (IC95% 51.2% a 96.0%), con incidencia acumulada de 8.4 recaídas por cada 10,000 días de seguimiento (IC95% 1.4 a 33.7); en la figura 1 se aprecian los estimados de Kaplan-Meier de la sobrevida de ambos indicadores.

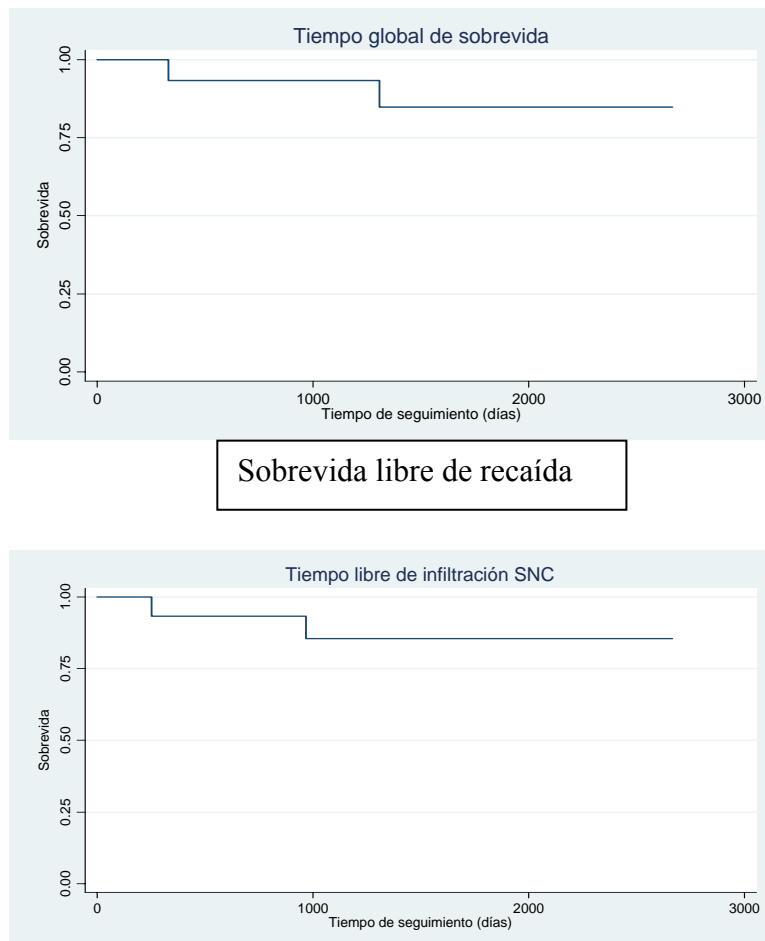


Figura 1. Sobrevida a cinco años libre de enfermedad (panel superior)

Figura 2. Sobrevida libre de nuevas recaídas posterior al inicio del POG 9061 modificado.

5.3 TOXICIDAD

La reacción adversa más común en todas las fases del tratamiento fue la mielosupresión, con presencia de 386 episodios de neutropenia (68.5% de todas las reacciones adversas) de las cuales 49 eran febriles (12.6%). La mayoría de los episodios de mielosupresión se presentaron en la fase de mantenimiento, donde se vieron afectados el 92,3% de los pacientes; el promedio por paciente de estos episodios fue de 22 eventos. La segunda complicación más frecuente fue la presencia de anemia (45 episodios) y trombocitopenia (25 episodios), siendo necesario administrar glóbulos rojos empaquetados compatibles en 36 ocasiones y plaquetas en 20 oportunidades (tabla 3).

La mayoría de los signos y síntomas que se presentaron como efecto del tratamiento corresponden a los sistemas gastrointestinal y respiratorio, así como a síntomas constitucionales. Las entidades que con más frecuencia se presentan como complicación durante el tratamiento son de naturaleza infecciosa en todas las fases del protocolo; siguen en frecuencia problemas del SNC y del aparato gastrointestinal (tabla 4). Se presentaron 32 hospitalizaciones por complicaciones a lo largo del tiempo de aplicación del protocolo, con un promedio por paciente de 2.3 eventos. No se describieron reacciones adversas directas durante la quimioterapia y hasta el momento ningún paciente desarrolló segundas malignidades.

En las pruebas de función renal y hepática no se detectaron alteraciones clínicamente significativas. Los valores de creatinina estuvieron siempre dentro de límites normales en todos los pacientes, entre 0.30 y 0.70 mg/dL al inicio del protocolo y entre 0.22 y 0.63 mg/dL al finalizarlo; seis pacientes (40.0%) presentaron un ligero incremento de AST entre 45 y 100 UI/dL al inicio del protocolo, mientras que al final estaban en esos niveles seis de los trece pacientes que culminaron el proceso (46.2%); a su vez, 10 (66.7%) de los pacientes que iniciaron tenía ligero incremento de ALAT (entre 45 y 100 UI/dL), teniendo solo 5 (38.5%) de los que terminaron iguales niveles; finalmente, 10 (66.7%) de los pacientes que iniciaron tenían niveles elevados de lactato deshidrogenasa (350-700 UI/dL), frente a 8 de los trece que terminaron (61.5%).

En once pacientes fue posible aplicar la Escala de Inteligencia para el Nivel Escolar Revisada (WISC-R), encontrándose en cinco de ellos deficiencia mental leve (45.4%), en dos deficiencia mental moderada (18.2%), dos limítrofe (18.2%) y los dos restantes con puntuación normal o por debajo de lo normal pero sin ser patológica.

Tabla 3. Eventos adversos presentados en las fases del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

Evento	Pacientes afectados	Eventos		
		Total	Eventos/total pacientes	Eventos/pacientes afectados
Neutropenia				
Inducción (n=15)	12 (80.0%)	15	1.00	1.25
Consolidación (n=15)	11 (73.3%)	25	1.67	2.27
Intensificación (n=14)	12 (85.7%)	58	4.14	4.83
Irradiación (n=13)	9 (69.2%)	17	1.31	1.89
Mantenimiento (n=13)	12 (92.3%)	271	20.85	22.58
Neutropenia Febril				
Inducción (n=15)	3 (20.0%)	3	0.2	1
Consolidación (n=15)	7 (46.6%)	9	0.6	1.2
Intensificación (n=14)	7 (50%)	9	0.64	1.2
Irradiación (n=13)	6 (46.1%)	6	0.46	1
Mantenimiento (n=13)	11 (84.6%)	22	1.69	2
Anemia				
Inducción (n=15)	6 (40.0%)	6	0.40	1.00
Consolidación (n=15)	10 (66.6%)	10	0.67	1.00
Intensificación (n=14)	10 (71.4%)	10	0.71	1.00
Irradiación (n=13)	6 (46.2%)	6	0.46	1.00
Mantenimiento (n=13)	13 (100%)	13	1.00	1.00
Trombocitopenia				
Inducción (n=15)	4 (26.7%)	4	0.27	1.00
Consolidación (n=15)	4 (26.7%)	4	0.27	1.00
Intensificación (n=14)	4 (28.6%)	4	0.29	1.00
Irradiación (n=13)	5 (38.5%)	5	0.39	1.00
Mantenimiento (n=13)	8 (61.6%)	8	0.62	1.00
Mucositis				
Inducción (n=15)	2 (13.3%)	4	0.27	2.00
Consolidación (n=15)	0	0	0	0
Intensificación (n=14)	2 (14.3%)	2	0.14	1.00
Irradiación (n=13)	3 (23.1%)	3	0.23	1.00
Mantenimiento (n=13)	5 (38.5%)	6	0.46	1.20
Hospitalizaciones				
Inducción (n=15)	3 (20.0%)	3	0.20	1.00
Consolidación (n=15)	8 (53.3%)	11	0.53	1.38
Intensificación (n=14)	6 (42.9%)	9	0.64	1.50
Irradiación (n=13)	1 (7.7%)	3	0.23	3.00
Mantenimiento (n=13)	8 (61.5%)	16	1.23	2.00
Trasfusión de glóbulos rojos				
Inducción (n=15)	4 (26.7%)	6	0.40	1.50
Consolidación (n=15)	6 (40.0%)	7	0.47	1.17
Intensificación (n=14)	3 (21.4%)	3	0.21	1.00
Irradiación (n=13)	4 (30.8%)	6	0.46	1.50
Mantenimiento (n=13)	7 (53.8%)	14	1.08	2.00
Trasfusión de plaquetas				
Inducción (n=15)	0	0	0	0
Consolidación (n=15)	2 (13.3%)	4	0.27	2.00
Intensificación (n=14)	2 (14.3%)	6	0.43	3.00
Irradiación (n=13)	2 (15.4%)	10	0.77	5.00
Mantenimiento (n=13)	0	0	0	0

Tabla 4. Patologías diagnosticadas durante el uso del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

Inducción (ptes = 15)	Consolidación (ptes = 15)	Intensificación (ptes = 14)	Irradiación (ptes = 13)	Mantenimiento (ptes = 13)
Infecciones				
Otitis (1)	Absceso perineal (1)	Absceso gluteo (1)	Dengue hemorrágico (1)	Celulitis periorbitaria (1)
Otomastoiditis (1)	Celulitis (1)	Proctitis (1)	Neumonía (1)	Conjuntivitis (1)
Esofag (1)	<i>Candida</i> Escabiosis (1)	Neumonía (1)	Otitis (1)	Faringitis (1)
EDA (1)	Neumonía (1)	Otitis (4)	EDA (1)	Gingivoestomat (1)
	Otitis (1)	Enferm periodontal (1)	Piodermatitis (1)	Herpes MIIQZ - labial (2)
	Roseola (1)	EDA (1)	Necros periung (1)	Neumonía (5)
	EDA (1)	Infec implantofix (1)		Sinusitis (3)
				Otitis (1)
				Artritis séptica rodilla (1)
				Disentería (1)
				Pioderma (1)
Sistema nervioso central				
Depresión (1)	Cefalea (1)		Cefalea (1) Depresión (1)	Cefalea (1)
Tracto gastrointestinal				
Estreñimiento (1)	HVD (1)			
Sistema otorrinolaringológico				
Epistaxis (1)				

EDA: Enfermedad diarreica aguda; HVD: hemorragia de vías digestivas

Tabla 5. Resultados pruebas de función hepática en los pacientes con POG 9061 modificado

Prueba	Inicio protocolo (n=15)	Final protocolo (n=13)	P
ASAT			
Menor de 45	9 (60.0%)	7 (53.8%)	0.743
Entre 45-100	6 (40.0%)	6 (46.2%)	
ALAT			
Menor de 45	5 (33.3%)	8 (61.5%)	0.910
Entre 45-100	10 (66.7%)	5 (38.5%)	
Lactato deshidrogenasa			
Menor de 350	5 (33.3%)	5 (38.5%)	0.910
Entre 350-700	10 (66.7%)	8 (61.5%)	

ASAT: Asapartato-amino-transferasa
ALAT: Alanino-amino-transferasa

6. CONCLUSIONES

La literatura muestra un descenso en los casos de recaídas a SNC desde que se incorporó la profilaxis a este nivel en los protocolos de manejo de la leucemia linfocítica aguda (1,7-9). De acuerdo a los resultados de este estudio, desde el 2004 no se han presentado nuevos casos de recaída aislada a SNC en nuestra institución; cuando esta complicación se presentaba, la gran mayoría eran pacientes que habían sido tratados con el protocolo Texas, el que actualmente no se utiliza.

Los estudios de niños con recaídas a SNC han mostrado remisión entre el 10% y el 60% de los pacientes tratados (1, 3, 7-9), con secuelas importantes sobre SNC producto de las dosis de radioterapia utilizadas (16). Por lo anterior, en los últimos años se han diseñado protocolos de tratamiento en los cuales se hace intensificación de la terapia sistémica con medicamentos con buena penetración al SNC, retardando el inicio de la radioterapia y disminuyendo la dosis de la misma, logrando sobrevida libre del evento a 4 años del 71.1%, como es el caso del POG 9061 (1).

En este trabajo se muestra que es posible tener una sobrevida global y libre del evento similares a las de los grupos internacionales de oncología pediátrica (1, 7-10), debiéndose tener en cuenta que el 46.7% de los pacientes de esta serie tenían LLA alto riesgo, que el 66.6% de los pacientes habían tenido la recaída en los primeros 18 meses posteriores al diagnóstico; de estos pacientes, el 60% habían sido manejados con el protocolo Texas.

En cuanto a la toxicidad del protocolo, se puede apreciar que no hay alteración en las pruebas de función renal, aunque es necesario tener en cuenta que la prueba utilizada en esta evaluación solo mide en forma gruesa la función glomerular. Cabe recalcar que los pacientes se encontraban eutróficos al momento de realizar el examen. La función hepática estaba alterada al finalizar el protocolo en cerca de la mitad de los pacientes que finalizaron el protocolo; sin embargo, desde el inicio del protocolo se encontraban alteradas, con reducción de los valores después del mismo (tabla 5).

La mielosupresión fue la principal reacción adversa, como se ha observado en los otros estudios (1, 16) y, de estas, la neutropenia es la más frecuente. A su vez, el WISC-R muestra un deterioro cognitivo significativo en muchos pacientes, haciendo la salvedad que en ninguno de ellos se tenía evaluación de su nivel de inteligencia por esta prueba o alguna similar antes del inicio del

protocolo. Estos datos llaman la atención hacia la toxicidad a nivel de SNC de los medicamentos quimioterápicos y la radioterapia, así como sobre la necesidad de estudiar al paciente previo al inicio del tratamiento para establecer el déficit existente a fin de iniciar desde este momento un manejo adecuado. Por otro lado, hay que tener en cuenta otros factores que influyen en estos resultados, como sea que el 45% de los pacientes provienen de zona rural, sin acceso adecuado a educación formal y con padres en igual condición.

Los resultados obtenidos en este protocolo, en donde la mayoría de los pacientes presentaron recaída temprana a SNC (antes de 18 meses de la remisión de la LLA), son satisfactorios, con sobrevida global y libre del evento a cinco años superiores al 80%, mejores incluso a los publicados en junio de 2006 por el Grupo de Oncología Pediátrica de los Estados Unidos, en donde se utilizó el POG 9061 modificado en el sentido de disminuir la radioterapia craneal a 18 Gy y no aplicar aplicar radioterapia espinal, no se administra mercaptopurina, y se prolonga la quimioterapia sistémica 6 meses más, logrando tasas de remisión del 71%(16).

Es importante hacer énfasis en que los pacientes que presentaron mayor recaída a SNC (66.6%) fueron manejados para su LLA con el protocolo que en nuestra institución denominamos Texas el cual sustituyó la dosis de Metotrexate IV por dosis fraccionadas orales, que actualmente no se utiliza. Por otra parte los resultados de Barredo y cols (7), muestran buena sobrevida sin utilizar dosis de 6- mercaptopurina IV, como ocurre en nuestro POG 9061 modificado.

Con el avance en los tratamientos para las patologías oncológicas en pediatría se estima que para el 2010 por cada 250 adultos habrá uno que sobrevivió a un cáncer en su infancia (14), por lo que es de suma importancia encontrar el tratamiento que cause la mayor sobrevida con el mínimo de reacciones adversas.

REFERENCIAS

1. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, [Andejeski Y](#), [Barredo J](#), [Buchanan GR](#). Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17:3745-52.
2. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, [Asselin BL](#), [Barr RD](#), [Clavell LA](#), et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia* 2000; 14:2247-56.
3. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, [Lauer S](#), [Wharam MD](#), et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:271-8.
4. Henze G, Fengler R, Hartmann R, [Kornhuber B](#), [Janka-Schaub G](#), [Niethammer D](#), 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; 78:1166-72.
5. Mandell LR, Steinherz P, Fuks Z. Delayed central nervous system (CNS) radiation in childhood CNS acute lymphoblastic leukemia: Results of a pilot trial. *Cancer* 1990; 66:447-50.
6. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, [Sensel MG](#), [Sather HN](#), [Hammond GD](#), et al: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. *Leukemia* 2000; 14:2223-33.
7. Barredo J, Meenakshi D, Stephen B. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treatment with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3142-9.
8. George SL, Ochs JJ, Mauer AM, Simone JV. The importance of an isolated central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3:776-81.
9. Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, Robinson LL, D'Angio GJ, Hammond GD. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial: Treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5:1646-54.
10. Kumar P, Kun LE, Hustu HO, [Mulhern RK](#), [Hancock ML](#), [Coffey D](#), et al. Survival outcome following isolated central nervous system relapse treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:477-83.
11. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, [Glicksman AS](#), [Culbert S](#), [Castleberry RP](#), et al. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1985; 56:81-7.
12. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, [Lauer S](#), [Wharam MD](#), [Land V](#), et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11:272-8.

13. Riberio RC, Rivera GK, Hudson M, [Mulhern RK](#), [Hancock ML](#), [Kun L](#), et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:333-8.
14. Bleyer WA: The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40:355-67.
15. Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, [Kalifa C](#), [Viguier D](#), [Jambaque J](#), et al. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:741-5.
16. Pui CH, Cheng C, Leung W, [Rai SN](#), [Rivera GK](#), [Sandlund JT](#), et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349:640-9.
17. Smith M, Arthur D, Camitta B, [Carroll AJ](#), [Crist W](#), [Gaynon P](#), et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:18-24.
18. Rosselli-Cock E, Matute-Villaseñor A, Botero-Gómez E, Tangarife-Salazar d G, Echeverría-Pulido S, et al. Evaluación neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Rev Neurol* 2004; 38 (8): 720-31.
19. Van Eyes J, Pullen I, Head D, et al: the French American british FAB classification of leukemia. *Cancer* 1986;57:1046-51.

20. Romero f, ParedesR. Definición de riesgo en leucemia aguda, de acuerdo a la clasificación, Actualización en leucemias. Primera ec. México: Editorial Panamericana;1.996.p.41-49

21. Crist W, Pullen J, Boyett J, et al. Clinical and biological features predict a poor prognosis in acute lymphoblastic leukemias in infants: a pediatric Oncology Group Study. *Blood* 1994;84:312-33

22. Balis FM and Poplack DG. Central nervous system pharmacology of antileukemic drugs. *Am J pediatr Hematol Oncol* 1989;11:74-86

23. Ritchey K, Pollock B, Lauer S, Yvonne Andejaski, Improved Survival of Children With Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 17, Issue 12 (December), 1999: 3745-52

24. Smith M, Arthur D, Camita B, Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia,. *J Clin Oncol*. 1996;14:18-24

25. Pui C-H, Crist W. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr*. 1994;124:491-503

26. Hamomond D, Sather h, Nesbit M, et al. Analysis of pronostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*.1986;14:124-34.
- 27.Lilleyman JS, Eden OB, United Kingdom Medical Research Council Acute Lybphoblastic Leukemia Trials I-VIII: clinical features and reslts of treatment in four groups of children with adverse pronostic features. *Meed Pediatric Oncol*.1986; 14:182-86
28. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, et al : Low leucocyte counts with blast cells in cerebrospinal fluid of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1993; 329:314-19.
29. Lauer S, Shoster J, Kisschner P, et al : Prognostic significance of lymphoblasts in cerebrospinal fluid lymphoblasts at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 317.
30. Silverman LB, McLean TW, Gelber RD, et al: Intensified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: Results from the Dana-Farber Cancer Institute Consortium. *Cancer* 1997; 80:2285-95.
- 31.Mulhern RK, Kovnar E, Langston J, et al: Long-term survivors of leukemia treated in infancy: Factors associated with neuropsychologic status. *J Clin Oncol* 1992; 10:1095-1102.
- 32.Kaleita TA, Reaman GH, MacLean WE, et al: Neurodevelopmental outcome of infants with acute lymphoblastic leukemia: A Children's Cancer Group report. *Cancer* (in press)
- 33.Balis FM, Lester CM, Chrousos GP, et al:Differences in cerebrospinal fluid penetration of corticosteroids: Possible relationship to prevention of meningeal leukemia.*J Clin Oncol* 1987;5:202-7.
34. Wells RJ, Fuesner J, Duney R, et al: Sequential high-dose cytosine arabinoside-asparaginase treatment in advanced childhood leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3:998-1004.
- 35.Frick J, Ritch PS, Hansen RM, Anderson T: Successful treatment of meningeal leukemia using systemic high-dose cytosine arabinoside. *J Clin Oncol* 1984; 2:365-68.
- 36.Amadori S, Papa G, Avvisati G, et al: Sequential combination of systemic high-dose ara-C and asparaginase for the treatment of central nervous system leukemia and lymphoma. *J Clin Oncol* 1984; 2:98-101.

37. Camitta B, Leventhal B, Lauer S, et al: Intermediate-dose intravenous methotrexate and mercaptopurine therapy for non-T, non-B acute lymphocytic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1989; 7:1539-44.

38. Elling MV, Mahmoud HH, Pui C-H, et al: Etoposide achieves potentially cytotoxic concentrations in CSF of children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:399-404.



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: DESCRIPCIÓN DE LA EFICACIA DEL PROTOCOLO POG 9061 MODIFICADO EN EL TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA A NIVEL DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL EN EL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estoy de acuerdo en participar en este estudio descriptivo de la eficacia del protocolo POG 9061 modificado en el tratamiento de recaídas a nivel de sistema nervioso central en pacientes con diagnóstico de leucemia linfocítica aguda en manejo por el grupo de oncología pediátrica del Hospital Ramón González Valencia y Hospital Universitario de Santander en la ciudad de Bucaramanga. Entiendo que se realizará un cuestionario acerca de mi situación sociodemográfica, antecedentes patológicos, y manejo de mi patología actual y además se le realizará al paciente una prueba psicológica donde medirán su coeficiente intelectual por profesionales en esa materia, datos que serán utilizados para la realización del presente estudio.

La realización de este procedimiento no generará ningún efecto adverso en mi hijo(a) como paciente y no requerirá de métodos invasivos. No serán necesarias la realización de visitas adicionales a las realizadas por el paciente normalmente en tratamiento por esta unidad.

Entiendo que mi participación es totalmente voluntaria. Toda la información generada por este estudio será utilizada únicamente por los investigadores del presente estudio, siendo estrictamente CONFIDENCIAL no pudiendo ser usada para generar beneficios económicos. No seré identificado en ninguna publicación y soy libre de rehusar a participar en este estudio en cualquier momento sin que esto conlleve cambios en mi futuro cuidado y el de mi hijo(a). Si tengo alguna pregunta puedo contactar a la Dra. Liliana Patricia Montero Meléndez, quien podrá resolverla.

Estoy de acuerdo en participar en este estudio

_____ Nombre del Paciente	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre del Acudiente	_____ Firma	_____ Fecha
_____ Nombre del Investigador	_____ Firma	_____ Fecha

Valor más alto de las pruebas de función renal: creatinina y nitrógeno ureico en sangre en cada una de las fases del Protocolo

Inducción: BUN: _____ Creatinina: _____
Consolidación: BUN: _____ Creatinina: _____
Intensificación: BUN: _____ Creatinina: _____
Irradiación: BUN: _____ Creatinina: _____
Mantenimiento: BUN: _____ Creatinina: _____

Valor promedio de las pruebas de función hepática al inicio y finalización del protocolo: ASAT, ALAT, LDH:

Inicio: ASAT: _____ ALAT: _____ LDH: _____ Fosfatasa alcalina: _____
Finalización: ASAT: _____ ALAT: _____ LDH: _____ Fosfatasa alcalina: _____

Resultados de Citoquímico y Citología de LCR que se tendrán en cuenta hasta que 2 citologías consecutivas negativas para infiltración leucémica a SNC

1er LCR: Citoquímico: N° células: _____ PMN: _____ L: _____
Citología: _____
2do LCR: Citoquímico: N° células: _____ PMN: _____ L: _____
Citología: _____
3er LCR: Citoquímico: N° células: _____ PMN: _____ L: _____
Citología: _____
4° LCR: Citoquímico: N° células: _____ PMN: _____ L: _____
Citología: _____
5° LCR: Citoquímico: N° células: _____ PMN: _____ L: _____
Citología: _____

Toxicidad relacionada con el tratamiento:

Fase de Inducción:

Mucositis (Grado): _____
Mielosupresión: Hb (valor menor): _____; Leucocitos (valor menor): _____;
NA (menor valor) : _____; Plaquetas (menor valor) _____;
Gastrointestinal: Náuseas: _____ Vómito: _____; Hiporexia: _____;
Neutropenia Febril: _____
Cefalea: _____ Astenia: _____ Fiebre: _____ Dolor: _____ -
Numero de Hospitalizaciones por síntomas: _____
Numero de Hospitalizaciones por tratamiento: _____
Patologías diagnosticadas en esta fase: _____

Número de transfusiones de Glóbulos Rojos _____ Número de Transfusiones de plaquetas

Fase de Consolidación:

Mucositis (Grado): _____
Mielosupresión: Hb (valor menor): _____; Leucocitos (valor menor): _____;
NA (menor valor) : _____; Plaquetas (menor valor) _____;
Gastrointestinal: Náuseas: _____ Vómito: _____; Hiporexia: _____;

Neutropenia Febril: _____
 Cefalea: _____ Astenia: _____ Fiebre: _____ Dolor: _____ -
 Numero de Hospitalizaciones por síntomas: _____
 Numero de Hospitalizaciones por tratamiento: _____
 Patologías diagnosticadas en esta fase: _____
 Número de transfusiones de Glóbulos Rojos _____ Número de Transfusiones de plaquetas
Fase de Intensificación:
 Mucositis (Grado): _____
 Mielosupresión: Hb (valor menor): _____; Leucocitos (valor menor): _____;
 NA(menor valor) : _____; Plaquetas(menor valor) _____;
 Gastrointestinal: Náuseas: _____ Vómito: _____; Hiporexia: _____;
 Neutropenia Febril: _____
 Cefalea: _____ Astenia: _____ Fiebre: _____ Dolor: _____ -
 Numero de Hospitalizaciones por síntomas: _____
 Numero de Hospitalizaciones por tratamiento: _____
 Patologías diagnosticadas en esta fase: _____
 Número de transfusiones de Glóbulos Rojos ___ Número de Transfusiones de plaquetas
Fase de Irradiación:
 Mucositis (Grado): _____
 Mielosupresión: Hb (valor menor): _____; Leucocitos (valor menor): _____;
 NA(menor valor) : _____; Plaquetas(menor valor) _____;
 Gastrointestinal: Náuseas: _____ Vómito: _____; Hiporexia: _____; Neutropenia Febril: _
 Cefalea: _____ Astenia: _____ Fiebre: _____ Dolor: _____ -
 Numero de Hospitalizaciones por síntomas: _____
 Numero de Hospitalizaciones por tratamiento: _____
 Patologías diagnosticadas en esta fase: _____
 Número de transfusiones de Glóbulos Rojos ___ número de Transfusiones de plaquetas
Fase de Mantenimiento:
 Mucositis (Grado): _____
 Mielosupresión: Hb (valor menor): _____; Leucocitos (valor menor): _____;
 NA(menor valor) : _____; Plaquetas(menor valor) _____;
 Gastrointestinal: Náuseas: _____ Vómito: _____; Hiporexia: _____;
 Neutropenia Febril: _____
 Cefalea: _____ Astenia: _____ Fiebre: _____ Dolor: _____ -
 Numero de Hospitalizaciones por síntomas: _____
 Numero de Hospitalizaciones por tratamiento: _____
 Patologías diagnosticadas en esta fase: _____
 Número de transfusiones de Glóbulos Rojos _____ Número de Transfusiones de plaquetas
 Paciente fallece durante la aplicación del protocolo POG 9061 modificado
 Fecha: dd: ___ mes: ___ Año: ___
 Meses de tratamiento cuando se presenta la muerte: _____

Presenta recaída a nivel de SNC durante la aplicación del protocolo POG 9061 modificado: Si: _____ No: _____

Fecha de la recaída a nivel de SNC desde el inicio del protocolo hasta enero de 2.007: dd: __ mes: __ año: __:

Meses libre de recaída a nivel de SNC desde el inicio del protocolo 9061: _____

Fecha de finalización del protocolo 9061: _____

Paciente presenta recaída posterior a la finalización del protocolo 9061 modificado hasta enero de 2.007: Si: __ No: __

Fecha del diagnóstico de la recaída por hematología pediátrica: dd: __ mes: __ año: _____

Sitio de recaída: SNC: _____ Médula ósea: _____ Testículo: _____ otro: _____ cuál: _____

Asistencia a controles posterior a la finalización del protocolo 9061, marque con una x si asiste o no

a. Primer control: Si _____ No _____

dd: __ mes: __ año: __:

Paciente libre de recaída: Si _____ No _____

Si la respuesta es negativa especificar a que nivel presenta la recaída:

SNC: _____ Médula ósea: _____ Testículo: _____ Otra: _____ Cuál: _____

b. Segundo control: Si _____ No _____

dd: __ mes: __ año: __:

Paciente libre de recaída: Si _____ No _____

Si la respuesta es negativa especificar a que nivel presenta la recaída:

SNC: _____ Médula ósea: _____ Testículo: _____ Otra: _____ Cuál: _____

c. Tercer control: Si _____ No _____

dd: __ mes: __ año: __:

Paciente libre de recaída: Si _____ No _____

Si la respuesta es negativa especificar a que nivel presenta la recaída:

SNC: _____ Médula ósea: _____ Testículo: _____ Otra: _____ Cuál: _____

d. Cuarto control: Si _____ No _____

dd: __ mes: __ año: __:

Paciente libre de recaída: Si _____ No _____

Si la respuesta es negativa especificar a que nivel presenta la recaída:

ANEXO C. ARTICULO PARA PUBLICACIÓN

Protocolo POG 9061 en la recaída aislada a sistema nervioso central en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoide aguda. Resultados de una serie de casos en el Hospital Universitario de Santander

Ernesto Rueda Arenas, MD*

Liliana Patricia Montero Meléndez, MD**

* Profesor Asociado, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Colombia.

** Residente, Programa de Especialización en Pediatría, Departamento de Pediatría, Escuela de Medicina, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga. Colombia.

Correspondencia: Dr. Ernesto Rueda, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Carrera 33 # 28-126, 4º piso, Bucaramanga, Colombia. E-mail: ernesto@uis.edu.co

Título corto: Tratamiento recaída SNC en niños con LLA

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia linfoide aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños; las recaídas a sistema nervioso central (SNC) implican mal pronóstico; se presentan en 5-10% de los pacientes. Objetivo: Describir los resultados obtenidos en una unidad de oncología pediátrica con el protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada a SNC. Metodología: Cohorte de los pacientes atendidos en el Hospital Universitario de Santander (HUS). Se estimó la sobrevida libre del evento y la global, así como las alteraciones resultantes del protocolo. Resultados: Son 15 pacientes atendidos entre enero/93 y marzo/07; el último diagnóstico de recaída al SNC se hizo en octubre/02. El 66.6% de las recaídas se dieron antes de 18 meses luego de remitir la LLA. Dos pacientes abandonaron el protocolo, uno de los cuales falleció; dos más fallecieron luego de terminar el protocolo. La sobrevida global a cinco años fue de 85.6% (IC95% 53.3-96.2), mientras que la sobrevida libre de recaída de 84.9% (IC95% 51.2-96.0%). La complicación más frecuente fue mielosupresión; no hubo alteraciones de la función renal y ligera elevación de las pruebas de función hepática. Las causas de hospitalización fueron principalmente infecciones. El coeficiente intelectual posterior a la aplicación del protocolo tenía deficiencia leve en 45.4% de los pacientes. Conclusiones: La sobrevida y el tipo y frecuencia de complicaciones, son similares a las encontradas a nivel mundial, lo que es relevante dada la alta proporción de pacientes con recaída precoz luego de remisión de la LLA.

Palabras clave: Leucemia linfoide aguda, recaída la sistema nervioso central, tratamiento.

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the neoplasm more frequent in children; relapses to central nervous system (CNS) appear in 5-10% ALL patients and are a bad prognostic factor. Objective: To describe the results obtained in a pediatric oncology unit with modified POG 9061 protocol. Methodology: Retrospective cohort with all patients attended by ALL with isolated CNS. Survival analysis was made and main alterations caused by protocol were analysed. Results: 15 patients attended from 1993 to 2007 fulfilled criteria inclusion; 66.6% CNS relapses were early to 18 months following ALL remission. Two patients left protocol, with one death; there were another two deaths among other patients. Five year global survival rate was 85,6% (95% CI 53.3-96.2), and event-free survival rate was 84,9% (95% CI 51.2-96.0%). The most frequent complication was myelosupresion; renal function alterations were not appear, with light elevation of hepatic function tests. Infections were the main hospitalization cause. Conclusions: Survival rates and complications type and frequency are similar to other found at world-wide level; this is excellent since half of the patients had early CNS relapse after ALL remission.

Key words: Leukemia, lymphocytic, acute; isolated CNS relapse; treatment.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfocítica aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños; constituye el 35% de todos los cánceres de la edad pediátrica y el 75 % de los casos de leucemia infantil (1,2). Antes de la incorporación de la terapia profiláctica a sistema nervioso central (SNC), las recaídas en este sitio eran los mayores impedimentos para la cura (2). Hoy en día, estas recaídas solo se presentan en el 5-10% de los pacientes en tratamiento, pero su presencia, al igual que hace varios años, continúa presagiando un pobre pronóstico para el paciente (3-9). La búsqueda de medidas terapéuticas que permitan ser más efectivos en el manejo de las recaídas a nivel del SNC en pacientes con LLA representa uno de los desafíos investigativos más importante en la actualidad.

En los últimos 20 años ha habido un notable avance en la supervivencia libre de eventos adversos entre los pacientes con tratamiento de LLA, llegando a una tasa de curación mayor del 70% del total de pacientes tratados (7-9), lo que se ha logrado gracias al trabajo de varios grupos cooperativos a nivel mundial (10-13). El propósito de estas investigaciones es encontrar el tratamiento que cause el mínimo de reacciones adversas, reduzca las intervenciones médicas (transfusiones de hemoderivados, dosis de radioterapia, número de hospitalizaciones, necesidad tratamiento antibiótico) y mantenga una adecuada calidad de vida en dichos pacientes (14-16).

El Grupo de Oncología Pediátrica (*Pediatric Oncology Group*), de los Estados Unidos, puso en marcha en 1990 el protocolo POG 9061 para el manejo de esta complicación; en este protocolo se aumentó el tiempo de quimioterapia sistémica y se redujo la cantidad de radiación craneal aplicada, responsable de la mayoría de secuelas, lográndose así una supervivencia libre de eventos a 4 años de $71.3 \pm 5.3\%$ (1).

En este trabajo se describen los resultados obtenidos en un grupo de pacientes con LLA y recaída aislada a SNC atendidos entre enero de 1999 y marzo de 2007 en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia, ahora Hospital Universitario de Santander, y que hubiesen terminado el tratamiento para la recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS

Este es un estudio descriptivo de cohorte con recolección retrospectiva de la información. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de LLA aguda y recaída aislada a SNC. Los pacientes estaban clasificados como LLA L1 y L2, con categorización del riesgo en alto o estándar (17). Se obtuvo consentimiento informado escrito de los padres para poder acceder a la información consignada en las historias clínicas. El estudio fue aprobado previamente por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander.

Se consideró paciente con recaída al SNC a todo aquel con LLA que presentara sintomatología neurológica, hallazgos en líquido cefalorraquídeo (LCR) de blastos posterior a centrifugación, citología positiva o ambos. A estos pacientes se les aplicó el protocolo POG 9061 (1), modificándolo para subsanar el hecho de que en Colombia no hay disponibilidad de mercaptopurina endovenosa, administrando esta por vía oral con la misma dosificación e intervalo de tiempo (tabla 1). Antes del inicio del protocolo se tomaron pruebas de función hepática (transaminasas, fosfatasa alcalina) y renal (nitrógeno uréico y creatinina), así como cuadro hemático; posteriormente se repitieron estos exámenes en cada una de las fases del protocolo para ver su evolución. Igualmente se registraron síntomas, procesos patológicos diagnosticados, hospitalizaciones requeridas, número de transfusiones y el tipo de hemoderivados requeridos. Se consideró remisión cuando se hallaron dos punciones lumbares sucesivas sin blastos, mientras que se consideró falla al tratamiento después de siete aplicaciones de medicación intratecal sin conseguir este resultado. Al terminar el tratamiento se les aplicó la Escala de Inteligencia para el Nivel Escolar Revisada (WISC-R), por parte de una psicóloga entrenada para ello (18).

La información se consignó en una base de datos hecha en Epi Info 6.04d (Centers for Disease Control and Prevention; World Health Organization, 1993). El análisis de la información se realizó con STATA 9.0 (StataCorp, 2005) por medio de mediana, promedio y proporciones según fuera el tipo de variable. Se estimó la función de supervivencia a 5 años con el método de Kaplan–Meier, tanto para el tiempo libre de recaídas al SNC como de sobrevida global, incluyendo la estimación de su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), así como la tasa de incidencia de muerte y nueva recaída por cada 10,000 días de seguimiento.

RESULTADOS

Características de los pacientes. Desde enero de 1.998 (fecha en la que se hizo diagnóstico de LLA en el primer paciente con recaída aislada de SNC) en la unidad de Oncología Pediátrica del Hospital Universitario de Santander se atendieron 173 pacientes con LLA tipo L1 y L2, 22 de los cuales no completaron tratamiento para su patología en la institución

De los pacientes en manejo por la unidad de oncología 19 tuvieron recaída a SNC, 15 de ellos en forma aislada, cumpliendo todos los criterios de inclusión. El primer diagnóstico se hizo en octubre de 1999 y el último en noviembre de 2004. De estos, nueve (60.0%) eran mujeres, diez (66.6%) residían en zona urbana; once (73.3%) en Santander, tres (20.0%) en Arauca y uno (6.7%) en Bolívar; once (73.3%) pacientes estaban afiliados al régimen subsidiado de seguridad social en salud.

La mediana de edad al momento del diagnóstico de LLA era 3.6 años, mientras que al momento del diagnóstico de recaída aislada a SNC era de 5.0 años. La mayoría de los pacientes tenían diagnóstico de LLA L1 con riesgo estándar, tal como se ve en la tabla 2; el protocolo de manejo de la LLA más usado fue el Texas. El tiempo entre la remisión de la LLA y la recaída osciló entre 2 y 36 meses, siendo menor a 18 meses en el 66.9% de los pacientes; tan solo uno de ellos había recibido radioterapia previo a la recaída. Aunque todos los pacientes tenían citología en el líquido cefalorraquídeo (LCR) positiva al momento del diagnóstico, un 73.3% no presentaba sintomatología (tabla 2).

Respuesta al tratamiento. El tiempo necesario en negativizar el LCR osciló entre 3 y 7 semanas, con promedio de 3.6 semanas. Al finalizar la fase de inducción, 14 de los 15 pacientes (93.3%) tenía LCR negativo; un paciente requirió siete semanas para ello.

Dos niños abandonaron el protocolo por decisión propia y de su familia; uno de ellos falleció posteriormente con recaída a médula ósea y sepsis. De los que completaron el protocolo, dos fallecieron, uno por recaída a medula ósea a los 17 meses después de terminado el tratamiento (la única recaída entre los pacientes que finalizaron el tratamiento). El otro paciente falleció a los siete días de terminado el protocolo y en remisión completa dados los estudios realizados al terminar el tratamiento; el paciente ingresó al HUS en falla respiratoria. Los padres del paciente no permitieron realizar autopsia.

El estimado a cinco años de la sobrevida global de esta serie de pacientes fue de 85.6% (IC95% 53.3 a 96.2), con una densidad de incidencia de 8.2 fallecimientos por cada 10,000 días de seguimiento (IC95% 1.4 a 33.1); la sobrevida libre de recaída al SNC a 5 años fue de 84.9% (IC95% 51.2% a 96.0%), con incidencia acumulada de 8.4 recaídas por cada 10,000 días de seguimiento (IC95% 1.4 a 33.7); en la figura 1 se aprecian los estimados de Kaplan-Meier de la sobrevida de ambos indicadores.

Toxicidad. La reacción adversa más común en todas las fases del tratamiento fue la mielosupresión, con presencia de 386 episodios de neutropenia (68.5% de todas las reacciones adversas) de las cuales 49 eran febriles (12.6%). La mayoría de los episodios de mielosupresión se presentaron en la fase de mantenimiento, donde se vieron afectados el 92,3% de los pacientes; el promedio por paciente de estos episodios fue de 22 eventos. La segunda complicación más frecuente fue la presencia de anemia (45 episodios) y trombocitopenia (25 episodios), siendo necesario administrar glóbulos rojos empaquetados compatibles en 36 ocasiones y plaquetas en 20 oportunidades (tabla 3).

La mayoría de los signos y síntomas que se presentaron como efecto del tratamiento corresponden a los sistemas gastrointestinal y respiratorio, así como a síntomas constitucionales. Las entidades que con más frecuencia se presentan como complicación durante el tratamiento son de naturaleza infecciosa en todas las fases del protocolo; siguen en frecuencia problemas del SNC y del aparato gastrointestinal (tabla 4). Se presentaron 32 hospitalizaciones por complicaciones, a lo largo del tiempo de aplicación del protocolo, con un promedio por paciente de 2.3 eventos. No se describieron reacciones adversas directas durante la quimioterapia y hasta el momento ningún paciente desarrolló segundas malignidades.

En las pruebas de función renal y hepática no se detectaron alteraciones clínicamente significativas. Los valores de creatinina estuvieron siempre dentro de límites normales en todos los pacientes, entre 0.30 y 0.70 mg/dL al inicio del protocolo y entre 0.22 y 0.63 mg/dL al finalizarlo; seis pacientes (40.0%) presentaron un ligero incremento de AST entre 45 y 100 UI/dL al inicio del protocolo, mientras que al final estaban en esos niveles seis de los trece pacientes que culminaron el proceso (46.2%); a su vez, 10 (66.7%) de los pacientes que iniciaron tenía ligero incremento de ALAT (entre 45 y 100 UI/dL), teniendo solo 5 (38.5%) de los que terminaron iguales niveles; finalmente, 10 (66.7%) de los pacientes que iniciaron tenían niveles elevados de lactato deshidrogenasa (350-700 UI/dL), frente a 8 de los trece que terminaron (61.5%).

En once pacientes fue posible aplicar la Escala de Inteligencia para el Nivel Escolar Revisada (WISC-R), encontrándose en cinco de ellos deficiencia mental leve (45.4%), en dos deficiencia mental moderada (18.2%), dos limítrofe (18.2%) y los dos restantes con puntuación normal o por debajo de lo normal pero sin ser patológica.

CONCLUSIONES

La literatura muestra un descenso en los casos de recaídas a SNC desde que se incorporó la profilaxis a este nivel en los protocolos de manejo de la leucemia linfocítica aguda (1,7-9). De acuerdo a los resultados de este estudio, desde el 2004 no se han presentado nuevos casos de recaída aislada a SNC en nuestra institución; cuando esta complicación se presentaba, la gran mayoría eran pacientes que habían sido tratados con el protocolo Texas, el que actualmente no se utiliza.

Los estudios de niños con recaídas a SNC han mostrado remisión entre el 10% y el 60% de los pacientes tratados (1, 3, 7-9), con secuelas importantes sobre SNC producto de las dosis de radioterapia utilizadas (16). Por lo anterior, en los últimos años se han diseñado protocolos de tratamiento en los cuales se hace intensificación de la terapia sistémica con medicamentos con buena penetración al SNC, retardando el inicio de la radioterapia y disminuyendo la dosis de la misma, logrando sobrevida libre del evento a 4 años del 71.1%, como es el caso del POG 9061 (1).

En este trabajo se muestra que es posible tener una sobrevida global y libre del evento similares a las de los grupos internacionales de oncología pediátrica (1, 7-10), debiéndose tener en cuenta que el 46.7% de los pacientes de esta serie tenían LLA alto riesgo, que el 66.6% de los pacientes habían tenido la recaída en los primeros 18 meses posteriores al diagnóstico; de estos pacientes, el 70% habían sido manejados con el protocolo Texas.

En cuanto a la toxicidad del protocolo, se puede apreciar que no hay alteración en las pruebas de función renal, aunque es necesario tener en cuenta que la prueba utilizada en esta evaluación solo mide en forma gruesa la función glomerular. Cabe recalcar que los pacientes se encontraban eutróficos al momento de realizar el examen. La función hepática estaba alterada al finalizar el protocolo en cerca de la mitad de los pacientes que finalizaron el protocolo; sin embargo, desde el inicio del protocolo se encontraban alteradas, con reducción de los valores después del mismo (tabla 5).

La mielosupresión fue la principal reacción adversa, como se ha observado en los otros estudios (1, 16) y, de estas, la neutropenia es la más frecuente. A su vez, el WHISC-R muestra un deterioro cognitivo significativo en muchos pacientes, haciendo la salvedad que en ninguno de ellos se tenía evaluación de su nivel de inteligencia por esta prueba o alguna similar antes del inicio del protocolo. Estos datos llaman la atención hacia la toxicidad a nivel de SNC de los medicamentos quimioterápicos y la radioterapia, así como sobre la necesidad de estudiar al paciente previo al inicio del tratamiento para establecer el déficit existente a fin de iniciar desde este momento un manejo adecuado (13,15). Por otro lado, hay que tener en cuenta otros factores que influyen en estos resultados, como sea que el 45% de los pacientes provienen de zona rural, sin acceso adecuado a educación formal y con padres en igual condición.

Los resultados obtenidos en este protocolo, en donde la mayoría de los pacientes presentaron recaída temprana a SNC (antes de 18 meses de la remisión de la LLA), son satisfactorios, con sobrevida global y libre del evento a cinco años superiores al 80%, mejores incluso a los publicados en junio de 2006 por el Grupo de Oncología Pediátrica de los Estados Unidos, en donde se utilizó el POG 9061 modificado en el sentido de disminuir la radioterapia craneal a 18 Gy y no aplicar radioterapia espinal, no se administra mercaptopurina, y se prolonga la quimioterapia sistémica 6 meses más, logrando tasas de remisión del 71%(16).

Es importante hacer énfasis en que los pacientes que presentaron mayor recaída temprana a SNC (66.6%) fueron manejados para su LLA con el protocolo que en nuestra institución denominamos Texas, en el cual se sustituyó la dosis de Metotrexate IV por dosis fraccionadas de este medicamento via oral; este protocolo actualmente no es utilizado por el servicio de oncología pediátrica del HUS dada su inadecuada protección a SNC.

Por otra parte los resultados de Barredo y cols (7), muestran buena sobrevida sin utilizar dosis de 6- mercaptopurina IV, como ocurre en el POG 9061 modificado.

Con el avance en los tratamientos para las patologías oncológicas en pediatría se estima que para el 2010 por cada 250 adultos habrá uno que sobrevivió a un cáncer en su infancia (14), por lo que es de suma importancia encontrar el tratamiento que cause la mayor sobrevida con el mínimo de reacciones adversas.

REFERENCIAS

1. Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, [Andejeski Y](#), [Barredo J](#), [Buchanan GR](#). Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. J Clin Oncol 1999; 17:3745-52.
2. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, [Asselin BL](#), [Barr RD](#), [Clavell LA](#), et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). Leukemia 2000; 14:2247-56.3.
3. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, [Lauer S](#), [Wharam MD](#), et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 1993;11:271-8.
4. Henze G, Fengler R, Hartmann R, [Kornhuber B](#), [Janka-Schaub G](#), [Niethammer D](#), 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; 78:1166-72.
5. Mandell LR, Steinherz P, Fuks Z. Delayed central nervous system (CNS) radiation in childhood CNS acute lymphoblastic leukemia: Results of a pilot trial. Cancer 1990; 66:447-50.
6. Gaynon PS, Trigg ME, Heerema NA, [Sensel MG](#), [Sather HN](#), [Hammond GD](#), et al: Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995. Leukemia 2000; 14:2223-33.

7. Barredo J, Meenakshi D, Stephen B. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treatment with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2006; 24:3142-9.
8. George SL, Ochs JJ, Mauer AM, Simone JV. The importance of an isolated central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1985; 3:776-81.
9. Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, Robinson LL, D'Angio GJ, Hammond GD. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial: Treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1987; 5:1646-54.
10. Kumar P, Kun LE, Hustu HO, [Mulhern RK](#), [Hancock ML](#), [Coffey D](#), et al. Survival outcome following isolated central nervous system relapse treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31:477-83.
11. Land VJ, Thomas PRM, Boyett JM, [Glicksman AS](#), [Culbert S](#), [Castleberry RP](#), et al. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1985; 56:81-7.
12. Winick NJ, Smith SD, Shuster J, [Lauer S](#), [Wharam MD](#), [Land V](#), et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11:272-8.
13. Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, [Mulhern RK](#), [Hancock ML](#), [Kun L](#), et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1995; 13:333-8.
14. Bleyer WA: The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40:355-67.
15. Kieffer-Renaux V, Bulteau C, Grill J, [Kalifa C](#), [Viguier D](#), [Jambaque I](#), et al. Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospatial irradiation doses. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:741-5.
16. Pui CH, Cheng C, Leung W, [Rai SN](#), [Rivera GK](#), [Sandlund JT](#), et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349:640-9.
17. Smith M, Arthur D, Camitta B, [Carroll AJ](#), [Crist W](#), [Gaynon P](#), et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996; 14:18-24.
18. Rosselli-Cock E, Matute-Villaseñor A, Botero-Gómez E, Tangarife-Salazar G, Echeverría-Pulido S, et al. Evaluación neuropsicológica Infantil (ENI): una batería para la evaluación de niños entre 5 y 16 años de edad. Estudio normativo colombiano. *Rev eurol* 2004; 38 (8): 720-31.

Tabla 1 Protocolo POG 9061 modificado

Inducción (semanas 1 a 4)

Dexametasona 10 mg/m² VO/día por 28 días
Vincristina: 1.5 mg/ m² IV/semana por 4 semanas
Daunorrubicina: 25 mg/ m² IV/semana por 3 semanas
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, semanalmente por 4 semanas

Consolidación (semanas 5 a 10)

Ara-C: 3 g/m² IV c/12 hrs por cuatro veces, seguido por L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM en las semanas 5 y 8

L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM en los días 1 y 4 de las semanas 6 y 9
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, en la semana 10

Intensificación (semanas 11 a 22)

Metotrexato: 1 gr/m² en infusión de 24 horas, seguido de
Mercaptopurina: 1 gr/m² VO en 3 dosis fraccionadas, a las 0, 3 y 6 horas de terminada la infusión de metotrexato en las semanas 11, 14, 17 y 20.
VP-16: 300 mg/m² seguida por CYC: 500 mg/m² IV en las semanas 12, 15, 18 y 21.
Metotrexato/DEX/Ara-C: Dosis intratecal ajustada según la edad, en las semanas 13, 16, 19 y 22.

Irradiación (semanas 23 a 26)

Radiación craneana: 2.4 Gy fraccionada en 1.5 Gy día
Radiación espinal: 1.5 GY diaria fraccionada
Dexametasona: 10 mg/m² VO/día por 21 días
Vincristina: 1.5 mg/m² IV semanal por 3 semanas
L-asparaginasa 10,000 UI/m² IM 3 veces por semana por 9 dosis

Mantenimiento (semanas 27 a 102)

MP: 75 mg/m² VO/día por 42 días
Metotrexate: 20 mg/m² IM semanal por 6 semanas, alternado con
Vincristina: 1.5 mg/m² IV/semana por 4 semanas,
CYC: 300 mg/m² IV por 4 semanas

Terapia intratecal según la edad:

1-2 años:	3-8 años
Metotrexate: 8 mg	Metotrexate: 12.5 mg
Dexametasona: 4 mg	Dexametasona 4 mg
Citarabina: 20 mg	Citarabina 30 mg
2-3 años	Más de 9 años
Metotrexate: 10 mg	Metotrexate: 15 mg
Dexametasona: 4 mg	Dexametasona: 4 mg
Citarabina: 25 mg	Citarabina: 30 mg

MP: Mercaptopurina; VP-16: Etopósido; CYC: Ciclofosfamida; Ara C: Citarabina, DNR: Daunorrubicina; DEX: Dexametasona; IV: Endovenosa; IT: Intratecal; IM: Intramuscular; VO: Vía oral.

Tabla 2. Características clínicas y del tratamiento de los pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

<i>Variable</i>	<i>Pacientes (n = 15)</i>	<i>Porcentaje</i>
Clasificación FAB		
L1	12	80.0%
L2	3	20.0%
Categoría de riesgo LLA		
Alto	7	46.7%
Estándar	8	53.3%
Protocolo para LLA		
Texas	9	60.0%
BFM 90 modificado	6	40.0%
Edad al diagnóstico de LLA		
≤ 2 años	3	20.0%
3-5 años	9	60.0%
6-9 años	3	20.0%
Edad al diagnóstico de recaída SNC		
≤ 2 años	-	-
3-5 años	11	73.3%
6-9 años	4	26.7%
Sintomatología		
Cefalea y vómito	3	20.0%
Convulsión	1	6.6%
Ninguna	11	73.4%
Recaída menor a 18 meses del diagnóstico de LLA		
Si	10	66.6%
No	5	33.3%

Tabla 3. Eventos adversos presentados en las fases del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

Evento	Pacientes afectados	Eventos		
		Total	Eventos/total pacientes	Eventos/pacientes afectados
<i>Neutropenia</i>				
Inducción (n=15)	12 (80.0%)	15	1.00	1.25
Consolidación (n=15)	11 (73.3%)	25	1.67	2.27
Intensificación (n=14)	12 (85.7%)	58	4.14	4.83
Irradiación (n=13)	9 (69.2%)	17	1.31	1.89
Mantenimiento (n=13)	12 (92.3%)	271	20.85	22.58
<i>Neutropenia Febril</i>				
Inducción (n=15)	3 (20.0%)	3	0.2	1
Consolidación (n=15)	7 (46.6%)	9	0.6	1.2
Intensificación (n=14)	7 (50%)	9	0.64	1.2
Irradiación (n=13)	6 (46.1%)	6	0.46	1
Mantenimiento (n=13)	11 (84.6%)	22	1.69	2
<i>Anemia</i>				
Inducción (n=15)	6 (40.0%)	6	0.40	1.00
Consolidación (n=15)	10 (66.6%)	10	0.67	1.00
Intensificación (n=14)	10 (71.4%)	10	0.71	1.00
Irradiación (n=13)	6 (46.2%)	6	0.46	1.00
Mantenimiento (n=13)	13 (100%)	13	1.00	1.00
<i>Trombocitopenia</i>				
Inducción (n=15)	4 (26.7%)	4	0.27	1.00
Consolidación (n=15)	4 (26.7%)	4	0.27	1.00
Intensificación (n=14)	4 (28.6%)	4	0.29	1.00
Irradiación (n=13)	5 (38.5%)	5	0.39	1.00
Mantenimiento (n=13)	8 (61.6%)	8	0.62	1.00
<i>Mucositis</i>				
Inducción (n=15)	2 (13.3%)	4	0.27	2.00
Consolidación (n=15)	0	0	0	0
Intensificación (n=14)	2 (14.3%)	2	0.14	1.00
Irradiación (n=13)	3 (23.1%)	3	0.23	1.00
Mantenimiento (n=13)	5 (38.5%)	6	0.46	1.20
<i>Hospitalizaciones</i>				
Inducción (n=15)	3 (20.0%)	3	0.20	1.00
Consolidación (n=15)	8 (53.3%)	11	0.53	1.38
Intensificación (n=14)	6 (42.9%)	9	0.64	1.50
Irradiación (n=13)	1 (7.7%)	3	0.23	3.00
Mantenimiento (n=13)	8 (61.5%)	16	1.23	2.00
<i>Trasfusión de glóbulos rojos</i>				
Inducción (n=15)	4 (26.7%)	6	0.40	1.50

Consolidación (n=15)	6 (40.0%)	7	0.47	1.17
Intensificación (n=14)	3 (21.4%)	3	0.21	1.00
Irradiación (n=13)	4 (30.8%)	6	0.46	1.50
Mantenimiento (n=13)	7 (53.8%)	14	1.08	2.00
<i>Trasfusión de plaquetas</i>				
Inducción (n=15)	0	0	0	0
Consolidación (n=15)	2 (13.3%)	4	0.27	2.00
Intensificación (n=14)	2 (14.3%)	6	0.43	3.00
Irradiación (n=13)	2 (15.4%)	10	0.77	5.00
Mantenimiento (n=13)	0	0	0	0

Tabla 4. Patologías diagnosticadas durante el uso del protocolo POG 9061 modificado en pacientes con LLA y recaída aislada al SNC. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Universitario de Santander, 1999-2007.

Inducción (ptes = 15)	Consolidación (ptes = 15)	Intensificación (ptes = 14)	Irradiación (ptes = 13)	Mantenimiento (ptes = 13)
Prueba	Inicio protocolo (n=15)	Final protocolo (n=13)	P	
Infecciones				
Otitis (1)	Absceso perineal (1)	Absceso gluteo (1)	Dengue hemorrágico (1)	Celulitis periorbitaria (1)
Otomastoiditis (1)	Celulitis (1)	Proctitis (1)	Neumonía (1)	Conjuntivitis (1)
Esofag (1)	<i>Candida</i> Escabiosis (1)	Neumonía (1)	Otitis (1)	Faringitis (1)
EDA (1)	Neumonía (1)	Otitis (4)	EDA (1)	Gingivostomat (1)
	Otitis (1)	Enferm periodontal (1)	Piodermitis (1)	Herpes MIIZQ - labial (2)
	Roseola (1)	EDA (1)	Necros periung (1)	Neumonía (5)
	EDA (1)	Infecc implantofix (1)		Sinusitis (3)
				Otitis (1)
				Artritis séptica rodilla (1)
				Disentería (1)
				Pioderma (1)
<i>Sistema nervioso central</i>				
Depresión (1)	Cefalea (1)		Cefalea (1) Depresión (1)	Cefalea (1)
<i>Tracto gastrointestinal</i>				
Estreñimiento (1)	HVD (1)			
<i>Sistema otorrinolaringológico</i>				
Epistaxis (1)				

EDA: Enfermedad diarreica aguda; HVD: hemorragia de vías digestivas

Tabla 5. Resultados pruebas de función hepática en los pacientes con POG 9061 modificado

ASAT				
Menor de 45	9 (60.0%)	7 (53.8%)	0.743	
Entre 45-100	6 (40.0%)	6 (46.2%)		
ALAT				
Menor de 45	5 (33.3%)	8 (61.5%)	0.910	
Entre 45-100	10 (66.7%)	5 (38.5%)		
Lactato deshidrogenasa				
Menor de 350	5 (33.3%)	5 (38.5%)	0.910	
Entre 350-700	10 (66.7%)	8 (61.5%)		

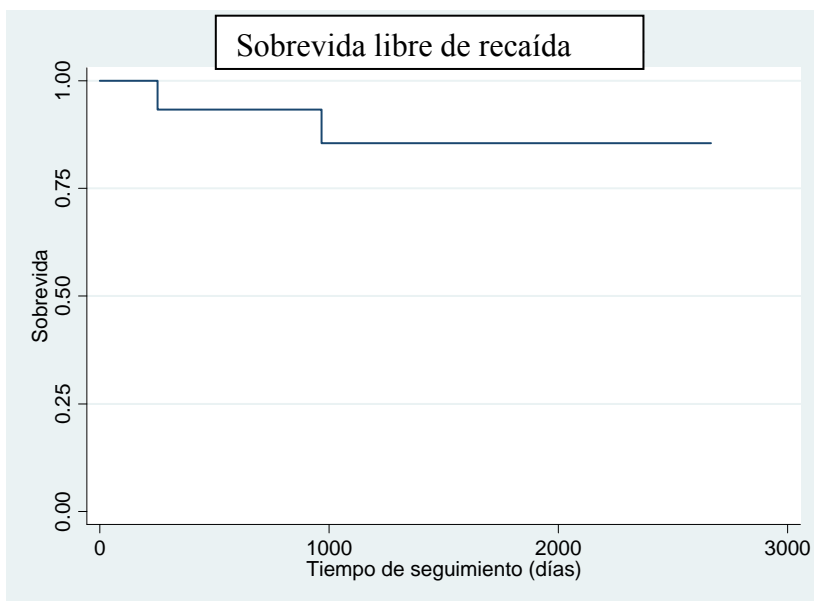
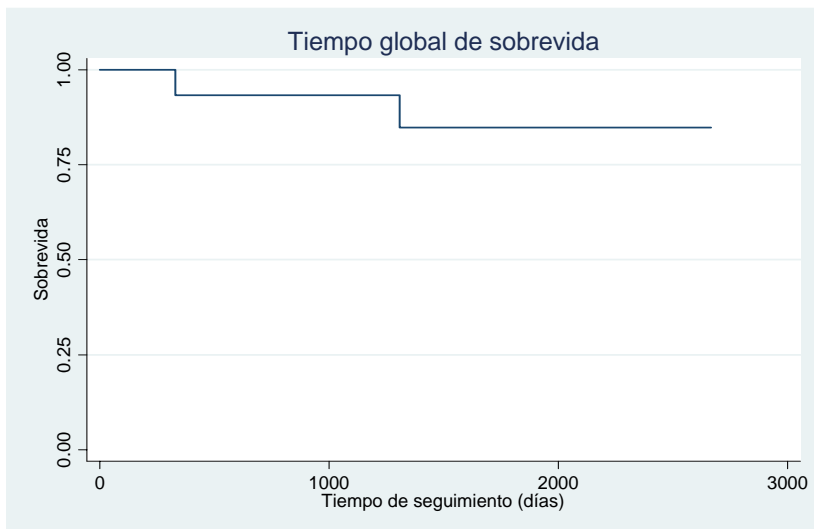


Figura 1. Sobrevida a cinco años libre de enfermedad (panel superior) y libre de recaída (panel inferior).

