



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“Ventana de esteroide en niños con Leucemia
Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil del
Estado de Sonora”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA TAMAYO PEDRAZA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfooblástica Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora”

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. GABRIELA TAMAYO PEDRAZA

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL DEL HIES

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE ONCOLOGÍA PEDIATRIA Y
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

DR HOMERO RENDON GARCIA
DIRECTOR DE TESIS Y PROFESOR ADJUNTO AL

CURSO UNIVERSITARIO DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2014

AGRADECIMIENTOS

A Dios por escuchar y concederme siempre mi única petición: Fuerza de voluntad.

A mi Familia: han sido parte fundamental de cada etapa y me han brindado su apoyo incondicional en cada uno de mis sueños.

A mi Director de Tesis al Dr. Homero Rendón García por permitirme formar parte de éste proyecto, su orientación, paciencia y su apoyo incondicional a pesar de los contratiempos presentados.

Al Doctor Gilberto Covarrubias Espinoza por permitirme formar parte de ésta familia, por su orientación, paciencia y de quien me enorgullezco haber aprendido el significado de la Oncología Pediátrica. Por ser mi mentor, el mejor ejemplo a seguir en éste camino.

INDICE

Introducción	6
Resumen	7
Planteamiento del problema	8
Pregunta de Investigación	9
Marco Teórico	10
Objetivos	29
General	
Específicos	
Hipótesis	30
Justificación	31
Material y Métodos	32
a. Tipo de Estudio	
b. Universo de estudio	
c. Unidad de análisis y observación	
d. Tamaño de muestra	
e. Criterios de Inclusión	
f. Criterios de Exclusión	
g. Definición de variables operacionales	

Análisis estadístico	37
Consideraciones éticas	37
Resultados	38
Análisis y Discusión	43
Conclusiones	47
Bibliografía	48

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias hematolinfoides son un grupo de enfermedades que constituyen una de las principales causas de morbimortalidad en niños y adultos. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en niños y jóvenes, representando el 32% de las neoplasias en menores de 15 años y 26% en menores de 20 años. Representa cerca de la tercera parte de las neoplasias en niños, correspondiendo hasta el 80% a LLA-B, 17% a leucemia mieloide aguda (LMA), y el porcentaje restante a leucemias agudas y crónicas poco frecuentes.

Diversos estudios internacionales en Estados Unidos y Europa demuestran la importancia que tienen las características clínicas y biológicas como factores pronósticos en la LLA infantil. Basado en el riesgo y en el tratamiento ha dado lugar a un aumento significativo del porcentaje de curación a más del 80 % y la mala respuesta temprana al tratamiento ha sido conocido como un fuerte predictor adverso en el desenlace en la LLA infantil.

El éxito del tratamiento se basa en las estrategias adaptadas al riesgo teniendo en cuenta los factores de pronóstico. La respuesta temprana al tratamiento es uno de indicadores más útiles en el pronóstico LLA. El concepto de una respuesta temprana al tratamiento es un fuerte predictor de recaída y ha sido enfatizado en los últimos años. La respuesta temprana a la ventana de esteroide después de 7 días como monoterapia, tiene una excelente supervivencia libre de eventos de 4 años de 90 %.

RESUMEN

Título. Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en Hospital Infantil del Estado de Sonora. **Introducción.** La Ventana de esteroide es parte de la terapéutica inicial de LLA, que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico. En 1970 Children's Cancer Study Group (CCG), inició la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento, mediante la ventana al esteroide, aspirado medular del día 14.

Métodos. Se elaboró un estudio de casos y controles en pacientes del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo de 2008-2013. Las variables estudiadas fueron la respuesta al esteroide, recaída, cuenta de leucocitos, EMR, cariotipo, Inmunofenotipo, grupo de riesgo. Se realizó un análisis descriptivo de variables clínicas con Ch2, análisis de medidas a través de Razón de Momios y un análisis Regresión Logística de covariables de Interés.

Resultados. Se observó asociación en el 66% de recaída en pacientes que presentaron mala respuesta al esteroide. Los niños con LLA presenta un riesgo 16 veces mayor de recaída cuando se asocia a una mala respuesta al esteroide. **Conclusiones.** En nuestro estudio se confirma que la ventana de esteroide continúa siendo uno de los factores importantes de respuesta temprana al tratamiento y la necesidad de intensificar su protocolo de quimioterapia en aquellos pacientes que presentan mala respuesta; debido al incremento de riesgo importante de recaída en éstos pacientes. Finalmente el objetivo es conocer factores pronósticos tempranos que nos permitan intensificar de manera temprana a nuestros pacientes que cuentan con éstas características de mal pronóstico y alcanzar una mayor sobrevida así como disminuir el número de recaídas.

Palabra clave: respuesta al esteroide, recaída, supervivencia libre de enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los últimos años el número de pacientes que acude al servicio de Oncología del Hospital Infantil de Estado de Sonora, han aumentado significativamente, y de estos, la gran mayoría de casos corresponde a Leucemias Agudas como lo reportado a nivel internacional.

Nuestro protocolo de manejo incluye administrar una ventana de esteroide para valorar la sensibilidad de la célula leucémica a la apoptosis, por lo que administramos prednisona a dosis altas (40-60 mgm²) o dexametasona solo en infiltración a SNC al diagnóstico por 7 días y posteriormente se valorar la respuesta. Estudios internacionales han demostrado que los pacientes con mala respuesta (linfoblastos >1000 después del día 7 o la médula ósea después de 14 días de tratamiento) tienen peores resultados que aquellos buenos respondedores.

En los últimos años, la terapéutica ha mejorado alcanzando tasas de supervivencia a 5 años sin recurrencia de hasta 70-80%. Sin embargo, pese a los esfuerzos, hasta el 25-30% de los niños recurren y fallecen, y los sobrevivientes presentan serios problemas de salud por los efectos adversos del tratamiento.

Por lo que consideramos estudiar el factor pronóstico de la ventana de esteroide en LLA y si en nuestros pacientes puede ser utilizado como factor de estadificación y en su caso adaptar el factor de riesgo para el tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Qué valor predictor de recaída tiene la ventana de esteroide en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un periodo de Enero del 2008 a Junio del 2013?

MARCO TEORICO.

Las neoplasias hematolinfoides son consideradas un grupo de enfermedades que comparten entre sí el compromiso de médula ósea, y otros órganos, por la expansión clonal y desordenada de una, o varias líneas celulares originadas de una célula alterada. Desde las clasificaciones más antiguas, pasando por FAB y REAL, y la actual clasificación de OMS, se ha demostrado la dificultad que plantean estas neoplasias para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

Algunos de los avances más significativos en la terapia de leucemias en los últimos veinte años han ocurrido en la tasa de curación y/o períodos libres de enfermedad a cinco años, superando para algunas leucemias el 90-95%. Sin embargo, algunos tipos están relacionados con bajas tasas de remisión y altas tasas de recurrencia. Los perfiles citogenéticos, el genotipo y el inmunofenotipo de las células malignas han tenido considerable impacto en el reconocimiento de la estratificación de riesgo que ha permitido el desarrollo de regímenes terapéuticos más específicos, logrando tasas de remisión más altas en grupos de alto riesgo, y reduciendo la toxicidad en los grupos de bajo riesgo. ⁽¹⁾

Definición.

Neoplasia de expansión clonal y desordenada de una, o varias líneas celulares originadas de una célula alterada.

Epidemiología.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en niños y jóvenes, representando el 32% de las neoplasias en <15 años y 26% en < 20

años. ⁽¹⁾; representa cerca de la tercera parte de las neoplasias en niños, correspondiendo hasta el 80% a LLA-B, 17% a leucemia mieloide aguda (LMA), y el porcentaje restante a leucemias agudas y crónicas poco frecuentes. ⁽³⁰⁾ El pico de incidencia ocurre entre los 2 y 5 años de edad y es más común en varones blancos, situación que se ha incrementado en las últimas 2 décadas. ⁽¹⁰⁾ El riesgo de leucemia es más alto en países industrializados como se observa en EEUU, Italia, Australia, Suiza y Japón, y más bajo en África y Asia. ⁽²³⁾

LLA es una enfermedad principalmente de niños y adolescentes, sin embargo un segundo pico más pequeño se observa en mayores de 70 años. ⁽²³⁾ Se presenta una incidencia anual en EUA de 3200 casos, de los cuales el 80-85% corresponde a precursores de fenotipo B, y sólo 15% de precursores T. ⁽²³⁾

El 75% de las LLA-B se presenta en niños menores de 6 años, sin predominio de ningún género. Por el contrario, las LLA-T se presentan con mayor frecuencia en adolescentes y niños mayores, con predominio de género masculino. ⁽¹⁾

En relación con la raza, la LLA es más frecuente en población blanca que negra con razón 10: 6 casos, y en los EUA se observa con mayor frecuencia entre los latinos de Los Ángeles. ⁽²³⁾

La LLA presenta tasas de curación de hasta el 80%, mientras que su contraparte mieloide alcanza escasamente el 40-50% de éxito. ⁽²⁴⁾

La mortalidad ha sido calculada en 0.5 por 100000 habitantes ajustado por edad, con ligero incremento en el género masculino con 0.6/100000. La tendencia de incidencia se mantiene para la mortalidad en lo concerniente a raza. ⁽²³⁾

Etiopatogenia.

Los eventos patogénicos precisos que llevan al desarrollo de LLA son desconocidos. Sólo pocos casos (<5%) se asocian a síndromes genéticos (Down, Bloom, ataxia-telangiectasia , y Nijmegen), radiaciones ionizantes o la exposición a los fármacos quimioterapéuticos.

Trabajos publicados sobre la relación del bajo peso al nacer, la dieta materna, el uso de vitaminas en la etapa prenatal, la ocupación de los padres, consumo de alcohol y/o tabaco, la exposición a los pesticidas o solventes, y la exposición a los niveles de frecuencia magnética (> 0,3 o 0,4 T) se han descrito como factores de riesgo.⁽³²⁾

Una asociación de la industrialización en la sociedad moderna, y el aumento de la prevalencia de la enfermedad han sido relacionados con la presencia de leucemia infantil.

En forma retrospectiva se han identificado en la tarjetas de Guthrie, genes de fusión que indican claramente un origen prenatal para algunos casos de leucemia congénita.⁽³³⁻³⁵⁾ La selección de las muestras de sangre de cordón neonatal ha revelado un clon leucémico putativo del gen de fusión TEL - AML1 (también conocido como ETV6-RUNX1) en el 1% de los recién nacidos , una frecuencia de 100 veces mayor que la prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda:

Las investigaciones también se han centrado en la genética y la variabilidad en el metabolismo, la reparación del ADN de las vías xenobióticos, y las funciones de control del ciclo celular que podría interactuar con el medio ambiente , la

dieta , la madre, y otros factores externos que en efecto pueden desarrollar LLA. Aunque el número de las investigaciones y los tamaños de muestra son limitados, existen datos para apoyar un posible papel causal de los polimorfismos genéticos que codifican el citocromo P450 , la NAD(P) H quinona oxidoreductasa , glutatión S - transferasas , metileno tetrahidofolato reductasa , timidilato sintasa , inhibidores de hidroximetiltransferasa-serina , y del ciclo celular .⁽³⁶⁻³⁹⁾ Pero a la fecha, sin embargo, no se ha encontrado ningún gen con interacción directa de manera convincente.

Traslocaciones Cromosómicas.

Las translocaciones cromosómicas activan genes específicos que son una característica de la LLA.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ Los patrones de expresión de genes han justificado la idea de que específicas translocaciones cromosómicas se identifican para los subtipos de LLA.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ Por lo general, las translocaciones activan genes de transcripción, que en muchos casos pueden dar lugar y codificar proteínas que activa la cascada de transcripción.⁽⁴¹⁾

Los llamados oncogenes de transcripción, pueden ejercer un control positivo o negativo sobre genes de repuesta y expresarse de forma aberrante en las células leucémicas como un producto génico o como una proteína de fusión única que combina elementos de transcripción.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾

Alrededor del 25 % de los casos de LLA de precursores B presenta la translocación del gen de fusión TEL-AML1 , t(12 ; 21) (p13; q22) .⁶ Por lo tanto , la presencia de la fusión TEL - AML en células progenitoras de las células B parece conducir a trastornos de desarrollo de los linfocitos B de linaje temprano, un sello distintivo de linfoblastos leucémicos .

Más de 50 % de los casos de LLA -T puede tener mutaciones del NOTCH1, ⁽¹⁹⁾ un gen que codifica un receptor transmembrana que regula la normalidad de las células T receptoras y se activan cuando los ligandos de las proteínas se unen a la porción extracelular de la molécula transmembrana. Esta interacción inicia una cascada proteolítica, que termina en la generación de una secretasa intracelular (NOTCH1), que se transloca al núcleo y regula la transcripción de un conjunto de genes, incluyendo el oncogén MYC. ⁽⁴⁵⁻⁴⁶⁾

Aunque las anomalías cromosómicas son un sello distintivo de patogénesis de la LLA, la evidencia sugiere que deben actuar otras lesiones genéticas para inducir la leucemia. Un primer ejemplo de ello es la eliminación bialélica de la quinasa gen 2A, un inhibidor dependiente de ciclina (CDKN2) , que codifica tanto la supresión de tumores p16INK4A y p14ARF y cuya inactivación neutraliza tanto el TP53 y las vías de retinoblastoma y en la mayoría de los casos de los precursores de LLA de células T y precursores de células B ⁽⁴⁰⁾

Manifestaciones Clínicas.

Leucemia Linfoblástica B.

La mayoría de los pacientes se presentan con falla medular: trombocitopenia, anemia y/o neutropenia. El conteo de leucocitos puede estar disminuido, normal o marcadamente elevado, pero sólo el 50% de los pacientes tienen conteos $>10\ 000/\mu\text{l}$ ⁽¹⁰⁾. Son frecuentes las linfadenopatías y hepatoesplenomegalia. Los dolores óseos y las artralgias pueden ser síntomas cardinales.

Morfología.

Los linfoblastos en frotis de médula ósea varían desde blastos pequeños con escaso citoplasma, cromatina nuclear condensada, y nucléolo mínimo, hasta células más grandes con cantidad moderada de citoplasma azul claro a gris azulado, ocasionalmente vacuolado, cromatina nuclear dispersa, y nucléolos prominentes múltiples variables. Gránulos azurófilos dispersos están presentes en algunos linfoblastos en aproximadamente 10% de los casos. Estos hallazgos se pueden correlacionar con anomalías genéticas t(9;22)(q34;q11.2). En algunos casos, los linfoblastos tienen pseudópodos citoplasmáticos (células en espejo de mano).

En biopsias de médula ósea, los linfoblastos son relativamente uniformes en apariencia, con núcleos redondos, ovales o, indentados y algunas veces convolutos. Los nucléolos variablemente son prominentes y la cromatina está finamente dispersa. El número de figuras mitóticas usualmente varía, y son menos numerosas que en su contraparte T. ⁽¹⁾

Citoquímica.

Los linfoblastos son negativos para mieloperoxidasa y carecen de reactividad tipo mieloide con Sudán Negro B (SBB). Los gránulos linfoblásticos pueden teñir gris claro con la tinción SBB pero menos intenso que los mieloblastos. Los linfoblastos pueden mostrar PAS+, siendo en algunos casos el núcleo parcialmente rodeado por un anillo de reactividad PAS+. Los linfoblastos pueden reaccionar con esterasa inespecífica con punteado multifocal o patrón de aparato de Golgi con inhibición variable con fluoruro de sodio. ⁽¹⁾

Inmunofenotipo.

Los linfoblastos son deoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT) positivos, HLA-DR positivos, y casi siempre positivos para CD19, CD79a citoplásmica y CD38. Son positivos para CD10 y CD24 en la mayoría de casos; en casos t(4;11)(q21;q23) son usualmente CD10 negativos y frecuentemente CD24 negativos. Hay expresión variable de CD20 y CD22. CD45 puede estar ausente. La expresión citoplásmica de CD22 es considerada específica de linaje. Los antígenos mieloides CD13 y CD33 pueden ser de expresión aberrante.

El grado de diferenciación de los linfoblastos del linaje B tiene correlación clínica y genética. En el estado más temprano (Pre B temprana) los blastos expresan CD19, CD79a y CD22 citoplásmicos, y TdT nuclear, y en el estado intermedio (común), los blastos expresan CD10. Estos dos estados representan la mayoría de casos de leucemia (50-70%). Entre 20-30% de los casos corresponden con el estado de diferenciación más maduro (B madura), los blastos expresan cadenas mu citoplásmica (cyt- μ). Es característica la ausencia de inmunoglobulina de superficie, pero su presencia no excluye el diagnóstico de LLA-B, puesto que entre el 2-3% de estas neoplasias presentan esta característica y son CD20+. ⁽¹⁾

Genética.

Las alteraciones genéticas son marcadores pronósticos importantes, detectándose hasta en el 75% de las leucemias linfoblásticas. ⁽²⁴⁾ Las alteraciones citogenéticas en neoplasias de precursores B se consideran en varios grupos: hipoploidías, hipodiploidías <50, hiperdiploidías >50,

translocaciones y pseudodiploidías:⁽¹⁾ Estos hallazgos son de importancia pronóstica y son usados para modificar tratamientos en enfermedad pediátrica.

Con los tratamientos actuales, los grupos de buen pronóstico son:

- hiperploidía entre 51 y 65 cromosomas, correspondiente a DI (contenido de DNA) por citometría de flujo de 1.16 a 1.6;
- t(12;21)(p12;q22), la cual es resultado de la fusión del gene TEL en 12p13 con el gen del factor codificante de transcripción AML1 en 21q22.

Los hallazgos relacionados con pobre pronóstico son:

- t(9;22)
- LLA de precursores B en estados tempranos de diferenciación pueden tener t(4;11) con fusión del gen MLL en 11q23 que codifica una proteína putativa que liga DNA y AF4 en 4q21
- 11q23 resulta de la fusión del locus MLL con otras parejas de genes. LLA con anomalías 11q23 pueden estar relacionadas a leucemia secundaria a etopósido
- t(1;19), encontrada en el 25% de las LLA-B de niños con expresión citoplásmica, fusiona el gen que codifica el factor de transcripción E2A en 19p13.3 con PBX en 1q23, asociado con pobre pronóstico.
- Hipodiploidía está asociada con pobre pronóstico.
- Otras anomalías (del(6q), del(9p), del(12p), hiperploidías <51, triploidía cercana y tetraploidía cercana) se asocian con pronóstico intermedio. ⁽¹⁾

Leucemias con rearrreglos de MLL son característicamente CD10-, y frecuentemente CD24- y CD15+. LLA-B t(1;19) es CD10+, CD34-, y CD20- o débil y usualmente mu citoplásmica positivas; este fenotipo se relaciona con alta tasa de recurrencia con protocolos basados en edad y conteo de blancos, pero con intensificación de terapia se ha logrado mejorar el panorama ⁽¹⁰⁾.

Otras traslocaciones de importancia reconocidas por técnicas moleculares no detectadas por citogenética incluyen la t(12;22) , que confiere buen pronóstico.⁽¹⁰⁾

Leucemia Linfoblástica T.

Se presenta con altos conteos de leucocitos y, frecuentemente, con masa mediastinal o en otros tejidos. Para un conteo de leucocitos y un compromiso tumoral dado, la hematopoyesis puede estar respetada comparada con su contraparte B. ⁽¹⁾

Morfología.

Los linfoblastos T son similares a los linfoblastos B. En frotis, las células son de tamaño medio con alta razón núcleo/citoplasma, pudiendo existir un amplio rango de tamaño desde linfoblastos pequeños con cromatina nuclear muy condensada y sin nucléolos evidentes hasta blastos más grandes con cromatina finamente dispersa y nucléolos relativamente prominentes. Se pueden observar vacuolas citoplásmicas. En cortes de médula ósea los linfoblastos tienen una gran relación núcleo/citoplasma, cromatina finamente punteada y nucléolos mínimos. El conteo mitótico se ha reportado alto. El compromiso ganglionar se manifiesta por pérdida de la arquitectura habitual, comprometiendo la cápsula. Se puede presentar patrón de “cielo estrellado”.

Se puede observar compromiso parcial en localización paracortical con respeto de centros germinales. En algunos casos la población predominante de blastos tiene núcleo convoluto; se pueden observar abundantes figuras mitóticas.⁽²⁾ Un pequeño número de pacientes con LLA-T, eosinofilia e hiperplasia mieloide han sido descritos. En algunos casos se han asociado anormalidades genéticas en células de médula ósea t(8;13)(p11.2;q11.22).

Citoquímica.

Los linfoblastos T muestran actividad focal de fosfatasa ácida en frotis y extendidos.

Inmunofenotipo.

Los linfoblastos en LLA-T expresan TdT+ y niveles variables de CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 y CD8. De éstos, CD7 y CD3 citoplásmico son más frecuentemente positivas, y sólo CD3 es considerado específico de linaje. CD4 y CD8 son frecuentemente coexpresados en blastos, y CD10 puede ser positivo. Se ha observado expresión en algunos casos de CD79a. Es frecuente encontrar expresión aberrante de antígenos mieloides CD13 y/o CD33, y en raras ocasiones CD117 (c-kit), sin que su presencia excluya el diagnóstico. Los linfoblastos T pueden mostrar rearrreglos del gen del receptor T (TCR), pero esto no es específico de linaje.⁽¹⁾

Estas neoplasias pueden ser estratificadas acordes a los diferentes estados de diferenciación intratímica (CD3 citoplásmico, CD2 y CD7 son tempranamente expresados, seguidos por CD5 y CD1a, seguido por CD3 de membrana).⁽¹⁰⁾

Genética.

Hasta en un tercio de las neoplasias se han detectado translocaciones en locus del receptor T delta y alfa en 14q11.2, locus beta en 7q35, y locus gamma en 7p14.15, con una variedad de genes emparentados. Los genes incluyen los factores de transcripción MYC (8q24.1), TAL1 (1p32), RBTN1 (11p15), RBTN2 (11p13) y HOX11 (10q24) y la tirosina quinasa citoplásmica LCK (1p34.3). En la mayoría de casos esas translocaciones conducen a una desregulación de la transcripción de los genes emparentados por yuxtaposición con la región reguladora del locus del receptor de células T. En cerca del 25% de casos de LLA-T el locus TAL1 es desregulado por una delección en su región regulatoria 5' más que por translocación. La delección 9p, resultante en la pérdida del gen supresor tumoral CDKN2A (inhibidor de la CDK4), ocurre con más frecuencia en LLA-T.

Factores de riesgo.

Clínicos.

1. Edad al momento del diagnóstico tiene un fuerte valor pronóstico. En el trabajo realizado en el St. Jude Children Hospital, 847 niños con LLA fueron incluidos en cuatro protocolos de tratamiento consecutivos a partir de 1991 de 2006. Los niños de 1-9 años tuvieron un resultado mejor que los lactantes o los adolescentes. Los bebés < de 6 meses tienen un resultado pobre⁽⁴⁷⁻⁴⁸⁾
2. Recuento de leucocitos, es una variable pronóstica continua, con el aumento de los recuentos que confieren un peor resultado, especialmente en los pacientes con LLA de precursores B.⁽⁴⁹⁾

Hiperleucocitosis extrema ($> 400 \times 10^9 / L$) se encuentran en alto riesgo de complicaciones tempranas como hemorragia en el SNC y eventos pulmonares y neurológicos debidos a leucostasis.⁽⁵⁰⁾

3. LLA de células T e hiperleucocitosis ($100 \times 10^9 / L$) se asocia al riesgo de recaída a SNC.⁽⁵¹⁾

4. Raza. En estudios de diversos grupos cooperativos en EUA, pacientes de raza negra e hispano tienen un peor pronóstico en comparación con pacientes blancos con tratamientos similares. El mal pronóstico para la gente negra podría ser relacionada con su alta frecuencia de LLA de células T y t (1; 19). Sin embargo, en los estudios de una sola institución, los niños negros tenían las mismas tasas de curación comparados con niños blancos cuando tenían igualdad de acceso a tratamiento.⁽⁵²⁾

5. Obesidad. Estudios de COG, reportó que los niños con sobrepeso de 10 años de edad o más, tienen un pronóstico pobre.⁽⁵³⁾ Por el contrario, no se observó ninguna relación entre la asociación del índice de masa corporal y el resultado clínico y/o tóxico o la farmacocinética de varias drogas.⁽⁵⁴⁾

6. Inmunofenotipo de células T o B madura, tienen poca importancia pronóstico en LLA infantil y en realidad son características favorables en el contexto del tratamiento contemporáneo.⁽⁴⁹⁻⁵⁵⁾

Estratificación de riesgo

La estratificación de riesgo se basa en características clínicas, inmunológicas y citogenéticas para predecir el desenlace de la enfermedad y brindar una terapia óptima.

Para tal fin, se han definido tres estratos de riesgo: estándar, medio y alto, denominados por algunos como bajo, estándar y alto, aunque la mayoría de centros sólo emplea los dos últimos, e incluyen un estrato de altísimo riesgo. En general, los de bajo riesgo tienen mejor desenlace, requieren terapia menos intensiva y tienen menos probabilidad de recurrencia. ⁽²³⁾.

Después de la introducción de la respuesta a la prednisona (PR) como criterio de estratificación, el factor de riesgo BFM (BFM -RF), un estimador anteriormente utilizaba la masa leucémica celular inicial , resultó ser un parámetro insuficiente para separar los diferentes grupos de riesgo dentro de los grupo de riesgo de los pacientes⁽⁵⁵⁾ Por lo tanto , una nueva estrategia de estratificación fue introducida en el juicio ALL- BFM 95, que utiliza la edad, el recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico , e inmunofenotipo además de PR ,la respuesta al tratamiento de inducción ,y las translocaciones desfavorables t (9;22) y t (4;11) permitido una mejor separación de los subgrupos con riesgos de recaída distintas : en el juicio ALL- BFM 90 , la estratificación por los nuevos criterios tendría dado lugar a una gran " riesgo estándar " (SR) grupo de aproximadamente 35 % de todos los pacientes con un SLE de aproximadamente 90 % , un " Riesgo medio " (MR) grupo que comprende aproximadamente el 50 % de la pacientes con un SLE de 80 % , y una (HR) del grupo de "alto riesgo " con un SLE de menos de 50 % .

El nuevo ensayo ALL- BFM 95 dirigido a una mayor reducción de la carga de tratamiento, mientras que mejora de los resultados en subgrupos seleccionados.

Los objetivos del ensayo ALL- BFM 95 fueron:

1. Reducción de la dosis de daunorrubicina en el tratamiento de inducción al 50 % en el grupo de SR

2. Extensión del mantenimiento por 12 meses en varones SR para evitar que los las recaídas observada en este grupo de pacientes

3. Intensificación / fase de consolidación con dosis intermedias (ID) de citarabina, además de metotrexato de dosis alta en el grupo MR

4. Omisión de PCRT en todos los pacientes con RM no LLA-T

5. Modificación de la consolidación / reinducción en pacientes de RRHH la intensificación de los elementos de bloque y reintroducción de protocolo II.

Los blastos de niños con LLA menores de 1.5 años fueron resistente a prednisona, asparaginasa, y tenopósido, pero más sensible a citarabina. Las LLA CD10- son más resistentes a glucocorticoides, asparaginasa, tiopurinas, antraciclinas e ifosfamida pero más sensible a citarabina comparado a LLA preB.

Células de niños mayores de 10 años fueron más resistentes a prednisona, dexametasona, asparaginasa, idarubicina y 6-mercaptopurina. LLA-T fue resistente a prednisona, asparaginasa, y vincristina y todas las otras drogas excepto tiopurina y tenipósido.

El pronóstico favorable de la hiperploidía se relaciona con susceptibilidad mayor a antimetabolitos como metotrexato, 6-mercaptopurina, y asparaginasa. Estudios in-vitro de resistencia a quimioterapia se correlacionaron con

respuesta y período libre de enfermedad, y predijeron EMR al final de la inducción (prednisona).

Los niños menores de 1 año tienen pésimo pronóstico, relacionado con 11q23 o rearreglo del gen de leucemia de linaje mixto (MLL), fenotipo preB con DR+ CD10-, con marcador mieloide, tiene sensibilidad por citarabina. Se ha asociado polimorfismo NQO1 con rearreglo MLL t(4;11). Los rearreglos MLL se asocian con pobre pronóstico a cualquier edad. En niños mayores de 1 año son de pobre pronóstico t (4;11) y t(9;11) más que 11q23. ⁽²³⁾

En los últimos años, la terapéutica ha mejorado alcanzando tasas de supervivencia a 5 años sin recurrencia de hasta 70%. ⁽²⁴⁾ Sin embargo, pese a los esfuerzos, hasta el 20% de los niños recurren y fallecen, y los sobrevivientes presentan serios problemas de salud por los efectos adversos del tratamiento. Varios trabajos se han publicado al respecto encontrando remisión completa en grupos de riesgo del 99% en bajo, intermedio 98-99% y alto 88-97%. Las tasas de sobrevida a 5 años libres de enfermedad se encuentran en 68%, 63% y 62%, respectivamente. ⁽²⁴⁾

Leucemia Linfoblástica B. Son generalmente de buen pronóstico. En el grupo pediátrico la tasa de remisión completa es del 95%, y en adultos entre 60-85%. La tasa de sobrevida libre de eventos es del 70% en niños; aproximadamente, el 80% de los niños aparentan curación. ⁽¹⁾

Los grupos de riesgos pediátricos de LLA-B se basan en perfiles citogenéticos, edad, conteo de leucocitos, sexo y respuesta a la terapia inicial. Hay una alta asociación en niños con traslocaciones que involucran el gen *MLL* en 11q23 con pobre pronóstico independiente de la edad. En edad pediátrica, más del

50% de los pacientes tienen buen pronóstico relacionado con cariotipos de hiperploidías o cambios genéticos t(12;21) con supervivencia a largo plazo del 85-90%.⁽¹⁾

Las características genéticas son importantes pero resultan heterogéneas si se tienen en cuenta otros factores. Es conocido que el cromosoma Philadelphia es de pobre pronóstico; sin embargo, la mayoría de niños entre 1-9 años, Ph+, son curados con quimioterapia sola. La t(4;11) es de pobre pronóstico en niños menores de 1 año, no así en mayores de esta edad.⁽²⁴⁾

Factores predictivos para remisión durable y supervivencia prolongada son:

- edad entre 4 y 10 años
- hiperploidías (54-62 cromosomas)
- trisomías 4, 10 y/o 17, t(12;21)(p13;q22)
- conteo normal o bajo de leucocitos al diagnóstico.⁽²⁴⁾

Factores adversos incluyen:

- edad <1 año
- t(9;22)(q34;q11.2) y t(4;11)(q21;q23).
- Las hipoploidías presentan relación directamente proporcional con el pronóstico: a menor número de cromosomas, menor supervivencia.⁽²⁴⁾

Establecido el grupo de riesgo al que pertenece el paciente se diseña la terapia. En el grupo de bajo riesgo (40%) se emplean antimetabolitos estándar. El tratamiento de intensificación es útil en pacientes con riesgo estándar y alto riesgo. Determinado el riesgo, se establece el tratamiento buscando inducir la

remisión, prevenir la infiltración leucémica al sistema nervioso central, y ofrecer terapia de mantenimiento prolongada (2 a 3 años).

A pesar de los adelantos logrados para mejorar los índices de riesgo, los indicadores actuales fallan en establecer el riesgo plenamente puesto que un número significativo de pacientes en bajo riesgo pueden llegar a recurrir (10-30%), así como muchos pacientes son sometidos a terapias altamente tóxicas sin ser del todo necesarias. ⁽²⁾

Tratamiento.

Se determina por las características de las células leucémicas, junto con las características farmacológicas, farmacogénicas del huésped y el régimen y adherencia al tratamiento.

Inducción.

El objetivo del tratamiento es erradicar más de 99 % de la carga inicial de células leucémicas y restaurar la hematopoyesis normal. Este enfoque incluye típicamente la administración de un glucocorticoide (prednisona o dexametasona), vincristina, y al menos un tercer fármaco (asparaginasa, antraciclina, o ambos). Un régimen de inducción de tres fármacos parece suficiente para la mayoría de los casos de riesgo estándar. Los niños con alto riesgo o de muy alto riesgo son tratados con cuatro o más fármacos para la inducción a la remisión. La remisión clínica puede ser inducida en 96-99 % de los niños y de 78 a 93 % de adultos ⁽²²⁾ Aunque ningún régimen de inducción es claramente superior a cualquier otros , la adición de ciclofosfamida e intensivo tratamiento con L-asparaginasa es considerado beneficiosos para los

pacientes con LLA de células T, el y el mesilato de imatinib ha mejorado en gran medida la tasa de remisión de los pacientes con LLA Cr Ph positivo.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

En 1970 Children's Cancer Study Group (CCG), inició la evaluación de la respuesta temprana al tratamiento, mediante la ventana al esteroide, aspirado medular del día 14.⁽⁵⁹⁾ Para el año de 1983, la BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), inició la evaluación terapéutica de la respuesta temprana de la ventana al esteroide, con base en el número de blastos en sangre periférica al día 8 de tratamiento.⁽⁶⁰⁾

El tratamiento con Glucocorticoides es un componente crítico en los protocolos de quimioterapia multidroga usados en el tratamiento de la LAL.⁽⁶⁰⁾ Éstos inducen el efecto de apoptosis del blasto a través de 3 fases: Iniciación, decisión y ejecución propuesto por Distelhort.

La ventana al esteroide, aspirado medular del día 14, 35 y la EMR son pruebas estandarizadas que evalúan el riesgo pronóstico de falla al tratamiento.⁽⁵⁹⁾

Ésta es parte de la terapéutica inicial de LLA, que se emplea con el fin de evaluar la respuesta al medicamento como factor pronóstico. Utilizando dosis 40mgm2scdía x 7 días y una dosis de triple terapia intratecal:⁽⁶⁰⁾

- Buen respondedor: Caracteriza por la presencia < 1000 blastos/ul en sangre periférica al día 8.
- Mal respondedor: Presencia de \geq 1000 blastos/ul en sangre periférica en el día 8.⁽⁶⁰⁾

Schrappé et al, demostró que los pacientes con blastos mayores de 1000/mL a la semana de inducción presentaron supervivencia libre de enfermedad 43% menos que la de los respondedores tempranos; igualmente, presencia de

blastos >25% en médula ósea se relaciona con sobrevida a 5 años de sólo 42%. Estos estudios indicaron la necesidad de modificar las terapias acorde a la respuesta temprana. ⁽⁶⁾ Con un riesgo de 46% de recaída en pacientes con cuenta de leucocitos > 1000 blastos en frotis de sangre periférica al 8vo día de tratamiento con esteroide.

OBJETIVOS

General:

- Identificar cual es la asociación de la ventana de esteroide como predictor de recaída en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en HIES.

Específicos:

- Describir características clínicas de los pacientes con LLA que recibieron ventana al esteroide por 7 días
- Clasificar la respuesta de la ventana de esteroide en mal respondedor > 1000 blastos mm³ y buen respondedor < 1000 blastos mm³ en frotis de sangre periférica
- Determinar el riesgo de recaída en ambos grupos de respondedores al esteroide.
- Realizar análisis descriptivo y analítico (RM y regresión logística de otras covariables)

HIPÓTESIS.

La ventana de esteroide predice una asociación > 1 de recaída cuando registra > 1000 blastos por mm^3 en Sangre periférica en el día 8 de tratamiento en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda.

JUSTIFICACION

Es indispensable investigar la asociación de la respuesta al esteroide que nos determine el riesgo de recaída o bien si no existe impacto en el tratamiento antineoplásico de inducción.

Por lo que conocer la respuesta al esteroide en el protocolo de tratamiento es importante para el ajuste de los factores de riesgo y por consecuencia adecuar la terapia multidroga antineoplásica.

METODOLOGIA

- **TIPO DE ESTUDIO**

Casos y Controles

- **UNIVERSO DE ESTUDIO**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda que son atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el período de enero de 2008 a Junio de 2013.

- **UNIDAD DE ANALISIS Y OBSERVACIÓN**

- Pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda que son atendidos en el Departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante el período de enero de 2008 a Junio de 2013.

-

- **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Cálculo no probabilístico por conveniencia.

- **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN**

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda y atendidos el departamento de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora con Leucemia Linfoblástica aguda.
- Pacientes que durante la fase de tratamiento recibieron ventana de esteroide.

Criterios de no inclusión

- Pacientes con diagnóstico de LLA que no recibieron fase de ventana de esteroide.
- Pacientes que iniciaron manejo en otra institución
- Pacientes con abandono de tratamiento y/o traslado a otra institución

VARIABLES DEPENDIENTES

- Recaída Leucémica

VARIABLES INDEPENDIENTES

Ventana al esteroide

COVARIABLES

- Sexo
- Edad
- Grupo de riesgo de LLA
- Leucocitos al diagnóstico
- Riesgo BFM
- Linaje de LLA
- AMO del día 14
- EMR al final de la inducción a la remisión.

• **DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES**

Variable	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de medición	Tratamiento estadístico
Edad	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Años	Promedio Desviación estándar Proporciones
Sexo	Condición de género	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Proporciones
Índice BFM	Cantidad de células leucémicas calculada en 1×10^{12}	Cuantitativa continua	Bajo riesgo: <0.8 Riesgo intermedio: 0.8-1.69 Riesgo alto: >1.7	Proporciones
Infiltración extramedular al diagnóstico	Presencia de blastos en órgano extramedular	Cualitativa nominal	SNC Testículo Otros	Proporciones
Luecocitos al diagnóstico	Número de glóbulos blancos en la biometría hemática al diagnóstico	Cuantitativa continua	Miles en mm ³	Proporciones
Morfología de LLA	Característica del linfoblasto en base a tamaño, cantidad de citoplasma, cromatina y presencia de nucleólos	Cualitativa continua	1) L1: Células pequeñas con cromatina homogénea, escaso citoplasma. 2) L2: Células grandes y heterogéneas, con núcleo irregular y citoplasma variable. 3) L3: Células grandes y homogéneas, con más de 5% de mitosis y por lo menos 25% de células vacuoladas.	Proporciones
Linaje de LLA	Tipo de célula inmadura precursora en medula ósea	Cualitativa continua	B T	Proporciones
Inmunofenotipo	Grado de diferenciación de madurez del linfoblasto mediante un método de reacción Ag-Ac Una marca se adhiere a un anticuerpo para que se pueda detectar las células leucémicas linfoblásticas.	Cualitativa continua	B T	Proporciones
Cariotipo	Cantidad de cromosomas	Cuantitativa continua	Hipoploide Hipodiploide Hiperdiploide Tetraploide	Proporciones

Recaída	Pesencia de blastos en MO, LCR. o cualquier otro sitio extramedular posterior a haber logrado remisión	Cualitativa dicotomica	Si No	
Sitio de recaída	Presencia de blastos en un órgano despues de haberse logrado remisión	Cualitativa nominal	1. Recaída aislada a MO 2. Recaída aislada a SNC 3. Recaída aislada a testículo 4. Recaída a otros sitios 5. Recaída mixta	
Tiempo de recaída	Tiempo transcurrido en meses posterior a haber logrado remisión continua completa	Cualitativa nominal	1. Recaída muy temprana (>18 meses de tratamiento) 2. Temprana (18-6 meses del cese de tratamiento) 3. Tardía(6 meses posterior al cese del tratamiento)	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La captura de la información se realizó en un formato de Word diseñado para el presente proyecto. Una vez completadas las hojas de captura fueron vaciadas en una hoja de Excel para su análisis. El análisis estadístico se realizó empleando el programa Microsoft Office Excel 2013. Se empleó estadística descriptiva que incluye medidas de tendencia central (promedios, rangos) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y porcentajes para las variables cualitativas. Razón de momios con variables dicotómicas significativas se realizaron en el programa NCCS 2007.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente proyecto estuvo apegado a los principios emanados de la 18a Asamblea médica de Helsinki, Finlandia en 1964 y de las modificaciones hechas por la propia asamblea en Tokio, Japón en 1975 en donde se contempla la investigación médica. Así como a la Ley General de Salud en materia de investigación científica. Por ser un estudio descriptivo se consideró una investigación sin riesgo por lo cual no requirió de carta de consentimiento bajo información, de acuerdo a los artículos 17 a 23 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud. Este proyecto fue revisado y aceptado por el Comité de Ética e Investigación con número de registro 024/2014.

Resultados

Se evaluaron 70 sujetos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda tratados en el área de oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora. Esta evaluación incluyó características clínicas-biológicas incluidas en los criterios internacionales pronósticos de bajo y alto riesgo con los que se tratan los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) incluyendo casos que recibieron ventana de esteroide.

La distribución de los casos registró 27 pacientes 43 (61%) masculinos con una relación 1- 1.5 a favor del sexo masculino.

El grupo de alto riesgo menores de 1 año y mayores 10 años de edad presentó 48 casos (69%). La presencia de hepatomegalia y esplenomegalia > 10cm. encontró 7% y el 9% respectivamente; predominando cuentas leucocitarias < 50,000 en 57 casos (81%).

Las infiltraciones a órganos santuarios correspondiendo 6 casos (9%) a SNC y 4 casos (6%) a testículo. La clasificación por grupo de riesgo agrupó los casos en bajo

riesgo 14 pacientes (20%), Riesgo intermedio 15 pacientes (21%) y Riesgo Alto 41 pacientes (59%). (Cuadro 1)

Cuadro I. Características clínico-biológicas de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con ventana de esteroide. HIES 2014

Características	Sujetos N=70		
	N	%	P
Sexo			
M	43	61	0.05
F	27	39	
Edad			0.00
<1->10	22	31	
>1 -<10	48	69	
Hepatomegalia			0.00
< 10cm	65	93	
> 10cm	5	7	
Esplenomegalia			0.00
< 10cm	61	89	
> 10cm	9	13	
Leucocitos mm³.			0.00
< 50,000	57	81	
>50000 -<100,000	4	6	
>100000	9	13	
Infiltración al Diagnóstico			0.00
SNC	6	9	
Testículo	4	6	
Ninguna	58	85	
Grupo de Riesgo Clínico			0.07
Riesgo Bajo	14	20	
Riesgo Intermedio	15	21	
Riesgo Alto	41	59	
Riesgo BFM*			0.00
Riesgo Bajo	38	63	
Riesgo Intermedio	16	27	
Riesgo Alto	6	10	

*Determinado por la fórmula (Vol. Tumoral= 0.2 x log (blastos/ml+1/ Basada en una Chi2 para diferencia de proporciones

Los estudios complementarios de diagnóstico fueron evaluados; 92% fueron de linaje B, un 6% de células T, en 2% de los pacientes en estudio no se realizó inmunofenotipo a su diagnóstico y fueron excluidos

Cuadro II. Características Inmuno-Moleculares de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con ventana de esteroide. HIES 2014

Características	Sujetos N=70	%	P
Linaje Leucemico			0.00
B	63	92	
T	4	6	
Sin reporte	2	2	
Cariotipo			0.00
Normal	39	56	
Anormal	21	30	
Sin reporte	10	14	

1/ Basada en una Chi2 para diferencia de proporciones

del análisis multivariado. El registro de citogenética de los sujetos en estudio registró 39 casos (56%) normal, (30%) tuvo alteraciones estructurales o numéricas y en (10%) no se pudo realizar. Los resultados de tratamiento en 70 pacientes con LLA tratados con ventana de esteroide. Evaluó la respuesta a la inducción en Aspirado de Medula Ósea tomada en el día 14 de tratamiento de inducción, reporto 62% de medulas óseas en M1 ($\leq 5\%$), 30% en M2 ($6\% \leq 25\%$), y 2% en M3 ($\geq 25\%$). (Cuadro 2)

Cuadro 3. Respuesta al tratamiento de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con ventana de esteroide. HIES 2014

Características	Sujetos N=70	%	P
Respuesta a la inducción día 14			0.00
Medula Sin blastos	43	62	
Medula aplásic o blastos	22	32	
Respuesta al Esteroide			0.00
Buena	62	89	
Malo	8	11	
EMR			0.00
Positiva	16	23	
Negativa	47	67	
Sin reporte	7	11	
Recaída			0.00
Si	26	26	
No	44	74	
Lugar de Recaida			0.00
Extramedular	15	21	
Medular	9	13	
Mixta	4	6	
Sin recaída	42	60	
Estado Actual			0.00
Vivo	49	70	
Muertos	21	30	

M1: Médula ósea normal; M2 :Médula ósea sin blastos no recuperada), M3: Médula ósea con $>25\%$ blastos

1/ Basada en una Chi2 para diferencia de proporciones

Evaluados por el criterio del grupo BFM (< 1000 blastos en Sangre Periférica al 8vo día de tratamiento de esteroide), demostró un 11% de casos con mala respuesta. Sesenta y tres casos fueron evaluados con prueba por citometría de flujo para determinar Enfermedad Mínima Residual (EMR) al final de la inducción

encontrándose Negativa en 47 casos (67%), Positiva en 23 pacientes (16%) y

en 7 pacientes (11%) sin reporte con diferencia por X2 significativa $p < 0.05$ (Cuadro 3). Se reportó durante el período de estudio recaída en (26%), de los cuales 15 pacientes (21%) presentaron recaída extramedular, 9 casos (13%) con recaída medular y mixta en 4 casos (6%). Al momento del estudio se encontraban 49 pacientes vivos (70%) (Cuadro 3).

El análisis por razón de momios (RM) para evaluar el riesgo de recaída en sujetos en sujetos con ventana de esteroide; presentándose un riesgo de 5 veces más de recaer con cuenta de leucocitos elevada mayor a 50000mm³ (RM 0.20 IC 0.06-0.72) y cariotipo registro un riesgo de 3.7 veces más de favorecer a la recaída cuando esta anormal (IC 1.04- 12.82). (Cuadro 7).

Cuadro 7. Riesgo de Recaída en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados con ventana de esteroide. HIES 2014		
	RM	Intervalo de Confianza
Edad	0.46	0.17-1.28
> 10 años		
<10 años		
Leucocitos	0.20	0.06-0.72
>50,000		
< 50,000		
Grupo de Riesgo	1.22	0.45-3.27
Alto riesgo		
Bajo riesgo		
EMR	1.26	0.41-3.86
Positiva		
Negativa		
Cariotipo	3.7	1.04-12.82
Anormal		
Normal		
Médula día 14	1.43	0.50-4.15
Positiva		
Negativa		
Riesgo BFM	0.26	0.05-1.41
Alto riesgo		
Bajo riesgo		

1/ Basado en un Razon de Momios

Se registraron 7 casos con mala respuesta al esteroide en 26 sujetos con evidencia de recaída, sin embargo, 19 sujetos con buena respuesta

presentaron recaída. Con éstos datos se determinó una RM de 16 (=0.06; IC 0.01-0.55) veces más de presentar recaída con los casos con mala respuesta al esteroide. Así también en los casos con EMR positiva se demostró una RM 7.6 (0.13; IC 0.02-0.82) riesgo de recaer con EMR positivas. Otras variables como linaje fueron estudiadas pero no significativas. (Cuadro 5)

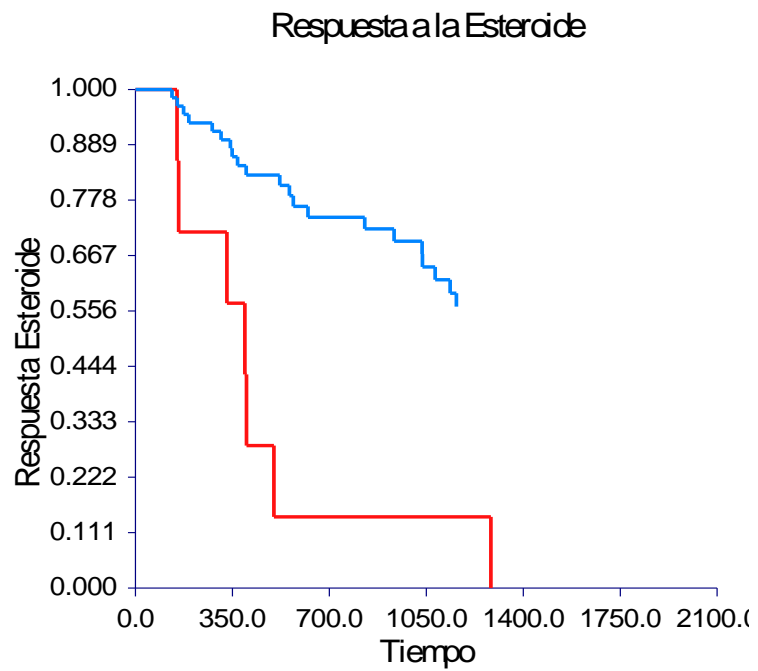
Cuadro 5. Mala Respuesta a la prednisona en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica		
	RM	Intervalo de Confianza
Recaída 1= Sí	0.06	0.01-0.55
Otras Covariables		
Tipo de Leucemia 2= linaje B	10.62	1.50-75.43
EMR 1= Positivo	0.13	0.02-0.82

1/ Basado en un Razon de Momios

Se realizó análisis de regresión Logística incluyendo los criterios de riesgo de Respuesta al esteroide, cuenta leucocitaria, Cariotipo y EMR. La cuentas de leucocitos >50,000 determinaron una RM 7.28 con IC95% 1.04-50.6; de presentar mala respuesta al esteroide. La combinación de EMR y cariotipo no determinaron resultados significativos (Cuadro 8)

Cuadro 8. Análisis multivariado de la Respuesta de la Ventana de Esteroide en Pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica . HIES 2014			
Variable	COEFICIENTE REGRESION	Odss Ratio	IC
Leucocitos mm³ <50000 >500000	1.98	7.28	1.04-50.6
EMR Positiva Negativa	1.77	0.17	0.022-1.31
Cariotipo Normal Anormal	1.17	3.23	0.32-32.08

La Supervivencia libre de la Enfermedad (SLE) a 5 años, en este estudio por Kaplan Mier reportó para los pacientes de éste estudio con buena respuesta al esteroide un 65% y un 20% en aquellos con mala respuesta.



DISCUSIÓN

El tratamiento con glucocorticoides inició desde 1983 Berlin-Frankfurt-Munster (BFM); en la leucemia aguda linfoblástica (LAL) ha sido considerado un componente crítico en los protocolos de quimioterapia multidroga usados en éste grupo oncológico. Quienes evaluaron en estudios la respuesta temprana a este antineoplásico en pacientes con LLA, en base al número de blastos en sangre periférica en el día 8 de tratamiento. ⁽⁶⁰⁾ Estudios internacionales a través de los últimos años han determinado el impacto que representa la respuesta temprana al tratamiento en relación a SLE. Y por lo tanto intensificar de manera temprana el tratamiento y disminuir el riesgo de recaída. En éstos estudios se demostró que la respuesta temprana al tratamiento es un predictor fuerte de recaída enfatizada en los últimos años por diversos autores ^{(60,63,64,65).}

Este estudio evaluó la respuesta en la ventana de esteroide, en un grupo de niños con LAL determinando la probabilidad de recaída en un 66%, cuando no se presentó una respuesta buena al esteroide. Esto fue equivalente a un incremento de riesgo en razón de momios de 16 veces para presentar una recaída. El valor predictor de éste estudio fue mayor a lo descrito en los estudios de Manabe, Dordelmann, esto puede tener relación a las alteraciones citogenéticas que se presentan en particular en cada serie de casos y que hasta el momento se describe por el grupo Dordelmann et col. como un factor relacionado a la respuesta del esteroide; por el momento las carencias de estandarización de pruebas en este aspecto aún no están bien estudiadas.

En el grupo de estudio se evaluó las características clínicas de la respuesta a la ventana de esteroide en sujetos en la muestra de estudio predominan hombres en 61% con criterios clínicos de alto riesgo, estos caracterizados por

infiltraciones masivas a hígado y bazo mayores a 10 cm, infiltración a SNC, testículo en un 9 y 6% correspondiente, la edad > 10 años en 31% presentando en éstos últimos un incremento de riesgo de recaída del 2.1 veces; similar a lo descrito por Pui et col. con un RR de 2.2 (IC 1.2-3.8), la evaluación de riesgo en el presente estudio determino un valor de 2.1 (IC 0.17-1.28), pero sin valores significativos en la prueba estadística, que asumimos está relacionado por la estratificación de casos en los criterios de bajo y alto riesgo, con lo que se disminuye el número de casos por grupo pudiendo determinar una muestra insuficiente.

Sólo el 19% de los sujetos estudiados presentaron cifras de leucocitos mayores a 50,000 este valor determino un incremento de 5 veces más riesgo de presentar recaída; Pudjo, determino un HR de 1.77 (IC 1.18-2.66). Dordelmann, solo reporta a la cuenta leucocitaria > 100000mm³ como un predictor de repuesta al esteroide en 10% en los que registraron mala respuesta al esteroide, no así para valores menores a 100000mm³ no significativo para este estudio, es así, que existen controversias en algunos estudios a favor de la cuenta de leucocitos, quizás esto dado que es difícil por la variabilidad biológica de las leucemias poder analizar solo en forma independiente esta variable.

La presencia de un cariotipo anormal es considerada un factor de riesgo de recaída. Evaluamos este criterio de riesgo demostrando un incremento de 3.7 (IC 1.04-12.82) veces cuando se encontraba anormal. Manabe ha descrito en su publicación que algunas alteraciones citogenéticas numéricas como la hiperdiploidia RR0.66 (IC 0.51-0.84), el reordenamiento TEL_AML RR 0.85 (IC 0.0- 1.13) y el E2APBX1 son factores que influyen en la reducción de blastos según los cambios genéticos de cada grupo, esto ha sido reportado en análisis univariado y multivariado en su serie. Pocos estudios hay relacionados a este factor de riesgo que a nuestra consideración debe de ser estudiado en

una serie más grande de casos ya que el valor estudiado fueron solo 30% de 60 sujetos estudiados.

Evaluamos la respuesta al tratamiento de inducción por aspirado de medula ósea (AMO) en el día 14 de tratamiento después de la ventana de esteroide, por reconocerse como un fuerte predictor de mala respuesta al tratamiento, sin embargo; no encontramos significancia estadística como predictor de recaída con una RM 1.43 (IC 0.5-4.15). Gaynon reportó un riesgo de recaída de 2 a 6 veces más en pacientes con AMO día 14 en M2 y M3 respectivamente. Un inconveniente del aspirado medular en estos días de tratamiento es la baja celularidad en que se encuentran los pacientes por el tratamiento, en nuestra serie solo un caso (2%) registro respuesta M3 y 21 (30%) casos tenían en respuesta en M2 con medulas óseas aplásicas esto implica un riesgo de evaluar medulas óseas subjetiva por microscopia de luz.

Existen factores clínicos en el paciente con LLA que se asocian a una mala respuesta al esteroide. Pui et col., Dordelmann en estudios previos han encontrado como asociación positiva aquellos sujetos que presentan cuenta de leucocitos mayor a 50,000 al diagnóstico, masa mediastinal, infiltración de a SNC, inmunofenotipo T, CD 10 negativo. Este último no fue valorable en el presente estudio aunque en otras series a registrado un riesgo de 7.28 veces más; y en inmunofenotipo se encontró un incremento de mala respuesta al esteroide de 10.6 veces en pacientes con linaje B.

Uno de los factores pronóstico que es considerado como un predictor independiente de recaída es la Enfermedad Mínima Residual (EMR). Cavé y Borowitz reportaron un riesgo de recaída de 5.7 veces mayor cuando se encuentra positiva al final de la inducción y hasta 15 veces más cuando persiste después de la consolidación, con 59% de SLE con EMR positiva y 88% cuando es negativa. Concordamos este valor con lo reportado en nuestro

estudio con incrementó de riesgo de recaída de 7.6 (IC 0.02-0.82) veces cuando se encuentra positiva.

La Supervivencia libre de la Enfermedad (SLE) a 5 años, en este estudio por Kaplan Mier reportó una buena respuesta al esteroide un 65% y un 20% en aquellos con mala respuesta. Felice registro una SLE de 67 ± 3.8 y 38 ± 8 % en pacientes con buena y mala respuesta al esteroide. Similar reporte fue publicado por Amar con un 60% a 77% en buenos respondedores al esteroide a 5 años de sobrevida libre de enfermedad. Lauten tiene una SLE a 8 años en buenos respondedores de $81.3 \pm 0.9\%$ y pobre respuesta de $55.1\% \pm 3.7\%$. Observamos que la SLE en los no respondedores de nuestro grupo es más baja que en otros reportes, consideramos esto debe ser evaluado ya que los múltiples factores de cada caso determinar la probabilidad de recaída y disminución de esta sobrevida. Estrategias deben ser implementadas para la mejora de estos casos con mala respuesta al tratamiento.

Finalmente el objetivo es conocer factores pronósticos tempranos que nos permitan intensificar de manera temprana a nuestros pacientes que cuentan con éstas características de mal pronóstico y alcanzar una mayor sobrevida así como disminuir el número de recaídas.

CONCLUSIONES

1. La ventana de esteroide continúa siendo uno de los factores importantes de respuesta temprana al tratamiento; siendo un predictor temprano de respuesta al tratamiento.
2. Es necesario valorar el tratamiento de manera temprana a pacientes con mala respuesta al esteroide debido a la baja SLE y riesgo de recaída obtenida en nuestro estudio y confirmada con reporte previos.
3. La EMR es una herramienta principal a realizar en todos los pacientes debido a la fuerte impacto independiente de predicción temprana al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Campana D, Coustan-Smith E. Minimal Residual Disease Studies by Flow Cytometry in Acute Leukemia. *Acta Haematol* 2004;112:8-15
2. Campana D, Coustan-Smith E. Advances in the Immunological monitoring of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*; 2002 15:1-19
3. Campana D, Neale GAM, Coustan-Smith E, Pui CH. Detection of Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: the St Jude Experience. *Leukemia* 2004;15: 278-9
4. Campana D, Pui CH. Detection of Minimal Residual Disease in Acute Leukemia: Methodologic Advances and Clinical Significance. *Blood* 2005; 85: 1416-34
5. Cazzaniga G, Bondi A. Molecular Monitoring of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia using Antigen Receptor Gene Rearrangements and Quantitative Polymerase Chain Reaction Technology. *Haematologica* 2005;90: 382-90
6. Cazzaniga G, D'Aniello E, Corral L, Bondi A. Results of Minimal Residual Disease (MRD) Evaluation and MRD-based Treatment Stratification in Childhood ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15: 623-38
7. Cazzaniga G, Rossi V, Bondi A. Monitoring Minimal Residual Disease using Chromosomal Translocations in Childhood ALL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15: 21-35
8. Coustan-Smith E, Ribeiro RC, Stow P, Zhou Y, Pui CH, Rivera GK, et al. A simplified flow cytometric assay identifies children with acute lymphoblastic leukemia who have superior clinical outcome. *Blood* 2006; 108: 97-102
9. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Use of Peripheral Blood instead of Bone Marrow to Monitor Residual Disease in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2006; 100: 2399-402
10. Chan KW. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Probl Pediatr* 2002; 32: 40-9
11. Davis BH, Holden JT, Bene MC, Borowitz MJ, Braylan RC, Cornfield D, et al. Bethesda International Consensus Recommendations on the Flow cytometric Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia: Medical Indications. *Cytometry Part B* 2007; 72B: S5-S13
12. Finn LS, Hawkins DS, Rutledge JC, Patterson K. Evaluation of early marrow response in childhood aneuploid Acute Lymphoblastic Leukemia: Flow Cytometric DNA analysis versus standar morphology. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7: 39-47
13. Gaynon PS. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia and Relapse. *Br J Haematol* 2005; 131: 579-87
14. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman, et al. Early Response to Therapy and Outcome in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 1997;80: 1717-26

15. Greig B, Oldaker T, Warzynski M, Wood B. Bethesda International Consensus Recommendations on the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia by Flow Cytometry: Recommendations for Training and Education to Perform Clinical Flow Cytometry. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2007; 72B: S23-S33
16. Hahn T, Wall D, Camitta B, Davies S, Dillon H, Gaynon P, et al. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children: An Evidence-Based Review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11: 823-61
17. Izraeli S, Waldman D. Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Challenges. *Acta Haematol* 2004; 112: 34-9
18. Moppett J, Burke GAA, Steward CG, Oakhill A, Goulden NJ. The Clinical Relevance of Detection of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56: 249-53
19. Pérez-Vera P, Frias S, Carnevale A, Betancourt M, Mujica M, Rivera-Luna R, et al. A strategy to detect chromosomal abnormalities in children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 294-300
20. Pui CH, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008; 371: 1030-43
21. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535-48
22. Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and Adolescent Lymphoid and Myeloid Leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 100: 118-45
23. Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. A systematic Literature Review of the Clinical and Epidemiological Burden of Acute lymphoblastic Leukaemia (ALL). *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14: 53-62
24. Rubnitz JE, Pui CH. Recent Advances in the Treatment and Understanding of Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 31-44
25. Schrappe M, Beier R, Bürger B. New Treatment Strategies in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 15: 729-40
26. Silverman LB, Sallan SE. Newly Diagnosed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: update on Prognostic Factors and Treatment. *Curr Opin Hematol* 2006; 10: 290-6
27. Tzortzatou-Stathopoulou F, Papadopoulou AL, Moschovi M, Botsonis A, Tsangaris GT. Low Relapse Rate in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia After Risk-Directed Therapy. *J Pediatr Hemat Oncol* 2006; 23: 591-7
28. Van Lochem EG, Van der Velden VHJ, Wind HJ, Marvelde JG, Westerdal NAC, van Dongen, et al. Immunophenotypic Differentiation Patterns of Normal Hematopoiesis in Human Bone Marrow: Referente Patterns for Age-Related Changes and Disease-Induced Shifts. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2006; 60B: 1–13
29. Wood BL, Arroz M, Barnett D, DiGiuseppe J, Greig B, Kussick SJ, Oldaker T, et al. Bethesda International Consensus Recommendations of the Immunophenotypic Analysis of Hematolymphoid Neoplasia by Flow Cytometry:

Optimal Reagents and Reporting for the Flow Cytometric Diagnosis of Hematopoietic Neoplasia. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2006; 72B: S14-S22

30. Ziegler DS, Dalla Pozza L, Waters KD, Marshall GM. Advances in Childhood Leukaemia: Successful Clinical-trials Research leads to individualized therapy. *Med J Aust* 2005; 182: 78-81

31. Zwick D, Cooley L, Hetherington M. Minimal Residual Disease testing of Acute Leukemia by Flow Cytometry Immunophenotyping: a retrospective comparison of detection rates with Flow Cytometry DNA ploidy or FISH-based methods. *Lab Hematol* 2006; 12: 75-81

32. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005; 23: 60–75.

33. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 193–203.

34. Maia AT, Van der Velden VH, Harrison CJ. Prenatal origin of hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia in identical twins. *Leukemia* 2003; 17: 2002–06

35. Hong D, Gupta R, Ancliff O. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia. *Science* 2008; 319: 336–39.

36. Lanciotti M, Dufour C, Corral L. Genetic polymorphism of NAD(P)H: quinone oxidoreductase is associated with an increased risk of infant acute lymphoblastic leukemia without *MLL* gene rearrangements. *Leukemia* 2005; 19: 214–16.

37. Krajcinovic M, Labuda D, Sinnott D. Glutathione S-transferase P1 genetic polymorphisms and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pharmacogenetics* 2002; 12: 655–58.

38. Healy J, Belanger H, Beaulieu P. Promoter SNPs in G1/S checkpoint regulators and their impact on the susceptibility to childhood leukemia. *Blood* 2007; 109: 683–92.

39. Gast A, Bermejo JL, Flohr T. Folate metabolic gene polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: a case-control study. *Leukemia* 2007; 21: 320–25.

40. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004; 350: 1535–48.

41. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6306–15.

42. Yeoh EJ, Ross ME, Shurtleff SA. Classification, subtype discovery, and prediction of outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia by gene expression profiling. *Cancer Cell* 2002; 1: 133–43.

43. Ferrando AA, Armstrong SA, Neuberg DS. Gene expression signatures in *MLL*-rearranged T-lineage and B-precursor acute leukemias: dominance of *HOX* dysregulation. *Blood* 2003; 102: 262–68.

44. Lu J, Getz G, Miska EA. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature* 2005; 435: 834–38.

45. Weng AP, Millholland JM, Yashiro-Ohtani Y. c-Myc is an important direct target of Notch1 in T-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Genes Dev* 2006; 20: 2096–109.

46. Palomero T, Lim WK, Odom DT. NOTCH1 directly regulates c-MYC and activates a feed-forward-loop transcriptional network promoting leukemic cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 18 261–66

47. Hilden JM, Dinndorf PA, Meerbaum SO. Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group. *Blood* 2006; 108: 441–51.
48. Pieters R, Schrappe M, De Lorenzo P. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007; 370: 240–50.
49. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Hematol Malign Rep* 2006; 1: 171–79.
50. Lowe EJ, Pui CH, Hancock ML. Early complications in children with acute lymphoblastic leukemia presenting with hyperleukocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 10–15.
51. Pui C-H. Central nervous system disease in acute lymphoblastic leukemia: prophylaxis and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006: 142–46.
52. Pui CH, Sandlund JT, Pei D. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290: 2001–07.
53. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2063–69.
54. Hijiya N, Panetta JC, Zhou Y. Body mass index does not influence pharmacokinetics or outcome of treatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 108: 3997–4002.
55. Pui CH, Sandlund JT, Pei D. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004; 104: 2690–96.
- 105 Rowe JM, Buck G, Burnett AK. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial—MRC UKALL XII/ ECOG E2993. *Blood* 2005; 106: 3760–67.
56. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 460–66.
57. Labarthe A, Rousselot P, Huguët-Rigal F. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408–13.
58. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526–32.
59. Melchior Lauten, Anja Moricke, Rita Beier, Martin Zimmermann, Martin Stanulla, Barbara Meissner, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica* 2012; 97:1048-1056.
60. A. Morcke, M. Lauten, R. Beier, E. Odenwald, A. Attarbaschi, F. Niggli, et al. Prediction of Outcome by Early Response in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatric* 2013;225:S50-S56.

61. Atsushi Manabe, Akira Ohara, Daisuke Hasegawa, Katsuyoshi Koh, Tomohiro Saito, et al. 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: 1155-1160.
62. Cui L, Zhang RD, Gao C, Li WJ, Zhao XX, Zheng HY, et al. Evaluation of early response to treatment and its prognostic value in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2014;22 : 298-303.
63. Michael Dordelmann, Alfred Reiter, Arndt Borkhardt, Wolf-Dieter Ludwig, Nicolai Gotz, Susanne Wiehmann. Prednisone Response is the Strongest Predictor of Treatment Outcome in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1999;94:1209-1217.
64. Amar Gajjar, Raul Ribeiro, Michael L. Hancock, Gaston Rivera, Hazem Mahmoud, John Sandlund. Persistence of Circulating Blasts After 1 Week of Multiagent Chemotherapy Confers a Poor Prognosis in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1995;86:1292-1295.
65. Pudjo H. Widjajanto, Sutaryo Sutaryo, Ignatius Pruwanto, Peter MvdVen, Anjo Veerman. Early Response to Dexamethasone as Prognostic Factor: Result from Indonesian Childhood WK-ALL Protocol in Yogyakarta. *Jornal Of Oncology* 2012;41: 1-8
66. Helene Cave, Jutte van deer Werff ten Bosch, Stefan Succiu, Christine Guidal, Cristine Waterkeyn, Jacques Otten. Clinical Significance of Minimal Residual Disease in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *NEJM* 1998, 339:591-598.
67. Michael J. Borowitz, Meenakshi Devidas, Stephen P. Hunger, Paul Bowman, Andrew J. Carroll, William Carroll. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008;111: 5477-5485.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dra. Gabriela Tamayo Pedraza
Teléfono	662 2336501
Universidad	Universidad de Autónoma de Baja California
Facultad	Ciencias de la Salud: Médico General
Número de Cuenta	510228826
2. Datos del Director	Dr. Homero Rendón García. Profesor adjunto al curso universitario del servicio de oncología pediátrica
3. Datos de la Tesis	
Título	Ventana de esteroide en niños con Leucemia Linfoblástica Aguda en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
Número de Páginas	52 páginas