



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL GENERAL “DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**EFEECTO DE LA RESPUESTA A LA VENTANA DE PREDNISONA EN  
RELACION A LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO EN NIÑOS  
CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA.**

**Tesis de Postgrado**

Para obtener el título en:

**Hematología Pediátrica**

Presenta:

**Dra. EthelZulieJaimes Reyes**

Directores de Tesis:

M en C. Elva Jiménez Hernández  
Médico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica  
Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital General CMN La Raza

Dra. Laura Espinoza Hernández  
Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica  
Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital General CMN La Raza



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

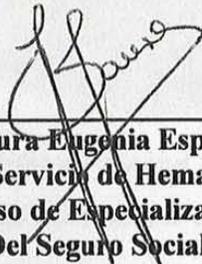
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. Hospital General  
Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza**



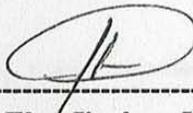
---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**  
**Directora de Educación e Investigación en Salud**  
**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. Hospital General**  
**Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza**



---

**Dra. Laura Eugenia Espinoza Hernández**  
**Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica**  
**Profesor titular del curso de Especialización en Hematología Pediátrica**  
**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. Hospital General**  
**Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza**



---

**Dra. Elva Jiménez Hernández**  
**Adscrita al servicio de Hematología Pediátrica**  
**Profesor adjunto del curso de Especialización en Hematología Pediátrica**  
**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. Hospital General**  
**Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza**



---

**Dra. Ethel Zulie Jaimes Reyes**  
**Residente de 6to año del curso de Especialización en Hematología Pediátrica**  
**Instituto Mexicano Del Seguro Social U. M. A. E. Hospital General**  
**Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza**

## AGRADECIMIENTOS:



A todos y cada uno de los pacientes del servicio de hematología pediátrica cuyo espíritu de luchay de inmenso amor a la vida han sembrado en mí un profundo sentimiento de compromiso social para mejorar sus condiciones de vida.

**A Dios:** mi creador, quien con su infinito equilibrio y generosidad dio esta maravillosa dirección a mi vida.

**A Adolfo:** por confiar una vez más en mí, y vivir comprometido con mis más grandes anhelos, te amo, un éxito más dedicado a ti.

**A Max:** sin duda hijo mío representas para mí el amor más inmenso y la empresa más valiosa de mi vida.

**A mi madre Bertha:** tu inmenso amor y apoyo incondicional a lo largo de mi vida han forjado mi destino, te amo.

**A mi abuela Carmen:** con todo mi amor y admiración infinita por la bondad y honestidad que existió en su corazón, la cual impregnó mi infancia y motivo un sentimiento profundo de ayuda y servicio a mis semejantes.

**A mis queridos hermanos Luis Jesús y José Gabriel:** con todo mi cariño y agradecimiento, han sido uno de los pilares más grandes de mi vida, su compañía, amor y apoyo me hacen creer cada día que existe la unión verdadera y la fraternidad, y que permaneceremos juntos hasta el final de nuestros días.

**A mis amigas de siempre,** las que cada día se vuelven más entrañables: **Vanessa, Karina, Jenny, y Fanny,** gracias queridas amigas, por todos los momentos compartidos y su permanencia a través de todos estos años.

**A la Dra. Laura Eugenia Espinoza Hernández:** por la impecable calidad humana que respalda cada una de sus palabras y acciones.

**A la Dra. Elva Jiménez Hernández:** por su admirable espíritu, caracterizado siempre por la sed de conocimiento y el compromiso constante para con la formación integral de los hematólogos pediatras.

**A la Dra. Adolfin Berges García:** por los conocimientos compartidos, por las horas invaluablemente dedicadas a mi formación, y por ser ejemplo de generosidad y amistad.

**A la Dra. Nancy Núñez Villegas:** por compartir sus conocimientos y su inmensa experiencia, pero sobre todo por su gran amistad, mi admiración y cariño permanente.

**A la Dra. Berenice Sánchez Jara, Dra. Guadalupe Ortiz Torres, Dra. Inés Montero Ponce, Dra. Ana Lilia Hernández, Dr. Sergio Franco Ornelas, Dr. Ruy Pérez Casillas, Dr. Joaquín Martínez Amigón:** por aportar a mi formación sus conocimientos, y vasta experiencia, pero sobre todo por haberme dejado pertenecer a este gran equipo de trabajo, por dirigir mis pasos hasta ver cumplido el objetivo de formar un nuevo hematólogo pediatra con la misión y visión de mejorar la calidad de vida y la atención de nuestros pacientes, con la enmienda además de enaltecer a esta noble institución que por tantos años ha fungido como hospital escuela de generaciones de médicos especialistas y subespecialistas que ennoblecen el nombre del Hospital General CMN La Raza.

## ÍNDICE

Agradecimientos.....	3
Resumen.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	15
Material y métodos.....	16
Criterios de selección.....	17
Definición de variables.....	18
Metodología.....	24
Análisis estadístico.....	25
Resultados.....	27
Discusión.....	33
Conclusiones.....	42
Anexo 1.....	43
Anexo 2.....	44
Anexo 3.....	45
Anexo 4.....	46
Referencias Bibliográficas.....	49

## RESUMEN

**Introducción.** La leucemia aguda es el cáncer más común en niños y adolescentes. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se presenta en la edad pediátrica hasta en un 85%, alcanzado su mayor incidencia entre los 2 a 5 años. En las últimas tres décadas se han logrado grandes avances en el tratamiento lo cual ha conducido a un aumento en la supervivencia y curación hasta del 80%. A partir del año 2000 los grupos internacionales para el estudio de la LLA se han enfocado en la respuesta temprana al tratamiento como uno de los factores primordiales para definir el pronóstico y la Supervivencia Libre de Evento (SLE) de estos pacientes. Por lo cual el grupo Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) estableció la ventana de prednisona como profase del tratamiento de inducción a la remisión. Definiéndola como la administración de prednisona a 60mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días y la aplicación de una quimioterapia intratecal en el día cero con metotrexate. La respuesta se evalúa con la cuenta de blastos en sangre periférica al día 0 y 7 de su administración. **Buena respuesta** con blastos < 1000 / $\mu$ l, **ypobre respuesta** con blastos  $\geq$ 1000/  $\mu$ l, concluyendo que la respuesta temprana favorable se asocia con una SLE de 80%, y pobre respuesta menos del 50% a cuatro años. A partir del 2006 se inició la ventana de prednisona en nuestra población. Sin embargo hasta ahora no se contaba con la evaluación de la respuesta, en relación a la SLE por lo cual se planteó el presente estudio.

**Objetivo:** Conocer el efecto de la respuesta a la ventana de prednisona en relación a la SLE en pacientes pediátricos conLLA.

**Material y Método.** Se realizó el estudio de una cohorte retrospectiva, observacional, analítica, se incluyeron los expedientes de pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico de LLA, diagnosticados y tratados con ventana de prednisona como profase del tratamiento de quimioterapia de Inducción a la remisión Protocolo Centro Médico Nacional “La Raza” 2002 (CMR 2002), en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre agosto de 2006 a diciembre del 2010.

**Análisis estadístico.** Para el tamaño de la muestra los casos fueron tomados de manera consecutiva y se incluyeron todos los pacientes reportados en el periodo de tiempo señalado. El análisis descriptivo se realizó para variables cualitativas, se representan como números absolutos o porcentajes, las cuantitativas se determinaron mediante sesgo y curtosis, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo. Análisis bivariado para variables cuantitativas sin distribución normal, mediante comparación de medianas para dos grupos independientes a través de U-Mann-Whitney, y para variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, un valor de  $p < 0.05$  de una cola se consideró estadísticamente significativa. Se realizó curva de supervivencia por método de Kaplan Meier y comparación entre grupos con la prueba de long-rank. Para las variables potenciales que influyen en la respuesta a la prednisona, se calculó en tabla de 2x2 el Riesgo Relativo crudo por estratos, Riesgo Relativo crudo y ajustado por Mantel-Haenszel con intervalos de confianza del 95%. Análisis multivariado para las variables potenciales que influyeron para la respuesta a la prednisona se analizaron para interacción y confusión, fueron probadas por análisis de regresión múltiple usando regresión logística y modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 16.

**Resultados:**

Se incluyeron 301 pacientes. Mediana de edad 7.5 años. Predominio en el sexo masculino (53.2%) y femenino (46.7%). Predominó un cuenta de leucocitos inicial  $<10,000$  (42.5%). La cuenta de blastos inicial  $>1000$  (57.2%). Predominó Inmunofenotipo de células B (61.1%). Riesgo alto (62.3%) y Riesgo estándar (37.7%). Respuesta a la ventana de prednisona buena (80%) y pobre (19.9%).

Remisión completa al día 28 (97%). Recaída (18.8%), sitio predominantemente afectado médula ósea (73.8%). Sobreviven (74.7%) y mortalidad (25.2%). Sépsis principal causa de muerte (60.9%). Toxicidad hematológica (38%)

**Conclusiones:** En relación a la respuesta a la prednisona y la remisión al día 28 para el grupo de pobre respuesta, existe una probabilidad mayor de no alcanzar remisión, RR 5.8 IC 95% (1.6 a 21.4)  $p=0.009$ .

La respuesta a la prednisona y la recaída se observa a aquellos que no responden con un riesgo de recaer de 1.9 IC 95% (1.003 a 3.816)  $p=0.038$ .

La respuesta a la prednisona y la SLE en aquellos pacientes que no responden tiene un riesgo 7.4 veces de presentar algún evento comparado con los de buena respuesta.

La respuesta a la prednisona y la supervivencia global, en los pacientes que no responden el riesgo de morir durante el tratamiento es de 1.3 veces IC 95% (0.774 a 2.552).  $p=0.177$

## **ANTECEDENTES:**

La leucemia es el resultado de la expansión clonal de una célula simple, que será el progenitor leucémico (1).

La proliferación desordenada de blastos en la médula ósea infiltran la sangre periférica, ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central, testículos, y cualquier órgano de la economía. La acumulación de células hematopoyéticas inmaduras en sitios medulares y extra medulares nos da el cuadro clínico característico de las leucemias agudas (2).

La leucemia aguda es el cáncer más común en niños y adolescentes y representa aproximadamente la tercera parte de todos los casos de cáncer en niños menores de 15 años. En Estados Unidos ocurren aproximadamente 2,500 casos nuevos por año y de estos el 85% corresponden a Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la cual alcanza su mayor incidencia entre las edades de 2 a 5 años (3).

En México los estudios realizados muestran a la LLA como el principal cáncer a partir del segundo año de vida hasta la adolescencia. Se ha observado un incremento durante los últimos años que va de de 7 casos por millón de habitantes para el año 1982, hasta 44 casos por millón para el año 2000. La ciudad de México tiene una de las incidencias más altas a nivel mundial, con características clínico biológicas diferentes a otras poblaciones: hasta un 70 % de las LLA provienen de precursores de células Pre B y un 23% de células T, con un pico de edad entre los 2 y 3 años situación no habitual en otros estudios, presencia de arreglo génico MLL/AF4 el cual se reporta hasta en el 85% en menores de un año y es considerado de mal pronóstico, así mismo se han identificado factores ambientales fuertemente relacionados como exposición prenatal a alcohol y tabaco, campos magnéticos de baja frecuencia y cancerígenos de exposición en el hogar (4).

La LLA se origina de progenitores linfoides B o T. Aproximadamente hace 50 años se consideraba una enfermedad fatal. Con supervivencia de 3 a 4 meses en la mayoría de los pacientes. En las últimas tres décadas, se han logrado grandes avances en el tratamiento, lo que ha conducido a aumento en la supervivencia a largo plazo o la curación de esta enfermedad, que alcanza del 60 al 80% en varios grupos internacionales (5).

A pesar de los progresos notables en el tratamiento, existe un pequeño grupo de pacientes, cercano al 10% que responde pobremente a la terapia de inducción de primera línea, y cerca de 30 a 40% de quienes respondieron en un principio, más tarde presentan recaídas y

fallecen. Dicha discrepancia en el comportamiento de la respuesta a los diferentes esquemas de tratamiento, motivó la identificación y caracterización de ciertos indicadores de valor pronóstico (6).

En este sentido, merecen destacarse los estudios realizados por el Children's Cancer Study Group (CCG) entre 1972 y 1983, en más de 5,000 pacientes y del Pediatric Oncology Group (POG) en Norteamérica y de los grupos cooperativos Europeos: Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) y United Kingdom Lymphoblastic Leukemia (UKLL). En estos estudios se identificaron como factores pronósticos desfavorables los siguientes: edad inferior a un año o superior a 10, sexo masculino, leucocitos, con cifras superiores a 50,000/ $\mu$ l, la presencia de grandes visceromegalias, adenomegalias, masa tímica y otras infiltraciones incluyendo a sistema nervioso central, a ello se agregaron factores biológicos como los fenotipos T, B maduro y nulo (pro B), y la existencias de ciertas anomalías cromosómicas tanto cuantitativas, como estructurales. (7,8,9).

Actualmente los factores pronósticos que se utilizan para la estratificación inicial de riesgo se agrupan en las siguientes 4 categorías:

1. Características clínicas y de laboratorio en el momento del diagnóstico como son: la edad, recuento de glóbulos blancos, infiltración a sistema nervioso central, mediastinal y compromiso testicular (10).
2. Características de las células leucémicas: morfología, inmunofenotipo para definir a los precursores de células B o T y sus diferentes subtipos inmunológicos, expresión de antígenos mieloides, y el linaje ambiguo (11, 12).
3. Citogenética para definir: alteraciones cromosómicas, numéricas o estructurales como traslocaciones, deleciones, mutaciones y polimorfismos genéticos moleculares (13, 14,15).
4. Respuesta temprana al tratamiento como son: respuesta de la Sangre Periférica (SP) a la profase de esteroide en el día 7, respuesta temprana de la médula ósea (MO) al día 14, respuesta de la SP a la terapia multi-farmacológica, fracaso a la inducción y determinación de enfermedad mínima residual (EMR) (16,17).

El descubrimiento de que los glucocorticoides destruyen a las células linfoides, llevó a su inclusión en los protocolos de quimioterapia para LLA. De estos los más utilizados han sido la prednisona y la dexametasona, cuya principal significancia terapéutica radica en la inducción de la apoptosis de las células leucémicas (18).

Su principal acción, se desencadena al unirse con un receptor intracelular para glucocorticoide denominado complejo GR, y al introducirse al núcleo, inducen la transcripción de factores como: el factor nuclear K $\beta$  o la proteína-1 (AP-1), resultando en la represión de vías de señalización que causan alteraciones en la transcripción genética, lo cual conduce a inmunosupresión, estrés celular o inducción de la apoptosis (19).

Interesantemente los glucocorticoides solo inducen apoptosis en algunas células específicas, entre las que se encuentran incluidos los linfoblastos. En primer lugar, llevan a cabo fenómenos pro apoptóticos, inhibición de la proliferación, y alteraciones del metabolismo de carbohidratos, cuyo resultado final es la muerte celular (20).

La prednisona es el glucocorticoide más frecuentemente utilizado; la administración de este agente como parte del tratamiento de LLA en niños data entre 1956 y 1960, cuando se utilizaba como único agente en la inducción, se lograba alcanzar remisiones completas, con menos de 5% de blastos en la médula ósea, y datos de recuperación hematológica después de 24 días de tratamiento. Sin embargo, en poco tiempo recaían, con posterior resistencia al mismo (21,22). Por lo cual surge la terapia multi-farmacológica en estos pacientes.

El Berlin-FranfurtMunster (ALL-BFM 83,86 y 90) fue uno de los primeros grupos que reportó en 1999: la respuesta a la prednisona en LLA, como un alto predictor relacionado con la supervivencia libre de evento (SLE). Estableció así la profase de esteroide en el tratamiento de Inducción a la Remisión, que denominó: *ventana de prednisona(VP)*, y la definió como la administración de prednisona a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup>/día durante 7 días, más una dosis de quimioterapia intratecal con metotrexate en el día cero. Para evaluar la respuesta a la VP, estratificaron a los pacientes de acuerdo al conteo de blastos en SP al día 7. Buena respuesta < 1000 / $\mu$ l, pobre respuesta  $\geq$ 1000 / $\mu$ l, y concluyeron que la respuesta temprana favorable se asocia con mayor SLE del 80% a 4 años (23).

El grupo BFM presenta en un estudio de 2063 pacientes, de los cuales 1964 con buena respuesta a la VP y 99 con pobre respuesta, de los respondedores la SLE fue del 81% a 6 años, comparado con los no respondedores de solamente el 33% p= (0.001).

De acuerdo a los resultados, la respuesta a la prednisona se ha incluido como un factor de riesgo independiente, llamado pobre respuesta a la prednisona, y se ha identificado en aproximadamente 10% de todos los niños con LLA, con SLE menor a 50% a 6 años(24).

A partir del año 2000 los grupos para el estudio de LLA se han enfocado en la respuesta temprana al tratamiento, como uno de los factores primordiales para definir el pronóstico y la SLE de estos pacientes (25).

Entre los que se incluyen el Children's Cancer Study Group donde la tercera parte de su grupo de estudio respondió satisfactoriamente a la VE, con SLE de 90% a 4 años (26).

En el año 2008 El Tokio Children's Cancer Study Group: Study L99-15 estableció la significancia de la desaparición en SP del total de blastos al día 8 de la profase de esteroide, en un grupo de 392 pacientes con LLA, identificaron buena respuesta en una tercera parte los pacientes, y encontraron asociación con la SLE hasta del 89.8% a 6 años. Y definieron a estos pacientes como de excelente pronóstico, con la posibilidad de ser candidatos a un manejo curativo de menor intensidad (27). En México no existen estudios publicados acerca de la SLE en relación a la utilización de la ventana de prednisona, en nuestra población de pacientes a partir del 2006 se inició la utilización de ventana de prednisona y quimioterapia intratecal en el día cero. Por lo cual se consideró la realización del presente estudio ya que no contábamos con la evaluación de la respuesta a la prednisona en relación a la SLE.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El descubrimiento de que los glucocorticoides destruyen a los linfoblastos llevó a su inclusión en los protocolos de quimioterapia para LLA. La prednisona ha sido uno de los más utilizados con efectos terapéuticos que incluyen inducción de la apoptosis, inhibición de la proliferación y alteraciones del metabolismo de los carbohidratos que resultan en la muerte celular.

El grupo BFM fue uno de los primeros en establecer la administración de la VP, tal y como ahora se conoce, y definir la respuesta en base al número de blastos en SP al día 0 y 7 de su administración, logrando correlacionar dicha respuesta con la SLE en los pacientes con LLA. Cuya importancia radica en el porcentaje de SLE reportada por dicho grupo, siendo esta más significativa para los del grupo de buena respuesta a la VP con número de blastos  $\leq 1000$  en SP al día 7 y que alcanza una tasa de SLE del 81% a 6 años de seguimiento.

En la actualidad la asignación de tratamientos se enfoca en función al riesgo, con el objetivo de otorgar a los pacientes de alto riesgo tratamientos cada vez más diferenciados y específicos para asegurar un mayor porcentaje de curación, con menor probabilidad de toxicidad y mejorar la calidad de vida.

La administración de VP, permite valorar la respuesta temprana al tratamiento. Una pobre respuesta en los pacientes de riesgo estándar, se reclasifican como alto riesgo, para recibir quimioterapia más intensiva y radioterapia craneoespinal. Por tanto consideramos importante correlacionar la respuesta obtenida con la administración de VP y la SLE en los pacientes con LLA para una mejor asignación del tratamiento.

Con base a lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el efecto de la respuesta a la ventana de prednisona, en relación a la supervivencia libre de evento en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de la UMAE Gaudencio González Garza CMN La Raza?

## **JUSTIFICACIÓN**

La LLA se considera en nuestro país la segunda causa de muerte en niños de entre 5 y 14 años de edad, representa una de las mayores fuentes de gastos catastróficos para el sistema de salud. El servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de la UMAE CMN La Raza es un centro de referencia para el diagnóstico y tratamiento de esta patología. El promedio de pacientes diagnosticados en nuestro servicio con LLA es de ochenta por año. A partir del año 2006 se incluyó la administración de la VP como la profase del tratamiento de inducción a la remisión del protocolo de quimioterapia CMR 2002, con el objetivo de determinar la respuesta en base a la cuenta de blastos en SP al día 0 y 7 de su administración para la reclasificación de riesgo de aquellos pacientes con pobre respuesta considerados inicialmente de riesgo estándar, a riesgo alto, con el objetivo de definir el manejo quimioterapéutico y de radioterapia posterior a lograr la remisión completa con la quimioterapia de inducción a la remisión. Sin embargo a diferencia de otros grupos internacionales no hemos determinado el comportamiento de nuestra población a la administración de la VP, para establecer el porcentaje de pacientes con buena y pobre respuesta y la correlación de esta con la SLE. No existen a la fecha estudios publicados en México que reúnan estas características para valorar biológica y clínicamente la respuesta a la VP en la población mexicana de niños con LLA por lo cual se planteó el presente estudio.

## **OBJETIVO GENERAL**

Conocer el efecto de la respuesta a la ventana de prednisona en relación a la supervivencia libre de evento en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda del Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General de la UMAE Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Conocer el porcentaje de pacientes pediátricos con LLA con buena respuesta a la ventana de prednisona.
2. Conocer el porcentaje de pacientes pediátricos con LLA con pobre respuesta a la ventana de prednisona.
3. Conocer el porcentaje de remisión completa al día 28 de la Inducción a la remisión (IR) en pacientes pediátricos con LLA.
4. Conocer el porcentaje de falla a la IR en pacientes pediátricos con LLA.
5. Conocer el porcentaje de muertes tempranas en pacientes pediátricos con LLA.
6. Conocer el porcentaje de muertes durante el tratamiento en pacientes pediátricos con LLA.
7. Conocer el porcentaje de recaídas tempranas en pacientes pediátricos con LLA.
8. Conocer el porcentaje de recaídas tardías en pacientes pediátricos con LLA.
9. Conocer la supervivencia libre de enfermedad en pacientes pediátricos con LLA.
10. Conocer la supervivencia global en pacientes pediátricos con LLA.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En los pacientes pediátricos con LLA con buena respuesta a la prednisona la supervivencia libre de evento será de 80% a dos años de seguimiento.

Los pacientes pediátricos con LLA con pobre respuesta a la prednisona la supervivencia libre de evento será menor de 50 % a dos años de seguimiento.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

El estudio es una Cohorte retrospectiva, observacional, analítica.

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Pacientes menores de 16 años de edad, con diagnóstico de LLA, tratados con ventana de prednisona como profase del tratamiento de quimioterapia de Inducción a la remisión en el Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General. Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre agosto de 2006 a diciembre del 2010.

### **MUESTREO:**

La selección de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de LLA quienes recibieron ventana de prednisona fue de tipo probabilística de casos consecutivos en el período señalado.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **Criterios de inclusión:**

1. Expedientes de Pacientes pediátricos menores de 16 años de edad.
2. Hombres o mujeres.
3. Con diagnóstico de LLA en el servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General CMN La Raza, que recibieron ventana de prednisona y una quimioterapia intratecal en el día cero, como profase de la Inducción a la remisión del protocolo de quimioterapia Centro Médico Nacional La Raza (CMR) 2002, en el período comprendido entre agosto del 2006 y diciembre del 2010
4. Que cuenten con características clínicas y de laboratorio para estratificación de riesgo estándar o alto.

### **Criterios de exclusión:**

1. Expedientes de pacientes que no cuenten con información completa.

### **Criterios de eliminación**

1. No aplicó ya que todos los pacientes fueron incluidos en el análisis del grupo original.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **VARIABLE INDEPENDIENTE:**

#### **RESPUESTA A LA VENTANA DE PREDNISONA.**

Definición conceptual: periodo de tiempo que comprende 7 días de la administración de prednisona a 60mg/m<sup>2</sup>/día por vía oral + una quimioterapia intratecal en el día cero, como profase del protocolo de quimioterapia de inducción a la remisión en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, determinando por la medición en SP en el día 0 y 7 el número de blastos y catalogando como una buena respuesta a un conteo de blastos en sangre periférica menor a 1000 / $\mu$ l, y una pobre respuesta cuando existe un conteo igual o mayor de 1000/ $\mu$ l.

Definición operacional: Se verificará en el expediente clínico la cuenta total de blastos en sangre periférica al día 0 y 7 de haber iniciado la ventana de prednisona, los datos se verificarán en la libreta de registro de laboratorio de Hematología especial.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: buena respuesta y pobre respuesta.

## **VARIABLE DEPENDIENTE:**

### **SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO**

Definición conceptual: se considera el tiempo transcurrido en días desde el diagnóstico hasta el último momento que ocurra algún evento entre los que comprenden: muerte temprana, falla a la inducción a la remisión, recaída temprana o tardía, o muerte por cualquier causa o abandono de tratamiento durante el seguimiento hasta la última evaluación.

Definición operacional: Se verificará de los expedientes clínicos cuantos días permanece vivo posterior al diagnóstico sin que haya ocurrido ningún evento mencionado hasta la última evaluación.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: discreta.

Indicador: días

### **DEFINICIONES DE LAS VARIABLES QUE COMPREDEN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO.**

#### **REMISIÓN COMPLETA:**

Definición conceptual: Ausencia de blastos en sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo y menos del 5% de blastos en la médula ósea del día 28, y sin evidencia de enfermedad localizada.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos la ausencia de blastos en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo así como el reporte del aspirado de médula ósea al día 28 de la IR.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: sí/no.

**FALLA A LA INDUCCIÓN:**

Definición conceptual: se define como la médula ósea en M3 (más de 25% de blastos) al día 28 de la quimioterapia de la IR.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos el reporte del aspirado de médula ósea al día 28 de la IR para corroborar la presencia y el porcentaje de blastos.

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: Sí / no.

**MUERTE TEMPRANA:**

Definición conceptual: aquella muerte que se presenta antes o durante el tratamiento de IR independientemente de la causa.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos la presencia de muerte antes o durante la quimioterapia de IR y la causa de la misma.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: sí/no.

**RECAIDA TEMPRANA:**

Definición conceptual: presencia de blastos en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo  $\geq 1\%$  o más de 25% de blastos en la médula ósea, o evidencia de enfermedad localizada a nivel testicular, en los primeros 36 meses de tratamiento posterior a lograr la remisión completa.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa y durante los primeros 36 meses de tratamiento existe alguno de los siguientes: presencia de blastos en sangre periférica o líquido cefalorraquídeo  $\geq 1\%$  o más de 25% de blastos en la médula ósea, o evidencia de enfermedad localizada a nivel testicular.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: sí/no

### **RECAÍDA TARDIA:**

Definición conceptual: presencia de blastos en sangre periférica o en líquido cefalorraquídeo  $\geq 1\%$  o más de 25% de blastos en la médula ósea, o evidencia de enfermedad localizada a nivel testicular, una vez lograda la remisión completa y posterior a 36 meses de tratamiento.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos si posterior a la remisión completa y después de 36 meses de tratamiento existe alguno de los siguientes: presencia de blastos en sangre periférica o líquido cefalorraquídeo  $\geq 1\%$  o más de 25% de blastos en la médula ósea, o evidencia de enfermedad localizada a nivel testicular.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: sí/no

### **MUERTE DURANTE EL TRATAMIENTO:**

Definición conceptual: aquella muerte que se presenta posterior a la quimioterapia de IR independientemente de haber logrado o no remisión completa, o en cualquier otro momento durante el protocolo de quimioterapia.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos la presencia de muerte posterior a la quimioterapia de inducción a la remisión o en cualquier otro momento hasta el último seguimiento que se tenga reportado del paciente.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: sí/no.

### **SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD:**

Definición conceptual: se considera el periodo de tiempo en días desde la obtención de la Remisión completa hasta la última consulta o aparición de recaída o muerte.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos cual ha sido la evolución de los pacientes desde el momento que alcanzan remisión completa hasta la aparición de recaída o muerte.

Tipo de variable: cuantitativa

Escala de medición: de razón, discreta.

Indicador: días.

### **SUPERVIVENCIA GLOBAL:**

Definición conceptual: tiempo en días que comprende desde el diagnóstico de LLA hasta la última consulta en la que permanezca vivo independientemente de la evolución.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos cuantos días permanece vivo el paciente posterior al diagnóstico de LLA.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de Medición: de razón, discreta.

Indicador: días.

## **VARIABLES DE CONTROL**

### **EDAD:**

Definición conceptual: termino que se utiliza para hacer mención del tiempo que ha vivido un ser vivo.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos la edad registrada calculada en años.

Tipo de variable: cuantitativa.

Escala de medición: de razón, discreta.

Indicador: años.

## **GENERO**

Definición conceptual: Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer.

Definición operacional: se verificará de los expedientes la identificación del género, consignado en el expediente clínico al examen físico.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: hombre/mujer.

## **RIESGO:**

Definición conceptual: Se determinara de acuerdo a lo siguiente:

Riesgo Estándar: Aquellos pacientes que reúnan los siguientes criterios: edad entre 1 y 10 años, cifra de leucocitos inferior a 50,000/ $\mu$ l, ausencia de adenopatías mediastínicas, ausencia de infiltración a sistema nervioso central, ausencia de infiltración testicular e inmunofenotipo de estirpe B, cariotipo con ausencia de t(9;22), y con buena respuesta a la ventana de prednisona.

Riesgo Alto: Aquellos pacientes con uno o más de los siguientes criterios: edad por debajo de 1 año y arriba de 10 años, cifra de leucocitos mayor a 50,000/ $\mu$ l, presencia de adenopatías mediastínicas, infiltración a sistema nervioso central, o infiltración testicular, inmunofenotipo de estirpe T, o cariotipo con presencia de t(9;22), o pobre respuesta a la ventana de prednisona.

Definición operacional: se verificará de los expedientes clínicos la edad del paciente, así como la cifra de leucocitos de la citometría hemática inicial, y la presencia de adenopatías mediastínicas, el reporte del citológico de líquido cefalorraquídeo inicial, así como reporte de USG testicular y/o biopsia testicular, los marcadores presentes en el inmunofenotipo y la cuenta de blastos en la citometría hemática en el día 0 y 7 de la ventana de prednisona.

Tipo de variable: cualitativa.

Escala de medición: nominal, dicotómica.

Indicador: estándar/alto.

## **METODOLOGÍA:**

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología pediátrica del Hospital General de la UMAE Dr. Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional “La Raza” del IMSS. Los datos se recolectaron en un formato diseñado (Anexo 1, 2 y 3), mediante la revisión de los expedientes clínicos y además de la base de datos que se lleva en forma prospectiva en el servicio, se incluyeron: nombre del paciente, edad, género, fecha de diagnóstico inicial de LLA y subtipo corroborándolo con el reporte de aspirado de médula ósea, inmunofenotipo y citoquímicas, se corroborará la administración de ventana de prednisona de acuerdo a dosis y número de días establecido, y parámetros de citometría hemática al inicio y final de la misma, y datos de infiltración extramedular, en base a esto se corroboró la estratificación de riesgo de la siguiente forma:

Riesgo estándar: aquellos pacientes que reunieron los siguientes criterios: edad entre 1 y 10 años, cifra de leucocitos inferior a 50,000/ $\mu$ l, ausencia de adenopatías mediastínicas, ausencia de infiltración a sistema nervioso central, ausencia de infiltración testicular e inmunofenotipo de estirpe B, cariotipo con ausencia de t(9;22), y con buena respuesta a la ventana de prednisona.

Riesgo alto: aquellos pacientes con uno o más de los siguientes criterios: edad por debajo de 1 año y arriba de 10 años, cifra de leucocitos mayor a 50,000/ $\mu$ l, presencia de adenopatías mediastínicas, infiltración a sistema nervioso central, o infiltración testicular, inmunofenotipo de estirpe T, o cariotipo con presencia de t(9;22), o pobre respuesta a la ventana de prednisona.

Se verificó de los expedientes clínicos el tratamiento quimioterapéutico y de radioterapia utilizado en base a lo establecido en el protocolo CMR 2002 de acuerdo a la estratificación de riesgo estándar o alto (anexo 4).

Se verificó de los expedientes clínicos la respuesta temprana al tratamiento con la médula ósea del día 14 de la inducción a la remisión y la documentación de la remisión completa con el reporte de la médula ósea del día 28 de la inducción a la remisión, o falla a la misma, así como el comportamiento clínico de los pacientes durante la evolución y hasta el último seguimiento que incluyeron muerte temprana o tardía, recaída temprana o tardía, para la determinar del porcentaje libre de evento, libre de enfermedad, y la supervivencia global de los pacientes a dos años de seguimiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Cálculo de tamaño de muestra**

El diseño del estudio que se realizó es una cohorte, retrospectiva con revisión de expedientes clínicos, los casos fueron tomados de manera consecutiva y no se calculó el tamaño de muestra ya que se incluyeron todos los casos reportados en el periodo de tiempo señalado.

### **Captura de la Información**

La información obtenida se recolectó en formatos diseñados expresos (anexos 1, 2 y 3). Se ingresaron en una base de datos en Excel y se analizaron con el programa SPSS versión 16.

### **Análisis descriptivo.**

Las variables cualitativas se presentaron como números absolutos o porcentajes, para las variables cuantitativas se determinaron su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución anormal, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo.

### **Análisis bivariado**

Para variables cuantitativas sin distribución normal, mediante comparación de medianas para dos grupos independientes a través de U-Mann-Whitney, y para variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher, un valor de  $p < 0.05$  de una cola se consideró estadísticamente significativa.

Se realizó curva de supervivencia por método de Kaplan Meier y comparación entre grupos con la prueba de long-rank.

Para las variables potenciales que influyeron en la respuesta a la prednisona, se calculó en tabla de 2x2 el Riesgo Relativo crudo por estratos, Riesgo Relativo crudo y ajustado por Mantel-Haenszel con intervalos de confianza del 95%.

### **Análisis multivariado**

Las variables potenciales que influyeron para la respuesta a la prednisona se analizaron para interacción y confusión, fueron probadas por análisis de regresión múltiple usando regresión logística y modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Se utilizó paquete estadístico SPSS versión 15.

## RESULTADOS:

Se incluyeron en el estudio un total de 330 pacientes con diagnóstico de LLA en el periodo comprendido entre agosto del 2006 a diciembre del 2010. De los cuales fueron excluidos 29 (8.7%) pacientes por las siguientes causas: 5 por falta de localización de expediente clínico, 2 no recibieron ventana de esteroide, 12 manejo inicial extra hospitalario, 2 menores de 1 año, 2 recibieron ventana de esteroide más citorreducción con otros antineoplásicos, 4 de células B maduras, y 2 bilineales. En total el grupo de análisis incluyó a 301 pacientes.

Las características generales de la población estudiada se muestran en (**Cuadro 1**). El diagnóstico de LLA predominó en el sexo masculino 173 pacientes (53.2%) y 152 (46.7%) para el sexo femenino. La mediana de edad fue de 7.5 años (mínimo 1 y máximo 15.). El grupo de edad con mayor incidencia fue entre 4 a 7.9 años con 97 pacientes (29.8%), seguido del grupo de menores de 4 años con 85 pacientes (26.2%). La cuenta de leucocitos que predominó al diagnóstico <10, 000 en 138 pacientes (42.5%), seguida de 10 a 20,000 en 69 pacientes (21.2%), con hiperleucocitosis en 54 pacientes (16.6%). El número de blastos al diagnóstico >1000 se registró en 186 pacientes (57.2%). La morfología FAB más frecuente fue L1 en 278 pacientes (85.5%) y la variedad inmunofenotípica más frecuente fue el linaje de células B común en 198 pacientes (61.1%). El cariotipo se reportó como normal en 76 pacientes (23.5%), hipodiploidia en 21 pacientes (6.5%), y presencia de cromosoma Ph en 6 pacientes (1.9%) de la población estudiada. La estratificación de riesgo en 202 pacientes (62.3%) se catalogó como alto riesgo, y solamente 123 (37.7%) para riesgo estándar.

**Cuadro 1. Características Generales de los pacientes con LLA**

Total de pacientes ( N=325)	n	%
<b>Sexo</b>		
Masculino	173	53.2
Femenino	152	46.7
<b>Edad (años)</b>		
Mediana	7.5	
Mínimo	1	
Máximo	15	
<b>Edad Agrupada</b>		
<4	85	26.2
4-7.9	97	29.8
8-11.9	61	18.8
>12	82	25.2
<b>Leucocitos al Diagnóstico</b>		
<10,000	138	42.5
10,000.1-20,000	69	21.2
20,000.1-50,000	35	10.8
50.000.1-99.999	27	8.3
>100,000	54	16.6
<b>Blastos al Diagnóstico</b>		
<1000	62	19.1
>1000	186	57.2
Sin blastos	69	21.2
Sin resultado	8	2.5
<b>Clasificación FAB</b>		
L1	278	85.5
L2	43	13.2
L3	4	1.2
<b>Inmunofenotipo</b>		
Pro B	7	2.2
B común	198	61.1
Pre B	75	23.1
B madura 4	1.2	
T	26	8.0
Bilineal	2	0.6
Sin resultado	13	4.0
<b>Cariotipo</b>		
Normal	76	23.5
Hipodiploidia	21	6.5
Hiperdiploidia	16	4.9
Alteración estructural	14	4.3
Cromosoma Ph	6	1.9

Sin desarrollo	64	19.8
No se realizó/Sin resultado	128	39.1
<b>Clasificación de Riesgo</b>		
Estándar	123	37.7
Alto	202	62.3

En cuanto a la respuesta a la ventana de prednisona de acuerdo al número de blastos en sangre periférica al día 7, sin blastos en 162 pacientes (53.8%), una cuenta < 1000 en 72 pacientes (23.9%) y > 1000 en 67 pacientes (22.2%), (**Cuadro 2**).

La respuesta a la ventana de prednisona se catalogó como buena en 241 pacientes (80.0%) y pobre en 60 pacientes (19.9%),(**Cuadro 3**).

**Cuadro 2. Cuenta de Blastos al día 7 de Ventana de Prednisona**

Total (N=301)	n	%
<1000	72	23.9
>1000	67	22.2
Sin blastos	162	53.8

**Cuadro 3. Respuesta a la Ventana de Prednisona**

Total (N=301)	n	%
Buena	241	80.0
Pobre	60	19.9

Se observó Remisión Completa al día 28 de la Inducción a la Remisión en 290 pacientes (96.3%) y sin remisión 11 pacientes (4.6%) (**Cuadro 4**).

Hasta el momento del presente estudio 210 pacientes (69.7%) continua en Remisión Completa, 91 (30.3%) presentaron los siguientes eventos: 19 (6.3%) muerte temprana, 14 (4.9%) muerte durante el tratamiento, 5 (1.8%) falla terapéutica y recaída 53 (17.6%), **(Cuadro 5).**

**Cuadro 4. Remisión Completa al día 28 de Inducción a la Remisión**

Total (N=301)	n	%
Remisión Completa	290	96.3
Sin Remisión	11	4.6

**Cuadro 5. Evolución de los pacientes con LLA**

Total (N=301)	n	%
Remisión Completa	210	69.7
Falla Terapéutica	5	1.8
Muerte Temprana	19	6.3
Muerte durante Tratamiento	14	4.9
Recaída	53	17.6

Del total de pacientes 53 presentaron recaída: 10 (18.8%) muy temprana, 25 (47.1%) temprana y 4 (7.5%) recaída tardía. Los sitios de recaída fueron médula ósea 39(73.5%), SNC 5 (9.4%), Médula ósea+ SNC 6 (11.3%) y aislada a testículo en 2 (3.7%), MO + Testículo 1 (1.8%)(**Cuadro 6).**

**Cuadro 6. Primera Recaída y sus Características**

Total (N=53)	n	%
<b>Tiempo</b>		
Muy Temprana	10	18.8
Temprana 2547.1		
Tardía	4	7.5
<b>Sitio</b>		
Médula Ósea	39	73.5
SNC	5	9.4
SNC+MO6	11.3	
Testículo	2	3.7
Testículo + MO	1	1.8

Segunda recaída se observó en 6 pacientes; el sitio afectado fue MO en 4 (66.7%), SNC en 2 (33.3%). Al momento del presente estudio permanecen vivos 225pacientes (74.7%), han muerto 76 pacientes (25.2%). La principal causa de muerte ha sido el choque séptico en 46 pacientes (60.9%) seguido de actividad leucémica en 9 pacientes (11.8%).

**Cuadro 6. Sobrevida en pacientes con LLA.**

Total (N=301)	n	%
Vivo	225	74.7
Muerto	76	25.2
<b>Causa de Muerte</b>		
Sepsis	46	60.9
Colon Neutropénico	6	7.8
Neumonía	4	5.2
Hemorragia	7	9.2
Alteraciones Metabólicas	2	2.6
Otras	2	2.6
Actividad Leucémica	9	11.8

La toxicidad fue reportada en 50 pacientes (16.6%), siendo más frecuente la hematológica con 38 pacientes (77.8%), seguida de renal y gastrointestinal con 5 pacientes (9.3%) para cada una de estas respectivamente, **(Cuadro 7)**.

**Cuadro 7. Toxicidad en pacientes con LLA**

Total (N=50)	n	%
Hematológica	38	77.8
Renal	5	9.3
Pancreática	5	9.3
Pulmonar	1	1.9
Neoplasia Secundaria	1	1.9

**Cuadro 8. Respuesta a la prednisona y Remisión Completa al día 28.**

	sí	no	Total	p= 0.009
Buena	227 (98.3%)	4 (1.7%)	231 (100%)	
Pobre	58 (90.6%)	6 (1.4%)	64 (100%)	
Total	285 (96.6%)	10 (3.4%)	295 (100%)	

**Riesgo Relativo (RR): 5.8 IC 95% (1.6 a 21.4).**

La respuesta a la prednisona y la remisión al día 28 el grupo de pobre respuesta tiene mayor probabilidad de no alcanzar remisión completa con un riesgo de 5.8 IC 95% (1.6 a 21.9). p= 0.009.

**Cuadro 9. Respuesta a la Prednisona y Recaída**

	no	sí	Total	p= 0.038
Buena	174 (82.9%)	36 (17.1%)	210 (100%)	
Pobre	42 (71.2%)	17 (28.8%)	59 (100%)	
Total	216 (100%)	10 (100%)	269 (100%)	

**RR: 1.9 IC 95% (1.003 a 3.816)**

La respuesta a la prednisona y recaída, los pacientes que no responden tienen riesgo de recaer 1.9 veces mayor que los respondedores IC 95% (1.003 a 3.816) p= 0.038

**Cuadro 10. Respuesta a la prednisona y Supervivencia libre de evento.**

	Sin evento	Vivo con recaída	Muerte temprana	Muerte en tratamiento	Vivo en segunda remisión	Total	p=0.047
<b>Buena</b>	177 (81.2%)	1 (0.4%)	15 (6.2%)	38 (16.1%)	5 (2.1%)	237 (78.6%)	
<b>Pobre</b>	41 (62.1%)	1 (1.5%)	3 (4.5%)	16 (24.2%)	4 (6.1%)	65 (21.4%)	
<b>Total</b>	218 100%	2 100%	18 100%	55 100%	9 100%	100%	

**RR: 7.4**

En aquellos pacientes que no responden tienen un riesgo de 7.4 veces de presentar algún evento comparado con los de buena respuesta. p= 0.047.

**Cuadro 11. Respuesta a la prednisona y supervivencia Global**

	vivo	muerto	Total	p= 0.177
Buena	183 (76.3%)	57 (23.8%)	240 (100%)	
Pobre	46 (69.7%)	20 30.3%	66 (100%)	
Total	229 (74.8%)	77 (25.6%)	306 (100%)	

**RR: 1.3 IC 95% (0.774 a 2.552)**

En los pacientes que no responden el riesgo de morir durante el tratamiento es de 1.3 IC 95% (0.774 a 2.552) veces mayor comparado con los que responden. p= 0.177.

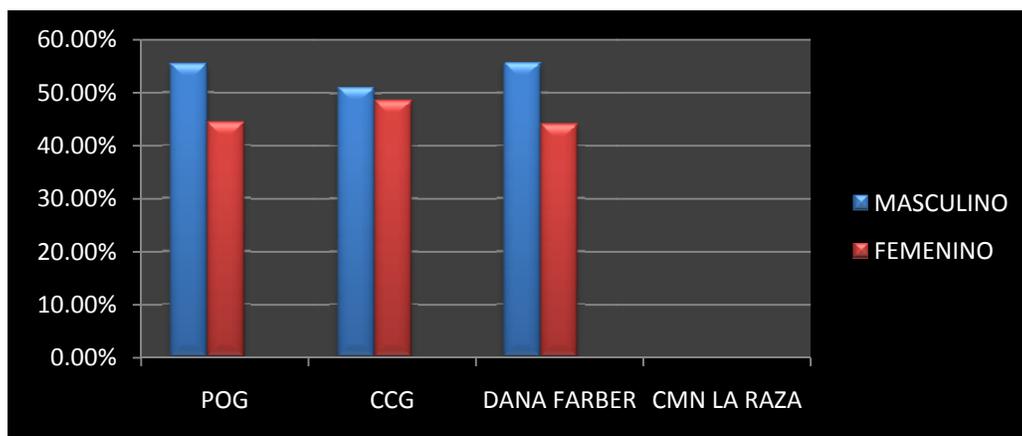
Estadísticamente no significativa. Que se podría explicar por las comorbilidades asociadas debido a las condiciones socioeconómicas de nuestra población.

## DISCUSIÓN:

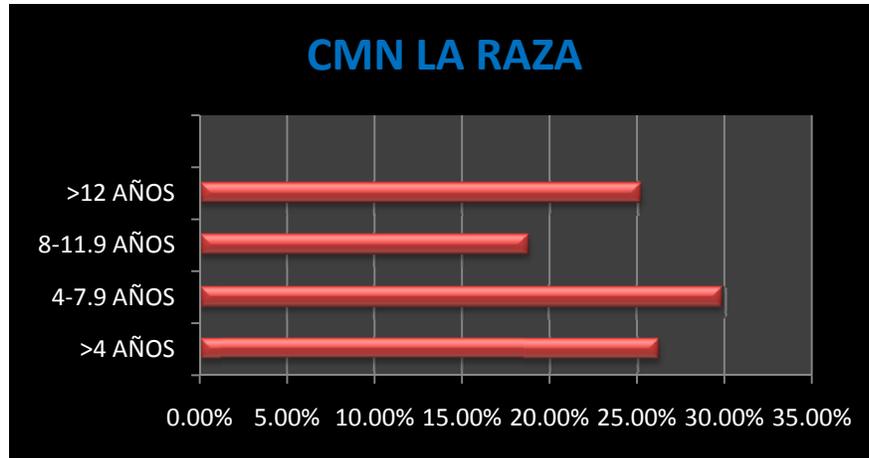
En la LLA el concepto de la respuesta temprana al tratamiento es un fuerte predictor de recaída. Esto ha sido reportado por diversos grupos de estudio. La respuesta pobre a la ventana de prednisona inicialmente fue observado por el grupo BFM 83, 86 y 90, como el factor pronóstico más adverso en relación a una menor supervivencia libre de evento desde principios de 1980.

Al igual que otros grupos de estudio (Dana Farber 95-01, BFM 83, 86, 90, POG 1182 y CCG 5056), en nuestro grupo se observaron las siguientes características: la incidencia de LLA predominó discretamente en el género masculino. **(Gráfica 1)**

La mayor incidencia fue en el grupo entre 4 a 7.9 años similar a lo reportado por estos mismos grupos, con una mediana de 7.5 años. **(Gráfica 2)**

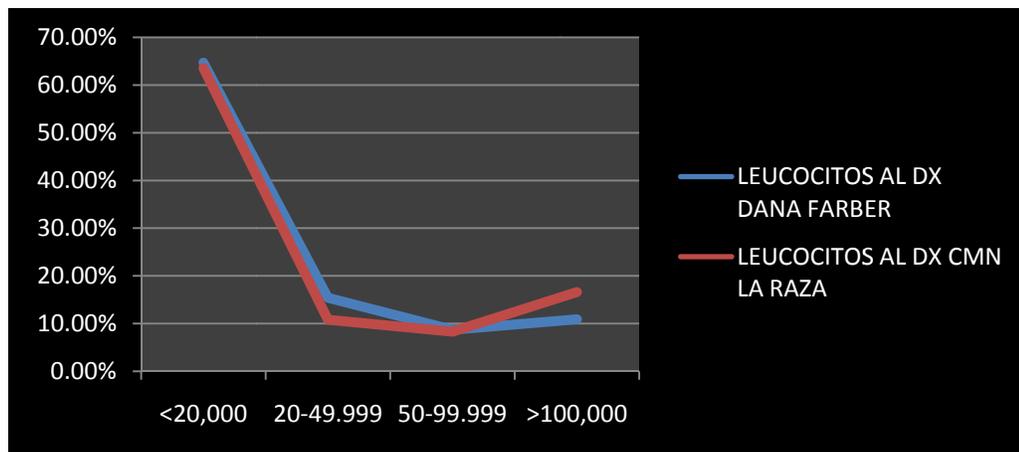


Gráfica 1. Distribución por género en la población Mexicana con LLA, comparada con otros grupos internacionales.



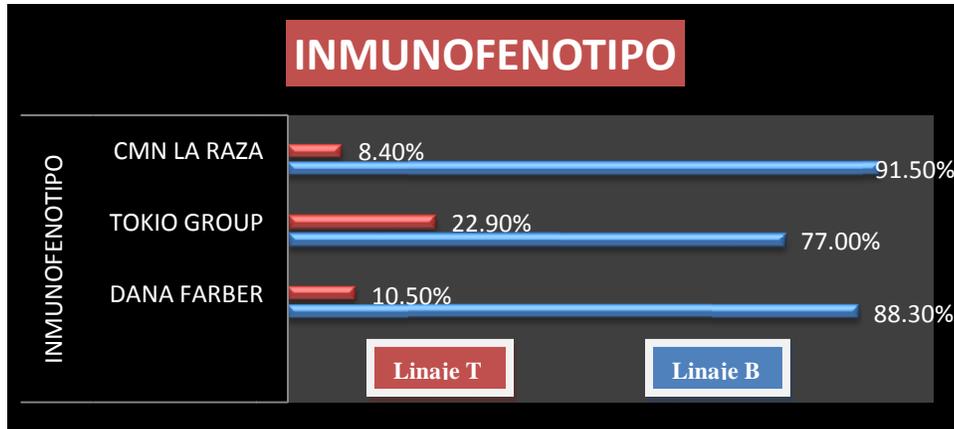
Gráfica 2. Distribución por edad en población Mexicana LLA.

La cuenta de leucocitos iniciales predominante fue  $< 10,000$  para nuestra población en un porcentaje similar al reportado por otros grupos internacionales (64.7% vs 63.7%). Sin embargo se observa un mayor porcentaje de hiperleucocitosis en nuestra población (16.6% vs 10.9%). (Gráfica 3).



Gráfica 3. Cuenta de leucocitos al diagnóstico en la población Mexicana comparada con grupo Dana Farber.

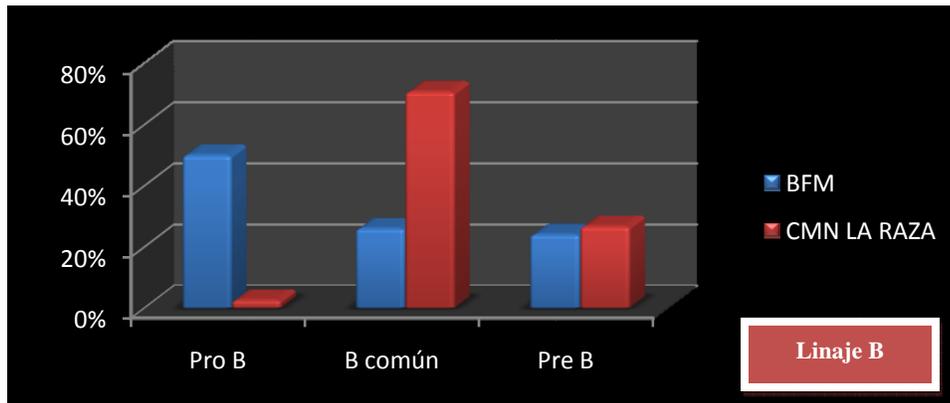
Las características inmunofenotípicas en nuestro grupo de estudio predominó el linaje B (91.5%) y T (8.4%), de forma similar a lo observado en grupos de estudio Dana Farber 95-01 (88.3% y 10.5%) respectivamente, y Tokio Group L99-15 (77.0% y 22.9%), en este último grupo con mayor porcentaje de linaje T comparativamente a nuestra población. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Características del Inmunofenotipo en la población mexicana en comparación con otros grupos internacionales.

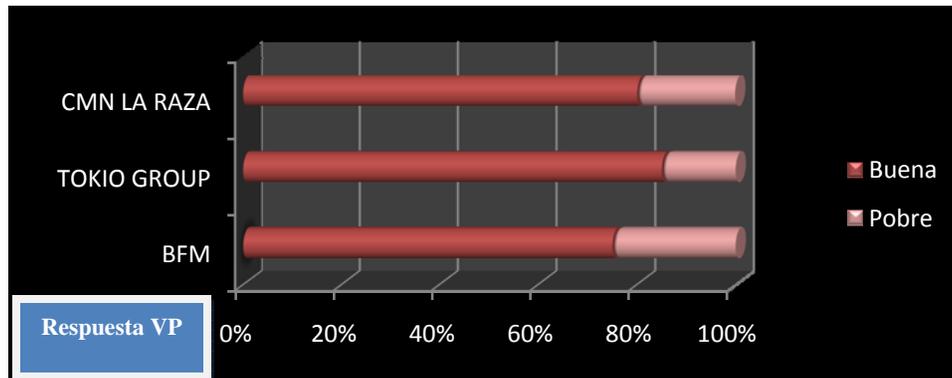
En cuanto al Linaje B se observó en nuestro grupo de estudio una mayor proporción de precursores B común (70.7%) comparado con el grupo BFM 83,86, 90 (26%), y de forma significativa un menor porcentaje de precursores Pro B (2.5% vs 50%) para el grupo BFM. Aranguré y cols. Reportan para la población mexicana hasta un 70% de precursores Pre B, situación que difiere de nuestra población en la cual solo el 26% proviene de estos.

(Gráfica 5)



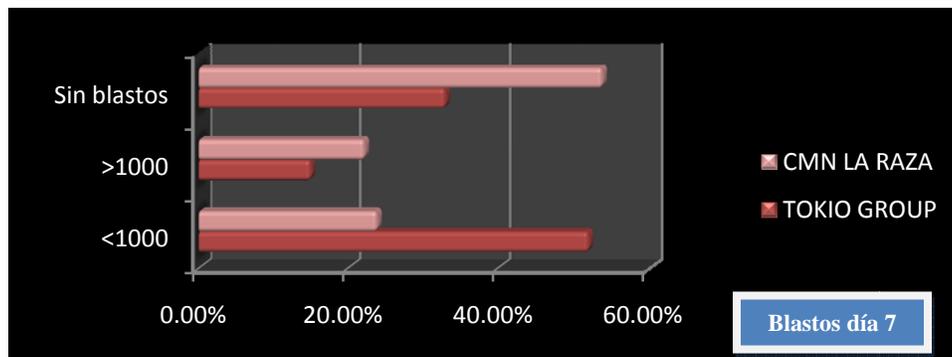
Gráfica 5. Frecuencia de precursores de Linaje B involucrados en LLA en población mexicana comparativamente con grupo BFM.

Con respecto a la respuesta a la ventana de prednisona, encontramos que una pobre respuesta, corresponde a un tercio de los pacientes, similar a lo reportado por otros grupos de estudios (Tokio Group L99-15 y BFM 83,86,90). **(Gráfica 6)**



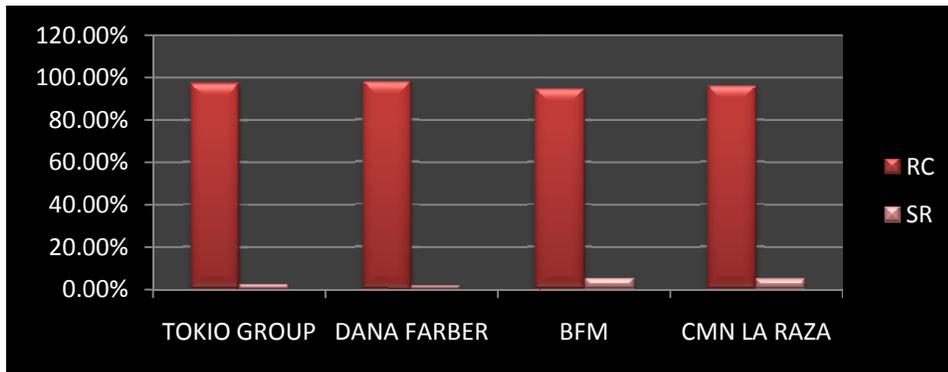
**Gráfica 6. Respuesta a la Ventana de Prednisona de la población mexicana en comparación con otros grupos internacionales.**

El principal grupo que ha evaluado la respuesta a la prednisona es el BFM, utilizando como límite  $\geq 1000$  blastos al día 7, con lo que identificaron a un tercio de los pacientes con riesgo muy alto de recaída. Sin embargo el Tokio Group identificó como punto de corte 0 blastos al día 7, demostraron en estos pacientes un menor riesgo de recaída y proponen reducir la intensidad de tratamiento. En nuestro grupo de estudio encontramos 0 blastos en el 53.8% comparado con 33.3% en el Tokio Group. **(Gráfica 7)**



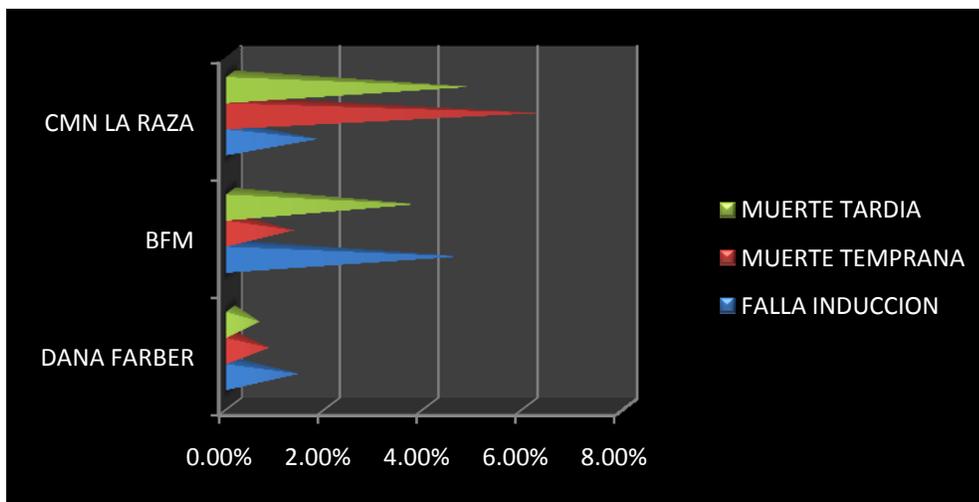
**Gráfica 7. Porcentaje de blastos al día 7 en población mexicana comparada con Tokio Group.**

En la población mexicana estudiada el porcentaje de RC alcanzado al día 28 de la inducción a la remisión del 96.3% coincide con otros grupos de estudio (97.6%, 98.9% y 95% respectivamente). **(Gráfica 8)**



Gráfica 8. RC al día 28 de IR en población mexicana comparada con diferentes grupos internacionales.

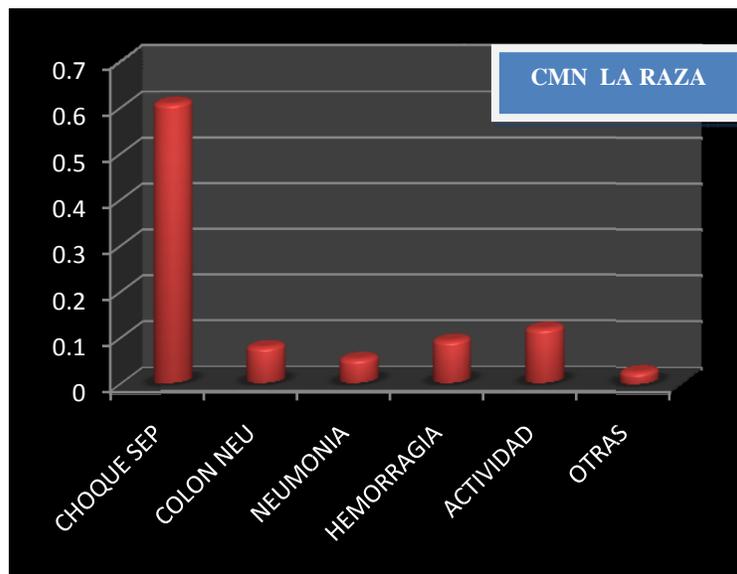
En nuestra población de estudio observamos un porcentaje de Falla a la inducción a la Remisión del 1.8%, similar a lo reportado por el grupo Dana Farber(1.4%), y comparativamente inferior a lo reportado por el grupo BFM (4.7%). Sin embargo la muerte temprana y durante el tratamiento alcanza índices mayores en nuestra población (6.3% y 4.9%) en comparación a lo reportado por estos grupos, Dana Farber (0.8% y 0.6%) y BFM (1.3% y 3.8%) respectivamente. (Gráfica 9)



Gráfica 9. Falla a Inducción, Muerte Temprana y Tardía en población mexicana comparada con otros grupos internacionales.

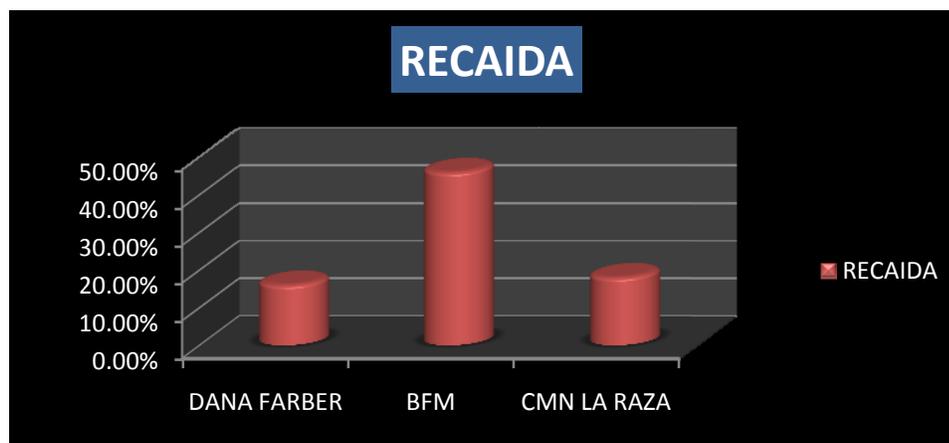
Como podemos observar nuestra población alcanza remisión completa comparativamente similar a otros grupos de países desarrollados. Sin embargo se observa en el seguimiento de los pacientes un mayor índice de morbilidad relacionado como causa principal a

procesos infecciosos, (60.9%), que pudiera explicarse por nuestras condiciones de infraestructura hospitalaria y socioeconómicas de la población de estudio. (Gráfica 10)



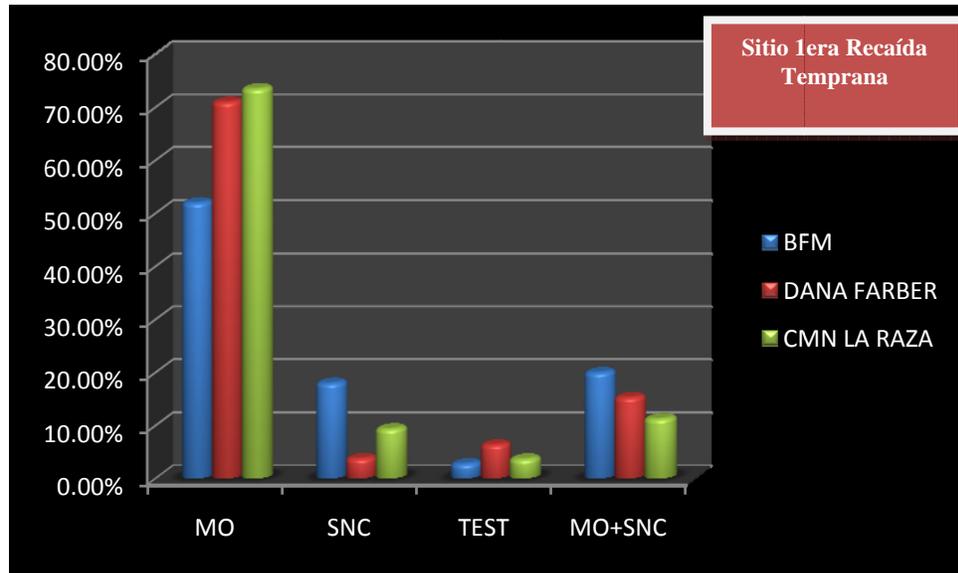
Gráfica 10. Principales causas de mortalidad en el servicio de Hematología Pediátrica CMN La Raza.

En cuanto al porcentaje de recaídas en nuestra población fue de 17.6% similar a lo reportado por el Dana Farber (16%) en comparación al grupo BFM que es del 46% (Gráfica 11 y 12)



Gráfica 11. Frecuencia de Primera Recaída Temprana en nuestra población comparada con otros grupos internacionales.

El sitio de recaída más frecuente fue médula ósea (73.5%) similar a lo reportado por el grupo Dana Farber (71.0%) y BFM (52%).Seguido de SNC+MO (11.3%).(Gráfica 13)



Gráfica 13. Sitio de Primera recaída en población mexicana en comparación con otros grupos internacionales.

En relación a la respuesta a la prednisona y la remisión al día 28 como se muestra en el Cuadro 8, para el grupo de pobre respuesta, existe una probabilidad mayor de no alcanzar remisión, RR 5.8 IC 95% (1.6 a 21.4)  $p= 0.009$ .

La respuesta a la prednisona y la recaída se muestran en el Cuadro 9, observando a aquellos que no responden con un riesgo de recaer de 1.9 IC 95% (1.003 a 3.816)  $p= 0.038$ .

La respuesta a la prednisona y la SLE en aquellos pacientes que no responden tiene un riesgo 7.4 veces de presentar algún evento comparado con los de buena respuesta.

La respuesta a la prednisona y la supervivencia global, en los pacientes que no responden el riesgo de morir durante el tratamiento es de 1.3 veces IC 95% (0.774 a 2.552).  $p= 0.177$

## CONCLUSIONES:

1. La LLA predominó en el sexo masculino.
2. La mayor incidencia se reportó en el grupo de 4 a 7.9 años.
3. La cuenta de leucocitos inicial predominante fue  $< 10,000$  similar a otros grupos internacionales.
4. Hiperleucocitosis reportada en un 16% mayor a lo encontrado por otros grupos internacionales.
5. La respuesta a la ventana de prednisona se reportó como buena en 80% y pobre en 19.9%.
6. La remisión completa al día 28 se reportó en el 97.6% de la población similar a lo reportado por otros grupos internacionales.
7. La respuesta a la prednisona y la remisión completa al día 28 obtuvo un resultado estadísticamente significativo para el grupo de pobre respuesta, con una probabilidad mayor de no alcanzar remisión completa al día 28.
8. La respuesta a la prednisona y la recaída obtuvo un resultado estadísticamente significativo, para aquellos que no respondieron con mayor riesgo de recaída.
9. La respuesta a la prednisona y la SLE para aquellos que no responden obtuvo un riesgo 7.4 veces mayor de presentar algún evento.

## HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### ANEXO 1: FICHA IDENTIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO:

Nombre: ----- Afiliación:-----  
 Fecha de nacimiento: ----- Edad: ----- Sexo:-----  
 Dirección: -----  
 Teléfono:-----  
 Fecha del diagnóstico:-----  
 Diagnóstico:-----  
 Protocolo de Quimioterapia:-----  
 Médico Tratante-----

*Marque con una X el cuadro correcto:*

<b>*Citometría hemática</b>	
<b>Inicial:</b>	
Hb : gr/dL	
Leucocitos / $\mu$ l	
Neutrófilos / $\mu$ l	
Blastos/ $\mu$ l	
Plaquetas/ $\mu$ l	

<b>Clasificación</b>	
<b>FAB</b>	
L1	
L2	
L3	

<i>Imunofenotipo:</i>	
Pro B	
B común	
Pre B	
B madura	
T	
Bilineal	
Sin resultado	

\*Anote las cifras de laboratorio en cuadro correspondiente.

<i>Cariotipo:</i>	
Normal	
Hipodiploidía	
Hiperdiploidía	
Alteración Estructural	
Philadelphia +	
Sin resultado/no se realizó	
Sin desarrollo	

<i>Estratificación del Riesgo:</i>	
Habitual	
Alto	

<i>*Riesgo Alto</i>	
Edad menor a 1ª.	
Edad mayor a 10 a.	
Leucocitos mayor 50mil/mm <sup>3</sup>	
Infiltración testicular	
Infiltración SNC	
Linaje T	
Cariotipo	
Falla ventana Prednisona	
otros	

**ANEXO 2: RESPUESTA VENTANA DE PREDNISONA:** (marcar con una X el cuadro correcto)

<b>**Respuesta a ventana de Prednisona</b>		
	<b>Día 0</b>	<b>Día 7</b>
Hb: gr/dL		
Leucocitos/ $\mu$ l		
Neutrófilos/ $\mu$ l		
Blastos/ $\mu$ l		
Plaquetas/ $\mu$ l		

<b>Respuesta a la ventana de Prednisona</b>	
Buena	
Pobre	

<b>Médula Día 28 IR</b>	
$\leq 5\%$ de Blastos	
$\geq 5\%$ de blastos	
Sin Remisión	
Sin resultado	

**\*\*anotar las cifras de laboratorio en el cuadro correspondiente.**

**Observaciones:**

---



---

**ANEXO 3: EVOLUCIÓN:** (marcar con una X el cuadro correcto).

<b>Evolución:</b>	
Remisión completa	
Muerte temprana	
Muerte durante tratamiento	
Falla terapéutica	
Abandono de tratamiento	

<b>Recaídas</b>	<b>1era</b>	<b>2da</b>	<b>3era</b>	<i>Sitio de Recaída</i>	1era	2da	3era
Muy temprana				Médula ósea			
Temprana				SNC			
Tardía				Testículo			
				Otro			

<b>Causa de Muerte:</b>	
Choque Séptico	
Colon Neutropénico	
Neumonía	
Hemorragia	
Alt. Metabólicas	
Otras	

Toxicidad:	
Hematológica	
Renal	
Gastrointestinal	
SNC	
Cardíaca	
Pulmonar	
Gonadal	
2das Neoplasias	

\* Tiempo 1era Recaída (meses):-----

\*Tiempo 2da Recaída (meses):-----

\*Tiempo de 3era Recaída (meses):-----

\*Tiempo de abandono de Tratamiento (meses):-----

\*Vivo: sí----- nó----- se desconoce -----

\*Supervivencia Libre de evento (meses):-----

\*Supervivencia Global (meses): -----

Observaciones:-----

## ANEXO 4: PROTOCOLO DE QUIMIOTERAPIA CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA” 2002 (CMR 2002)

### I. Inducción a la Remisión: (Riesgo Estándar y Riesgo Alto)

- Quimioterapia intratecal con metotrexate dosis de acuerdo a edad del paciente: de 1 a 2 años: 8mg, 2 a 3 años: 10mg, más de 3 años: 12mg, en el día 0.
- Vincristina: 1.5mg/m<sup>2</sup>/ (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg/semanal, (en caso de SC <0.6) inicia día 0 y continua semanal los días 7, 14, 21, administración IV en bolo.
- Daunorrubicina: 40mg/m<sup>2</sup> ó 1.3mg/kg (en caso de SC < 0.6) los días 0 y 1, administración IV para 1 hr.
- Metotrexate: 4gr/m<sup>2</sup> ó 130mg/kg (en caso de SC < 0.6) el día 2, administración IV para 1 hr.
- Acido folínico: 200mg/m<sup>2</sup> o 6.7mg/kg (en caso de SC <0.6) 36 hrs posterior a haber recibido el metotrexate y continuar cada 6hrs a dosis de 24mg/m<sup>2</sup> ó 0.8mg/kg (en caso de SC < 0.6) hasta completar 10 dosis, administración IV en bolo.
- L Asparaginasa 25,000 U ó 833U/kg (en caso de SC <0.6) el día 14, dosis única, administración IM profunda.
- Aspirado de médula ósea y quimioterapia intratecal, dosis de acuerdo a la edad con metotrexate, de 1 a 2 años: 8mg, 2 a 3 años: 10mg, más de 3 años 12mg, hidrocortisona, 1 a 2 años: 9mg, 2 a 3 años: 12mg, más de 3 años 15mg, y arabinósido de citosina, 1 a 2 años: 20mg, 2 a 3 años: 30mg y más de 3 años 40mg, los días 14 y 28.

\* Si el aspirado de médula ósea tiene más del 5% de blastos y el líquido cefalorraquídeo presenta  $\geq 1\%$  de blastos al día 28, entonces:

- Vincristina 1.5mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC < 0.6), los días 28, 35, y 42, administración IV en bolo.
  - L asparaginasa 25,000U/m<sup>2</sup> ó 833U/kg (en caso de SC < 0.60), los días 28, 35 y 42.
  - Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.60), el día 28, administración IV para 1 hora.
  - Quimioterapia intratecal dos veces por semana hasta negativizar líquido cefalorraquídeo dosis de acuerdo a edad metotrexate, hidrocortisona y arabinósido de citosina.
- \* Si al término de dos semanas no hay negativización de blastos en líquido cefalorraquídeo se cataloga como falla terapéutica.

## **II. Profilaxis a Sistema Nervioso Central:**

### a) Riesgo estándar:

- Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC < 0.6), administración IV en bolo.
- 6 mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup> ó 1.7mg/kg (en caso de SC < 0.6), administración VO por 14 días.
- Quimioterapia intratecal dos por semana por dos semanas, con metotrexate, hidrocortizona y arabinósido de citosina, dosis de acuerdo a edad.

### b) Riesgo Alto:

- Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC <0.6), administración IV en bolo.
- 6 mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup> ó 1.7mg/kg (en caso de SC <0.6), administración VO por 14 días.
- Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.60), administrar IV para 1 hr.
- Quimioterapia intratecal dos veces por semana por 2 semanas con metotrexate, hidrocortizona y arabinósido de citosina, dosis de acuerdo a edad.

## **III. Fase de Intensificación:**

### a) Riesgo estándar:

- Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC < 0.6), administrar IV en bolo.
- Prednisona 40mg/m<sup>2</sup> ó 1.3mg/kg (en caso de SC < 0.6), administrar VO cada 24 hrs por 5 días.
- 6 mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup> ó 1.7mg/kg (en caso de SC <0.6), administrar VO cada 24hrs por 14 días.
- L aspáraginasa 25000 U/m<sup>2</sup> ó 833U/kg (en caso de SC < 0.6), administrar IM profundo, semanalmente hasta completar 30 dosis.
- Metotrexate 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.6), administración IM semanal.
- Quimioterapia intratecal cada ocho semanas con metotrexate, hidrocortizona y arabinósido de citosina, dosis de acuerdo a edad.

### b) Riesgo Alto:

- Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC < 0.6), administrar IV en bolo.
- Prednisona 120mg/m<sup>2</sup> ó 4mg/kg (en caso de SC < 0.6), administrar VO cada 24 hrs por 5 días.

- 6 mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup> ó 1.7mg/kg (en caso de SC <0.6), administrar VO cada 24hrs por 14 días.
- Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.6), administrar IV en bolo para 1 hora.
- Cardioxane 300mg/m<sup>2</sup> ó 10mg/kg (en caso de SC < 0.6), administrar IV en y, 15 minutos antes de la administración de daunorrubicina.
- L asparaginasa 25000 U/m<sup>2</sup> ó 833U/kg (en caso de SC < 0.6), administrar IM profundo, semanalmente hasta completar 30 dosis.
- Quimioterapia intratecal cada ocho semanas con metotrexate, hidrocortisona y arabinósido de citosina, dosis de acuerdo a edad.

\*La administración de daunorrubicina se continuara hasta alcanzar una dosis tope de 300mg/m<sup>2</sup>. Posterior a lo cual se incluirá una dosis semanal de Metotrexate 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.6), administración IM semanal.

- Aplicación de Radioterapia craneoespinal.

#### **IV. FASE DE MANTENIMIENTO: (Riesgo Estándar y Alto Riesgo).**

- Vincristina 2mg/m<sup>2</sup> (dosis máxima 2mg) ó 0.05mg/kg (en caso de SC <0.6), administración IV en el día 1 de ciclo (cada 3 semanas).
- Prednisona 40mg/m<sup>2</sup> ó 1.3mg/kg (en caso de SC <0.6), administración VO cada 24hrs por 5 días.
- 6 mercaptopurina 50mg/m<sup>2</sup> ó 1.7mg/kg (en caso de SC <0.6), administración VO cada 24hrs por 14 días.
- Metotrexate 30mg/m<sup>2</sup> ó 1mg/kg (en caso de SC <0.6), administración IM, semanal.

\*El ciclo de quimioterapia se repite cada 3 semanas hasta completar 2 años de Remisión Completa.

- Quimioterapia intratecal con Metotrexate, hidrocortisona y arabinósido de citosina, dosis de acuerdo a la edad, administración cada 8 semanas hasta completar 2 años de Remisión Completa.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Williams J. Hematology, 2d. Ed. Interamericana, 3a. Edición, 1983.
2. Nathan DG, Stuart H. Hematology of infant and childhood: Acute lymphoblastic leukemia. 1998; 2: 1245-1285.
3. Protocolo de la atención para la Leucemia Linfoblástica. Guía Clínica y esquema de tratamiento. Instituto Nacional de Salud Pública, Consejo de Salubridad General. Seguro popular, 2008.
4. Mejía-Aranguré JM. Epidemiología de la Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil. Hematología 2010; 11(1): 35-36.
5. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD. Result of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols of children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukaemia (1981-1995). Leukaemia. 2000; 14: 2247-56.
6. Yang W, Treviño LR, Yang JJ, Scheet P, Pui CH, Evans WE, Relling MV. ARID5B SNP rs10821936 is associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia in blacks and contributes to racial differences in leukemia incidence. Leukemia 2010; 24(4): 894-6.
7. Vergara DB, Cedré HT, Martínez CL, López GC, González SF, Pichs LV. Evolución de la leucemia linfoblástica aguda en la edad pediátrica en 29 años (1972-2000). AnPediatr (Barc) 2006; 64 (1): 52-8.
8. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. Journal Clinic Oncology 1996; 14 (1): 18-24.
9. Vrooman LM, Silverman LB. Childhood acute lymphoblastic leukemia: update on prognostic factors. Curr Opin Pediatr 2009; 21 (1): 1-8.
10. Kirk R, Schultz D, Jeanette P, Harland NS, Jonathan JS, Meenakshi D. Risk and response – based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognosis markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children’s Cancer Group (CCG). Blood 2007; 109 (3): 926-35.

11. Moricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trial ALL-BFM 86, 90, and 95. *Kin Padiatr* 2005; 217 (6): 310-20.
12. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group. *Blood* 2008; 112 (5): 1646-54.
13. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P, Hann I, De Rossi G, Felice M. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia (Interfant-99): an observational study multicentre randomized trial. *Lancet* 2007; 370 (9583): 240-50.
14. Moorman AV, Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (5): 429-38.
15. Paulsson K, Forestier E, Lilljebjörn H, Heldrup J, Behrendtz M, Young BD. High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48 (8): 637-60.
16. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR. High concordance from independent studies by the Children's Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group (COG) initiative. *Leukemia* 2005; 19 (5): 734-40.
17. Relling MV, Dervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001; 1 (2): 99-108.
18. Lauten M, Stanulla M, Zimmermann M, et al. Clinical outcome of patients with childhood acute lymphoblastic leukaemia and initial leukaemic blood blast count of less than 1000 per microliter. *Klin Padiatr* 2001; 213 (4): 169-74.
19. Ortega AJ. En torno a los factores pronósticos en la leucemia linfoblástica aguda en el niño. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(3): 195-7.
20. Moghrabi A, Levy D, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C. Results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006; 109 (3): 896-904.
21. Nachman JB, Heerema NA, Sather H, Camitta B, Forestier E, Harrison CJ. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007; 110 (4): 1112-5.
22. Stefan S, Rainer J, Riml S, Ploner C, Jesacher S, Achmuller C. Identification of glucocorticoid-response genes in children with acute lymphoblastic leukemia 2006; 107 (3): 2061-69.

23. Coustan S, Miller CB, Mullighan CG, Ma J, Wang M, Zhang J. Early T cell precursor leukemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2009; 10 (2): 147-56.
24. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig W, Gotz N, Viehmann S. Prednisone Response Is the Stronger Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leukemia* 1999; 94 (4): 1209-17.
25. Gutierrez A, Dahlberg SE, Neuberg DS, Zhang J, Grebliunaite R, Sanda T. Absence of biallelic TCRgamma deletion predicts early treatment failure in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28 (24): 3816-23.
26. Aricò M, Valsecchi MG, Rizzari C, Barisone E, Biondi A, Casale. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2008; 93 (8): 1124-28.
27. Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica* 2008; 93 (8) 1155-60.