

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
U.M.A.E. GENERAL  
"DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"  
DELEGACION NORTE DEL D.F.

**"SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN  
PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA  
LINFOBLASTICA AGUDA DE CÉLULAS T VERSUS  
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE CÉLULAS B"**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN

**PEDIATRIA MEDICA**

PRESENTA:

**DRA. TAVITA CAZARES GOMEZ**

ASESOR DE TESIS

**M en C MARIA TERESA DUEÑAS GONZALEZ  
MEDICO HEMATOLOGO**

MEXICO; D.F. OCTUBRE 2006



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. José Luis Matamoros Tapia**  
**Director de Educación e Investigación en Salud**  
**U.M.A.E. General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dr. Jorge E. Menabrito Trejo**  
**Jefe de la División de Pediatría**  
**U.M.A.E. General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dr. Mario González Vite**  
**Coordinador General del Curso de Especialización en Pediatría**  
**U.M.A.E. General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**M en C María Teresa Dueñas González**  
**Médico Hematólogo**  
**Jefe de la División de Investigación**  
**U.M.A.E. General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

---

**Dra. Tavita Cázares Gómez**  
**Residente de Cuarto Año de la Especialidad de Pediatría Médica**  
**U.M.A.E. General “Dr. Gaudencio González Garza”**  
**Centro Médico Nacional La Raza**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios:

Por las bendiciones que día a día me da y la fuerza para continuar.

A mis Padres:

Por su apoyo incondicional y por creer en mí.

A mi Esposo:

Por su paciencia y amor hacia mí. Te amo

Abrahamcito:

Por esas sonrisas, vitalidad, que contagia y disipa el cansancio del día,  
llenando de felicidad el espacio donde se encuentre.

Dra Maria Teresa Dueñas:

Es invaluable su apoyo y paciencia, es una mujer admirable; gracias!

## INDICE

1. Resumen.....	5
2. Marco Teórico.....	7
3. Justificación .....	11
4. Objetivos.....	12
5. Metodología.....	13
6. Resultados.....	15
7. Discusión .....	18
8. Conclusiones.....	22
9. Bibliografía.....	24
10. Cuadros y Figuras .....	26

## RESUMEN

TITULO: SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CELULAS T VERSUS LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CELULAS B

INTRODUCCION: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más común entre los niños y representa aproximadamente el 40% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años. Se clasifica según la estirpe celular en LLA-B y LLA-T. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años en ambos grupos es variable, sin embargo por lo general es menor en pacientes con LLA-T por lo que se considera de alto riesgo. En nuestro país no existen publicaciones en los que reporten la supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes, y a nivel internacional existen controversias en los resultados; nuestra población recibe una quimioterapia basada en el protocolo Dana-Farber quienes reportan una supervivencia del 75% en general, es por esto que realizamos este estudio, para conocer la efectividad de este tratamiento en pacientes de raza, estado nutricional y nivel socioeconómico-cultural diferente, lo cuál nos permitirá valorar modificaciones en el esquema quimioterápico vigente.

OBJETIVO: Conocer si la supervivencia libre de enfermedad a dos años a partir de la remisión completa de los pacientes pediátricos con LLA-T es menor que en aquellos con LLA B.

METODOLOGIA: Se realizó un estudio retrospectivo en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, se incluyeron pacientes menores de 16 años con el diagnóstico de LLA, diagnosticados a partir de junio 2004 a julio 2006. Se definió supervivencia libre de enfermedad al tiempo comprendido a partir de la remisión completa hasta la recaída, o presencia de malignidad secundaria. Supervivencia libre de evento: se definió como el tiempo comprendido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa. Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo CMR 2002. El cálculo de la muestra de acuerdo a los resultados publicados por el Hospital Pediátrico St Jude fué de 59 pacientes por grupo. Las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes y frecuencias, y las cuantitativas mediante mediana. La estadística utilizada para comparación de las variables cualitativas fue la prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución de las mismas. El análisis de supervivencia fue estimado utilizando el método de Kaplan-Meier, con comparación entre los grupos mediante log-rank. Los datos de los pacientes fueron tabulados y procesados usando SPSS para Windows versión 10.

RESULTADOS: Se estudiaron 147 pacientes con diagnóstico de LLA, entre 1 y 15 años de edad, el grupo más afectado fue entre 1 y 4 años. Relación masculino-femenino de 1.1 a 1. En 137 pacientes se realizó el inmunofenotipo, de los cuales el 77.4% fueron LLA-B y el 22.6% LLA-T. De los pacientes con LLA-B 51/106 (48%) fueron clasificados de alto riesgo. La infiltración inicial a SNC estuvo en 3 de 137 pacientes (2.1%), todos ellos con LLA-B. Se encontró masa mediastinal en 5 pacientes 3/106 (2.8%) tres de ellos en LLA-B y 2/31 (6.4%) en LLA-T. La mediana de seguimiento para DFS fue de 855 días. De los pacientes con LLA-B 11/106 presentaron recaída (10%) vs 10/31 (33%) en LLA-T, con una DFS de 89.1% vs 66.6% respectivamente  $P=0.0044$ . La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue 990 días; no encontramos diferencias significativas en la EFS entre ambos grupos de leucemia T y B estudiados. Se comparó la EFS de pacientes con LLA-B versus LLA-T (81 vs 72%) sin una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0.68$ ). Por otra parte se comparó la EFS en los grupos de alto riesgo y riesgo habitual con una supervivencia de 80% vs 92% respectivamente ( $P=0.39$ ). Se presentaron en total 21/137 (15.3%) defunciones, 13/106 (12.2%) LLA-B y 8/31 (25.8%) LLA-T.

DISCUSION: La frecuencia de LLA de células T en este estudio fue mayor que lo reportado en países anglosajones. Una alta proporción de nuestros pacientes fue clasificada de alto riesgo, esto contrasta con frecuencias menores reportadas por los investigadores en los estudios CCG y BFM de 49.1 y 45.4% respectivamente, lo cual podría estar en relación con el comportamiento clínico de nuestros pacientes con un pronóstico malo en comparación con otros grupos. La infiltración inicial al SNC es similar a lo reportado: 1.3% a 5.3%; sin embargo, llama la atención que en los pacientes con LLA-T no se identificó infiltración a SNC, cuando el grupo de Dana-Farber reporta en este grupo de pacientes una incidencia de 19%. La presencia de masa mediastinal es relevante y contrastante la baja frecuencia en los pacientes con LLA-T de nuestro grupo, comparado con el 54.4% reportado por el Dana-Farber. La DFS a dos años para LLA-B y LLA-T traduce mayor índice de recaída en pacientes con LLA-T; la recaída aislada a SNC fue mayor en LLA-T que en LLA-B, así como mayor a lo reportado por Goldberg con el 4.8 y 2.8% respectivamente, él mismo reporta una mayor incidencia de recaída aislada a médula ósea en pacientes con LLA-B 11.9% que en los pacientes con LLA-T 5.6% en contraste con nuestros resultados, en que la recaída medular también es más frecuente en los pacientes de estirpe celular T. La EFS en promedio a 2 años fue 83.9%, con 87.13% en LLA-B y 73.33% en LLA-T; sin embargo al momento de la recopilación de los datos 10% (3/31) del grupo de LLA-T se encontró en quimioterapia paliativa, lo que traduce que a mayor tiempo de seguimiento la diferencia de tiempo en la supervivencia será mayor. Lo anterior es comparable con la SLE a 5 años que reporta la serie CCG-1800 (75%), 76.9% en el estudio de terapia total 13ª del SJCRH y 78% en el estudio BFM-LLA. Es importante mencionar que observamos una SLE superior al reportado por Hussein quien en un país

en vías de desarrollo similar al nuestro, reporta 60% a 3 años de seguimiento y por el POG en un total 212 pacientes con LLA-T con un 64% de SLE a tres años. La muerte en la inducción a la remisión fue más alta que en el grupo de Dana Farber con 3.2% en pacientes de LLA-T y 0.7% en LLA-B y similar al grupo de Hussein en quienes la población presenta características similares a la nuestra, incluyendo el subdesarrollo, aunque con manejo quimioterápico diferente.

**CONCLUSIONES:** La frecuencia de 22.6% de LLA de células T en este estudio fue mayor que lo reportado en países anglosajones. Un alto porcentaje fue clasificado de alto riesgo, lo cual podría estar en relación con el comportamiento clínico y el pronóstico de nuestros pacientes. La baja frecuencia de infiltración inicial al SNC y la presencia de masa mediastinal en nuestro estudio es contrastante con lo reportado por Dana-Farber. La DFS fue mayor en los pacientes con LLA-B que en los de LLA-T (89.1 vs 66.6%) similares a otros estudios, aunque con un seguimiento menor. La recaída aislada a SNC fue mayor en LLA-T con 9.6% vs 3.7% en LLA-B. La supervivencia libre de evento (EFS) fue comparable con la reportada a 5 años por los consensos anglosajones y superior a la reportada por Hussein y por el POG. La muerte en la inducción a la remisión reportada en este estudio, fue más alta que en el grupo de Dana Farber y similar al grupo de Hussein.

## MARCO TEORICO

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) se caracteriza por una expansión clonal de células precursoras linfoides (blastos); representa un grupo heterogéneo de enfermedades que varían con respecto a características morfológicas, histoquímicas e inmunológicas de células transformadas. Es el cáncer más común entre los niños y representa aproximadamente el 40% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años. Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA anualmente en Estados Unidos (1,2). La incidencia en México es de 22.19 por millón de niños, misma que se ha incrementado en los últimos años (3).

Se han identificado algunos factores relacionados con un aumento en el riesgo de presentar LLA. Entre los tipos no genéticos primarios aceptados, se encuentra la exposición prenatal a los rayos X y la exposición postnatal a altas dosis de radiación. El aumento en los casos se relaciona con ciertos trastornos genéticos, como la trisomía 21, neurofibromatosis, el síndrome de Shwachman, el síndrome de Bloom y la ataxia telangiectasia. (1,6).

De todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de LLA, un 85% expresan antígenos de superficie asociados al linaje de células B (CD79a, CD 19, CD20, CD22 y HLA-DR) y aproximadamente 15 a 20% de los pacientes expresan antígenos asociados a células del linaje T (LLA LT): CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 O CD8; ésta variedad se ha asociado a múltiples factores pronósticos desfavorables entre ellos hiperleucocitosis, infiltración a sistema nervioso central y mediastino, mayor índice de recaída y falla al tratamiento. (1,2)

Las manifestaciones clínicas están dadas por síndrome anémico, síndrome hemorrágico y síndrome infiltrativo, con debilidad, palidez, dolores óseos, y las manifestaciones asociadas a infiltración a distintos niveles: sistema nervioso central, masa mediastinal, hepatoesplenomegalia. En los pacientes con LLA – T se ha reportado mayor infiltración a SNC, cuenta de leucocitos mayor de 50,000, masa mediastinal y hepatoesplenomegalia, factores que empobrecen el pronóstico (1,2).

Diferentes grupos oncológicos han clasificado a los pacientes de acuerdo al riesgo, ya sea estándar, alto y algunos incluyen el muy alto; esto con relación a ciertas características clínicas, hematológicas y biológicas. La edad y la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico son aún los principales indicadores pronósticos. La edad de 1 a 9.99 años y la cuenta de leucocitos menor de 50,000 /L define al grupo de riesgo estándar. Ciertas anomalías genéticas tienen significancia estadística para el pronóstico: principalmente en LLA-B la presencia de hiperdiploidía y t(12;21) con fusión del gen TEL-AML así como trisomías 4,10 y 17 otorgan mejor pronóstico. Entre las alteraciones que confieren pronóstico pobre se encuentra la hipodiploidía, t(4;11) con fusión del gen MLL-AF4, t(9;22) con fusión BCR-ABL, esta última se presenta en un 2 a 5% de los pacientes y se relaciona con LLA-T quienes presentan mayor índice de recaída (1,4,5,7,8,17).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años varía desde 65 a 85% en los múltiples ensayos realizados. El Instituto de Cáncer Dana-Farber (DFCI) utilizando radiación craneal (RTC), y altas dosis de metotrexate intratecal (IT), reportan una supervivencia promedio de 63 a 85% en pacientes con LLA B con un promedio inferior en pacientes con LLA-T (70 – 79%), los casos de LLA-T se asociaron en su mayoría a pacientes del sexo masculino, hiperleucocitosis y alto porcentaje de infiltración a SNC, este último factor se relacionó con mal pronóstico (67%) (9-10). El Hospital pediátrico de Investigación St Jude reporta una diferencia significativa de supervivencia entre pacientes con LLA-B y LLA-T:  $79.5 \pm 3.3$  vs  $60.9 \pm 10.2$  respectivamente; los pacientes clasificados como de alto riesgo (independientemente de la estirpe celular) recibieron altas dosis de metotrexate asociado a 6-mercaptopurina en la consolidación y continuación, y terapia más intensa a SNC utilizando triple esquema y mayor número de aplicaciones (11).

El Grupo de Estudio de Cáncer en Niños de Tokio, 418 pacientes de riesgo estándar independientemente de la estirpe celular (protocolo L89-12) se aleatorizaron para la administración de RTC vs altas dosis de metotrexate y seis aplicaciones de triple terapia intratecal (metotrexate, arabinósido de citosina e hidrocortisona) reportando una SLE a 5 años de  $70.8 \pm 2.4$  en LLA-B vs  $57.1 \pm 7.7$  en LLA-T (12). El Grupo de Estudio Cooperativo Alemán para el Tratamiento de LLA (COALL) estudió la SLE con diferentes modificaciones de tratamiento, en un grupo de 518 pacientes evaluaron de forma aleatoria la respuesta inicial a la infusión de Daunorrubicina (DNR) durante una hora vs 24 hrs., y en la terapia de

mantenimiento 6-mercaptopurina (6-MP) y 6-Tioguanida (6-TG), obteniendo una supervivencia promedio de  $77.9 \pm 2.1$  en LLA-B y  $71.2 \pm 5.1$  en LLA-T (13).

El objetivo de los ensayos realizados por el Grupo Cooperativo de Niños con Leucemia de el EORTC (CLCC-EORTC) fue prevenir el riesgo de recaída a SNC al comparar el efecto de la RTC como terapia preventiva vs dosis altas de metotrexate y de metotrexate IT en 6 dosis en pacientes de riesgo estándar y alto, sin embargo la radioterapia no modificó el pronóstico o riesgo de recaída a SNC y la SLE de los pacientes con LLA-B fue de  $72.0 \pm 1.2$  vs  $64.4 \pm 2.9$  en LLA-T (14).

El grupo de LLA Berlín-Frankfurt-Munster (BFM-LLA,), publicó resultados de cuatro ensayos realizados de 1981 a 1995 en los cuáles reportan un mayor porcentaje de supervivencia cuando utilizaron L-asparaginasa en la inducción y reintensificación así como dexametasona por 3 semanas en la reintensificación: LLA-B  $80 \pm 0.9$  vs LLA-T  $61 \pm 2.9$ ; sin embargo en el ensayo LLA-BFM 81 en el que se utilizó RTC a 12 Gy durante la 2ª fase de inducción se observó mejor supervivencia en pacientes con LLA-T (15). El Grupo Oncológico Pediátrico (POG) en un grupo de pacientes con LLA – T clasificada como alto riesgo compara la supervivencia a 3 años en aquellos que recibieron quimioterapia intratecal (TIT) vs radioterapia craneal (RTC) no encontrando diferencias significativas en la supervivencia: 63% vs 65% (respectivamente) y con un porcentaje de recaída similar en ambos grupos (16).

En una serie de 5121 pacientes el Grupo de Niños con Cáncer (CCG por sus siglas en inglés) con LLA la supervivencia a 5 años que reportan en ambos grupos (LLA-T vs LLA-B) no existe tanta diferencia:  $73 \pm 2$  y  $75 \pm 1$  respectivamente; entre los cambios que evaluaron fue un retardo en la aplicación de quimioterapia de intensificación y la sustitución de prednisona por dexametasona durante el mantenimiento (17). El seguimiento a largo plazo por el Consejo de Investigación Médico del reino Unido para pacientes con LLA (UKLLA) llevaron a cabo 3 protocolos de 1980 a 1997 en un total de 4527 pacientes; el tratamiento utilizado se aplicó por grupos de riesgo aleatorizando las diferentes modalidades de tratamiento: RTC a 24 Gy Vs MTX IT en pacientes de riesgo alto, tiempo de intensificación. El primer grupo en el que los pacientes no recibieron terapia de intensificación obtuvieron una supervivencia en pacientes con LLA-T de  $40 \pm 6.4$  y

59  $\pm$ 2.1 en LLA-B sin embargo en el tercer grupo la supervivencia no tuvo una diferencia significativa: 48 $\pm$ 4.2 vs 64 $\pm$ 1.3 respectivamente (18).

En los estudios antes reportados el tratamiento se aplicó a los pacientes de acuerdo a la clasificación de riesgo independientemente de la estirpe celular, sin embargo en todos ellos se observó que la mayoría de los pacientes con LLA-T estaban dentro del grupo de riesgo alto.

## JUSTIFICACION

El cáncer está considerado como un problema de salud en México y la leucemia linfoblástica en los niños es una de las principales causas. En edad escolar la LLA ocupa el segundo lugar de mortalidad. Uno de los subtipos de LLA asociado con pronóstico desfavorable es la de estirpe T, y por lo tanto motivo de preocupación de los clínicos en relación con el tratamiento que deben recibir para mejorar el pronóstico. Aunque no existe un tratamiento homogéneo a nivel mundial para este tipo de pacientes, el acuerdo más generalizado es proporcionar una quimioterapia agresiva, y algunos grupos ante la imposibilidad de identificar la estirpe celular los incluyen dentro del grupo de alto riesgo de los protocolos intensivos utilizados, como es el grupo de Dana Farber quien reporta resultados satisfactorios (75% de supervivencia). Este protocolo se ha utilizado en nuestra población pediátrica, con diferencia en raza, estado nutricional y socioeconómico cultural, por lo que los resultados pueden ser diferentes.

Debido a la falta de acuerdo en el tratamiento, aunado a que en nuestro país no existen publicaciones con reportes de la supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes, y dadas las diferencias antes mencionadas, consideramos relevante conocer los resultados en nuestra población, mismos que aportarán conocimiento que podrá ser utilizado para la modificación del protocolo terapéutico vigente.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer si la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años comprendidos a partir de la remisión completa de los pacientes pediátricos con LLA-T es menor que en aquellos con LLA B, en atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica de la U.M.A.E. "Gaudencio González Garza" del Centro Medico Nacional La Raza del año 2004 al 2006.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1.1 Conocer la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA-T
- 1.2 Conocer la supervivencia de los pacientes pediátricos con LLA B
- 1.3 Comparar la supervivencia de pacientes pediátricos con LLA – T y LLA B.

## METODOLOGIA

Se realizó un estudio retrolectivo en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, previa autorización por el Comité Local de Investigación en Salud, se incluyeron pacientes menores de 16 años con el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, diagnosticados a partir de junio 2004 a julio 2006, se incluyó un paciente con LLA-T del cual se realizó diagnóstico en marzo 2003 con el objetivo de aumentar el tamaño de muestra. Toda la información se recabó de la base de datos del servicio, validándola en los expedientes clínicos y en el laboratorio de Hematología Especial de esta UMAE.

El diagnóstico de LLA se realizó cuando en el aspirado de médula ósea se obtuvo más del 25% de linfoblastos, excluyendo los pacientes con LLA-B madura. El diagnóstico fue basado en criterios citoquímicos y en la clasificación morfológica estándar French-American-British (FAB). Los antígenos de superficie fueron detectados por citometría de flujo usando anticuerpos monoclonales. Se definieron los siguientes grupos: LLA-T: la presencia en más del 20% de blastos de CD3 o CD5 o CD7; LLA-B más del 20% de blastos CD19, CD20, CD22 y CD79a y HLA-DR.

Se definió supervivencia libre de enfermedad (DFS, por sus siglas en inglés) al tiempo comprendido a partir de la remisión completa hasta la recaída, o presencia de malignidad secundaria. Considerando recaída cuando se presentó 25% o más de blastos en el aspirado de médula ósea en el caso de recaída medular, o presencia de blastos en tejidos, ya sea de líquido cefalorraquídeo, testículo u otros que sustentaran recaída extramedular.

Supervivencia de libre de evento (EFS, por sus siglas en inglés): se definió como el tiempo comprendido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo CMR 2002, los detalles de la misma se incluyen en la tabla 1. En general consiste en cuatro fases de terapia: inducción a la remisión, profilaxis de infiltración a SNC, consolidación y mantenimiento. El tratamiento se administra de acuerdo con los grupos de riesgo ya sea habitual o de alto riesgo; el riesgo habitual comprende la edad > 365 días

< 9.99 años, inmunofenotipo B, leucocitos menor de 50,000, ausencia de masa mediastinal, ausencia de infiltración a SNC, a cualquier sitio extramedular y de marcador T al momento del diagnóstico y sin  $t(9;22)$  . Alto riesgo se definió a los pacientes con LLA-B quienes no cumplían con los criterios de RH y todos los pacientes con LLA-T. La remisión completa fue definida como la ausencia de leucemia al los 28 días de terapia de inducción.

Se consideró remisión completa cuando en médula ósea del paciente se encontró con < de 5 linfoblastos con celularidad normal, recuperación en sangre periférica, y sin evidencia histológica de infiltración extramedular.

El cálculo de la muestra de acuerdo a los resultados publicados por el Hospital Pediátrico St Jude es de 59 pacientes, a continuación se describe la fórmula:

$$N/\text{grupo} = \frac{2 (Z\alpha + Z\beta)^2 \pi (1 - \pi)}{\Delta^2}$$

Las variables cualitativas se resumieron mediante porcentajes y frecuencias, y las cuantitativas mediante mediana. La estadística utilizada para comparación de las variables cualitativas fue la prueba exacta de Fisher y para las cuantitativas U de Mann Whitney de acuerdo con la distribución de las mismas. El análisis de supervivencia fue estimado utilizando el método de Kaplan-Meir, con comparación entre los grupos mediante log-rank. Los datos de los pacientes fueron tabulados y procesados usando SPSS para Windows versión 10.

## RESULTADOS

Se estudiaron 147 pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica, entre 1 y 15 años de edad, mediana de 5 años; el grupo de edad más afectado independientemente del género e inmunofenotipo fue entre 1 y 4 años. 53% correspondieron al género masculino y 47% al femenino con una relación de 1.1 a 1. En 137 pacientes se realizó el inmunofenotipo, de los cuales el 77.4% (106 pacientes) fueron catalogados como leucemias linfoblásticas de estirpe B y el 22.6 % como de estirpe celular T.

En el cuadro 2 se presentan las características principales de la biometría hemática, en relación con el estado actual de los pacientes. De los pacientes con LLA-B 51/106 (48%) fueron clasificados de alto riesgo. En cuanto a la cuenta inicial de leucocitos: 18% (19/106) de pacientes con LLA-B y 22% (7/31) con LLA-T presentaron  $50 \times 10^9/L$  o más al momento del diagnóstico. La infiltración inicial a SNC estuvo presente en 3 de 137 pacientes (2.1%), todos ellos con LLA-B, de este mismo grupo, se documentó en un paciente infiltración a coroides y otro a testículo. Se encontró masa mediastinal en 5 pacientes 3/106 (2.8%) tres de ellos en LLA-B y 2/31 (6.4%) en LLA-T. En LLA-T se encontró un paciente con infiltración a piel y otro a testículo al momento del diagnóstico. Solamente nueve pacientes cuentan con resultados de cariotipo, de los cuáles tres de reportan con hiperdiploidías, y cinco con resultados de biología molecular, ninguno de ellos es positivo para bcr-abl. Dos pacientes se encuentran en remisión completa postransplante alogénico de MO: 1 de LLA-B por  $t(4;11)$  y uno de LLA-T por falla inicial en la inducción a la remisión.

La mediana de seguimiento para supervivencia libre de enfermedad fue de 855 días. De los pacientes con LLA-B 11/106 presentaron recaída (10%) vs

10/31 (33%) en LLA-T, con una DFS de 89.1% vs 66.6% respectivamente  $P=0.0044$  (Fig. 1); de los primeros, 4 presentaron recaída aislada a SNC, tres a médula ósea y tres a sitio extramedular y hematológica; de los pacientes con LLA-T, 3 recayeron a SNC de forma aislada, cinco a médula ósea y dos a MO y sitio extramedular (uno testículo y otro a SNC). Por otra parte se realizó un análisis comparando los grupos de recaída vs remisión completa en los que se observa que el 50% de los casos de recaída tuvieron una cuenta inicial de leucocitos al momento del diagnóstico  $>$  de 25,000 comparado con aquellos que se encontraban en remisión completa

La mediana de seguimiento de todos los pacientes fue 990 días; no encontramos diferencias significativas en la supervivencia libre de evento entre ambos grupos de leucemia T y B estudiados (fig 2). Al analizar la estirpe celular con relación a edad, solamente se observa una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de 5 a 8 años, en que es mayor la supervivencia observada en los pacientes con leucemia linfoblástica de estirpe B (cuadro 3); por otra parte, factores tales como el género, Hb y plaquetas no influyen en la supervivencia. Al realizar el análisis de supervivencia en relación a la clasificación FAB e inmunofenotipo, encontramos que los pacientes con LLA L2 presentaron una supervivencia similar en ambos grupos de acuerdo a la estirpe celular; a diferencia de lo observado en pacientes con morfología L1 y estirpe celular B en que la supervivencia fue mayor que en los de LLA T y L1 (cuadro 3). Se comparó la EFS de pacientes con LLA-B versus LLA-T (87 vs 73%) sin una diferencia estadísticamente significativa ( $P=0,14$ ). Por otra parte se comparó la EFS en los grupos de alto riesgo y riesgo habitual con una supervivencia de 80% vs 92% respectivamente ( $P= 0.39$ ). En la tabla 3 se observa que la cuenta leucocitaria no influye la supervivencia de LLA-B, no así en LLA-T en los que a mayor cuenta leucocitaria, menor tiempo de supervivencia.

Se presentaron en total 21/137 (15.3%) defunciones, 13/106 (12.2%) LLA-B y 8/31 (25.8%) LLA-T. Se registraron 8 defunciones durante la inducción a la remisión todos ellos de pacientes con LLA-B, a diferencia de las muertes presentadas en los pacientes con leucemia linfoblástica T en que se presentaron posterior a una recaída.

## DISCUSION

La leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) es considerada de alto riesgo con un pronóstico menor al compararla con otros subtipos de LLA , los reportes de diferentes grupos de estudio indican una supervivencia menor, no así el Dana-Farber, en el cual los pacientes de LLA-T reciben el mismo esquema quimioterápico que aquellos pacientes con LLA-B considerada de alto riesgo.

En nuestro estudio encontramos que el inmunofenotipo de células B fue identificado en el 77% de nuestros pacientes y de células-T 22.6%. La frecuencia de LLA de células T en este estudio fue mayor que lo reportado en países anglosajones con el 12 a 13% en los estudios de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), 14 a 17% en el estudio de terapia total del SJCRH y del 10 a 15% por el Dana-Farber (9,10,11,15); Sin embargo es similar a la frecuencia de 26.6% reportada por Hussein (19). No contamos con reportes realizados en nuestro país ni en poblaciones similares a la nuestra desde el punto de vista étnico por lo que no podemos contrastar nuestros resultados con una población similar.

Una alta proporción (59.8%) de nuestros pacientes fue clasificada por las características clínicas y biológicas como de alto riesgo, relacionadas con edad, leucocitos mayor de  $50,000/\text{mm}^3$ , e inmunofenotipo T principalmente. Esto contrasta con frecuencias menores reportadas por los investigadores en los estudios CCG y BFM de 49.1 y 45.4% respectivamente (15, 17), lo cual podría estar e relación con el comportamiento clínico de nuestros pacientes con un pronóstico malo en comparación con otros grupos. La infiltración inicial al SNC estuvo presente en el 2.1% de los pacientes, lo cual es similar a los reportado: 1.3% a 5.3% (9,10,11,15); sin embargo, llama la atención que en los pacientes con LLA-T no se identificó infiltración a SNC, cuando el grupo de Dana-Farber

reporta en este grupo de pacientes una incidencia de 19% (10). La presencia de masa mediastinal se encontró en el 2.8% de los pacientes con LLA-B; siendo relevante y contrastante la baja frecuencia con el 6.4% en los pacientes con LLA-T de nuestro grupo, comparado con el 54.4% reportado por el Dana-Farber (10); sin embargo aún con este porcentaje bajo observamos que es más frecuente en LLA-T que en la LLA-B, coincidiendo con lo reportado en la literatura, (1,2,5). Es importante mencionar que en nuestra casuística no pudimos validar esta información ya que no contamos con las radiografías tomadas al diagnóstico en las que se pudiera observar la infiltración mediastinal.

La supervivencia libre de enfermedad a dos años para LLA-B y LLA-T fue de 89.1 vs 66.6%, lo que traduce mayor índice de recaída en pacientes con LLA-T; como se menciona anteriormente el tiempo de supervivencia es variable en los diferentes estudios, sin embargo en la gran mayoría de ellos el seguimiento como mínimo es a 5 años. Si comparamos nuestros resultados con los del BFM, CCG, SJCRH, podríamos considerar que son similares, sin embargo debemos ser prudentes y esperar a un seguimiento a más largo lapso de tiempo; por otro lado considerando que nuestros pacientes reciben un manejo similar al del grupo Dana-Farber quienes reportan una SLE de  $79\pm 1\%$  y  $75\pm 4\%$  respectivamente, podríamos esperar posiblemente que a 5 años los resultados sean similares para LLA-B, no así para LLA-T.

La recaída aislada a SNC fue mayor en LLA-T con 9.6% vs 3.7% en LLA-B, así como mayor a lo reportado por Goldberg con el 4.8 y 2.8% respectivamente (11), él mismo reporta una mayor incidencia de recaída aislada a médula ósea en pacientes con LLA-B 11.9% que en los pacientes con LLA-T 5.6% en contraste con nuestros resultados con el 2.8 y 6.4% respectivamente, en que la recaída medular también es más frecuente en los pacientes de estirpe celular T. Nuestros resultados resultan favorables al compararlos con lo reportado por el grupo POG

quienes encuentran que los pacientes con LLA-T presentan una recaída aislada entre el 7% y 18% (16). De acuerdo a lo anteriormente mencionado al realizar el diagnóstico inicial de LLA-T se podría considerar una modificación en el esquema inicial de quimioterapia con el objetivo de prevenir una recaída temprana y falla al tratamiento.

En la supervivencia libre de evento en promedio a 2 años fue 83.9%, con 87.13% en LLA-B y 73.33% en LLA-T; sin embargo al momento de la recopilación de los datos 10% (3/31) del grupo de LLA-T se encontraba en quimioterapia paliativa, lo que traduce que a mayor tiempo de seguimiento la diferencia de tiempo en la supervivencia será mayor. Lo anterior es comparable con la EFS a 5 años que reporta la serie CCG-1800 (75%) (17), 76.9% en el estudio de terapia total 13ª del SJCRH (11) y 78% en el estudio BFM-LLA (15). Es importante mencionar que observamos una EFS superior al reportado por Hussein quien en un país en vías de desarrollo similar al nuestro, reporta 60% a 3 años de seguimiento (19) y por el Pediatric Oncology Group en un total 212 pacientes con LLA-T con un 64% de EFS a tres años (16).

La muerte en la inducción a la remisión de 5.8% reportada en este estudio, fue más alta que en el grupo de Dana Farber con 3.2% en pacientes de LLA-T y 0.7% en LLA-B y similar al grupo de Hussein en quienes la población presenta características similares a la nuestra, incluyendo el subdesarrollo, aunque con manejo quimioterápico diferente. La mortalidad observada fue durante el periodo de neutropenia, etapas en la que se incrementa el riesgo de procesos infecciosos graves; llamando la atención que todos ellos correspondieron a LLA-B (10,19).

No se encontró malignidad secundaria, lo cual puede ser explicado por el tiempo de seguimiento de los pacientes, por lo que este parámetro no es valorable

en nuestra casuística.

Estos resultados si bien son relevantes y pueden ayudar a tomar decisiones sobre la terapéutica en este tipo de pacientes, se consideran preliminares hasta tener un seguimiento a mayor tiempo y aumentando el tamaño de la muestra de pacientes con LLA-T.

## CONCLUSIONES

- a. La frecuencia de 22.6% de LLA de células T en este estudio fue mayor que lo reportado en países anglosajones con el 12 a 13% en los estudios de Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), 14 a 17% en el estudio de terapia total del St Jude y del 10 a 15% por el DFCl LLA y similar al 26.6% reportado por Hussein.
- b. 59.8% de nuestros pacientes fue clasificada de acuerdo con las características clínicas y biológicas como de alto riesgo en contraste con frecuencias menores reportadas por los investigadores en los estudios CCG y BFM de 49.1 y 45.4% respectivamente, lo cual podría estar en relación con el comportamiento clínico y el pronóstico de nuestros pacientes.
- c. La infiltración inicial al SNC estuvo presente en el 2.1% de los pacientes, similar a lo reportado: 1.3% a 5.3%, sin embargo, llama la atención que en los pacientes con LLA-T no se identificó infiltración a SNC, cuando el grupo de Dana-Farber reporta en este grupo de pacientes una incidencia de 19%.
- d. La presencia de masa mediastinal se encontró en el 2.8% de los pacientes con LLA-B, y el 6.4% en los pacientes con LLA-T este último contrasta con el 54.4% reportado por el Dana-Farber.
- e. La supervivencia libre de enfermedad fue mayor en los pacientes con LLA-B que en los de LLA-T (89.1 vs 66.6%) similares a otros estudios, aunque con un seguimiento menor.
- f. La recaída aislada a SNC fue mayor en LLA-T con 9.6% vs 3.7% en LLA-B, así como mayor a lo reportado por Goldberg con el 4.8 y 2.8% respectivamente.

- g. La recaída aislada a médula ósea en pacientes con LLA-B fue 2.8 y 6.4% en la LLA-T contrastando con los resultados de Goldberg con el 11.9% en las LLA.B y 5.6% con LLA-T.
- h. La supervivencia libre de evento (SLE) en promedio fue de 83.9%, con 87.13% en LLA-B y 73.33% en LLA-T, comparable con la SLE a 5 años que reporta la serie CCG-1800 (75%), 76.9% en el estudio de terapia total 13<sup>a</sup> del SJCRH (11) y 78% en el estudio BFM-LLA y superior a la reportada por Hussein de 60% a 3 años de seguimiento y por el Pediatric Oncology Group de 64%.
- i. La muerte en la inducción a la remisión de 5.8% reportada en este estudio, fue más alta que en el grupo de Dana Farber con 3.2% en pacientes de LLA-T y 0.7% en LLA-B y similar al grupo de Hussein.

## BIBLIOGRAFIA

1. Uckum Faith M., Sensel Martha G. Biology and Treatment of Childhood T-Linaje Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1998; 91: 735-746.
2. Marsán S. Vianed, Cos P. Yanelkys. Heterogeneidad biológica y clínica de la leucemia linfoide aguda pediátrica fenotipo T. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2005;21(1).
3. Mejía Aranjuré Juan Manuel. Epidemiología de las leucemias agudas en niños residentes de la ciudad de México. *Cáncer/La Salud del Niño y el Ambiente*. 1998; 21-22.
4. Pui Ching-Hon, Evans William E. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine* 2006; 354:166-178.
5. Oussama Abla, Gassas Adam. bcr-abl-Positive T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Associated With Parvovirus B19 Infection. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:98-99.
6. Stiller CA, Chessells JM, Neurofibromatosis and childhood leukaemia/lymphoma: a population-based UKCCSG study. *Br J Cancer* 1994; 70(5):969-972.
7. Smith M. Arthur D, Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leucemia. *J Clin Oncol*, 1996; 14(1): 4-6.
8. Heerema NA, Nachman JB. Hypodiploidia with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the children's cancer group. *Blood* 1999; 94(12):4036-4045.
9. Silverman LB. Declerk L., Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblasti leucemia (1981-1995). *Leukemia* 2000; 14: 2247-2256.
10. Goldberg John M., Silverman Lewis B. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3616-3622.
11. Pui C-H., Boyett J.M. Long-term results of Total Therapy studies 11, 12 and 13A for childhood acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *Leukemia* 2000; 14: 2286-2294.
12. Tsuchida M., Ikuta K. Long-term follow-up of childhood acute lymphoblastic in Tokyo Children's Cancer Study Group 1981-1995. *Leukemia* 2000; 14: 2295-2306.
13. Harms DO., Janka-Schaub GE. Co-operative study group for childhood acute lymphoblastic leukemia (COALL): long-term follow-up of trials 82, 85, 89 and 92. *Leukemia* 2000; 14 : 2234-2239.

14. Vilmer E., Suci S. Long-term results of three randomized trials (58831, 58832, 58819) in childhood acute lymphoblastic leukemia: a CLCG-EORTC report. *Leukemia* 2000; 14: 2257-2266.
15. Schrappe M., Reiter A. Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 1995. *Leukemia* 2000; 14: 2205-2222.
16. Laver JH, Barredo JC. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group report. *Leukemia* 2000; 14: 369-373.
17. Gaynon PS, Trigg ME. Children's Cancer Group trials in childhood acute lymphoblastic leukemia: 1983-1995.
18. Eden OB., Harrison G. Long-term follow-up of the United Kingdom Medical Research Council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980-1997. *Leukemia* 2000;14: 2307-2320.
19. Hussein, H., Sidhom I. Outcome and Prognostic Factors of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children at the National Cancer Institute, Egypt. *Journal Pediatric Hematology Oncology* 2004;26:507-514.

**CUADRO 1: PROTOCOLO CMR 2002 PARA TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS LINFOBLASTICAS EN EDAD PEDIATRICA**

**INDUCCIÓN A LA REMISIÓN**

PDN: 40mg/m<sup>2</sup>/día (1.3mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>)  
 Días 0-28  
 VCR: 1.5mg/m<sup>2</sup>/do (0.05mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>)  
 Dosis Máxima 2mg  
 Días 0,7,14, 21 y 28  
 DNR:  
 -RH 30mg/m<sup>2</sup> (1mg/Kg si ≤ 0.6m<sup>2</sup>)  
 Días 0 y 1  
 -AR 300mg/m<sup>2</sup> (10mg/kg si ≤ 0.6m<sup>2</sup>)  
 Días 0 y 1  
 MTX: 4gr/m<sup>2</sup> (130mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>)  
 Ac. F: 1<sup>a</sup>. dosis 200mg/m<sup>2</sup> (6.7mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>)  
 36 horas después de inicio de admon. MTX  
 2<sup>o</sup>-10<sup>o</sup> dosis 24mg/m<sup>2</sup> (0.8/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) c/6hrs  
 L-ASA: 25,000 UI/m<sup>2</sup> (833 UI/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) IM, DU  
 Día 4

QT. IT: DÍA 0, 14 Y 28

EDAD	1-1.9	2-2.9	> 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

**PROFILAXIS A SNC**

VCR: 2.0 mg/m<sup>2</sup>/do (0.05mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) DU  
 DNR: 30mg/m<sup>2</sup> (1mg/Kg si ≤ 0.6m<sup>2</sup>) DU  
 6 MP: 50mg/m<sup>2</sup>/día (1.7mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>) x 14 días  
 QT. IT: 2 veces x semana x 4 dosis CON RADIACIÓN

EDAD	1-1.9	2-2.9	> 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

**INTENSIFICACIÓN RH Duración 3 semanas**

VCR: 2.0 mg/m<sup>2</sup>/do (0.05mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) DU Semana 1  
 PDN 40mg/m<sup>2</sup>/día (1.3mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1  
 6 MP 50mg/m<sup>2</sup>/día (1.7mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>) x 14 días. Semana 1 y 2  
 L-ASA 25,000 UI/m<sup>2</sup>/do (833 UI/Kg/do) Semanal/3 dosis. Semana 1, 2 y 3  
 MTX 30mg/m<sup>2</sup>/dosis (1mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) Semanal/3 dosis. Semana 1,2 y 3  
 QT. IT:

EDAD	1-1.9	2-2.9	> 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

**INTENSIFICACIÓN AR Duración 3 semanas**

VCR: 2.0 mg/m<sup>2</sup>/do (0.05mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) DU Semana 1  
 PDN 40mg/m<sup>2</sup>/día (1.3mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1  
 6 MP 50mg/m<sup>2</sup>/día (1.7mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>) x 14 días. Semana 1 y 2  
 DNR 30mg/m<sup>2</sup>/do (1mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>)  
 • Al alcanzar dosis tope de 300mg/m<sup>2</sup> de SC ó 10mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup> ó 9 meses de alcanzar remisión completa se iniciará:

MTX 30mg/m<sup>2</sup>/do (1mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) Semanal

- Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT

L-ASA 25,000 UI/m<sup>2</sup>/do (833 UI/Kg/do) Semanal (hasta 30 dosis)

QT: IT:

EDAD	1-1.9	2-2.9	≥ 3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HDC (mg)	9	12	15

**MANTENIMIENTO AR Y RH:**

Repetir esquema cada 3 semanas hasta alcanzar 2 años de remisión completa

VCR: 2.0 mg/m<sup>2</sup>/do (0.05mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) DU Semana 1

PDN 40mg/m<sup>2</sup>/día (1.3mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) dividido 2 do x 5 dosis. Semana 1

6 MP 50mg/m<sup>2</sup>/día (1.7mg/Kg si SC ≤ 0.6 m<sup>2</sup>) x 14 días. Semana 1 y 2

MTX 30mg/m<sup>2</sup>/do (1mg/Kg si SC ≤ 0.6m<sup>2</sup>) Semanal

- Deberá evitarse su aplicación si coincide con aplicación de QT IT

PDN= Prednisona

VCR= Vincristina

DNR= Daunorrubicina

MTX= Metotrexate

Ac. F.= Acido Folínico

L-ASA= L-Asparaginasa

HDC= Hidrocortisona

ARA-C= Arabinosido de Citocina

QT. IT= Quimioterapia Intratecal

SNC= Sistema Nerviso Central

6 MP= 6 Mercaptopurina

do= dosis

SC= Superficie corporal

**Cuadro No. 2 Características hematológicas al diagnóstico de acuerdo al estado de los pacientes**

ESTATUS			EDAD	LEUCOCITOS	PLAQUETAS	HB
Inducción a la remisión	Total	N	7	7	7	7
		Mediana	9.00	7600.00	45000.00	5.800
		Rango	14	202400	412707	7.8
		Mínimo	1	2600	293	2.8
		Máximo	15	205000	413000	10.6
Remisión Completa	Total	N	96	96	96	96
		Mediana	4.00	5650.00	49000.00	7.000
		Rango	13	399400	399901	11.4
		Mínimo	1	600	99	1.8
		Máximo	14	400000	400000	13.2
Recaída	Total	N	20	20	20	20
		Mediana	6.00	25295.00	24450.00	6.600
		Rango	13	331000	143954	8.8
		Mínimo	1	1000	46	3.4
		Máximo	14	332000	144000	12.2
Muertos	Total	N	10	10	10	10
		Mediana	10.00	13450.00	33000.00	9.050
		Rango	14	321330	349000	8.6
		Mínimo	1	670	11000	2.7
		Máximo	15	322000	360000	11.3
Total		N	133	133	133	133
		Mediana	5.00	8400.00	41000.00	7.100
		Rango	14	399400	412954	11.4
		Mínimo	1	600	46	1.8
		Maximo	15	400000	413000	13.2

**Cuadro No. 3. Características Clínicas con relación a supervivencia global**

Característica	LLA-B		LLA-T		P
	N	(%)	N	(%)	
<b>EDAD (años)</b>					
Mediana	5				
Todos los pacientes	131		106		0.845
1-4	63	(87.3)	47	(89.3)	0.397
5-8	28	(85.7)	23	(91.3)	0.049
8-12	23	(82.6)	17	(88.2)	0.424
13-15	17	(70.5)	14	(71.4)	0.924
<b>GENERO</b>					
Masculino	75	(82.6)	55	(83.6%)	.408
Femenino	66	(87.8)	46	(91.3%)	.124
<b>LEUCOCITOS x10<sup>9</sup>/L</b>					
<50	101	(86.1)	80	(86.2)	.83
50-100	12	(75.0)	9	(88.8)	.092
>100	14	(71.4)	10	(90.0)	.30
<b>RIESGO</b>					
Alto	78	(78)	49	(81.6)	.68
<b>FAB</b>					
L1	85	(87)	67	(91.0)	.11
L2	46	(78.2)	34	(79.4)	

Figura No. 1. Supervivencia libre de enfermedad

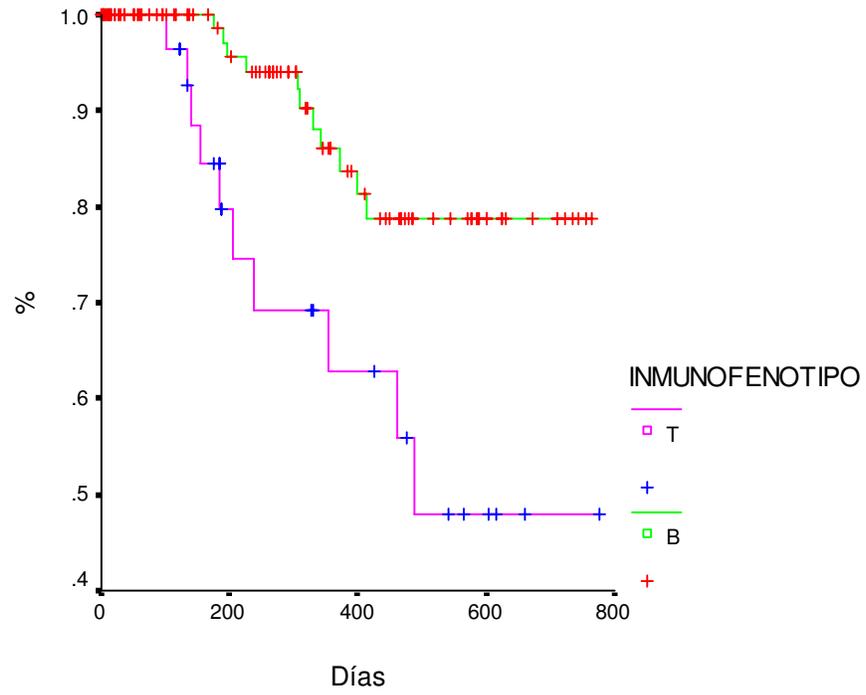


Figura No. 2. Supervivencia libre de evento

