UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

ÍNDICE DE ADN COMO FACTOR PRONÓSTICO INDIVIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA.

ANÁLISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ADRIANA CHÁVEZ CARREÑO

TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA

MÉXICO, D.F. 2009

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

INDICE DE ADN COMO FACTOR PRONOSTICO INDIVIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.
ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA

DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBAÑEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTODE PRE Y POSGRADO

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS

INDICE **Pags.**

- **Índice ……..** **1**
- **Antecedentes y marco teórico ……..** **2**
- **Justificación ……...** **9**
- **Planteamiento del problema ……** **9**
- **Objetivos ……** **10**
- **Material y métodos ……** **10**
- **Tamaño de la muestra ……..** **11**
- **Análisis cualitativo de la literatura**
    - **Estudios prospectivos descriptivos longitudinales …….** **12**
    - **Estudios retrospectivos descriptivos longitudinales ……..** **33**
    - **Estudios de revisión ……..** **39**
- **Conclusiones ……..** **43**
- **Discusión ……** **47**
- **Bibliografía ……** **50**

INDICE DE ADN COMO FACTOR PRONOSTICO INDIVIDUAL EN LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA.
ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica aguda es la enfermedad maligna mas común en la infancia, y es también una de las enfermedades neoplásicas en la que se han logrado los progresos terapéuticos mas significativos durante las últimas tres décadas. El conocer los factores pronósticos ha permitido la individualización del tratamiento de acuerdo con el riesgo de recaída lo que lleva a clasificar a la población de niños tres, ésto es, pronóstico favorable, intermedio y pronostico desfavorable. (3)

Dentro de los principales factores de riesgo encontramos: edad, sexo, hiperleucocitosis con o sin gran visceromegalia (hepato/esplenomegalia por debajo de la cicatriz umbilical); otros como: niveles de hemoglobina, cuenta leucocitaria y cuenta plaquetaria, elevación de la deshidrogenada láctica, alteraciones de las inmunoglobulinas, citomorfología, arreglos númericos o estructurales por citogenética, índice de DNA, y presencia de alteraciones moleculares. Todos éstos permiten al clínico establecer un pronóstico y por lo tanto un tratamiento más selectivo al paciente. (5)

Un factor de mal pronóstico es la edad menor al año y mayor de 10 años.

Otro factor es el sexo, sabiendo que la sobrevida libre de enfermedad en pacientes masculinos es 38% menor que en las niñas a los 2 y 5 años del diagnóstico, ésto por el riesgo de infiltración testicular.

La infiltración al sistema nervioso central, que generalmente es asintomática, es un factor pronóstico desfavorable.

La cuentas leucocitarias por arriba de 100,000/ml en leucemias mieloides y por arriba de 50,000/ml en leucemias linfoides establecen un mal pronóstico para el paciente.

Durante algún tiempo se mencionó que la hemoglobina menor de 7gr/dl, podría considerarse de mal pronóstico, aunque se concluyó su falta de valor real, no así la trombocitopenia menor de 30,000/mm3 considerada como factor desfavorable por ser factor predisponente para infiltración a sistema nervioso central.

Niveles bajos de IgG se asocian a respuesta deficiente a tratamiento de inducción a la remisión. Los niveles séricos bajos de IgG, IgA e IgM se correlacionan con pobre sobrevida libre de enfermedad y por tanto con mal pronóstico.

Otros, como la citomorfología en medula ósea, describe que la leucemia linfoblástica aguda L1 es la mas común en pediatría y de pronóstico favorable; la L2 con pronóstico desfavorable (mas desfavorable que las LAL L1) asociado a 10% de linfoblastos y la L3 de mal pronóstico.

El inmunofenotipo también es un factor pronóstico que permite establecer un tratamiento para cada una de las variedades, por ejemplo: las leucemias pre B son de mejor pronóstico, las leucemias B de peor pronóstico aunque otros autores consideran que las LAL de células T son las de pronóstico mas desfavorable (no así para el grupo BFM).

Se ha señalado que la presencia de antígeno común para leucemia linfoblástica (CD10) es de pronóstico favorable en comparación a las leucemias CD10 negativas. La presencia de antìgenos mieloides CD13 y CD15 en leucemia constituyen un factor pronóstico desfavorable.

En las leucemia suelen producirse distintas alteraciones citogenéticas; de éstas, las más frecuentes son las alteraciones numéricas y las translocaciones (t). En 1978, Secker y Walker se percataron que la ploidía de los cariotipos de las células leucémicas era un factor pronóstico importante en la leucemia de la infancia. Los niños con más de 50 cromosomas en sus cariotipos de células leucémicas era un factor pronóstico importante en la leucemia de la infancia. Los niños con más de 50 cromosomas en sus cariotipos de células leucémicas tenían un pronóstico relativamente favorable. Los cariotipos de éstos pacientes generalmente tenían números modales de 51 a 60 cromosomas, con una media de 55 cromosomas por célula leucémica. Por otra parte, aproximadamente 1% de los niños con leucemia linfoblástica presentan células leucémicas que muestran hipodiploidía con menos de 45 cromosomas. Estos pacientes corren un riesgo alto de no responder al tratamiento. En la actualidad se conocen varias traslocaciones específicas que se asocian con un tipo particular de leucemia y su estudio molecular ha permitido identificar algunos genes que pueden intervenir en el proceso de leucemogénesis y en los mecanismos de regulación de la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. La traslocación t(12;21) (p12;q22) que condiciona la fusión del gen TEL y AML 1 y que frecuentemente expresa inmunofenotipo de CD10+ tiene por lo general un pronóstico favorable; mientras que las traslocaciones t(8;14) asociada a morfología L3 y que hasta finales del decenio de 1980 se consideraban de pronóstico malo, estudios mas recientes indican una mejoría notable en la supervivencia. La t(1;19) se presenta en 5-6% de los niños y en estudios recientes se ha visto que aplicando terapéutica mas intensiva, el pronóstico mejora. La t(9;22) y t (4;11) se consideran de pésimo pronóstico independientemente de otros factores como la edad y la cuenta leucocitaria.

El análisis de las aberraciones citogenéticas se ha incluido en la estratificación de la leucemia en niños por varios años. En analogía con los hallazgos citogenéticos, la hiperdiploidía, definida como un índice de DNA mayor o igual a 1.16, medida mediante citometría de flujo, se ha asociado con pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía de DNA o índice de DNA menor de 1.0, se ha encontrado como factor pronostico adverso en LAL en niños. El contenido de DNA expresado como índice de DNA se ha determinado y definido de acuerdo con la nomenclatura internacional para citometria de DNA. (5, 16)

El índice de DNA medido a través de citometria de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase “S” del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (>50cromosomas) siendo en éstos, una instancia de buen pronóstico, relacionado con una mayor sensibilidad de los agentes qumioterápicos fase específicos. Cuando el índice de DNA está por debajo

de 1.16 los pacientes presentan hipodiploidía (<45 cromosomas), sin embargo, se consideran de peor pronóstico los pacientes estatificados cerca de la haploidía , los cuales representan < del 1% de todos los pacientes con LAL. (1,5)

Clínicamente, el análisis inmunofenotípico es una parte importante para el diagnostico y la clasificación de las leucemias agudas ya que la base primaria de la estrategia del tratamiento depende de parámetros antigénicos. Además el análisis de las leucemias agudas provee información pronóstica no disponible por otras técnicas, así como una forma de monitorización del progreso de los pacientes después de la quimioterapia o trasplante de medula ósea ayudando en la detección de la enfermedad mínima residual.

CITOMETRIA DE FLUJO

Las leucemias representan proliferación anormal de células hematopoyeticas que permanecen en una determinada etapa o estado de diferenciación. Las leucemias se clasifican en formas agudas y crónicas basadas en la constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Las leucemias agudas se clasifican en dos subclases :

- La linfoblástica
- La no linfoblástica

Esto en base a las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas.
En esta revisión se analizará únicamente la leucemia aguda linfoblástica, sabiendo que esta es el cáncer más común en niños.

El desarrollo de la citometría de flujo ha brindado a los investigadores médicos un instrumentos de ayuda para el avance en el conocimiento de la biología de las leucemias. El citómetro de flujo ha sido una herramienta ideal en el estudio de los anticuerpos monoclonales, permitiendo el análisis de gran cantidad células individuales en menor periodo de tiempo con lo que se obtiene información objetiva y cuantitativa.
Así mismo, nos permite observar cambios en la maduración o en la distribución de las células sanguíneas. Un cambio en la maduración es la presencia de células que expresan antígenos de superficie inmaduros, los cuales desaparecen al llegar la madurez. Un cambio en la distribución es la presencia de expansión de una población de células que expresan antígenos de superficie de madurez.

FACTORES PRONOSTICOS

Los centros pediátricos y grupos de colaboración de mayor renombre en Estados Unidos y Europa han identificado los principales factores pronósticos entre los cuales se incluyen: edad, cuenta leucocitaria, patrón citogenético, día 14 de inducción, inmunofenotipo, características morfológicas, niveles de inmunoglobulinas, número de plaquetas y nivel de hemoglobina permitiendo con esto estatificar a los pacientes dentro de un pronóstico.

CUENTA LEUCOCITARIA INICIAL

A través de los años la cuenta leucocitaria ha sido el principal determinante junto con la edad para asignar a los pacientes dentro de grupos pronósticos.

Cerca de 30% de niños con LAL tienen una cuenta inicial leucocitaria de menos de $5x10^9$/L;
39% están entre $5x10^9$/L y 20 $x10^9$/L;
15% entre 20$x10^9$/L y 50$x10^9$/L;
15% sobre 50$x10^9$/L y
8% sobre 100$x10^9$/L.

La sobrevida con evento libre de enfermedad en pacientes con cuenta leucocitaria inicial mayor a 100$x10^9$/L es de 75% y de 27% para aquellos con cuenta leucocitaria por arriba de 100$x10^9$/L.

La hiperleucocitosis se asocia con edades menores de 1 año, masa mediastinal, infiltración a SNC, organomegalia masiva, inmunofenotipo celular T, niveles incrementados de acido úrico y deshidrogenada láctica, morfología L2, ploidía celular con 50 o menos cromosomas. Además en estos pacientes la morbimortalidad asociada a accidentes cerebro vasculares y hemorragia en SNC es del 3% a 4%, secundario a infiltración leucémica y aumento en la viscosidad de la sangre con formación de trombos, todo resultante de la hiperleucocitosis (5)

EDAD
Cerca del 2% de niños con LAL son menores de 1 año al diagnóstico, 80% se encuentran entre 1 y 10 años de edad, y 18% sobre los 10 años de edad y las tasas de sobrevida libre de enfermedad son 20%, 61% y 41% respectivamente.

La edad influye como factor pronóstico debido a ciertas características biológicas asociadas, como:

1.- Carga tumoral alta con relación a la superficie corporal;
2.- Enfermedad extramedular concomitante, especialmente en sistema nervioso central;
3.- Inmunodeficiencia fisiológica;
4.- Mejor respuesta de la médula ósea a los efectos tóxicos quimioterápicos;
5.- Mayor tasa de muerte inicial durante la terapia secundaria por infección y sangrado;
6.- Menor cantidad plaquetaria;
7.- Respuesta lenta a la terapia de inducción inicial;
8.- Traslocaciones cromosómicas.
9.- Inmunofenotipo CD10 negativo;
10.-Anomalías congénitas agregadas (ej: Síndrome de Down)

Como grupo, los adolescentes tienen menores tasas de inducción a la remisión y periodos menores de sobrevida libre de enfermedad que los niños entre los 2 y 9 años de edad. Las características adversas que contribuyen a ésto son: Inmunofenotipo celular T, morfología L2, cuenta leucocitaria alta, ploidía diferente a la hiperdiploidía (más de 50 cromosomas) e índice de DNA menor de 1.16. (5)

SEXO
Ambos sexos tienen las mismas posibilidades de alcanzar una remisión completa, pero la duración de la remisión y la sobrevida libre de enfermedad es menor en hombres aún después de descartar infiltración testicular.

El primer incremento en la incidencia se ha visto después de 9 a 12 meses de remisión completa, cuando el sexo masculino tiene una alta tasa de recaída testicular o a medula ósea; 15 meses de tasa de recaída para hombres y mujeres es aproximadamente igual, pero a partir de los 24 meses el hombre sufre mayor numero de eventos adversos, y este patrón persiste a pesar de que se descontinue la terapia. (5)

RAZA
Los niños de raza negra tienen menor incidencia de LAL que los niños de raza blanca y tienen diferentes patrones de presentación, respuesta y supervivencia. (5)

RESPUESTA A LA TERAPIA
Pacientes que tienen reducción marcada en su carga celular tumoral en las primeras dos semanas de terapia tienen significativamente mejor pronóstico a largo plazo que aquellos que responden más lentamente.

Pacientes con cuenta leucocitaria menor de 50x10 9/L tienen mejor oportunidad de alcanzar la remisión tempranamente.

Una vez que el paciente en cualquier grupo pronóstico recae durante la terapia, la oportunidad de supervivencia a largo plazo es menor, pero la oportunidad de reinducción no se ve influenciada por ninguno de las características pronosticas iniciales. (5)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
La enfermedad a sistema nervioso central esta presente en menos del 5% de los niños al momento del diagnostico y es una de las tres principales causas de falla a la inducción.

MASA MEDIASTINAL
Ésta ocurre en cerca del 7% de los pacientes con LAL al diagnóstico y es mas prevalerte en el grupo etario entre 10 y 15 años de edad.

La infiltración masiva y el agrandamiento de sitios extramedulares tales como hígado, bazo, nódulos periféricos determinados clínicamente como crecimiento del tamaño del órgano, son medidas indirectas de carga celular leucémica, por lo que existe relación entre la enfermedad extramedular extensa y poca sobrevida libre de enfermedad. (5)

HEMOGLOBINA
Los pacientes que presentan un valor de hemoglobina menor, tienen mayor sobrevida libre de enfermedad y mayor sobrevida global, que aquellos que presentan valores normales de hemoglobina.

Los niveles de hemoglobina más altos están asociados con presentación linfomatosa que inhibe la eritropoyesis inicial.

Los niveles de hemoglobina también correlacionan con el porcentaje de blastos en la fase proliferativa del ciclo celular. Un nivel de hemoglobina alto no es un factor independiente para predecir el desenlace de la enfermedad pero aunado a otros factores puede predecir un peor pronóstico. (5)

CUENTA PLAQUETARIA

Muchos estudios concuerdan que el tiempo medio de sobrevida incrementa proporcionalmente con el número de plaque6tas, excepto en pacientes con presentación linfomatosa que tienen conteo plaquetario normal, cuenta leucocitaria alta, o involucro extramedular al diagnóstico.

El sexo masculino con otros factores pronósticos favorables pero con conteo plaquetario inicial menor de 100x10 9 /L tienen un peor desenlace que el sexo masculino con conteo plaquetario mayor a 100x10 9/L (5)

PARAMETROS INMUNITARIOS

En un estudio del Children´s Cancer Group , 30.4% de los pacientes con LAL tienen niveles medios disminuidos de inmunoglobulinas al diagnostico.

Niveles disminuidos de IgG, IgA, IgM se encontraron en 16.1%, 14.4% y 13.4% de los pacientes, respectivamente y 2.3% tenían deficiencia de las 3 clases de inmunoglobulinas. (5)

HLA

Ninguno de las antigenos HLA estudiados ha tenido un efecto significativo en la tasa de inducción a la remisión.

Algunos estudios han concluido que hay relación entre la incidencia incrementada de recaída y sobrevida libre de enfermedad con HLA-DR5, mientras que la remisión libre de enfermedad durante la terapia se ha asociado con HLA-DR7, sugiriendo que los factores genéticos asociados a HLA pueden influir con la respuesta de los pacientes a la quimioterapia. (5)

CITOGENETICA (INDICE DE DNA)

La leucemia linfoblástica aguda se puede dividir de acuerdo a alteraciones numéricas en los cromosomas en 5 subtipos:

- Hiperdiploide (con más de 50 cromosomas) = IDNA > o = 1.16
- Hiperdiploide (con 47 a 50 cromosomas) = IDNA = 1.0
- Pseudodiploide (46 cromosomas con anormalidades numéricas o estructurales) = IDNA 1.0
- Diploide (46 cromosomas normales) = IDNA = 1.0
- Hipodiploide (menos de 46 cromosomas) = IDNA < 1.0

Algunos estudios reportan que cerca de 25 a 30% de los pacientes con LAL de células B tiene un índice de DNA leucémico mayor o igual a 1.16, considerándose como factor pronostico favorable ya que permite el uso de quimioterapia menos intensiva.

La ploidía cromosómica determinada por citometría de flujo o análisis del cariotipo es uno de los predictores pronósticos más útiles.

Un índice de DNA igual o mayor a 1.16, correspondiente a un numero modal de 53 o mas cromosomas por célula leucémica mediante análisis citogenético es un factor pronostico extremadamente favorable (12)

Otros estudios muestran que la ploidía cromosómica es el factor pronóstico más importante determinado por análisis multivariados.

Niños con cariotipo con hiperdiploidía (número modal de 50 o más) sin anormalidades estructurales tienen significativamente mejor sobrevida libre de evento que niños con cariotipos con pseudodiplodia, hipodiploidia o cerca de la haploidía (12). La Hiperdiploidía esta asociada con otros factores pronósticos favorables, incluyendo una cuenta leucocitaria menor, edad entre 2 y 10 años y un inmunofenotipo precursor de células B tempranas. (13,34)

La incidencia de DNA atípico en leucemias y otras neoplasias hematopoyéticas es menor que en los tumores sólidos. En LAL, las líneas celulares aneuploides se han identificado en aproximadamente 25 a 50% de los casos reportados. (13,34)

Muchos investigadores han identificado el DNA con aneuploidia como un factor pronóstico en LAL en niños. En cuanto a esto Look y colaboradores encontraron que pacientes con LAL e índice de DNA mayor de 1.16 tienen mejor pronostico, encontrando además que el IDNA tiene significancia pronostica independiente de otros parámetros utilizados, incluyendo la cuenta leucocitaria, raza y edad. (2,34)

CARACTERISTICAS CLINICAS OBSERVADAS EN PACIENTES CON IDNA MAYOR A 1.16	
1.- Raza	Blanca
2.- Edad	Entre 2 y 9 años
3.-Cuenta leucocitaria	< 25,000
4.- Inmunofenotipo	Precursor de células B tempranas
5.- Sobrevida libre de evento	Mejor

¿QUE ES EL INDICE DE DNA?

El indice de DNA se define de acuerdo a la nomenclatura internacional para citometria del DNA como un promedio entre el contenido de DNA leucémico a estudiar y el contenido de DNA en células normales en fase G0/G1. (5,20)

$$\text{Índice de DNA: } \frac{\text{Contenido de DNA leucémico}}{\text{Contenido de DNA en células normales en fase G0/G1}}$$

La cuantificación citométrica del contenido nuclear del DNA se hace principalmente por dos métodos: Citometría de flujo o citometría de imagen. (2,6,8,16,20)

La citometría de flujo se usa ampliamente ya que permite la cuantificación de expresión de antígenos, análisis rápido de gran numero de células, y determinación del contenido de DNA como indicador pronostico. (2,6,8,16,20)

JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que cerca de un cuarto de los niños con reciente diagnóstico de LAL tienen hiperdiploidía (>50 cromosomas) y que por lo tanto tienen pronostico favorable, comparados con pacientes con hipodiploidía que tienen un pronóstico peor y que se ha visto relacionado con tras locaciones cromosómicas, niveles de DHL mayores o edad <2 o >10 años.

Por lo tanto, además de todos los factores pronósticos ya conocidos, se deberá estudiar más a fondo si el índice de DNA puede usarse como factor pronóstico individual en pacientes pediátricos, a pesar de tener otros factores pronósticos favorables o desfavorables, para usarse como factor individual.

En el Instituto Nacional de Pediatría, desde 1990 se ha medido el IDNA a través de la citometría de flujo, obteniéndose valiosa información acerca del comportamiento de las leucemias, pero no se ha observado que relación directa tiene con el pronostico de los pacientes a largo plazo, por lo que con esta tesis se desea realizar una revisión cualitativa de la literatura acerca del Índice de DNA, ¿que es?, ¿como se realiza?, y como puede ser utilizado como factor pronostico individual en pacientes con Leucemia, lo que puede ser posteriormente utilizado como marco teórico para nuevos estudios y tesis con la medición del IDNA en los pacientes tratados hasta la actualidad , haciendo notar el desarrollo y pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN*)*

En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas, por años se han utilizado diversos factores pronósticos que han favorecido el manejo de las mismas, además de estratificar a los pacientes como de alto riesgo y riesgo habitual. Se han utilizado varios factores

pronósticos entre ellos el Índice de DNA que permite conocer los índices de DNA en pacientes con hiperdiploidía, hipodiploidia y haploidía.

* ¿Puede utilizarse el Índice de ADN medido mediante citometria de flujo, como factor pronóstico individual en leucemia aguda linfoblástica?

OBJETIVOS

* Objetivo general:

El objetivo es realizar revisión cualitativa de la literatura acerca del índice de DNA, definición, conceptos generales, como se realiza, y como puede ser utilizado como factor pronostico individual.

*Objetivos individuales:

- Determinar la utilidad del IDNA como factor pronóstico único.

MATERIAL Y METODOS

* Búsqueda de la Información

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos más relevantes como MEDLINE, PubMed, EMBASE,Clinical Trials Registred, OVID, EBSCO, LILACS, ARTEMISA, IMBIOMED y Biblioteca Cochrane

A través de ésto se localizaron artículos de importancia que traten sobre el índice de ADN como factor pronostico en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Durante la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras: índice de DNA, DNA content, DNA index, blast cell DNA content, leucemia aguda linfoblastica, acute lymphoblastic leukemia.

* Criterios de Inclusión

Tipos de estudios y participantes

Se incluyeron todos los artículos publicados sobre Leucemia linfoblástica en cualquier edad desde 1990 hasta 2006, con el fin de analizar toda la información disponible. Así mismo se incluyeron todos los artículos referentes al índice de DNA, definición, realización del estudio mediante citometria de flujo, así como factor pronóstico individual, ya sean retrospectivos o reportes de casos o estudios de revisión.

* Tipo de intervención

Se incluyeron todos los artículos desde 1990 a 2006 con las palabras antes mencionadas, así como índice de DNA como factor pronostico individual.

* Criterios de Exclusión

Se excluyeron los artículos en los cuales los pacientes participantes cursaron con otros tipos de leucemia (mieloblásticas)

* Metodología de la Revisión

Se realizaron los siguientes formatos para la captura de datos obtenidos de los diferentes artículos obtenidos en la búsqueda. (Anexo 1)

* Clasificación Metodológica de los Estudios

Se llevará a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad para estudios clínicos aleatorios y Strobe para estudios observacionales.

Escala de Jadad

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?
2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?
3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?
4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?
5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los artículos (estudios clínicos aleatorios, observacionales y series de casos) en el periodo de 1990 al 2006, encontrados en la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos, sin limitaciones de edad o idioma.

ANÁLISIS ESTADISTICO

La Información que obtenida se recopiló en las tablas realizadas para este fin (Anexo 1) y fue captada en el programa Word para Windows.

Análisis Cualitativo.- Se realizó la escala de Jadad para estudios clínicos aleatorios y Strobe para estudios observacionales. Con las siguientes variables de estudio: Autores, Año de publicación, País, Características de la población, Número de sujetos, Etiología, Diagnóstico, Pruebas diagnósticas, Pronostico, Medidas preventivas, Diseño del estudio, Tratamiento, Eliminación (Perdidas y retiradas), Resultados, Conclusiones, Limitaciones del estudios y Direcciones futuras de investigación.

CONCLUSIONES

Entre los estudios revisados, se encontraron 30 con las características antes mencionadas, dentro de las cuales se encontraron los siguientes diseños:

1.- Descriptivos longitudinales prospectivo : 25
2.- Descriptivos longitudinales retrospectivos: 1
3.- Metaanálisis : 1
4.- Artículos de revisión : 2

Según Look, en su estudio de 205 pacientes con índice de DNA igual o mayor a 1.16, éstos fueron considerados como pronóstico favorable debido a que la inducción a la remisión fue mejor (encontrándose que la tasa de inducción a la remisión fue del 94%). Además se vio que la citometría de flujo agiliza el trámite y estudio celular, aunque no detecta células pseudodiploides con traslocaciones.

Según Conde los pacientes con IDNA hiperdiploide y sin alteraciones estructurales no presentaron recaídas. Los pacientes con IDNA hiperdiploide presentan mejor pronóstico. La sobrevida de pacientes con índice de DNA diploide fue de 48.5%. Mientras que los pacientes pseudodiploides fallecen por recaída antes de los 16 meses. El peor pronóstico fue para los pacientes con alteraciones estructurales.

De acuerdo a Smets la citometría de flujo fue altamente concordante con la detección citogenética (en hiperdiploides). La presencia de células hiperdiploideas y en fase S igual o menor a 6% son parámetros que pueden identificar buen pronóstico así como sobrevida superior. En su estudio los pacientes con LAL hiperdiploide tienen una sobrevida mayor (90.6%) comparados con el 82% de sobrevida de pacientes no-hiperdiploideos, pero no existe significancia estadística (p=0.08)

Pérez Vera, únicamente demuestra la alta concordacia entre la citometría de flujo y el estudio citogenético, siendo éste capaz de detectar aneuploidías dependiendo del tamaño de la ganancia o pérdida de los cromosomas, la presencia de anormalidades estructurales y la combinación de monosomías y trisomías, siendo éste un estudio útil para la detección de anomalías cromosómicas.

Según Secker- Walter; el análisis citogénetico ayuda a identificar niños con un pronóstico favorable así mismo para el tratamiento (trasplante de médula en su caso), este pronóstico es independiente de otras variables como la edad, cuenta leucocitaria y fenotipo. La Alta hiperdiploidía (HeH) (mas de 50 cromosomas) en 17 casos (21%), pseudodiploide 16 casos (20%) fueron los hallazgos más comunes. Baja hiperdiploidía e Hipodiploide se encontraron 7 y 4 respectivamente. 39 de los 80 pacientes se encontraron libres del evento de los 5.5 a 7.5 años de diagnóstico, A los 5.5 años de seguimiento 3/4 de los pacientes con alta hiperdiploidía se encontraron libres del evento, mientras que en el resto de los grupos la sobrevida fue menor al 50% y ninguno del grupo hipodiploide sobrevivió.

Según Secker Walker no encontró diferencias entre los pacientes con cromosomas normales o anormales, respecto a la duración de la remisión y la sobrevida, aunque si en

que la categoría con hiperdiploidía fue la primera en lograr remisión y la pseudodiploidia presentó menor remisión.

Según Tsurosawa en su estudio se encontraron 26 casos con DNA anormal (36.1%); de éstos 26 fueron Hiperdiplodes (IDNA mayor a 1.0) con un rango de 1.04 a 1.26. Los pacientes con IDNA = 1.0 se consideraron como diploides. El grupo hiperdiploide presentó características consideradas favorables (Cuenta leucocitaria baja, plaquetas altas y algunos fenotipos de células T en comparación con el grupo diploide). El grupo hiperdiploide presento tasas más altas de sobrevida libre de la enfermedad. La duración del periodo libre de la enfermedad fue más alta cuando el IDNA era mayor a 1.

Suárez en su estudio encontró que las células con un IDNA alto tienen un potencial proliferativo mayor, encontrándose que las células aneuploides y L2 tenían la proporción mas alta de células en fase S.

Williams encuentra que el número cromosómico es tan bueno o mejor factor pronóstico que la cuenta leucocitaria (incluyendo el grupo de alto riesgo de recaída) En su estudio se presentaron mayor numero de recaídas en el grupo pseudodiploide que en hiperdiploide.

Germain muestra en su estudio que la hiperdiploidía se relacionaba a inmunofenotipos de células B tempranas en la mayoría de los pacientes encontrando además que los cariotipos pseudodiploides mostraron las proporciones más altas de fenotipos de células T. Además la hiperdiploidía (con más de 50 cromosomas) se caracterizó por bajos factores de riesgo como la edad (a mayor edad mayores anormalidades), contrastando con los altos factores de riesgo asociados con pseudodiploides.

Pui encontró que la mayoría de los casos de leucemia infantil se caracterizan por anormalidades cromosómicas de las células leucémicas. 25 casos (93%) tenían cariotipo anormal de los cuales 21 eran pseudodiploides (84%). Se detectaron traslocaciones cromosómicas en 67% del grupo LnLA (Otros: inversiones 3 casos y deleciones 2 casos adiciones 2 casos) y 78% en LLA . En LLA 7 casos presentaron pseudodiploidia, uno hipodiploidia, y uno hiperdiploidia (47 cromosomas).

Bloomfiel encontró que las anormalidades clonales (en LLA no-T, no-B y LLA-B) no tienen influencia en la sobrevida de acuerdo a los hallazgos, sin embargo el grupo pseudodiploide presenta periodos de duración más cortos en la primera remisión. No hay diferencias significativas entre los pacientes hiperdiploides e hipodiploides.

Millar notó que la sobrevida es peor en pacientes clasificados como LLA no-L1. La concordancia fue excelente al comparar LLA-L1, (86% en 1981 y 89% en 1984). La morfología L2 presenta un pobre pronóstico si se considera como única variable.

Schneider detectó traslocaciones frecuentes para cada grupo LLA-T y LLA-B así como con el valor pronóstico de las pruebas (hiperdiploides con pronóstico favorable). La hiperdiplodía (51 a 60 cromosomas) está presente en 25% de pediátricos LLA-B y cuentan con excelente pronóstico, ésta característica es poco común en LLA-T.

Martin comparó dos categorías en su estudio, dividiéndolas como: favorable (diploide e hiperdiploide alta) contra no favorable (pseudodiploide, hiperdiploide bajo e hipodiploide) notando diferencias altamente significativas:
Diploidía normal: alta incidencia de células T y la mayor sobrevida libre del evento (Buen pronóstico).
Pseudodiploidía: el más numeroso, 20 casos de alteraciones citogenéticas.
Hiperdiploidía Alta (>50 cromosomas): se asoció con el curso benigno de la enfermedad y el índice de mortalidad mas bajo. Recaída en pacientes con alteraciones estructurales.
Hiperdiploidía (47-50 cromosomas): alta incidencia de recaída.
Hipodiploidia: Alta incidencia de alteraciones cromosómicas.

Hussein determinó como factores pronósticos desfavorables: edad superior a 10 años, infiltración a sistema nervioso central, fenotipo T e IDNA menor de 1.16. Encontró IDNA igual o mayor a 1.16 en 15% de los pacientes, encontrándose fenotipo LAL precursor células B en 73.4% y LAL-T en 26.6%. 135 mostraron remisión completa. Se presentó mejor respuesta a la inducción en el grupo LAL precursor de células B que en LAL-T.

Chessells hace ver en su estudio que la hiperdiploidía alta se asocia con otros factores pronósticos favorables como la edad y el inmunofenotipo. La pseudodiplodía está fuertemente asociada con cuenta leucocitaria alta, la cual fue rara vez se presentó en hiperdiploidía alta. En LAL con hiperploidía alta, (39% de las anormalidades clonales), presentan sobrevida libre del evento de 71% a 5 años. Haploides (1%), hipodiploides (9%) hiperdiploidía baja (16.5%) presentan mal pronóstico a 5 años, (17%, 42%, y 49% respectivamente). Pacientes con cromosoma Filadelfia positivo y 11q23 se asoció a falla del tratamiento y t(1;19) se relacionó con mejor sobrevida (87.5%) a 5 años.

Pui demuestra que el uso de la citometría de flujo permite la comparación del contenido de DNA (IDNA) pero no distingue células pseudodiploides con traslocaciones así como otras anormalidades. No es lo suficientemente sensible para detectar ganancias o perdidas pequeñas del DNA cromosomal. Se presentaron traslocaciones y mayor falla en la terapia en hipoploides comparadas con hiperploidías. La hipoploidía ocurre infrecuentemente (7.6%) pero está claramente asociado a respuesta adversa al tratamiento. Tanto hipodiploides como pseudodiploides mostraron respuestas pobres al tratamiento.

Pui hace ver que las anormalidades cromosómicas estructurales y el genero masculino se asociaron a falla en el tratamiento de forma independiente.

Pui en otro estudio muestra con un grupo de pacientes de 1382 casos los siguientes grupos: Casi-Haploides (10-25 cromosomas) e hipodiploides (30-40) que presentaron peor pronóstico que aquellos con traslocaciones cromosómicas.

Hammond muestra que las determinaciones clínicas y de laboratorio puede ser hechas al momento del diagnóstico o durante la terapia inicial y en base a ello dar una terapia actual y disponible. Los valores pronósticos de las pruebas no deben ser ignorados debido a la diferencia entre las terapéuticas y la respuesta a las mismas. La terapéutica de LAL no debe ser considerada de forma homogénea. Se encontró que la carga

leucocitaria, el sexo, la masa mediastinal, edad, conteo plaquetario son los principales factores pronósticos.

Stary encontró que la citometría de flujo brinda el más conveniente método de detección del contenido de DNA en células leucémicas que la citofotometría estática. La citometría de flujo es mucho mas ágil pero no determina anormalidades del cariotipo. La fotocitometría no revela daño celular. Encontró aneuploidías (71%) con predominancia de hiperploidia. EL IDNA y el DNA nuclear fueron más altos en médula ósea. Sin embargo la extinción de DNA fue mayor en sangre periférica. (Dif. Signiticativa p=0.01). 80% de los niños hiperploides presentaron probabilidades de sobrevida con ciclos de remisión completa a 5 años contra el 40% en los grupos diploides y "casidiploides".

Romero Guzman muestra en su estudio que la citogenética es más útil para identificar las aneuploidías, FAB L1 = 54/60, FAB = L2 5/60, FAB3 = 1/60. Diploides =29, hipodiploides = 8, aneuploides 31, hiperdiploides altos = 13, hiperdiploides bajos =10

Andreef et al muestran que la combinación del análisis citogénetico y la citometría de flujo provee de información importante respecto a pronóstico, y monitoreo de LAL.
Se demuestra correlación entre los resultados de la citometría de flujo y el estudio citogenético, tanto para formas diploides y aneuploides de las células.

Trueworthy notó que el índice de DNA, la cuenta leucocitaria y la edad son suficientes para clasificar a los pacientes con LAL-B dentro de un riesgo y factor pronóstico, así como para el empleo de la terapéutica indicada. La terapia ALinC 14 es más efectiva en pacientes con IDNA superior a 1.16 Se asoció el contenido de DNA con respecto a la edad de los pacientes (a mayor edad menor contenido de DNA) así como con la cuenta leucocitaria. La sobrevida libre del evento fue mayor en el grupo con IDNA igual o superior a 1.16.

DISCUSION

Se ha visto que desde hace tiempo, el pronóstico, riesgo y tratamiento dependen de la clasificación al momento del diagnóstico de la Leucemia linfoblástica aguda. Numerosos factores pronósticos han sido estudiados, entre éstos: la cuenta leucocitaria, edad, sexo, pero ha sido con el advenimiento de nuevas técnicas, como la citometría de flujo, FISH, fotometría que han sido descubiertas alteraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas.

Estas determinaciones clínicas y de laboratorio puede ser hechas al momento del diagnóstico o durante la terapia inicial y en base a ello dar una terapia actual y disponible.

Sabemos que el clasificar en riesgo alto, intermedio y bajo en base a los factores pronósticos es importante y nos orienta hacia el probable desenlace del paciente pero en ocasiones puede diferir con la terapéutica utilizada y así mismo con la respuesta al tratamiento por lo tanto se debe puntualizar que la terapéutica de la Leucemia linfoblástica aguda en cualquiera de sus clasificaciones no deben ser considerada de forma homogénea y se debe individualizar según el caso.

En esta tesis se decidió demostrar si el índice de DNA es factor pronóstico en LAL, encontrándose las conclusiones previamente anotadas, cabe mencionar que se encontró una similitud entre todos los estudios haciendo notar que la hiperdiploidía (o un IDNA mayor a 1.16) es de BUEN pronóstico en pacientes con LAL.

En la siguiente tabla se muestran las diversas alteraciones cromosómicas así como las características observadas en los diferentes estudios analizados que les confieren buen pronóstico o mal pronóstico en su caso.

INDICE DE DNA COMO FACTOR PRONOSTICO EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA	
Alteración cromosómica	Características
Hiperdiploidía alta (>50 cromosomas) e Hiperdiploidía (47 a 50 cromosomas) * IDNA mayor a 1.16.	1.- Mejor inducción a la remisión 2.- Menor número de recaídas 3.- Relación con factores pronósticos favorables. * Edad * Cuenta leucocitaria baja, * Número de plaquetas altas, * Relación con inmunofenotipo de LAL precursor de células B (73%) * Poca o nula relación con inmunofenotipo de LAL T (26%) 4.- Mayor sobrevida libre de evento a 5 años (71%)
Pseudodiploidía	1.- Factores de mal pronóstico: *Cuenta leucocitaria alta 2.- Poca respuesta al tratamiento.
Haploidía	1.- Mal pronóstico
Hipodiploidía	1.- Mal pronóstico 2.- Relación con traslocaciones de mal pronóstico 3.- Mala respuesta al tratamiento.

Se nota pues una relación estrecha entre la alteración cromosómica y el factor pronóstico, haciéndose notar en casi todos los estudios el buen pronóstico de la hiperdiploidía alta con un IDNA mayor a 1.16.

Todo esto relacionado con otros factores pronósticos, haciéndose notar :

1.- La edad de los pacientes (a mayor edad menor contenido de DNA)
2.- Cuenta leucocitaria baja (menor cuenta, menor infiltración, menor cantidad de células tumorales)
3.- La sobrevida libre del evento fue mayor en el grupo con IDNA igual o superior a 1.16.
4.- 80% de los niños hiperploides presentaron probabilidades de sobrevida con ciclos de remisión completa a 5 años contra el 40% en los grupos diploides y "casi-diploides"
5.- La terapia ALinC 14 es más efectiva en pacientes con IDNA superior a 1.16
6.- Relación con factores pronósticos favorables.

* Relación con inmunofenotipo de LAL precursor de células B (73%)
* Poca o nula relación con inmunofenotipo de LAL T (26%)

Esto último muy relacionado a la mejor respuesta a la inducción en el grupo con LAL-B precursores que en LAL-T.

Por lo tanto consideramos que el IDNA es un buen factor pronóstico, además de los ya estudiados previamente, y que puede considerarse según varios autores como Look, Stary, Romero Guzman como indicador individual de pronóstico.

Además se hace notar la utilidad de la citometría de flujo para el diagnóstico, permitiendo la comparación del contenido de DNA (IDNA) pero sin distinguir células pseudodiploides con traslocaciones así como otras anormalidades. No es lo suficientemente sensible para detectar ganancias o perdidas pequeñas del DNA cromosomal. Pero debido a la alta sensibilidad para la detección de anomalías cromosómicas puede continuar su uso para detección de las mismas, haciendo notar y enfatizando en su falla para detección de traslocaciones y anomalías pequeñas.

BIBLIOGRAFIA

1.- Nathan and Oski´s, Hematology of Infancy of Childhood. Vol I y II.

2.- Williams, Beutler. Hematology.

3.- Rivera-Luna, La importancia de los factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* 2000; 46, No 4: 260-266.

4.- Stary J, Hrodek O, Hausner P, Petrakova A, Goetz P, Kreuger A. The importance of blast cell DNA content for prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Neoplasma* 1990;37:293-299.

5.- Look A, Roberson P, Williams D, et al. Prognostic importance of blasts cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079-1086.

6.- Widell, S., Hast R., Auer Gert, et al. DNA image cytometry in MDS bone marrow spears. *British Journal of Haematology*, 1999, 105, 960-965.

7. Czader M, Porwit A, Söderhäll S, et al. DNA image analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymph* 1993;9:229-235.

8. Romero-Guzmán L, Rangel-López A, Paredes-Aguilera R et al Determinación del índice de DNA mediante citometría de flujo en niños con leucemia linfoblástica aguda *Acta Pediatr Mex* 2000; 21(1): R1

9. Secker-Walker LM, Chessells JM, Stewart EL, Swansbury GJ, Richards S, Lawler SD: Chromosomes and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukaemia: A long-term follow-up. *Br J Haematol* 72:336, 1989

10. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1529–30.

11. Secker-Walker LM. Prognostic and biological importance of chromosome findings in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:1–13.

12. Pui CH, Williams DL, Raimondi SC, Rivera GK, Look AT, Dodge RK, George SL, Behm FG, Crist WM, Murphy SB: Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 70:247, 1987

13. Pui C-H, Raimondi SC, Dodge RK, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (>50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73:1963–1967.

14. Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM, Shuster JJ, Williams DL, Pullen DJ, Borowitz MJ, Behm FG, Look T: Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood* 75:1170, 1990

15. Hammond D, Sather H, Nesbit M et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*1986; 14: 124-34.

16. Hiddemann W, Schumann J, Andreef M, *et al.* Convention on nomenclature for DNA cytometry. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:181-183.

17. Trueworthy R, Shuster J, Look T, et al: Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10:606-613, 1992

18. Pajor L, Szuhai K, Mehes G, et al. Combined metaphase, interphase cytogenetic and flow cytometry analysis of DNA content of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry*. 1998;34: 87–94.

19. Forestier E, Johansson B, Gustafsson G, et al. Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)Leukaemia Cytogenetic Study Group. *Br J Haematol*. 2000; 110:147–153.

20. Forestier E, Holmgren G, Roos G. Flow cytometric DNA index and karyotype in childhood lymphoblastic leukemia. *Anal Cell Pathol*. 1998;17:145–156.

21. Miller D, Krailo M, Bleyer W et al. Prognostic implications of blast cell morphology in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrenís Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1211-19.

22. Hiddemann W, Harbott J, Ludwig W, *et al.* DNA aneuploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia: Relation to clinical determinants and prognosis within four consecutive BFM trials. *Cancer Res* 1993;131:113-121.

23. Ito C, Kumagai M, Manabe A, *et al.* Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 1999;93:315-320.

24. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al.: Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002, 100:52–58.

25. Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, et al.: Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1999, 94:4036– 4045.

26. Brodeur GM, Williams DL, Look AT, Bowman WP, Kalwinsky DK: Nearhaploid acute lymphoblastic leukemia: A unique subgroup with a poor prognosis? *Blood* 58:14, 1981

27. Gibbons B, MacCallum P,Watts E, Rohatiner AZ,Webb D, Katz FE, Secker-Walker LM, Temperley IJ, Harrison CJ, Campbell RH, Nash R, Broadbent V, Chessels J: Near

haploid acute lymphoblastic leukemia: Seven new cases and a review of the literature. *Leukemia* 5:738, 1991

28. Jackson JF, Boyett J, Pullen J, et al. Favorable prognosis associated with hyperdiploidy in children with acute lymphocytic leukemia correlates with extra chromosome 6. *A Pediatric Oncology Group Study. Cancer.* 1990;66: 1183–1189.

29. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2003;102:2756–2762.

30. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1996;10:213–224.

31. Nygaard et al *J Pediatr Hematol Oncol* _ Volume 28, Number 3, March 2006

32. Pui C-H, Carroll A, Raimondi SC, et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid <45 line. *Blood*. 1990;75: 1170–1177.

33. Michael, PM., Garson O.M., et al. Prospective study of childhood acute lymphocytic leucemia: Hematologic, Inmunologic, and cytogenetic correlations. *Medical and Pediatric Oncology* 16: 153-161 (1988)

34. Riley et al., Hematology and Oncology Clinics of North America. 16 (2002) 245-299.

35. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgstrom GH, Brandt L, Catovsky D, de la Chapelle A, Dewald GW, Garson OM, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1986 Feb;67(2):415-20.

36. Smets LA, Homan-Blok J, Hart A, de Vaan G, Behrendt H, Hahlen K, de Waal FJ. Prognostic implication of hyperdiploidy as based on DNA flow cytometric measurement in childhood acute lymphocytic leukemia--a multicenter study. *Leukemia.* 1987 Mar;1(3):163-6.

37. Katano N, Tsurusawa M, Kawai S, Fujimoto T. A prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: implication of cellular DNA contents. Children's Cancer and Leukemia Study Group *Rinsho Ketsueki.* 1989 Jul;30(7):943-50. Japanese.

38. Shuster JJ, Falletta JM, Pullen DJ, Crist WM, Humphrey GB, Dowell BL, Wharam MD, Borowitz M. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1990 Jan 1;75(1):166-73.

39. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, Kamel A, El-Sharkawy N. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Aug;26(8):507-14.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

INTRODUCCION

La Leucemia Linfoblástica aguda es la enfermedad maligna mas común en la infancia, y es también una de las enfermedades neoplásicas en la que se han logrado los progresos terapéuticos mas significativos durante las últimas tres décadas. El conocer los factores pronósticos ha permitido la individualización del tratamiento de acuerdo con el riesgo de recaída lo que lleva a clasificar a la población de niños tres, ésto es, pronóstico favorable, intermedio y pronostico desfavorable. (3)

Dentro de los principales factores de riesgo encontramos: edad, sexo, hiperleucocitosis con o sin gran visceromegalia (hepato/esplenomegalia por debajo de la cicatriz umbilical); otros como: niveles de hemoglobina, cuenta leucocitaria y cuenta plaquetaria, elevación de la deshidrogenada láctica, alteraciones de las inmunoglobulinas, citomorfología, arreglos númericos o estructurales por citogenética, índice de DNA, y presencia de alteraciones moleculares. Todos éstos permiten al clínico establecer un pronóstico y por lo tanto un tratamiento más selectivo al paciente. (5)

Un factor de mal pronóstico es la edad menor al año y mayor de 10 años.

Otro factor es el sexo, sabiendo que la sobrevida libre de enfermedad en pacientes masculinos es 38% menor que en las niñas a los 2 y 5 años del diagnóstico, ésto por el riesgo de infiltración testicular.

La infiltración al sistema nervioso central, que generalmente es asintomática, es un factor pronóstico desfavorable.

La cuentas leucocitarias por arriba de 100,000/ml en leucemias mieloides y por arriba de 50,000/ml en leucemias linfoides establecen un mal pronóstico para el paciente.

Durante algún tiempo se mencionó que la hemoglobina menor de 7gr/dl, podría considerarse de mal pronóstico, aunque se concluyó su falta de valor real, no así la trombocitopenia menor de 30,000/mm3 considerada como factor desfavorable por ser factor predisponente para infiltración a sistema nervioso central.

Niveles bajos de IgG se asocian a respuesta deficiente a tratamiento de inducción a la remisión. Los niveles séricos bajos de IgG, IgA e IgM se correlacionan con pobre sobrevida libre de enfermedad y por tanto con mal pronóstico.

Otros, como la citomorfología en medula ósea, describe que la leucemia linfoblástica aguda L1 es la mas común en pediatría y de pronóstico favorable; la L2 con pronóstico desfavorable (mas desfavorable que las LAL L1) asociado a 10% de linfoblastos y la L3 de mal pronóstico.

El inmunofenotipo también es un factor pronóstico que permite establecer un tratamiento para cada una de las variedades, por ejemplo: las leucemias pre B son de mejor pronóstico, las leucemias B de peor pronóstico aunque otros autores consideran que las LAL de células T son las de pronóstico mas desfavorable (no así para el grupo BFM).

Se ha señalado que la presencia de antígeno común para leucemia linfoblástica (CD10) es de pronóstico favorable en comparación a las leucemias CD10 negativas. La presencia de antìgenos mieloides CD13 y CD15 en leucemia constituyen un factor pronóstico desfavorable.

En las leucemia suelen producirse distintas alteraciones citogenéticas; de éstas, las más frecuentes son las alteraciones numéricas y las translocaciones (t). En 1978, Secker y Walker se percataron que la ploidía de los cariotipos de las células leucémicas era un factor pronóstico importante en la leucemia de la infancia. Los niños con más de 50 cromosomas en sus cariotipos de células leucémicas era un factor pronóstico importante en la leucemia de la infancia. Los niños con más de 50 cromosomas en sus cariotipos de células leucémicas tenían un pronóstico relativamente favorable. Los cariotipos de éstos pacientes generalmente tenían números modales de 51 a 60 cromosomas, con una media de 55 cromosomas por célula leucémica. Por otra parte, aproximadamente 1% de los niños con leucemia linfoblástica presentan células leucémicas que muestran hipodiploidía con menos de 45 cromosomas. Estos pacientes corren un riesgo alto de no responder al tratamiento. En la actualidad se conocen varias traslocaciones específicas que se asocian con un tipo particular de leucemia y su estudio molecular ha permitido identificar algunos genes que pueden intervenir en el proceso de leucemogénesis y en los mecanismos de regulación de la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas. La traslocación t(12;21) (p12;q22) que condiciona la fusión del gen TEL y AML 1 y que frecuentemente expresa inmunofenotipo de CD10+ tiene por lo general un pronóstico favorable; mientras que las traslocaciones t(8;14) asociada a morfología L3 y que hasta finales del decenio de 1980 se consideraban de pronóstico malo, estudios mas recientes indican una mejoría notable en la supervivencia. La t(1;19) se presenta en 5-6% de los niños y en estudios recientes se ha visto que aplicando terapéutica mas intensiva, el pronóstico mejora. La t(9;22) y t (4;11) se consideran de pésimo pronóstico independientemente de otros factores como la edad y la cuenta leucocitaria.

El análisis de las aberraciones citogenéticas se ha incluido en la estratificación de la leucemia en niños por varios años. En analogía con los hallazgos citogenéticos, la hiperdiploidía, definida como un índice de DNA mayor o igual a 1.16, medida mediante citometría de flujo, se ha asociado con pronóstico favorable, mientras que la hipodiploidía de DNA o índice de DNA menor de 1.0, se ha encontrado como factor pronostico adverso en LAL en niños. El contenido de DNA expresado como índice de DNA se ha determinado y definido de acuerdo con la nomenclatura internacional para citometria de DNA. (5, 16)

El índice de DNA medido a través de citometria de flujo permite medir los linfoblastos que se encuentran en fase “S” del ciclo celular. De tal manera que cuando el índice es mayor de 1.16 se identifica a los pacientes con hiperdiploidia (>50cromosomas) siendo en éstos, una instancia de buen pronóstico, relacionado con una mayor sensibilidad de los agentes qumioterápicos fase específicos. Cuando el índice de DNA está por debajo de 1.16 los pacientes presentan hipodiploidía (<45 cromosomas), sin embargo, se consideran de peor pronóstico los pacientes estatificados cerca de la haploidía , los cuales representan < del 1% de todos los pacientes con LAL. (1,5)

Clínicamente, el análisis inmunofenotípico es una parte importante para el diagnostico y la clasificación de las leucemias agudas ya que la base primaria de la estrategia del tratamiento depende de parámetros antigénicos. Además el análisis de las leucemias agudas provee información pronóstica no disponible por otras técnicas, así como una forma de monitorización del progreso de los pacientes después de la quimioterapia o trasplante de medula ósea ayudando en la detección de la enfermedad mínima residual.

CITOMETRIA DE FLUJO

Las leucemias representan proliferación anormal de células hematopoyeticas que permanecen en una determinada etapa o estado de diferenciación. Las leucemias se clasifican en formas agudas y crónicas basadas en la constelación de hallazgos clínicos y de laboratorio. Las leucemias agudas se clasifican en dos subclases :

- La linfoblástica
- La no linfoblástica

Esto en base a las características morfológicas, citoquímicas e inmunológicas.
En esta revisión se analizará únicamente la leucemia aguda linfoblástica, sabiendo que esta es el cáncer más común en niños.

El desarrollo de la citometría de flujo ha brindado a los investigadores médicos un instrumentos de ayuda para el avance en el conocimiento de la biología de las leucemias. El citómetro de flujo ha sido una herramienta ideal en el estudio de los anticuerpos monoclonales, permitiendo el análisis de gran cantidad células individuales en menor periodo de tiempo con lo que se obtiene información objetiva y cuantitativa.
Así mismo, nos permite observar cambios en la maduración o en la distribución de las células sanguíneas. Un cambio en la maduración es la presencia de células que expresan antígenos de superficie inmaduros, los cuales desaparecen al llegar la madurez. Un cambio en la distribución es la presencia de expansión de una población de células que expresan antígenos de superficie de madurez.

FACTORES PRONOSTICOS

Los centros pediátricos y grupos de colaboración de mayor renombre en Estados Unidos y Europa han identificado los principales factores pronósticos entre los cuales se incluyen: edad, cuenta leucocitaria, patrón citogenético, día 14 de inducción, inmunofenotipo, características morfológicas, niveles de inmunoglobulinas, número de plaquetas y nivel de hemoglobina permitiendo con esto estatificar a los pacientes dentro de un pronóstico.

CUENTA LEUCOCITARIA INICIAL

A través de los años la cuenta leucocitaria ha sido el principal determinante junto con la edad para asignar a los pacientes dentro de grupos pronósticos.

Cerca de 30% de niños con LAL tienen una cuenta inicial leucocitaria de menos de $5x10^9$/L;
39% están entre $5x10^9$/L y 20 $x10^9$/L;
15% entre $20x10^9$/L y $50x10^9$/L;
15% sobre $50x10^9$/L y
8% sobre $100x10^9$/L.

La sobrevida con evento libre de enfermedad en pacientes con cuenta leucocitaria inicial mayor a $100x10^9$/L es de 75% y de 27% para aquellos con cuenta leucocitaria por arriba de $100x10^9$/L.

La hiperleucocitosis se asocia con edades menores de 1 año, masa mediastinal, infiltración a SNC, organomegalia masiva, inmunofenotipo celular T, niveles incrementados de acido úrico y deshidrogenada láctica, morfología L2, ploidía celular con 50 o menos cromosomas. Además en estos pacientes la morbimortalidad asociada a accidentes cerebro vasculares y hemorragia en SNC es del 3% a 4%, secundario a infiltración leucémica y aumento en la viscosidad de la sangre con formación de trombos, todo resultante de la hiperleucocitosis (5)

EDAD
Cerca del 2% de niños con LAL son menores de 1 año al diagnóstico, 80% se encuentran entre 1 y 10 años de edad, y 18% sobre los 10 años de edad y las tasas de sobrevida libre de enfermedad son 20%, 61% y 41% respectivamente.

La edad influye como factor pronóstico debido a ciertas características biológicas asociadas, como:

1.- Carga tumoral alta con relación a la superficie corporal;
2.- Enfermedad extramedular concomitante, especialmente en sistema nervioso central; 3.- Inmunodeficiencia fisiológica;
4.- Mejor respuesta de la médula ósea a los efectos tóxicos quimioterápicos;
5.- Mayor tasa de muerte inicial durante la terapia secundaria por infección y sangrado;
6.- Menor cantidad plaquetaria;
7.- Respuesta lenta a la terapia de inducción inicial;
8.- Traslocaciones cromosómicas.
9.- Inmunofenotipo CD10 negativo;
10.-Anomalías congénitas agregadas (ej: Síndrome de Down)

Como grupo, los adolescentes tienen menores tasas de inducción a la remisión y periodos menores de sobrevida libre de enfermedad que los niños entre los 2 y 9 años de edad. Las características adversas que contribuyen a ésto son: Inmunofenotipo celular T, morfología L2, cuenta leucocitaria alta, ploidía diferente a la hiperdiploidía (más de 50 cromosomas) e índice de DNA menor de 1.16. (5)

SEXO
Ambos sexos tienen las mismas posibilidades de alcanzar una remisión completa, pero la duración de la remisión y la sobrevida libre de enfermedad es menor en hombres aún después de descartar infiltración testicular.

El primer incremento en la incidencia se ha visto después de 9 a 12 meses de remisión completa, cuando el sexo masculino tiene una alta tasa de recaída testicular o a medula ósea; 15 meses de tasa de recaída para hombres y mujeres es aproximadamente igual, pero a partir de los 24 meses el hombre sufre mayor numero de eventos adversos, y este patrón persiste a pesar de que se descontinue la terapia. (5)

RAZA
Los niños de raza negra tienen menor incidencia de LAL que los niños de raza blanca y tienen diferentes patrones de presentación, respuesta y supervivencia. (5)

RESPUESTA A LA TERAPIA
Pacientes que tienen reducción marcada en su carga celular tumoral en las primeras dos semanas de terapia tienen significativamente mejor pronóstico a largo plazo que aquellos que responden más lentamente.

Pacientes con cuenta leucocitaria menor de 50x10 9/L tienen mejor oportunidad de alcanzar la remisión tempranamente.

Una vez que el paciente en cualquier grupo pronóstico recae durante la terapia, la oportunidad de supervivencia a largo plazo es menor, pero la oportunidad de reinducción no se ve influenciada por ninguno de las características pronosticas iniciales. (5)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL
La enfermedad a sistema nervioso central esta presente en menos del 5% de los niños al momento del diagnostico y es una de las tres principales causas de falla a la inducción.

MASA MEDIASTINAL
Ésta ocurre en cerca del 7% de los pacientes con LAL al diagnóstico y es mas prevalerte en el grupo etario entre 10 y 15 años de edad.

La infiltración masiva y el agrandamiento de sitios extramedulares tales como hígado, bazo, nódulos periféricos determinados clínicamente como crecimiento del tamaño del órgano, son medidas indirectas de carga celular leucémica, por lo que existe relación entre la enfermedad extramedular extensa y poca sobrevida libre de enfermedad. (5)

HEMOGLOBINA
Los pacientes que presentan un valor de hemoglobina menor, tienen mayor sobrevida libre de enfermedad y mayor sobrevida global, que aquellos que presentan valores normales de hemoglobina.

Los niveles de hemoglobina más altos están asociados con presentación linfomatosa que inhibe la eritropoyesis inicial.

Los niveles de hemoglobina también correlacionan con el porcentaje de blastos en la fase proliferativa del ciclo celular. Un nivel de hemoglobina alto no es un factor independiente para predecir el desenlace de la enfermedad pero aunado a otros factores puede predecir un peor pronóstico. (5)

CUENTA PLAQUETARIA
Muchos estudios concuerdan que el tiempo medio de sobrevida incrementa proporcionalmente con el número de plaque6tas, excepto en pacientes con presentación linfomatosa que tienen conteo plaquetario normal, cuenta leucocitaria alta, o involucro extramedular al diagnóstico.

El sexo masculino con otros factores pronósticos favorables pero con conteo plaquetario inicial menor de 100x10 9 /L tienen un peor desenlace que el sexo masculino con conteo plaquetario mayor a 100x10 9/L (5)

PARAMETROS INMUNITARIOS
En un estudio del Children´s Cancer Group , 30.4% de los pacientes con LAL tienen niveles medios disminuidos de inmunoglobulinas al diagnostico.

Niveles disminuidos de IgG, IgA, IgM se encontraron en 16.1%, 14.4% y 13.4% de los pacientes, respectivamente y 2.3% tenían deficiencia de las 3 clases de inmunoglobulinas. (5)

HLA
Ninguno de las antigenos HLA estudiados ha tenido un efecto significativo en la tasa de inducción a la remisión.
Algunos estudios han concluido que hay relación entre la incidencia incrementada de recaída y sobrevida libre de enfermedad con HLA-DR5, mientras que la remisión libre de enfermedad durante la

terapia se ha asociado con HLA-DR7, sugiriendo que los factores genéticos asociados a HLA pueden influir con la respuesta de los pacientes a la quimioterapia. (5)

CITOGENETICA (INDICE DE DNA)

La leucemia linfoblástica aguda se puede dividir de acuerdo a alteraciones numéricas en los cromosomas en 5 subtipos:

- Hiperdiploide (con más de 50 cromosomas) = IDNA > o = 1.16
- Hiperdiploide (con 47 a 50 cromosomas) = IDNA = 1.0
- Pseudodiploide (46 cromosomas con anormalidades numéricas o estructurales) = IDNA 1.0
- Diploide (46 cromosomas normales) = IDNA = 1.0
- Hipodiploide (menos de 46 cromosomas) = IDNA < 1.0

Algunos estudios reportan que cerca de 25 a 30% de los pacientes con LAL de células B tiene un índice de DNA leucémico mayor o igual a 1.16, considerándose como factor pronostico favorable ya que permite el uso de quimioterapia menos intensiva.

La ploidía cromosómica determinada por citometría de flujo o análisis del cariotipo es uno de los predictores pronósticos más útiles.

Un índice de DNA igual o mayor a 1.16, correspondiente a un numero modal de 53 o mas cromosomas por célula leucémica mediante análisis citogenético es un factor pronostico extremadamente favorable (12)

Otros estudios muestran que la ploidía cromosómica es el factor pronóstico más importante determinado por análisis multivariados.

Niños con cariotipo con hiperdiploidía (número modal de 50 o más) sin anormalidades estructurales tienen significativamente mejor sobrevida libre de evento que niños con cariotipos con pseudodiplodia, hipodiploidia o cerca de la haploidía (12). La Hiperdiploidía esta asociada con otros factores pronósticos favorables, incluyendo una cuenta leucocitaria menor, edad entre 2 y 10 años y un inmunofenotipo precursor de células B tempranas. (13,34)

La incidencia de DNA atípico en leucemias y otras neoplasias hematopoyéticas es menor que en los tumores sólidos. En LAL, las líneas celulares aneuploides se han identificado en aproximadamente 25 a 50% de los casos reportados. (13,34)

Muchos investigadores han identificado el DNA con aneuploidia como un factor pronóstico en LAL en niños. En cuanto a esto Look y colaboradores encontraron que pacientes con LAL e índice de DNA mayor de 1.16 tienen mejor pronostico, encontrando además que el IDNA tiene significancia pronostica independiente de otros parámetros utilizados, incluyendo la cuenta leucocitaria, raza y edad. (2,34)

CARACTERISTICAS CLINICAS OBSERVADAS EN PACIENTES CON IDNA MAYOR A 1.16	
1.- Raza	Blanca
2.- Edad	Entre 2 y 9 años
3.-Cuenta leucocitaria	< 25,000
4.- Inmunofenotipo	Precursor de células B tempranas
5.- Sobrevida libre de evento	Mejor

¿QUE ES EL INDICE DE DNA?

El indice de DNA se define de acuerdo a la nomenclatura internacional para citometria del DNA como un promedio entre el contenido de DNA leucémico a estudiar y el contenido de DNA en células normales en fase G0/G1. (5,20)

$$\text{Índice de DNA: } \frac{\text{Contenido de DNA leucémico}}{\text{Contenido de DNA en células normales en fase G0/G1}}$$

La cuantificación citométrica del contenido nuclear del DNA se hace principalmente por dos métodos: Citometría de flujo o citometría de imagen. (2,6,8,16,20)

La citometría de flujo se usa ampliamente ya que permite la cuantificación de expresión de antígenos, análisis rápido de gran numero de células, y determinación del contenido de DNA como indicador pronostico. (2,6,8,16,20)

JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que cerca de un cuarto de los niños con reciente diagnóstico de LAL tienen hiperdiploidía (>50 cromosomas) y que por lo tanto tienen pronostico favorable, comparados con pacientes con hipodiploidía que tienen un pronóstico peor y que se ha visto relacionado con tras locaciones cromosómicas, niveles de DHL mayores o edad <2 o >10 años.

Por lo tanto, además de todos los factores pronósticos ya conocidos, se deberá estudiar más a fondo si el índice de DNA puede usarse como factor pronóstico individual en pacientes pediátricos, a pesar de tener otros factores pronósticos favorables o desfavorables, para usarse como factor individual.

En el Instituto Nacional de Pediatría, desde 1990 se ha medido el IDNA a través de la citometría de flujo, obteniéndose valiosa información acerca del comportamiento de las leucemias, pero no se ha observado que relación directa tiene con el pronostico de los pacientes a largo plazo, por lo que con esta tesis se desea realizar una revisión cualitativa de la literatura acerca del Índice de DNA, ¿que es?, ¿como se realiza?, y como puede ser utilizado como factor pronostico individual en pacientes con Leucemia, lo que puede ser posteriormente utilizado como marco teórico para nuevos estudios y tesis

con la medición del IDNA en los pacientes tratados hasta la actualidad , haciendo notar el desarrollo y pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN)

En el caso de las leucemias agudas linfoblásticas, por años se han utilizado diversos factores pronósticos que han favorecido el manejo de las mismas, además de estratificar a los pacientes como de alto riesgo y riesgo habitual. Se han utilizado varios factores pronósticos entre ellos el Índice de DNA que permite conocer los índices de DNA en pacientes con hiperdiploidía, hipodiploidia y haploidía.

* ¿Puede utilizarse el Índice de ADN medido mediante citometria de flujo, como factor pronóstico individual en leucemia aguda linfoblástica?

OBJETIVOS

* Objetivo general:

El objetivo es realizar revisión cualitativa de la literatura acerca del índice de DNA, definición, conceptos generales, como se realiza, y como puede ser utilizado como factor pronostico individual.

*Objetivos individuales:

- Determinar la utilidad del IDNA como factor pronóstico único.

JUSTIFICACIÓN

Se ha observado que cerca de un cuarto de los niños con reciente diagnóstico de LAL tienen hiperdiploidía (>50 cromosomas) y que por lo tanto tienen pronostico favorable, comparados con pacientes con hipodiploidía que tienen un pronóstico peor y que se ha visto relacionado con tras locaciones cromosómicas, niveles de DHL mayores o edad <2 o >10 años.

Por lo tanto, además de todos los factores pronósticos ya conocidos, se deberá estudiar más a fondo si el índice de DNA puede usarse como factor pronóstico individual en pacientes pediátricos, a pesar de tener otros factores pronósticos favorables o desfavorables, para usarse como factor individual.

En el Instituto Nacional de Pediatría, desde 1990 se ha medido el IDNA a través de la citometría de flujo, obteniéndose valiosa información acerca del comportamiento de las leucemias, pero no se ha observado que relación directa tiene con el pronostico de los pacientes a largo plazo, por lo que con esta tesis se desea realizar una revisión cualitativa de la literatura acerca del Índice de DNA, ¿que es?, ¿como se realiza?, y como puede ser utilizado como factor pronostico individual en pacientes con Leucemia, lo que puede ser posteriormente utilizado como marco teórico para nuevos estudios y tesis con la medición del IDNA en los pacientes tratados hasta la actualidad , haciendo notar el desarrollo y pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS

* Búsqueda de la Información

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos más relevantes como MEDLINE, PubMed, EMBASE,Clinical Trials Registred, OVID, EBSCO, LILACS, ARTEMISA, IMBIOMED y Biblioteca Cochrane

A través de ésto se localizaron artículos de importancia que traten sobre el índice de ADN como factor pronostico en niños con leucemia linfoblástica aguda.

Durante la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras: índice de DNA, DNA content, DNA index, blast cell DNA content, leucemia aguda linfoblastica, acute lymphoblastic leukemia.

* Criterios de Inclusión

Tipos de estudios y participantes

Se incluyeron todos los artículos publicados sobre Leucemia linfoblástica en cualquier edad desde 1990 hasta 2006, con el fin de analizar toda la información disponible. Así mismo se incluyeron todos los artículos referentes al índice de DNA, definición, realización del estudio mediante citometria de flujo, así como factor pronóstico individual, ya sean retrospectivos o reportes de casos o estudios de revisión.

* Tipo de intervención

Se incluyeron todos los artículos desde 1990 a 2006 con las palabras antes mencionadas, así como índice de DNA como factor pronostico individual.

* Criterios de Exclusión

Se excluyeron los artículos en los cuales los pacientes participantes cursaron con otros tipos de leucemia (mieloblásticas)

* Metodología de la Revisión

Se realizaron los siguientes formatos para la captura de datos obtenidos de los diferentes artículos obtenidos en la búsqueda. (Anexo 1)

* Clasificación Metodológica de los Estudios

Se llevará a cabo la evaluación de la calidad de las publicaciones a través del sistema de puntuación descrito por Jadad para estudios clínicos aleatorios y Strobe para estudios observacionales.

Escala de Jadad

1.- ¿El estudio fue descrito como aleatorizado?
2.- ¿Se describe el método para generar la secuencia de aleatorización y este método es adecuado?
3.- ¿El estudio se describe como doble ciego?
4.- ¿Se describe el método de cegamiento y este método es adecuado?
5.- ¿Existió una descripción de las pérdidas y las retiradas?

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron todos los artículos (estudios clínicos aleatorios, observacionales y series de casos) en el periodo de 1990 al 2006, encontrados en la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos, sin limitaciones de edad o idioma.

ANÁLISIS ESTADISTICO

La Información que obtenida se recopiló en las tablas realizadas para este fin (Anexo 1) y fue captada en el programa Word para Windows.

Análisis Cualitativo.- Se realizó la escala de Jadad para estudios clínicos aleatorios y Strobe para estudios observacionales. Con las siguientes variables de estudio: Autores, Año de publicación, País, Características de la población, Número de sujetos, Etiología, Diagnóstico, Pruebas diagnósticas, Pronostico, Medidas preventivas, Diseño del estudio, Tratamiento, Eliminación (Perdidas y retiradas), Resultados, Conclusiones, Limitaciones del estudios y Direcciones futuras de investigación.

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ESTUDIOS PROSPECTIVOS DESCRIPTIVOS LONGITUDINALES

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
1	Look Thomas, Roberson Paula, Williams Dorothy.	1985	E.U	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda con cuenta leucocitaria menor de 100,000, sin masa mediastinal, ni evidencia de infiltración a SNC	205	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Medicición de índice de DNA	* Aspirtado demedula ósea (obtención de muestras). * Citometria de flujo (determinación de IDNA)	Se define como pronóstico favorable (mejor pronóstico) pacientes con IDNA mayor o igual 1.16 (igual o mayor a 53 cromosomas)
2	Conde E, Cuadrado M.A. Carretero F	1989	España	Pacientes con leucemia linfoblástica aguda en los que se determinaron las alteraciones en el DNA mediante citometría de flujo.	37	Leucemia linfoblástica aguda	Estudio morfológico e inmunológico de la sangre periferica y medula ósea.	*Tecnicas citoquímicas; PAS, fosfatasa ácida, peroxidasas y esterasas inespecíficas. *Estudio de los Blastos mediante microscopio eletrónico *Determinación de IDNA por citometria de flujo	Las hiperdiploidias con un IDNA mayor o igual a 1.1.6 (53 cromosomas por célula leucémica) constituye el factor de pronóstico individual mas favorable en los pacientes con LLA
3	Pérez-Vera P., Frías S., Carnevale A.,	2004	México	Pacientes con diagnósitco reciente de Leucemia linfoblastica aguda (FAB)	100	Leucemia linfoblástica aguda	Estudio citogenetico y citometria de flujo	*Estudio Citogenético (cultivo en medio RPMI-1640). *Citometría de flujo para cuantificación del DNA *Hibridización Fluorescente in situ (FISH)	-----

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ESTUDIOS PROSPECTIVOS DESCRIPTIVOS LONGITUDINALES

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
1	Ninguna	Descriptivo longitudinal	Ninguno	Se seleccionaron 261 pacientes con dianostico de LLA. Se eliminaron pacientes a los que no se les extrajo la muestra adecuada ni suficiente para la medicion de IDNA	La citometría de flujo agiliza el trámite y estudio celular en pacientes con LLA. La ras de inducción a la remision total fue de 94%. Se demuestra la relación que tiene un porcentaje menor de células en fase S y la falta de respuesta a la inducción de la terapia.
2	Ninguna	Prospectivo longitudinal, descriptivo	Inducción con 3 fármacos (VCR, PDR y LASA), profilaxis del SNC y matenimiento con 6MP diaria y MTX semanal con inducciones periódicas	Dos perdidas: paciente 8 remisión completa de corta duración al momento del transplante y muerte a los 9 meses por progresión de la enfermedad. Paciente 22 muerte en remisión completa de complicaciones relacionadas al transplante	Se realizo CMF y cariotipo en 37 pacientes. En 30% (11 pacientes) presentaron resutlados anormales, 6 casos tenía 46 cromosomas y in IDNA de 1, pero presentaban alteraciones númericas y estructurales (pseudodiploides) el resto (5 pacientes) presentaron un IDNA hiperdiploide. * De los 11 pacientes con aneuploidias el 36% presentaron la variedad L1, 55% variedad L2 y 9% variedad L3. En 28 pacientes se consiguio la remisión completa(RC). *La RC en menores de 15 años fue de 95% (19 de 20 casos) mientras que en los mayores de 15 años fueron 9 de 11 casos.
3	Ninguna	Prospectivo longitudinal, descriptivo	-----	Inicialmente se seleccionaron 161 pacientes con estudio citogenetico. Se excluyeron pacientes con cariotipos normales (excepto los que presentaron metafases menores a 20), y anormalidades no clonales.	Se presentó concordacia en 86 de 100 pacentes por ambos metodos para la detección de hiperdiplodia. En resultados discrepantes (14) se encontraron 9 aneuploides por estudio citogenético(hyperdiploides y 2 hipodiploides). Los 5 restantes mostraron aneuploidia por citometria de lujo (hiperdiploides IDNA = o > 1.16).

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ESTUDIOS PROSPECTIVOS DESCRIPTIVOS LONGITUDINALES

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
1	El Indice de DNA mayor o igual a 1.16 equivalente a 53 o más cromosomas (medición por cityometría de flujo), es considerado como un factor pronóstico favorable debido a que la inducción a la remisión será mejor. El IDNA conserva por si solo su impacto prónostico, aún con el ajuste de otras variables, por lo que puede ser utilizado como factor pronóstico individual.	El análisis del DNA mediante citometría de flujo **no detecta células pseudodiploides con traslocaciones** (sin que esto afecte el contenido neto de DNA de la célula) siendo que tales traslocaciones indican prosnosticos desvaforables.	Verificar el uso de IDNA como factor pronóstico en pacientes con quimioterapia
2	La supervivencia actual de los pacientes con un indice de DNA diploide fue de 48.5%. Mientras que los pacientes pseudodiploides han fallecido por recaida antes de los 16 meses ($p< 0.005$). Los pacientes con IDNA hiperdiploide y sin alteraciones estructurales no presentaron recaídas. *El peor pronóstico es para los pacientes que presentan alteaciones estructurales. *Los pacientes con IDNA hiperdiploide presentan factores pronósticos favorables y su evolución continua en RC. *Los pacientes con hiperdiploidia E IDNA mayor a 1.16 tienen el mejor pronostico individual.	Limitado número de pacientes. Se incluyeron pacientes de cualquier edad. El estudio no fue cegado.	
3	Se desmuestra la alta concordacia entre la citometría de flujo y el estudio citogenético. La aneuploidia fue identificada solo en 9 pacientes por Citogenetico y 5 por citometría de flujo. La citometria de flujo es capaz de detectar aneuplidias dependiendo del tamaño de la ganancia o perdida de los cromosmas, la presencia de anormalidades estructurales y la combinación de monosomias y trisomias.	FISH solo revela ganacia de cromosomas en pacientes con alta hiperdiploidias	

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
4	Ninguna	Prospectivo longitudinal, descriptivo	LLA- B terapia con prednisolona, vincristina, L-asparginasa y daunorubicin. LLA-T y LLA-B: esquema de inducción multifármacos. Todos recibieron quimioterapia y radiación.	Se seleccionaron incialmente 123 niños, de los cuales se descartaron 43 casos por presentar menos de cinco mitosis (27) o menores a lo analizable (16)	La Hiperdiploidia Alta (HeH) (mas de 50 cromosomas) en 17 casos (21%) pseudodiploide 16 casos (20%) fueron los hallazfos mas comunes. Hiperdiploide bajo e Hipodiploide se encontraro 7 y 4 respectivamente. 39 de los 80 pacientes estuvieron libres del evento de los 5.5 a 7.5 años de diganositco. a los 5.5 años de seguiiento 3/4 de lospacientes con HeH estaban libres del evento, mientras que en el resto de los grupos la sobrevida fue menor al 50% y ninguno del grupo hipodiplode sobrevivio. (P=0.006) diferencia signifactiva al comparar HeH y el resto de los grupos
5	Ninguna	Prospectivo longitudinal, descriptivo	Quimioterapia combinada UKALL I (5 pacientes) UKALL II (16) y esquemas similares (18), así como radiacion tanto terapeutica como profilactica.	Un paciente murio por varicela durante su primera remision (mas de 5 años despues del diagnóstico). Otro desarrollo leucemia mieloide consierandose como recaida.	Remisión completa en todos los pacientes en 6 semanas (excepto uno). Remision parcial en 8 semanas. 19 pacientes continuaron con vida entre 3.5 y 6.5 ños despues del diagnostico, 16 de los cuales en la primera remisión. La proporción de pacientes en la categoria hiperdiploide fue la mayor en la primera remisión. La categoria pseudodiploide presenta menor remision.
6	Metotrexate para SNC	Prospectivo longitudinal, descriptivo	Grupo de Riesgo estandar:Prednisona, vincristina, irradiación. Grupo de Alto Riesgo, Prednisona, vincristina y ciclofosfamida. Terapía de Mantenimiento (ambos grupos) Vincristina, Prednisona, mercaptopurine y altas dosis de Metotrexate y adriamicina	-----	Se detectaron 26 casos con DNA anormal (36.1%) Estos 26 fueron Hiperdiplodeos (IDNA mayor a 1.0) con un rango de 1.04 a 1.26. Los pacientes con IDNA = 1.0 se consideraron como diploides. El grupo hiperdiploide presentó carácteristicas consideradas favorables (Cuenta leucitaria baja. plaquetas altas y algunos fenotipos de celulas T en comparación con el grupo diploide. El grupo hiperdiploide presento tasas más altas de sobrevida libre de la enfermedad. La duración del periodo libre de la enfermedad fue mas alta cuando el IDNA era mayor a 1.

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
4	Secker-Walker L., Chesselss J.M., Stewart E.L.,	1989	Inglaterra	Niños menores de 15 años con seguimiento de 5 años y medio como mínimo. Diagnosticados entre 1979 y 1982	80	Leucemia linfoblástica aguda	Análisis cromosómico de medula ósea y sangre	Estudio citogenético	Numero y estructura de los cromosomas: pacientes con clones superiores a 46 (Hiperdiplodes) y superiores a 50 Hiperdiploidia alta.
5	Secker-Walker L., Lawler S.D., Hardisty R.M.,	1978	Inglaterra	Pacientes entre 4 meses y 15 años de edad con diagnóstico de Leucemia Linfoblastica aguda.	39	Leucemia linfoblástica aguda	Análisis cromosómico de medula ósea.	Estudio citogenético: cariotipo	Se categorizo de la siguiente manera: Hiperdiplode (mas de 46 cromosomas) pseudodiploide (46 cromosomas con cambios) diploide (46 normales) e hipodiploides (menos de 46 sin cambios)
6	Tsurosawa M., Katano N., Kawai S.	1988	Japón	Niños con diagnóstico de Leucemia Linfoblastica Aguda entre menos de 1 años y 15 años.	74	Leucemia linfoblástica aguda	Citomorfologico, fenotipos de superficie	Citometria de flujo, Fenotipo	Grupo de Riesgo estándar: de acuerdo a edad y cuenta de celulas blancas <10,000 y menores de 6 años de edad. Grupo de alto riesgo: > de 10,000 en conteo de celulas blancas y mayores de 6 años. *Excepto menores de un año

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
8	Williams D.L., Tsiatis A., Brodeur G.M.,	1982	E.U.	Pacientes con diagnósitco de Leucemia linfoblastica aguda	159	Leucemia linfoblástica aguda	Citomorfología. Citogenético	Citomorfología: caracteristicas de tinción. Citogenetico: Análisis de las células leucemicas.	Riesgo Alto: pacientes con cuenta leucocitaria mayor a 10,000, masa mediastinal, Leucemia en SNC. El riesgo estandar se connsidero a la ausencia de estas caracteristicas.
9	Germain D., Charrin C., Pages M.P.	1992	Francia	Pacientes con diagnósitco de Leucemia linfoblastica aguda menores de 16 años	411	Leucemia linfoblástica aguda	Analisis cromosomico, de médula ósea y criterios citoquímicos de FAB	Analisis cromosomico, de médula ósea. (390 cariotipos) y de sangre periferica (21 cariotipos)	Se clasificaron en grupos: pseudodiploide, hiperdiploide > 50 cromosomas e hiperdiploide entre 47 y 50 cromosomas.
10	Shuster J.J., Fallettta J.M., Pullen D.J.	1990	E.U.	Pacientes con Leucemia Linfoblastica aguda NO tratados,	2022	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	Aspirado de médula ósea. Examen morfológico de celulas leucémicas. Reactividad Citoquímica con Sudan Negro B y esterasa no espeficica para excluir leucemia mieloide	Marcadores Inmunologicos para definir el inmunofenotipo de la LLA (PreB temprana, PreB, T y B)	El pronóstico se basó en la edad menor o igual a 7 años y cuenta leucotitaria baja < 10,000. Siendo estas características el pronóstico favorable por su asociación a una mejor sobrevida libre del evento. Presencia de esplenomegalia como mal pronóstico.

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
8	Radiacion y metotrexato.	Prospectivo longitudinal, descriptivo	Se adminitraron dos tipos de terapia IX con 53 pacientes y la X con 83. *IX: Prednisona, vincristina, y daudomicina, además asparginasa en 1/3 del grupo y otro 1/3 citocina Arabinosa. *X: compuesto de podophyllum VM26 en combinación con citocina arabinosa seguida de prednisona, vincristina y asparginasa.	------	La comparacion de datos clínicos y de laboratorio indican una relacion significativa entre el número de cromosomas y datos como edad, sexo, raza, masa mediastinal, cuenta leucocitaria, etc. Se presentaron mayor numero de recaídas en el grupo pseudodiploide que en hiperdiploide.
9	Ninguna	Longitudinal, descriptivo	Variable: FRALLE 44.7%, EORTC 38%, Otros 16.9%	------	Hiperdiploideia >50 se caracterizo por los bajos factores de riesgo, contrastando con los altos factores de riesgo asociados con pseudodiploidía. Influencia de la edad en anormalidades estructurales del grupo hiperdiploideo, siendo lo de mayor edad los que presentaron mayores anormalidades.
10	Ninguna	Longitudinal, descriptivo	Tratamiento preestablecido conocido como POG7837	496 con LLA sin marcadores que permitieran definirlas en un inmunofenotipo.	El pronóstico mas significativo fue la cuenta leucocitaria (<50,000 contra >50,000). Los pronósticos no favorables incluyen a pacientes quienes tienen cuentas leucocitarias superiores a 50,000 y THY negativo, donde el porcentaje de sobrevida libre del efecto a los 4 años es solo del 39%, mientras que en grupo con cuentas menores de 50,000, THY positivo y CD5 es de 66%.

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
8	La cuenta leucocitaria es el mejor predictor para el resultado del tratamiento en LLA y este valor pronostico debe ser usado para las modificaciones en el tratamiento en los pacientes que recaen mas comunmente. Sin embargo se presenta evidencia acerca del numero cromosómico es tan bueno o mejor factor pronostico que la cuenta leucocitaria (incluyendo el grupo de alto riesgo de recaída)	Punto de corte para separar el grupo hiperdiploideo fue de forma albitraria, aunque lo justifican con la respuesta a la terapeutica.	Desarrollo de pruebas clínicas con un mayor valor pronóstico usando los factores que se tomaron en cuenta en este estudio.
9	Hiperdiploide >50 mostró cambios estructurales en la mitad de los pacientes. Los inmunofenotipos hiperdiploides >50 cromosomas fueron de celulas B tempranas en la mayoría de los pacientes. Los cariotipos pseudodiploides mostraron las proporciones mas altas de fenotipos de celulas T. Se identificaron translocaciones específicas para cambios recurrentes	- - - - -	Corroboración del valor pronóstico de los cambios cromosomales observados en estudios de seguimiento.
10	La falla del tratamiento depende de parametros clínicos y de laboratorio, que son medidos al momento del diagnóstico. Por lo que este estudio debería facilitar el uso de un tratamiento uniforme en niños con LLA-T. La esplenomegalia es de mal pronóstico al igual que en LLA noT y no B. La cuenta leucocitaria se muestra como el mas fuerte predictor de sobrevida libre del evento en niños con LLA-T	- - - - -	Realizar investigaciones con un mayor numero de pacientes para tener el poder adecuado, y establecer la indepencia de factores pronósticos, clínicos y biológicos.

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
11	Pui C-H., Raimondi S.C., Murphy S.B.	1987	E.U.	Pacientes menores de 12 meses de edad con diagnóstico reciente de Leucemia Aguda.	27	Leucemia No linfoblástica aguda (LnLA) (monocitica y mielocitica) y Leucemia Linfoblastica aguda (LLA)	Estudio cromosómico de aspirado de medula ósea	Se utilizó RPMI-1640 como medio. Las anormalidades crómosomicas fueron clasificadas de acuerdo a el sistema internacional de nomenclatura citogenetica humana (1985)	El Antígeno comun de ALL negativo o fenotipo Pre-B, así como las translocaciones cromosómicas se consideraron de mal pronóstico.
12	Bloomfiel C.D., lindquist L.L., Arthur D.	1981	E.U.	Pacientes con LLA, 37 adultos (16 a 74 años de edad), 23 niños (1 a 15 años)	60	Leucemia Linfoblastica Aguda	Citología y estudio Citoquímico de aspirado de médula ósea, biopsia y sangre.	Se clasificaron de acuerdo a FAB.	De acuerdo a anormalidades clonales: pseudodiploides se0asocia a mal pronóstico e hiperdiplolides pronóstico favorable.
13	Bloomfiel C.D., Rowley J.D., Goldman A.I.	1983	E.U.	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA. Promedio de edad 16 años. 59% hombres.	330	Leucemia Linfoblastica Aguda	Criterios morfológicos de FAB	Criterios morfológicos de FAB	Número de cromosomas superiores a 50, pronóstico favorable.
14	Schneides N.R., Carroll A.J., Shuster J.J.	2000	E.U.	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA. Edad: menores de un año y hasta menos de 22 años.	439	Leucemia Linfoblastica Aguda	Criterios morfológicos y citoquímicos de FAB. Inmunofenotipo	Muestras de médula ósea.	Hiperdiploidia >50 pronóstico favorable. Translocaciones = mal pronósticos

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
11	Ninguna	logitudinal descriptivo.	No se específica.	Solo se reportan casos cuyo análisis del aspirado de medula osea fueran exitosos en el estudio cromosómico	El grupo LnLA, (18 sujetos) se clasificaron como monociticos o mielociticos (excepto 2 pacientes). El grupo con LLA (9 casos) 7 presentaron el antígeno comun de ALL, y 2 presentaron la inmunoglobulina citoplásmica (prefenotipo B). 25 casos (93%) tenían cariotipo anormal de los cuales 21 eran pseudodiploides (84%). Se detectaron translocaciones cromosómicas, 67% del grupo LnLA (Otros: inversiones 3 casos y deleciones 2 casos adiciones 2 casos) y 78% en LLA . En LLA 7 casos presentaron pseudodiploidia, uno hipodiploidia, y uno hiperdiploidia (47 cromosomas). En ambos los cromosomas 11, 9 y 10 fueron los cromosomas que involucraban mas cambios.
12	Terapia para SNC con 4 o 5 medicamentos por un mínimo de 3 años desde la remisión completa.	longitudinal descriptivo.	Quimioterapia de induccion con vincristina, prednisona, y l-asparginasa (a menores de 15 años). Adultos: vincristina, prednisona l-asparginasa o antraciclina o ambos (21 casos). 8 adultos recibieron tratamienco combinado.	-----	FAB: L1 (60%) L2 (34%) L2 (2 casos). 47 casos se clasificaron como LLA no-T no-B. 9. Las principales anormalidades clonales fueron hiperdiploides y pseudodiploides. En LLA no-T(no-B, se presentaron translocaciones con mayor frecuencia: t(9;22); t(4;11);(t(11;14) y t(1;3). Los pacientes con anormalidades clonales pseudolipoidees presentaron periodos mas cortos de la primera remisión.
13	-----	longitudinal descriptivo.	No se específica.	-----	Se clasifico a los pacientes en 10 grupos basado en hallazgos cromosómicos.Se identificaron anormalidades clonales en 65.8% de los caso, estas se identificaron en 39% de LLA-T, 70% LLA noT, noB, y 100% de LLA-B. Pacientes con 6q-, numero modal >50 (jovenes) Ph1 y 14q+ (adultos).Se presentó cuenta leucocitaria alta y porcentajes altos de blastos circulantes en: t(4;11), pseudodiploides, hipodiploides Ph1. SNC afectado en: t(8;14) t(4;11) y 14q+. FAB-3 en t(8:14) FAB-2 en pseudodiploide e hipodiploide. LLA noT noB se presentó en grupos con numero modal 47-50, Ph1+, t(4;11) presentaron LLA-B en 14q+ y en todos t(8;14). Pseudodiplodes y 6q- tenian un fracción medible de LLA-T
14	No Específica.	longitudinal descriptivo.	Protocolo de 7 fármacos, por 2 años. Y al azar algunos con L-aspaginasa cudaten la terapia inicial.	15 pacientes cuya evaluacion citogénetica no fue enviada no se incluyeron finalmente. Posteriormente al seguimiento en 5 años hubó otras 14 perdidas (4 con cariotipo anormal, 9 normal, y 1con estudio no satisfactorio)	Se indentificaron 12 nuevas aberraciones recurrentes en LLA-T. El cariotipo caracteristico en niños con LLA-T es claramente diferente de pacientes con LLA-B (son difentes neoplasias). La hiperdiplodia (51 a 60 cromosomas) esta presente en 25% de pediatricos LLA-B y cuentan con excelente pronóstico, esta característica es poco comun en LLA-T. Las traslocaciones recurrenten en LLA-B presentan pobre pronóstico. t(14;10) en LLA-T presenta un alto índice de sobrevida.

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
11	La mayoría de los casos de leucemia infantil se caracterizan por anormalidades cromosómicas de las células leucemicas, i nvolucrando la región cromosomal 11q23. Se sugieren diferentes tipos de génesis leucémica y grupos de pacientes jovenes comparados con pacientes de mayor edad.	Limitado número de pacientes.	- - - - -
12	El estado de las metafases estudiadas (normal, anormal o combinada) no presentó diferencias cuando se evaluo la primera remisión completa. Las anormalidades clonales (en LLA no-T, no-B y LLA-B) no tienen influencia en la sobrevida de acuerdo a los hallazgos. El grupo pseudodiploide presenta periodos de duración más cortos en la primera remisión. No hay diferencias significativas entre los pacientes hiperdiploides e hipodiploides.		Ewaluar series mas grandes, dividiendo a los pacientes entre LLA no-T, y LLA no-B, de acuerdo al analisis cariotipico, donde se podría distinguir que LLA no-B presenta una sobrevida libre de la enfermedad mayor.
13	El cariotipo es un factor de riesgo importante e independiente, está relacionado con la remisión completa, la duración de la remisión completa y sobrevida. Los pacientes con un número modal superior a 50 responden mejor y los niños son frecuentemente curados.	- - - - -	Estudio de mas casos usando técnicas citogenéticas mas refinadas.
14	Se detectaron translocaciones frecuentes para cada grupo LLA-T y LLA-B. Consistentes con resultados de otros estudios. Así como con el valor pronóstico de las pruebas (hiperdiploides con pronóstico favorable).	La asociación entre la sobrevida libre de la enfermedad y el carotipo no es definitiva.	- - - - -

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
15	Martín M.L., Lahuerta J.J., Gil B.	2000	España	Pacientes diagnosticados con LLA, divididos en adultos (>15 años) 18% y niños (<15 años) 73%	89	Leucemia Linfoblastica Aguda	Inmunofenotipo y análisis citogénetico.	Muestras de médula ósea y sangre periferica. Cultivo en RPMI-1640	Edad, kariotipo e inmnofenotipo indicadores de pronósticos
16	Hussein H., Shidhom I., Naga S.A.,	2004	Egipto	Pacientes con diagnóstico reciente de LLA menores de 18 años	154	Leucemia Linfoblastica Aguda	Muestras de médula ósea. Inmunofenotipo (citometría de flujo). Anticuerpos monoclonales.	Se clasificaron de acuerdo a FAB. Indice de DNA.	IDNA 1.16 punto de corte para prognóstico.
17	Chessells J.M., Swansbury G.J. Reeves B.	1997	Inglaterra	Niños con diagnóstico de LLA de 0 a 14 años.	502	Leucemia Linfoblastica Aguda	Inmunofenotipo y análisis citogénetico.	Inmunofenotipo: Leucemia preB temprana, preB común, o LLA-T.	LLA con hiperploidia alta, pronostico favorable. Haploidia, hipoploidia e hiperploidea baja, pronóstico desfavorable.
18	Pui C-H., Williams D.L., Raimondi S.C.	1987	E.U.	Niños con diagnóstico reciente de LLA de 0.8 a 17 años de edad.	409	Leucemia Linfoblastica Aguda	Analisis citogenético. Determinación de DNA por citometría de flujo, fenotipo de células blásticas	Citogenético:muestras de médula ósea. IDNA igual a 1.0 para células leucemicas ploides. Fenotipo: morfología según criterios de FAB.	Hiperdiploidia >50 pronóstico favorable. Hipodipliodia, considerada pronóstico desfavorable, al igual que pseudiploidias.

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
15	Irradiación craneal, MTX e hidrocortisona para SNC	longitudinal descriptivo.	Niños: Protocolo BMF Adultos: Protocolo PETHEMA y HOELZER	- - - - -	Diploidia normal: alta incidencia de células T y la mayor sobrevida libre del evento (SLE). (Buen pronóstico). Pseudodiploidia: el mas numeroso, 20 casos de alteraciones citogeneticas. Otras variables no fueron significativamente diferentes de otros grupos. Hiperdiploidia Alta (>50 cromosomas): se asocio conel curso benigno de la enfermedad y la indice de mortalidad mas bajo. Recaída de pacientes con alteraciones estructurales. Hiperdiploidia (47 -50 cromosomas) alta incidencia de recaida. Hipodiploidia: Alta incidencia de alteraciones cromosómicas.
16	No Específica.	longitudinal descriptivo.	Protocolo Egipcio NCI: dexametasona, vincristina daunorubicina, asparginasa, etoposida, citarabina (ara-C) MTX, 6MP, ciclofosfamida,	Murieron 9 pacientes durante la inducción	El IDNA se obtuvo en 95 pacientes y 15 (15.8%)tenían IDAN de 1.16 o mayor. LLA B precursores se encontró en 73.4% de los pacientes y LLA-T en 26.6%. 135 mostraron remision completa. Se presentó mejor respuesta a la inducción en el grupo con LLA-B precursores que en LLA-T.
17	- - - - -	longitudinal descriptivo.	Protocolo, MRC UKALL X.	De un total de 1612 pacientes se eligieron solo los que presentaron ploidias clonales.	La pseudo plodia está fuertemente asociada con alta cuenta leucocitaria, la cual fue raramente presentada en hiplerploidia alta. LLA con hiperploidia alta, (39% de las anormalidades clonales, presentan sobrevida libre del evento en un 71% a 5 años. Haploides (1%) hipoploidia (9%) hiperplidia baja (16.5%) presetan pobre prónostico a 5 años, (17%, 42%, y 49% respectivamente). Ph+ y 11q23 se asocio a falla del tratamiento. t(1;19) se relaciono con mejor sobrevida (87.5%) a 5 años.
18	- - - - -	longitudinal prospectivo, descriptivo.	No se especifica.	- - - - -	Se presentaron translocaciones, falla en la terapia mas alta en hipoploides comparadas con hiperploidias. La hipoploidia ocurre infrecuentemente (7.6%) pero esta claramente asociado a respuesta adversa al tratamiento. Tanto hipodiploides como pseudodiploides mostraron respuestas pobres al tratamiento con bajas cuentas leucocitarias

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
15	* La sobrevida libre del efecto es significativamente mas corta en adultos que en niños. *La comparación entre dos categorias: favorable (diploide e hiperdiploide alta) contra no favorable (pseudodipliode hiperdiploide bajo e hipodiplode) tiene diferencias altamente significativas.	------	------
16	Se determinaron como factores pronósticos desfavorables: edad superior a 10 años, diagnóstico de invasión de SNC, fenotipo T. IDNA menos de 1.16	------	------
17	El analisis citogenético es crucial en el estudio de los cambios genticos en Leucemia. La hiperplodia alta se asocia con otros factores prónosticos favorables como la edady el inmunofenotipo. El pronóstico de pseudodipliodes no fue significativamente peor que los otros grupos en esta serie. El cromosoma Ph+ está asociado a peor pronóstico.	Llas nuevas técnicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH) que esclarecen mejor el cariotipos precisos, no fueron utilizados.	------
18	El uso de la citometría de flujo que permite la comparacion del contenido de DNA (IDNA) es sencillo y rápido pero no distingue células pseudodiploides con translocaciones asi como otras anormalidades. No es lo suficientemente sensible para detectar ganancias o perdidas pequeñas del DNA cromosomal.	------	------

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
19	Pui C-H., Raimondi S.C., Dodge R.K.	1989	E.U.	Niños con diagnóstico reciente de LLA, 70 hombres y 68 mujeres. Con LLA hiperploide	138	Leucemia Linfoblastica Aguda (hiperploide)	Determinación de contenido de DNA.	IDNA analizado por citometía de flujo	Anormalidades cromosómicas pronóstico desfavorable.
20	Pui C-H., Carrol A.J., Raimondi S.C.	1990	E.U.	Niños con diagnóstico reciente de LLA. Con ploidia menor a 45 cromosomas	2184	Leucemia Linfoblastica Aguda	Determinación de contenido de DNA. Analisis crosómico, tipo celular	IDNA analizado por citometría de flujo	Peor pronóstico a menor número cromosómico.
21	Hammond D. Sather H. Nesbit M.	1986	E.U.	Niños con diagnóstico de LLA.	5235	Leucemia Linfoblastica Aguda	No se identifican ya que fueron utilizados multiples estudios diagnósticos según cada caso	Edad, masa mediastinal y conteo leucocitario, morfología de médula ósea, conteo de medula osea al dia 14 y conteo leucocitario, reactividad E-Rossetta, edad de diagnóstico .	Se clasifican varios estratos según cada prueba diagnóstica.
22	Stary J. Hrodek O. Petrakoca A.	1990	Suiza	Niños con diagnóstico de LLA, menores de 15 años	69	Leucemia Linfoblastica Aguda	Contenido de DNA. Citofotometria y citometria de flujo	Contenido de DNA en aspirado de médula ósea y sangre periferica.	Hiperdiplodia mejor pronóstico.
23	Romero-Guzman L., Rangel-López A. Paredes-Aguilera R.	1999	México	Niños con diagnóstico reciente de LLA.	60	Leucemia Linfoblastica Aguda	Contenido de DNA. Citometria de flujo. Estudio citogenético.	Clasificación citomorfológica FAB, inmunofenotipo con Citometría de flujo. En muestras de medula ósea.	Hiperploide considerado pronóstico favorable.

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
19	-----	longitudinal prospectivo, descriptivo.	No se especifica.	-----	62% de la muestra, presentaban anormalidades estructurales y en 22 de estos casos hubo falla al tratamiento (de un total de 28). Las anormalidades cromosómicas estructurales y el genero masculino se asociaron a falla en el tratamiento de forma independiente.
20	-----	longitudinal prospectivo, descriptivo.	No se especifica.	-----	1382 casos presentaron un cariotipo celular anormal (en blastos). Los grupos: Casi-Aploides (10-25 cromosomas) e hipoploides (30-40) presentaron peor pronóstico que aquellos con translocaciones cromosómicas. En 7 casos se detectaron hipoploidias solo por citometría de flujo pero no por analisis cromosómico.
21	-----	longitudinal retrospectivo. descriptivo.	No se especifica.	-----	Se encontraron, el conteo leucocitario, el sexo , la masa mediastinica, edad, conteo plaquetario dentro de las principales pruebas pronósticas.
22	No Específica.	longitudinal descriptivo.	No se especifica.	-----	Aneuploidias fueron detectadas en 71% de los niños con predominancia de hiperploidia (41 niños). EL IDNA y el DNA nuclear fueron mas altos en médula ósea. Sin embargo la extincion de DNA fue mayor en sangre periferica. (Dif. Signiticativa p=0.01). 80% de los niños hiperploides presentaron probablidades de sobrevida con ciclos de remision completa a 5 años contra el 40% en los grupos diploides y "casidiploides".
23	No Específica.	longitudinal descriptivo.	No se especifica.	-----	FAB L1 = 54/60, FAB = L2 5/60, FAB3 = 1/60. Diploides =29, hipodiploides = 8, aneuploides 31, hiperdiploides A = 13, hiperdiploides B =10

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
24	Andreef M. Conjalka M, Jhanwar S.	NA	E.U.	Niños y adultos con diagnóstico de LLA	86	Leucemia Linfoblastica Aguda	Contenido de DNA. Estudio citogenético.	Citometria de flujo de aspirado de medula ósea para determina IDNA, analisis citogenético.	- - - - -
25	Trueworthy R., Shuster J., Look W.	1992	E.U.	Niños con diagnóstico reciente de LLA-ProB, entre 1y 21 años de edad.	535		Estudio Citoquímico (ECQ) Tipo celular inmunológico (TCI) Citometría de Flujo (CF)	CF: IDNA 1.16 (punto de corte)	CF: IDNA = o > 1.16 favorable

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
24	-----	Longitudinal descriptivo. Analisis comparativo de ambas pruebas.	No se especifica.	-----	Se demuestra correlacion entre los resultados de la citometría de flujo y el estudio citogenético, tanto para formas diploides y aneuploides de las celulas.
25	-----	Longitudinal descriptivo. Prolectivo	Regimen ALinC 1: vincristina, prednisona, asparginasa, quimioterapia (MTX) hidrocortizona citarabina.	-----	Se asocio el contenido de DNA con respecto a la edad de los pacientes (a mayor edad menor contenido de DNA) asi como con el conteo leucocitario. Donde la sobrevida libre del evento fue mayor en el grupo con IDNA igual o superio a 1.16.

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
24	La combinación del analisis citogénetico y y la citometria de flujo provee de infomación importante respecto a pronóstico, y monitoreo de LLA.	No se identificaron contenidos "casidiploides" ni pseudodiploides.	- - - - - -
25	EL indice de DNA, la cuenta leucocitaria y la edad son suficientes para clasificar a los pacientes con LLA-B para riesgo y pronóstico, así como para el empleo de la terapeutica indicada. La terapia ALinC 14 es mas efectiva en pacientes con IDNA superior a 1.16	- - - - - -	- - - - - -

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DESCRIPTIVOS LONGITUDINALES

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
1	Smets LA., Slater R., Van Wering E.R.	1995	Holanda	Niños de 0 a 15 años edad con cuenta leucocitaia menor a 50, 000, No LAL tipo B, sin masa mediastinal, sin involucrar SNC, separándose según las fechas en LAL V (1979-1982) LAL VI (1984 - 1988) y LAL VII (1979 -1991)	473	Leucemia linfoblástica aguda	Estudio morfológico y citoquímico de sangre periférica y medula ósea	*Citoquímico; May-Grünwald-Giemsa, mieloperoxidasa, Sudan Negro, y alfa-naftol acetoesterasa. *Marcadores inmunológicos. *Citometría de flujo para derteminar DNA. *Estudios citogenéticos por tecnicas de cultivo (medio RPMI 1640)	* Se consideraron marcadores específicos presentes en células malignas como precursoras de LLA (en sus diferentes tipos) *IDNA pronóstico favorable (mejor pronóstico) pacientes con IDNA mayor o igual 1.16 *Citogénetico: Cambios númericos anormales y de aberraciones estructurales.

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS DESCRIPTIVOS LONGITUDINALES

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
1	La citometria de flujo fue altamente concordante con la detección citogenetica (en hiperdiploides) . Hay una sobrevida superior en pacientes con celulas en fase S igual o menos a 6% lo que confirma observaciones previas. La presencia de celulas hiperdiploideas y el valor S% igual o menora 6 son parametros que pueden identificar buen pronóstico	No se encontraron diferencias estadisticamente signigicativas debido al bajo poder de analisis en el numero de pacientes y tasa de sobrevida tan alta.	Determinar si realmente el valor S% debe usarse como prueba pronóstica y bajo que parametros

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ARTICULOS DE REVISION

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
1	Mastragelo R.	1986	Italia	-----	-----	Leucemia Linfoblastica Aguda	-----	-----	-----
2	Jennings C.D., Foon K.A.,	1997	E.U.	-----	-----	Leucemia linfoblástica aguda y Linfoma	-----	-----	-----

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ARTICULOS DE REVISION

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
1	Quimioterapia de combinación para SNC	Artículo de revisión	Vincristina, prednisona, 6 mercaptopurina, y metotrexato.	-----	-----
2	-----	Artículo de revisión	-----	-----	-----

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
ARTICULOS DE REVISION

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
1	Los avances en la clasificación de LLA así como las pruebas diagnósticas permiten un mejor tratamiento ya que el pronóstico dado por alguna pruebas orienta sobre la intensidad del tratamiento limitando los efectos tóxicos de los fármacos.	------	------
2	La citometría de flujo (CF) monitorea la enfermedad y la respuesta al tratamiento . La CF ayuda a definir los subgrupos tanto morfológicos como genéticos, y da un valor pronóstico importante para ellos. La CF se correlaciona con el inmufenotipo así como con datos citogenéticos. Estas conclusiones se basan en una revision de articulos publicados durante 10 años .	------	------

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA
METAANALISIS

No.	Autores	Año	País	Características de la población	Número de sujetos	Etiología	Diagnóstico	Pruebas diagnósticas	Pronóstico
1	Miller D.R., Krailo M., Bleyer W.A.	1985	E.U.	Pacientes con dianóstico de LLA involucrados en 2 estudios de concodancia, uno realizado en 1981 y el otro en 1984. De acuerdo a los criterios morfológicos de FAB	3900	Leucemia Linfoblastica Aguda	Aspirado de médula ósea. Examen morfológico de celulas leucémicas.	Estudio Morfologico	FAB L1 : pronóstico favorable FAB L2 : pronóstivo desfavorable.

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA

METAANALISIS

No.	Medidas preventivas	Diseño	Tratamiento	Eliminación (perdidas y retiradas)	Resultados
1	-----	Metaanálisis	No se especifica.	-----	La concordancia basada en los subgrupos de FAB (L1, L1/L2, L2/L1, L2) fue del 67% en 1984 y 71.8% en 1981. Para la categoría L1 la concordancia fue de 89% y para el grupo no-L1 46% (1984), sin diferencias significativas del estudio de 1981. Se encontro mayor concordancia pronóstica en los resultados de 1984.

ANALISIS CUALITATIVO DE LA LITERATURA

METAANALISIS

No.	Conclusiones	Limitaciones del estudio	Direcciones futuras de investigación
1	La clasificación en LLA debe ser cuantitativa y reproducible, aplicable clinicamente, con significancia biológica, y con implicaciones pronósticas y terapeuticas. La sobrevida es peor en pacientes clasificados como LLA no-L1. La concordancia fue excelente al comparar LLA-L1, (86% en 1981 y 89% en 1984). La morfología L2 presenta un pobre pronóstico si se considera como única variable.	Las multiples revisiones y modificaciones de los criterios morfológicos limitan la comparación adecuada de algunos subgrupos FAB, de igual forma algunos factores técnicos limitan la reproducibilidad de la evaluación.	Determinar significancia biológica de la morfología (FAB), incluyendo la relación entre L1 y L2 para ploidia, ciclo celular, citogenética, cambios en los genes, marcadores de superficie, etc.

DISCUSION

Se ha visto que desde hace tiempo, el pronóstico, riesgo y tratamiento dependen de la clasificación al momento del diagnóstico de la Leucemia linfoblástica aguda. Numerosos factores pronósticos han sido estudiados, entre éstos: la cuenta leucocitaria, edad, sexo, pero ha sido con el advenimiento de nuevas técnicas, como la citometría de flujo, FISH, fotometría que han sido descubiertas alteraciones cromosómicas tanto estructurales como numéricas.

Estas determinaciones clínicas y de laboratorio puede ser hechas al momento del diagnóstico o durante la terapia inicial y en base a ello dar una terapia actual y disponible.

Sabemos que el clasificar en riesgo alto, intermedio y bajo en base a los factores pronósticos es importante y nos orienta hacia el probable desenlace del paciente pero en ocasiones puede diferir con la terapéutica utilizada y así mismo con la respuesta al tratamiento por lo tanto se debe puntualizar que la terapéutica de la Leucemia linfoblástica aguda en cualquiera de sus clasificaciones no deben ser considerada de forma homogénea y se debe individualizar según el caso.

En esta tesis se decidió demostrar si el índice de DNA es factor pronóstico en LAL, encontrándose las conclusiones previamente anotadas, cabe mencionar que se encontró una similitud entre todos los estudios haciendo notar que la hiperdiploidía (o un IDNA mayor a 1.16) es de BUEN pronóstico en pacientes con LAL.

En la siguiente tabla se muestran las diversas alteraciones cromosómicas así como las características observadas en los diferentes estudios analizados que les confieren buen pronóstico o mal pronóstico en su caso.

Se nota pues una relación estrecha entre la alteración cromosómica y el factor pronóstico, haciéndose notar en casi todos los estudios el buen pronóstico de la hiperdiploidía alta con un IDNA mayor a 1.16.

Todo esto relacionado con otros factores pronósticos, haciéndose notar :

1.- La edad de los pacientes (a mayor edad menor contenido de DNA)
2.- Cuenta leucocitaria baja (menor cuenta, menor infiltración, menor cantidad de células tumorales)
3.- La sobrevida libre del evento fue mayor en el grupo con IDNA igual o superior a 1.16.
4.- 80% de los niños hiperploides presentaron probabilidades de sobrevida con ciclos de remisión completa a 5 años contra el 40% en los grupos diploides y "casi-diploides"
5.- La terapia ALinC 14 es más efectiva en pacientes con IDNA superior a 1.16
6.- Relación con factores pronósticos favorables.

* Relación con inmunofenotipo de LAL precursor de células B (73%)
* Poca o nula relación con inmunofenotipo de LAL T (26%)

Esto último muy relacionado a la mejor respuesta a la inducción en el grupo con LAL-B precursores que en LAL-T.

Por lo tanto consideramos que el IDNA es un buen factor pronóstico, además de los ya estudiados previamente, y que puede considerarse según varios autores como Look, Stary, Romero Guzman como indicador individual de pronóstico.

Además se hace notar la utilidad de la citometría de flujo para el diagnóstico, permitiendo la comparación del contenido de DNA (IDNA) pero sin distinguir células pseudodiploides con traslocaciones así como otras anormalidades. No es lo suficientemente sensible para detectar ganancias o perdidas pequeñas del DNA cromosomal. Pero debido a la alta sensibilidad para la detección de anomalías cromosómicas puede continuar su uso para detección de las mismas, haciendo notar y enfatizando en su falla para detección de traslocaciones y anomalías pequeñas.

BIBLIOGRAFIA

1.- Nathan and Oski´s, Hematology of Infancy of Childhood, 2003. Vol II. Sexta Edición. pp 1243-1249

2.- Williams William and Beutler Ernest. Hematology. 1991. Cuarta Edición. pp 78-90.

3.- Rivera-Luna, La importancia de los factores pronósticos en leucemia linfoblástica aguda de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología* 2000; 46, No 4: 260-266.

4.- Stary J, Hrodek O, Hausner P, Petrakova A, Goetz P, Kreuger A. The importance of blast cell DNA content for prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Neoplasma* 1990;37:293-299.

5.- Look A, Roberson P, Williams D, et al. Prognostic importance of blasts cell DNA content in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;65:1079-1086.

6.- Widell, S., Hast R., Auer Gert, et al. DNA image cytometry in MDS bone marrow spears. *British Journal of Haematology*, 1999, 105, 960-965.

7. Czader M, Porwit A, Söderhäll S, et al. DNA image analysis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymph* 1993;9:229-235.

8. Romero-Guzmán L, Rangel-López A, Paredes-Aguilera R et al Determinación del índice de DNA mediante citometría de flujo en niños con leucemia linfoblástica aguda *Acta Pediatr Mex* 2000; 21(1): R1

9. Secker-Walker LM, Chessells JM, Stewart EL, Swansbury GJ, Richards S, Lawler SD: Chromosomes and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukaemia: A long-term follow-up. *Br J Haematol* 72:336, 1989

10. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukemia at diagnosis. *Br Med J* 1978; 2:1529–30.

11. Secker-Walker LM. Prognostic and biological importance of chromosome findings in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;49:1–13.

12. Pui CH, Williams DL, Raimondi SC, Rivera GK, Look AT, Dodge RK, George SL, Behm FG, Crist WM, Murphy SB: Hypodiploidy is associated with a poor prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 70:247, 1987

13. Pui C-H, Raimondi SC, Dodge RK, et al. Prognostic importance of structural chromosomal abnormalities in children with hyperdiploid (>50 chromosomes) acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1989;73:1963–1967.

14. Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM, Shuster JJ, Williams DL, Pullen DJ, Borowitz MJ, Behm FG, Look T: Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood* 75:1170, 1990

15. Hammond D, Sather H, Nesbit M et al. Analysis of prognostic factors in acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*1986; 14: 124-34.

16. Hiddemann W, Schumann J, Andreef M, *et al.* Convention on nomenclature for DNA cytometry. *Cancer Genet Cytogenet* 1984;13:181-183.

17. Trueworthy R, Shuster J, Look T, et al: Ploidy of lymphoblasts is the strongest predictor of treatment outcome in B-progenitor cell acute lymphoblastic leukemia of childhood: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10:606-613, 1992

18. Pajor L, Szuhai K, Mehes G, et al. Combined metaphase, interphase cytogenetic and flow cytometry analysis of DNA content of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry*. 1998;34: 87–94.

19. Forestier E, Johansson B, Gustafsson G, et al. Prognostic impact of karyotypic findings in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Nordic series comparing two treatment periods. For the Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology (NOPHO)Leukaemia Cytogenetic Study Group. *Br J Haematol*. 2000; 110:147–153.

20. Forestier E, Holmgren G, Roos G. Flow cytometric DNA index and karyotype in childhood lymphoblastic leukemia. *Anal Cell Pathol*. 1998;17:145–156.

21. Miller D, Krailo M, Bleyer W et al. Prognostic implications of blast cell morphology in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childrenís Cancer Study Group. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1211-19.

22. Hiddemann W, Harbott J, Ludwig W, *et al.* DNA aneuploidy in childhood acute lymphoblastic leukemia: Relation to clinical determinants and prognosis within four consecutive BFM trials. *Cancer Res* 1993;131:113-121.

23. Ito C, Kumagai M, Manabe A, *et al.* Hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia with 51 to 65 chromosomes: a distinct biological entity with a marked propensity to undergo apoptosis. *Blood* 1999;93:315-320.

24. Coustan-Smith E, Sancho J, Behm FG, et al.: Prognostic importance of measuring early clearance of leukemic cells by flow cytometry in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2002, 100:52–58.

25. Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, et al.: Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1999, 94:4036– 4045.

26. Brodeur GM, Williams DL, Look AT, Bowman WP, Kalwinsky DK: Nearhaploid acute lymphoblastic leukemia: A unique subgroup with a poor prognosis? *Blood* 58:14, 1981

27. Gibbons B, MacCallum P,Watts E, Rohatiner AZ,Webb D, Katz FE, Secker-Walker LM, Temperley IJ, Harrison CJ, Campbell RH, Nash R, Broadbent V, Chessels J: Near haploid acute lymphoblastic leukemia: Seven new cases and a review of the literature. *Leukemia* 5:738, 1991

28. Jackson JF, Boyett J, Pullen J, et al. Favorable prognosis associated with hyperdiploidy in children with acute lymphocytic leukemia correlates with extra chromosome 6. *A Pediatric Oncology Group Study. Cancer.* 1990;66: 1183–1189.

29. Moorman AV, Richards SM, Martineau M, et al. Outcome heterogeneity in childhood high-hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2003;102:2756–2762.

30. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1996;10:213–224.

31. Nygaard et al *J Pediatr Hematol Oncol* _ Volume 28, Number 3, March 2006

32. Pui C-H, Carroll A, Raimondi SC, et al. Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid <45 line. *Blood*. 1990;75: 1170–1177.

33. Michael, PM., Garson O.M., et al. Prospective study of childhood acute lymphocytic leucemia: Hematologic, Inmunologic, and cytogenetic correlations. *Medical and Pediatric Oncology* 16: 153-161 (1988)

34. Riley et al, Hematology and Oncology Clinics of NorthAmerica. 16 (2002) 245-299.

35. Bloomfield CD, Goldman AI, Alimena G, Berger R, Borgstrom GH, Brandt L, Catovsky D, de la Chapelle A, Dewald GW, Garson OM, et al. Chromosomal abnormalities identify high-risk and low-risk patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 1986 Feb;67(2):415-20.

36. Smets LA, Homan-Blok J, Hart A, de Vaan G, Behrendt H, Hahlen K, de Waal FJ. Prognostic implication of hyperdiploidy as based on DNA flow cytometric measurement in childhood acute lymphocytic leukemia--a multicenter study. *Leukemia.* 1987 Mar;1(3):163-6.

37. Katano N, Tsurusawa M, Kawai S, Fujimoto T. A prognostic factor in childhood acute lymphoblastic leukemia: implication of cellular DNA contents. Children's Cancer and Leukemia Study Group *Rinsho Ketsueki.* 1989 Jul;30(7):943-50. Japanese.

38. Shuster JJ, Falletta JM, Pullen DJ, Crist WM, Humphrey GB, Dowell BL, Wharam MD, Borowitz M. Prognostic factors in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood.* 1990 Jan 1;75(1):166-73.

39. Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, Kamel A, El-Sharkawy N. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Aug;26(8):507-14.