



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

RECAÍDAS MUY TEMPRANAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON
LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA TRATADOS CON EL
PROTOCOLO HIM 2003

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. KARINA SENYASE ZAMARRIPA MARTÍNEZ



DIRECTORA DE TESIS : DRA. AURORA MEDINA SANSON

Febrero 2015



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.

HOJA DE FIRMAS²

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE HEMATO-ONCOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

DEDICATORIAS

Agradezco a Dios por haber permitido que me encuentre en este lugar y haber logrado los éxitos que ahora me acompañan, agradezco a El mismo, los padres tan maravilloso que puso en mi vida y a mi esposo.

Dedico este trabajo a mi familia que ha estado siempre conmigo, en este largo y hermoso camino.

A mis amigos, a los que comenzaron conmigo aún sin saber lo que sucedería, aquellos que tomaron caminos diferentes, y los que en cada etapa se han unido a mi vida. Todos ellos que siguen en mi vida y mi corazón.

A los niños que tomaron mi corazón, algunos que siguen en este mundo y otros que no lo lograron, pero que todos continúan en mi corazón hasta el final.

Y por supuesto a mis maestros, que me han llevado de la mano durante todo el camino y se han formado grandes lazos de amistad.

ÍNDICE	Página
Introducción.....	5
Marco teórico.....	6
Definición.....	6
Epidemiología.....	6
Leucemogénesis.....	7
Clasificación.....	8
Cuadro clínico.....	10
Factores pronósticos y definición de riesgo.....	11
Recaída.....	16
Biología de la recaída.....	17
Diagnóstico de la recaída.....	17
Factores de riesgo en 1era recaída.....	18
Recaída temprana ay muy temprana.....	18
Antecedentes.....	19
Planteamiento del problema.....	20
Pregunta de investigación	20
Justificación.....	21
Objetivos.....	21
Material y métodos.....	22
Análisis.....	22
Descripción de variables.....	23
Resultados	23
Discusión.....	25
Conclusión.....	25
Cronograma.....	27
Referencias.....	28
Limitación.....	31
Anexos.....	32

INTRODUCCIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) es la neoplasia maligna más frecuente en edad pediátrica, representa el 25% de todas las neoplasias malignas en niños y 85% de todas las leucemias que se presentan a esta edad.

En México constituye la primera causa de cáncer en menores de 15 años, ocupa la segunda causa de muerte en la edad pediátrica y se ha visto un incremento en su incidencia en los últimos años¹.

El pronóstico de esta neoplasia ha mejorado significativamente en las últimas décadas. A principios de los años 50's, las tasas de supervivencia eran del 10% y a partir de los años 60's, con la introducción de quimioterapia combinada y el advenimiento de la radioterapia, las tasas de supervivencia libre de evento a 5 años son cercanas al 80%².

El objetivo actual del tratamiento es incrementar las tasas de supervivencia con menor cantidad de secuelas. Actualmente el tratamiento es adaptado al riesgo, el cual se determina al diagnóstico y al inicio del tratamiento con base en datos clínicos, de laboratorio y de respuesta temprana al tratamiento.

Los avances en el estudio y tratamiento de la LAL infantil, frecuentemente se citan como uno de los paradigmas del éxito en la medicina moderna. Las tasas de curación han mejorado de prácticamente cero en los años 50's a 80% en la actualidad.

Los avances se han debido al desarrollo de agentes antineoplásicos. El éxito en el avance de la terapia, se ha basado en la identificación de factores pronósticos y de respuesta al tratamiento. Nuevos avances en este campo se han relacionado con la capacidad de identificar las alteraciones moleculares y genéticas específicas dentro de las células leucémicas, y también las diferencias individuales en la farmacogenética. Además de las estrategias como combinación de quimioterapia, terapia profiláctica a sistema nervioso central, y tratamiento dirigido y ajustado al riesgo.

El objetivo a futuro es "personalizar" el tratamiento de LAL de tal manera que la terapia individualizada y específica pueda mejorar la eficacia y minimizar la toxicidad.

En contraste con los resultados de la supervivencia en pacientes con diagnóstico inicial de LAL, los pacientes con recaída, no se ha logrado mejorar la supervivencia. La tasa actual de recaída es de aproximadamente 20%³.

Aunque la mayoría de los pacientes con LAL que sufren una recaída de médula ósea serán capaces de obtener una segunda remisión completa, después de la terapia moderna la tasa de curación con o sin trasplante de médula ósea, son de 30-40%, en pacientes que sufren recaída y la supervivencia libre de evento resulta en menos de 10% en contraste con aquellos pacientes que presentan recaída tardía⁴.

MARCO TEORICO

Definición.

La leucemia linfoblástica aguda se define como la proliferación y expansión clonal de células linfoides inmaduras que resulta de una o más alteraciones citogenéticas.

Epidemiología

Las leucemias representan el cáncer más frecuente en la infancia, 97% de ellas son agudas y sólo 3% son de tipo crónico. La Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) constituye 75 a 80% de todas las leucemias, 20% son leucemias mieloides agudas (LMA), menos de 0.5% son leucemias agudas indiferenciadas y 1% leucemias agudas de linaje mixto, sin embargo corresponden al 80% de los pacientes menores de 1 año. La LAL representa la cuarta parte de todos los cánceres en niños y adolescentes.

Aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LAL cada año en los Estados Unidos, con una incidencia de 3-4 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años.

El pico de incidencia de esta neoplasia se presenta entre los 2 y 5 años de edad y es más frecuente en varones que en niñas, esta diferencia es mayor en la pubertad. La incidencia de LAL es mayor entre los varones que en las niñas, y esta diferencia es mayor en la pubertad.

Hay diferencias geográficas en la distribución de frecuencia y la edad. Por ejemplo, es relativamente rara en el centro de África y Medio Oriente, donde el linfoma no Hodgkin es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. En India y China, es más frecuente, pero su incidencia es todavía mucho menor que en el Occidente industrializado. Parece que hay una

menor incidencia de LAL de precursores B en los países en desarrollo y una mayor incidencia de LAL de células T en los países más industrializados.

La incidencia de LLA en la población hispana de los Estados Unidos parece ser un poco más alta que la de niños caucásicos. Se ha identificado que los niños hispanos tienen peores resultados y al parecer un porcentaje más bajo de casos con características favorables como t(12;21), además de que existen reportes que demuestran una mayor tasa de incidencia anual estandarizada de LAL en población latina; y características farmacogenética que pueden disminuir la eficacia de algunos de los medicamentos como la 6-mercaptopurina.

Múltiples estudios han sugerido una relación entre la historia reproductiva materna, el peso al nacer y el riesgo de LAL, en relación al factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF1). La pérdida fetal se asocia con un mayor riesgo para el desarrollo de LAL en los siguientes hijos. La exposición química paterna a pesticidas y fungicidas, la historia de ingesta de alcohol y de tabaquismo también han sido implicadas, esto en relación al daño al ADN y carcinógenos que puedan encontrarse en el esperma. Los errores en la reparación de daño al ADN después de la exposición a leucemógenos parece ser hereditaria a través de un complejo conjunto de variantes genotípicas que se encuentran en los genes implicados en el metabolismo de xenobióticos y la reparación del genoma. Estos genotipos tienen relevancia tanto para el desarrollo en el útero, así como en la respuesta, y riesgo de segunda neoplasia secundaria a quimioterapia y radioterapia.

En América Latina la incidencia de la LAL es mayor a la reportada en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 casos por millón por año ^{5,6}, por lo que existe argumento que hacen sospechar que los pacientes con LAL en esta región podrían tener algunas variaciones biológicas con respecto a otros lugares del mundo⁷.

En México se realizó un estudio, de los casos nuevos de leucemia en la infancia, en un periodo de 2006 y 2007 reportando 303 y 307 casos nuevos respectivamente, de estos 610 pacientes, solo 228 fueron residentes del distrito federal. De estos 228 pacientes 194 (85%) se diagnosticaron con LAL, y el grupo de edad más afectado fue de 1-4 años⁵.

Leucemogénesis

Durante de la hematopoyesis normal, las poblaciones linfoides presentan diversos rearrreglos en las inmunoglobulinas o en el receptor de células T. Este proceso puede ocurrir de manera anormal

dando lugar a cambios genéticos que pueden eventualmente resultar en expansión clonal, con el consecuente desarrollo de una leucemia aguda linfoblástica⁹.

Los factores genéticos juegan un papel importante en la etiología y esto se basa en varias observaciones: a) la demostración de alteraciones del cariotipo tanto aleatorias y no aleatorias en las células leucémicas de la mayoría de los niños con LAL, b) la asociación entre diversas anomalías cromosómicas constitucionales y la LAL, c) la aparición de la leucemia familiar, d) la alta incidencia de leucemia en los gemelos idénticos, y e) la evidencia epidemiológica molécula de la importancia de los diversos alelos de los genes específicos.

Clasificación

Las Leucemias se clasifican en agudas y crónicas, las primeras son las más frecuentes en la edad pediátrica y representan 97-99% y las crónicas ocurren sólo en 1 a 3% de los casos, y de acuerdo al linaje pueden ser linfoides o mieloides. Dentro de las leucemias agudas, las linfoblásticas son cuatro veces más comunes que las de estirpe mieloide.

a) Clasificación Citomorfológica

La clasificación de la FAB (French-American-British Cooperative Group), fue diseñada a finales de la década de los 70's, se basa en hallazgos morfológicos y divide a las LAL en tres subtipos morfológicos.

El 85 % de los niños con Leucemia Aguda Linfoblástica presentan el subtipo morfológico L1, el 14% presenta el subtipo L2 y solamente el 1% presenta el subtipo L3¹⁰.

b) Clasificación Inmunobiológica

La hematopoyesis es un complejo proceso en el que las células sanguíneas expresan de manera coordinada antígenos nucleares, citoplásmicos y de superficie que les confieren características y funciones específicas. La mayoría de las células leucémicas comparten características con los progenitores normales. La clasificación inmunobiológica se establece empleando un panel de anticuerpos asociados a linaje y que se basa en las secuencias normales de maduración.

A principios de los 70's, cuando los marcadores de superficie fueron introducidos, se describieron tres inmunofenotipos células B, células T y células no B no T. Actualmente se cuenta con un panel de anticuerpos mucho más extenso, y por citometría de flujo es posible detectar origen B o T y etapa de maduración.

Para las células B hay cuatro etapas de maduración: pre B temprana (o pro B), pre B, pre B transicional (o pre B tardía) y B madura. Los marcadores para células pre B tempranas incluyen CD 19, CD 22, CD10 y deoxinucleotidil transferasa terminal (TdT).

Las leucemias de células pre B representan cerca del 25% de los casos de LLA, en este caso el inmunofenotipo se define por la expresión de cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el citoplasma, pero no en la superficie. Estas células expresan además CD 19, CD 22 y CD 79a. Mas del 95% de las células pre B expresan CD10 y TdT, pero solamente dos terceras partes expresan CD34.

La leucemias de células pre B transicionales expresan cadenas pesadas citoplasmáticas y de superficie sin cadenas ligeras κ ó λ . Los blastos expresan CD10, usualmente TdT y algunas veces CD34.

Las leucemias de células B maduras representan 2 al 4% de los casos de LAL, y los blastos expresan cadenas pesadas y ligeras κ y λ de inmunoglobulinas de superficie. Este inmunofenotipo se correlaciona en la mayoría de los casos con el subtipo morfológico L3. La célula expresa CD19, CD22, CD20 y frecuentemente CD10 y CD23. El hallazgo característico es la traslocación recíproca del Cr 8 con algún cromosoma que contenga genes de Inmunoglobulinas, y se incluyen t(8;14)(q24;q23), t(2;8)(p12;q24) y la t(8;22)(q24;q11) que involucra el rearrreglo del gene c-MYC.

El linaje T expresa CD7 de superficie y CD3 citoplasmático. Más del 90% de las células T expresan CD2, CD5 y TdT. Este linaje se ha dividido en tres estadios de maduración: temprano CD7, CD3 citoplasmático; común cCD3, CD4, CD8, CD1, y tardío CD3 de superficie, CD4 y CD8. Pueden expresar receptor de células T (TCR), los TCR α y β se encuentran en el citoplasma, la mayoría de los casos con CD3 de superficie expresan TCR en forma de $\alpha\beta$ y una minoría expresa las formas TCR $\gamma\delta$ ¹¹.

c) *Clasificación Citogenética*

Las alteraciones cromosómicas pueden ser numéricas o estructurales, tienen importancia pronóstica y es posible detectarlas en un número considerable de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica.

Las alteraciones numéricas incluyen la hiperdiploidia que se define como un número de cromosomas mayor de 47 por célula, hay copias adicionales de cromosomas completos y se presenta en 20 a 25% de los casos de LAL de precursores B, pero raras veces en los casos de LAL de células T. Se distingue la hiperdiploidia de 47 a 50 y de más de 50 cromosomas con un índice de DNA mayor de 1.16¹¹. La hiperploidia se puede evaluar midiendo el contenido celular de DNA (índice de DNA) o mediante cariotipo. Esta alteración cromosómica generalmente se presenta en casos de pronóstico favorable (1-9 años de edad, con cuentas bajas de leucocitos)¹³.

La hipodiploidia se define como la presencia de menos de 46 cromosomas, se presenta en menos del 1% de los niños con LAL y se asocia con pobre respuesta al tratamiento¹⁴.

Se han identificado en forma consistente una serie de alteraciones estructurales, que pueden ser translocaciones, deleciones, etc. Estas alteraciones cromosómicas recurrentes se pueden detectar en un número substancial de casos de LAL pediátrica; las más comunes incluyen la t(12:21)(p12;q22) que se asocia con buen pronóstico, la t(9:22)(q34;q11) o Cromosoma Philadelphia, la t(1:19)(q23;p13), la t(4:11)(q21;q23) que es característica de la leucemia del lactante y otros rearrreglos en el cromosoma 11q23, que se asocian con leucemias de linaje mixto.

Cuadro Clínico

La presentación clínica de los pacientes con LLA es el reflejo de la proliferación de los blastos leucémicos en la médula ósea y de la infiltración a órganos extramedulares.

En la médula ósea la proliferación de las células leucémicas interfiere con la hematopoyesis normal y las citopenias dan lugar a la sintomatología característica de esta entidad. La anemia causa fatiga, astenia y adinamia y cuando es severa puede ocasionar letargia y disnea. La trombocitopenia es la principal causa de sangrado, que generalmente se presenta en piel y mucosas y cuando es severa puede poner en peligro la vida, como en el caso de la hemorragia

intracraneal. La neutropenia predispone a infecciones de repetición y si es profunda puede condicionar infecciones severas.

La fiebre se presenta por la liberación de citocinas pirógenas liberadas por los blastos leucémicos, como la Interleucina 1, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral, o bien como consecuencia de infecciones relacionadas con neutropenia.

El dolor óseo es debido a la infiltración del periostio por células leucémicas y puede acompañarse de aumento de volumen en las articulaciones por lo que en ocasiones se confunde con enfermedades reumáticas como artritis reumatoide juvenil, lo que puede retrasar el diagnóstico de la LAL¹⁵.

Los blastos leucémicos pueden infiltrar órganos extramedulares, con mayor frecuencia hígado, bazo, timo y ganglios linfáticos.

El examen físico de los pacientes con leucemia puede revelar palidez, petequias, hemorragia de mucosas, gingivorragia, epistaxis linfadenopatías y hepatoesplenomegalia.

La infiltración al sistema nervioso central ocurre hasta en 5% de los pacientes con LAL al diagnóstico, la forma más frecuente es la infiltración meníngea, pero puede presentarse en parénquima o pares craneales. El estado del Sistema Nervioso Central se ha clasificado en SNC 1 a 3 con base en los hallazgos citoquímicos y por citocentrifugación del LCR, y a la afección de pares craneales¹⁶. Las características de cada uno se describen en el cuadro 3.

Factores Pronósticos y Definición de Riesgo

A pesar del tratamiento actual, 20 a 25% de los pacientes presentarán recaída en algún momento de la evolución. La mayor parte de las recaídas ocurren durante el tratamiento o en los dos años que siguen a la suspensión electiva, sin embargo se han reportado recaídas 10 años después del diagnóstico.

Se han descrito factores de riesgo para recaída, la mayoría de los cuales se establecen al diagnóstico e incluyen variables del huésped como la edad; de la leucemia, como la cuenta de leucocitos, alteraciones citogenéticas e inmunofenotipo, y de respuesta al tratamiento.

Los factores independientes más importantes para definir alto riesgo de falla a tratamiento son la edad menor de 1 año y mayor de 10 años y la cuenta de leucocitos mayor de 50, 000, mm³¹⁷.

Edad

La edad al momento del diagnóstico es un factor pronóstico independiente, de gran importancia pronóstica y refleja las características biológicas de la LAL subyacentes en los diferentes grupos de edad.

Los niños menores de 1 año tienen riesgo particularmente alto de falla al tratamiento, y dentro de este grupo los menores de 6 meses son los de más pobre respuesta¹⁸.

Esto debido a la asociación con alteraciones en el gen MLL en la banda 1q23, el cual se presenta con mayor frecuencia en menores de 2 años.

Los niños de 1 a 9 años tienen un resultado más favorable en comparación con los niños menores o mayores.

Sexo

El pronóstico en las niñas con LAL es ligeramente mejor que en los niños, y una de las razones de porque las niñas tienen mejor pronóstico que los niños se debe a los episodios de recaídas testiculares¹⁹.

Morfología.

El pronóstico en cuanto a morfología ha sido asociado en el subtipo L1 a una alta tasa de remisión en la inducción, y mejor sobrevida que el subtipo L2. El subtipo L2 parecía ser un factor indicativo de pobre pronóstico, sin embargo actualmente ha perdido su validez ya que se encuentran factores pronósticos de mayor peso como lo son edad, sexo, y cuenta de leucocitos al diagnóstico. Dentro de la clasificación morfológica de la FAB la L3 es la que se asocia a peor pronóstico.²⁰.

Alteraciones citogenéticas.

Las alteraciones estructurales, de importancia pronóstica se describen a continuación.

La t(12;21), TEL-AML1, es la fusión del gen TEL localizado en el cromosoma 12, con el gene AML1 (CBFA2) en el cromosoma 21. Se puede detectar en 20 al 25% de los casos de LLA de precursores B, pero es raro observarla en LLA de células T²¹. Los pacientes con t (12; 21) generalmente se encuentran en el rango de edad de 2 a 9 años.

Los pacientes con fusión TEL-AML1 generalmente tienen buenos resultados, a pesar de que exista polémica en cuanto a la tasa de curación final es realmente superior a la de los otros pacientes con LLA de precursores B²².

El cromosoma Philadelphia t (9; 22) está presente en aproximadamente 4% de los casos de pacientes pediátricos con LAL, y confiere un pronóstico desfavorable, sobre todo cuando se relaciona con una cuenta de leucocitos alto, o bien con mala respuesta o respuesta tardía al tratamiento ²³.El cromosoma Philadelphia se asocia a pacientes mayores con LAL de células de precursores B y una cuenta alta de leucocitos.

Los rearrreglos en el gen MLL (11q23) se presenta en 6% de los casos de LLA de la edad pediátrica, y generalmente están ligados a un aumento en el riesgo de falla al tratamiento²⁴.La t(4; 11) es el rearrreglo más común relacionado con el gen MLL en niños con LAL y se presenta en 4% de los casos. En caso de presentarse en lactantes generalmente se asocia a una cuenta de leucocitos alta al diagnóstico, con mayor probabilidad de infiltración al SNC y con pobre respuesta al tratamiento ²⁵.

La t (1; 19) se encuentra en aproximadamente 5 al 6% de los casos de LAL de la edad pediátrica, y contiene la fusión de los genes E2A en el cromosoma 19 y PBX1 en el cromosoma 1. Se puede presentar como una translocación balanceada o desbalanceada, y se relaciona con células leucémicas de precursores B (con inmunoglobulina citoplasmática positiva). Se relacionó al inicio con mala respuesta al tratamiento con anti metabolitos ²⁶.Estudios posteriores demostraron que el mal pronóstico mejora con intensificación de la terapia²⁴.

Hallazgos moleculares recientemente identificados

Recientemente, las investigaciones en el genoma, han identificado anomalías en los genes que participan en la regulación del desarrollo de células B, hasta en el 40% de los casos tales como las deleciones y otras mutaciones que inactivan a la proteína IKZF1 (factor de transcripción linfóide). Las mutaciones que activan a las proteínas de cinasa Janus (JAK), principalmente JAK2,

son comunes en pacientes con BCR/ABL negativos, y en general tienen peores resultados. Las mutaciones de *JAK2* se han identificado en el 20% de los pacientes con Síndrome de Down que desarrolla LAL.

Esta mutación ocurre en una región altamente conservada de un dominio autoinhibitorio que regula negativamente la señalización del *JAK2*. Diversos estudios han demostrado que esta mutación participa en la patogenia de trastornos mieloproliferativos y otras neoplasias malignas.

Enfermedad extramedular

La infiltración primaria a Sistema nervioso central o algún otro sitio santuario, es un factor pronóstico adverso.

Respuesta al tratamiento

Existen otros factores pronósticos no identificables al diagnóstico, como son la disminución en la cifra de blastos en sangre periférica después de 7 días de tratamiento con esteroide, la respuesta en médula ósea al día 14 y el nivel de enfermedad mínima residual al final de la inducción.

Está bien establecido que los pacientes que no logran una remisión completa en 4-6 semanas, en un periodo de inducción a la remisión tienen alta tasa de recidiva y una supervivencia más corta. Los pacientes que tiene > 5% de blastos en una médula ósea normocelular al día 14, tienen mayor riesgo de recaída⁹.

Enfermedad Mínima Residual

La remisión es considerada por criterios morfológicos en los cuales la presencia de blastos en menos del 5% en aspirado de médula ósea y en algunos pacientes son detectadas un pequeño número de células leucémicas residual, son detectables en algunos pacientes cuando son utilizados métodos sensibles para inmunofenotipo y molecular. La detección de la enfermedad mínima residual (EMR) puede identificar a pacientes con alto riesgo de recaer y así dar una oportunidad para otorgar una terapia adaptada al riesgo. Se han descrito dos métodos efectivos para evaluar EMR y son la citometría de flujo, y la amplificación de los genes receptores de

antígeno por la reacción en cadena de la polimerasa, la citometría de flujo tiene ventaja sobre la PCR, porque tiene la capacidad de eliminar las células apoptóticas y permite la cuantificación directa de las células blanco. La sensibilidad de la EMR por citometría de flujo es la detección de una célula anormal en 10,000 células (0.01% o 10^{-4})²⁵.

Farmacogenética

Es el estudio de bases genéticas de la respuesta individual a un fármaco específico. Esto es un área de la medicina que ha estado en desarrollo. Las células blásticas de LAL han demostrado tener individualmente diferencias en el metabolismo y respuesta a algunos fármacos, con efectos importantes en la respuesta al tratamiento y toxicidad. Algunos ejemplos son los relacionados con la isoforma de tiopurina metiltransferasa, que metaboliza 6-mercaptopurina en un metabolito inactivo; polimorfismos en la vía de las enzimas del folato, como el acarreador del folato reducido, o de la metiltetrahidrofolato reductasa, se han asociado a mayor toxicidad.

Desde la década de los 80's en el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos se definieron dos grupos de riesgo con base en la edad y cuenta de leucocitos. La tabla 1 describe esta estratificación básica de riesgo.

Tabla 1. Estratificación de riesgo basada en edad y cuenta de leucocitos

Riesgo	Definición	4 años EFS(%)	% pacientes B-precursores
Estándar	Leucocitos < 50 000/ml y edad 1.00-9.99 años	80.3	68
Alto	Leucocitos > 50 000 y edad > 10 años	63.9	32
Smith M, Arthur D, Camitta B, et al.			

La identificación de todos estos factores ha facilitado la estratificación de los pacientes y ha permitido ajustar la intensidad del tratamiento al grupo de riesgo. Al reducir el número de fármacos y en algunos casos las dosis y duración del las muertes por toxicidad y las secuelas relacionadas con el tratamiento. De igual manera, la intensificación del tratamiento en casos de pobre pronóstico, reduce las fallas debidas al desarrollo de resistencia a fármacos antineoplásicos ²⁶.

Existen características clínicas y de laboratorio que no determinan riesgo de falla al tratamiento, pero que contribuyen a la morbi-mortalidad temprana y que impactan directa o indirectamente en las tasas de supervivencia. Estas características incluyen la presencia de alteraciones metabólicas como el síndrome de lisis tumoral y la hipercalcemia, alteraciones en la coagulación, procesos infecciosos y alteraciones en el estado nutricional, particularmente desnutrición.

Recaída

Se define como recaída a la reaparición de blastos leucémicos en médula ósea o sitios extramedulares después de haber obtenido remisión completa.

Las recaídas pueden presentarse exclusivamente en médula ósea (> 25% de blastos en sin evidencia de infiltración a otros sitios), ser aisladas a Sistema Nervioso Central, testículos u otros sitios extramedulares (con <5% de blastos en médula ósea), o combinadas (>5% de blastos en médula ósea y enfermedad extramedular). La tasa actual de recaída es de aproximadamente 20%.

La supervivencia de los pacientes con recaída, puede predecirse por el sitio de la recaída, la duración de la primera remisión completa, las alteraciones cromosómicas asociadas y el número recaídas previas. El tiempo transcurrido del diagnóstico e inicio del tratamiento a la recaída es el factor más importante para el pronóstico de una recaída.

Una recaída a médula ósea tiene peor pronóstico, que la combinada y está peor pronóstico que la recaída aislada extramedular (5 años de supervivencia libre de evento de 24%, 39% y 59% respectivamente).

Las Características clínicas, laboratorio y estudios moleculares son necesarios para la estratificación del riesgo al diagnóstico, también pueden ser de utilidad en las recaídas.

En contraste con los resultados de la supervivencia en pacientes con diagnóstico inicial de LLA, en los pacientes con recaída no se ha logrado mejorar la supervivencia. En un estudio que incluyó

a 1,961 pacientes tratados con protocolos de Children's Oncology Group (COG) de 1988 a 2002, se encontró que los resultados fueron similares en pacientes en primera recaída, que en estudios anteriores realizados de 1988 a 1994, y que en uno más reciente de 1995 a 2002.³

Biología de la Recaída

Los posibles mecanismos de la recaída son:

- 1) Persistencia de la enfermedad en sitios santuarios, donde la exposición a la quimioterapia puede llegar a ser inadecuada.
- 2) Células leucémicas que se encuentran en fase G0 del ciclo celular y no responden a quimioterapia.
- 3) Resistencia primaria, propiedades intrínsecas de las células, presentes al diagnóstico.
- 4) Resistencia secundaria, después de la exposición al tratamiento. Puede inclusive existir relación entre el tipo de recaída y su mecanismo. La recaída temprana, probablemente se deba a subclones con resistencia primaria. En la recaída tardía, células que pudieron haber permanecido en fase G0 en sitios santuarios.

Los blastos leucémicos son más resistentes que los blastos al diagnóstico inicial. Esto es el resultado de la farmacoresistencia de subclones presentes al momento del diagnóstico que se desarrollan durante el tratamiento por alteraciones genéticas adquiridas.³

La reparación del ADN, y la resistencia contra la apoptosis que representa un aumento de capacidad de proliferación y el aumento de la supervivencia celular. Se han identificado alteraciones en los genes que regulan la diferenciación de células B (IKZF1, EBF1, CDKN2A/2B) en recaída. Las deleción de IKZF1 y EBF1 ocurren comúnmente en el BCR-ABL1-, que se asocia con un mal pronóstico. Por lo tanto, estas lesiones genómicas están implicados en la terapia resistencia.³

Diagnóstico de Recaída

El abordaje incluye, toma de muestras de la médula ósea, líquido cefalorraquídeo y en caso de ser necesario biopsias de medula ósea, o de los sitios que puedan estar involucrados (testículo, ganglios, etc). Como al diagnóstico se tiene que realizar inmunofenotipo y citogenética.

Los sitios más frecuentes de recaída extramedular son el sistema nervioso central y testículos. En SNC se diagnosticó si el LCR contiene más de 5leucocitos/uL con blastos en el citospin.

La recaída testicular se caracteriza por el aumento testicular no doloroso unilateral o bilateral. Y el diagnóstico se confirma con biopsia.

Otros sitios de recaída menos frecuente, es la piel, hueso y musculo, órganos abdominales y ojo.

Factores de Riesgo en Primera Recaída

El objetivo de la estratificación del riesgo de recaída al diagnóstico es maximizar el tratamiento, minimizando la toxicidad y efectos adversos.

Identificar las alteraciones de inmunofenotipo, citogenética, clínicas, al diagnóstico, inclusive identificar polimorfismos que confieran resistencia a fármacos, es de utilidad, ya que con base en el tipo de alteración y tiempo del diagnóstico inicial a la recaída es posible categorizar el riesgo y pronostico del paciente.

La presencia de las mismas alteraciones genéticas identificadas al diagnóstico se ha relacionado con muy pobre pronostico.³

En la tabla 2 se describe la clasificación del riesgo actual para los pacientes en primera recaída

Recaída Temprana y muy Temprana

Recaída temprana es definida por el COG como aquella que ocurre dentro de los primeros 36 meses del diagnóstico inicial, pero otros grupos como Berlin-Frankfurt-Mnster (BFM) define una recaída temprana aquella que ocurre en los primeros 6 meses de haber concluido el tratamiento inicial.

Recaída muy temprana es aquella que ocurre dentro de los 18 meses que siguen al diagnóstico.

Los protocolos más recientes para el tratamiento de recaída en LAL incluyen la estatificación del riesgo de acuerdo a las características clínicas al diagnóstico y recaída, las cuales ya mencionamos previamente. De esta manera ofrecer diferentes opciones de tratamiento así como definir las indicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

El grupo BFM demostró que los pacientes con recaída a médula ósea, con inmunofenotipo T, tiene peor pronóstico independientemente del tiempo en la que presente la recaída ²⁷.

Es bien conocido que los pacientes con recaída muy temprana, así como ya mencionamos previamente, los pacientes con recaída a médula ósea, con inmunofenotipo T, temprana o tardía, tienen peor pronóstico que aquellas recaídas aisladas extramedulares o tardías, logrando menos del 30-50% de curación con combinación de quimioterapia intensiva y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas²⁸.

Tabla 2.

Grupo Berlin-Frankfurt-Munster , ALEMANIA	
GRUPO DE RIESGO	
S1	Recaída extramedular tardía
S2*	Recaída extramedular temprana y muy temprana Recaída tardía médula ósea , linaje B Recaída combinada(tardía y temprana) linaje B
S3	Recaída temprana a médula ósea linaje B
S4	Recaída muy temprana a médula ósea Recaída muy temprana combinada Recaída a médula ósea linaje T
Children Oncology Group, E.U.A	
Bajo	Recaída tardía extramedular(con primera remisión mayor a 18 meses)
Intermedio	Recaída tardía a médula ósea linaje B Recaída tardía combinada Recaída aislada extramedular (duración de primera remisión menor a 18 meses)
Alto	Recaída temprana a médula ósea o combinada , linaje B Recaída temprana o tardía a médula ósea combinada, linaje T.
St.Jude Children's Reserch Hospital, E.U.A	
Estándar	Recaída aislada extramedular Recaída tardía a médula ósea o combinada y al final de la inducción enfermedad mínima residual < 0.01%
Alta	Cualquier recaída de linaje T Recaída temprana a médula ósea o combinada, linaje B Cualquier riesgo estándar con enfermedad mínima residual al final de la inducción > 0.01%

ANTECEDENTES

En el 2010 Tallen G, Ratei R y colaboradores realizaron un ensayo multicentrico con 525 pacientes, para valorar los resultados a largo plazo de los pacientes con diagnóstico de LAL por el sitio de la recaída y el tiempo transcurrido de la remisión completa a la recaída. Definieron recaída muy temprana aquella que se presentó dentro los primeros 18 meses de realizar el

diagnóstico, recaída temprana, más de 18 meses posterior al diagnóstico pero menos de 6 meses de concluir el tratamiento de primera línea. Y tardía aquellos pacientes con recaída 6 meses posterior a concluir el tratamiento. Reportaron 25.9% de recaídas muy tempranas, 32.7% tempranas, y 41.3% tardía. Confirmaron que los factores pronósticos, con mayor impacto son el sitio de recaída, el tiempo de la recaída la edad y el inmunofenotipo. Concluyen en su trabajo que estadificar los factores de riesgo, permite establecer mejores estrategias de tratamiento.

En septiembre 2010 en un estudio realizado en Hospital Infantil de México, compararon las características clínicas al diagnóstico de los niños con leucemia aguda linfoblástica afiliados al Seguro Popular. Se incluyeron pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Hospital del Niño DIF, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Mechaca, entre otros, se estudiaron 391 pacientes, de los cuales 296 vivos y 95 fallecidos. Reportaron 57.4% masculinos y 42.6% vivos, edad media 6.48, 59% de alto riesgo y 41% de riesgo habitual. No se reportaron recaídas.

En el 2011 se publicó un estudio epidemiológico a cerca de la frecuencia de leucemias agudas en la ciudad de México por Pérez –Saldivar y colaboradores, analizaron pacientes menores de 15 años residentes de la ciudad de México diagnosticados entre 2006-2007, reportando las características clínicas, bioquímicas, biológicas y citogenéticas más frecuentes. Sin embargo no se reportó frecuencia de recaídas muy tempranas y tempranas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La leucemia Aguda Linfoblástica constituye la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. Nuestro Instituto es un hospital de tercer nivel y centro de referencia nacional que tiene una de las tasas más altas de supervivencia a 5 años en nuestro país, sin embargo, en los últimos años hemos identificado una mayor frecuencia de recaídas durante tratamiento y desconocemos los factores que ocasionan este problema.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas y de laboratorio de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que presentan recaída muy temprana y los factores que se asocian con este tipo de recaída?

JUSTIFICACIÓN

En México se realizó un estudio descriptivo de la epidemiología de la leucemia aguda linfoblástica en la infancia, específicamente en pacientes residentes de la ciudad de México, en el que se demostró que la Ciudad de México tiene una de las tasas de incidencia anual estandarizada de LAL más altas del mundo.

El hospital Infantil de México es un centro de referencia que recibe anualmente cerca de 100 casos nuevos de LAL, 20% de los pacientes fallecen a durante los primeros 5 años del diagnóstico, estas muertes son secundarias al tratamiento o a progresión de la leucemia.

La falla al tratamiento puede ocurrir en distintos momentos de la evolución y presentarse como falla a la inducción o recaída durante o después de concluida la terapia. El momento de falla refleja diferentes condiciones, la falla a la inducción significa resistencia primaria, las recaídas durante el tratamiento reflejan desarrollo de resistencia y las recaídas después de un año de tratamiento generalmente son debidas a resistencia cinética en donde una o más subclonas leucémicas permanecen en fase G0.

Las recaídas muy tempranas se encuentran en un punto intermedio entre resistencia primaria y el desarrollo de resistencia de manera muy temprana y se ha estudiado muy poco en relación a este tipo de recaídas. Si bien muchos de los factores que conllevan riesgo de falla deben ser comunes a todo tipo de recaída, es posible que en estos pacientes existan situaciones particulares que influyan en la recaída muy temprana (retraso en la inducción por infecciones u otras complicaciones, abandono, etc)

La identificación de posibles factores de riesgo de recaída es el elemento clave para la prevención de estos eventos.

OBJETIVOS

General

Identificar las características clínicas y de laboratorio de pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica que presentan recaída muy temprana y los factores que se asocian con este tipo de recaída.

Específicos

- 1) Describir las características clínicas, inmunofenotipo y citogenéticas al diagnóstico de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica que presentan recaídas muy tempranas.
- 2) Describir la frecuencia de recaídas muy tempranas a médula ósea, extramedulares y combinadas
- 3) Identificar mediante un modelo de regresión de Cox cuales son los factores que modifican el riesgo de recaída muy temprana.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO:

- Cohorte retrospectiva
- De Factores pronósticos

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico de Leucemia aguda linfoblástica establecido con base en criterios morfológicos e inmunofenotipo.
- Ningún tratamiento previo
- Edad de 0 a 18 años
- Diagnosticados en enero 2013 a diciembre 2013.

Criterios de Exclusión

- Expedientes incompletos
- Muerte antes de demostrar remisión
- Morfología L3 (células B maduras)

PLAN DE ANALISIS

- 1) Estadística descriptiva, empleando frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, medias, medianas y rangos para variables cuantitativas.
- 2) Identificación de factores de riesgo mediante regresión logística y empleando el modelo de regresión de Cox.

DESCRIPCION DE LAS VARIABLES

- Edad: edad al momento del diagnóstico expresada en años.
Cuantitativa continua.
- Sexo: características fenotípicas del paciente al momento del ingreso. Masculino o femenino.
Cualitativa Nominal Dicotómica.
- Características clínicas al diagnóstico: cuenta leucocitaria, cuenta plaquetaria, hemoglobina, inmunofenotipo, citogenética, infiltración extramedular.
Cualitativa ordinal
- Inmunofenotipo: B, T o bifenotipia.
Cualitativa nominal.
- Citogenética: traslocaciones y mutaciones
Cualitativa nominal
- Recaída muy temprana menos de 18 meses del diagnóstico inicial
Cuantitativa discreta

RESULTADOS

Se revisaron 97 expedientes de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de Leucemia Aguda linfoblástica del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido de enero de 2013 a abril de 2014. Se excluyeron 4 expedientes por no encontrarse disponibles en el archivo clínico del Hospital.

El número final de pacientes analizados fue de 93, de los cuales 51 (54.8%) fueron de sexo masculino y 42 (45.1%) de sexo femenino, la relación hombre:mujer fue de 1.2:1. La media de edad al diagnóstico fue de 8.6 años.

En la biometría hemática se encontraron cifras de leucocitos menores de 50,000 en 71 casos (76.3%); entre 50,000 y 100,000 en 5 (5.3 %), > de 100,000 en 17 (18.2 %); la cifra de hemoglobina fue menor de 8 gr/dl en 67 pacientes (72%), se encontró entre 8.1 y 10 gr/dl en 7

casos (7.5%) y mayor de 10 en 19 (20.4%). la cuenta de plaquetas fue menor de 10,000 en 22 casos (23.6 %), de 50,000 a 100,000 en 55 casos (59.1 %) y mayor de 100,000 en 16 (17.2%).

En cuanto a la morfología, clasificamos a los pacientes según la clasificación de la FAB, en L1, L2, encontrando en 50(53.7%) pacientes morfología L1, y en 43(46.2%) morfología L2.

En cuanto al inmunofenotipo al diagnóstico, 72(77.4%) pacientes tuvieron inmunofenotipo de precursores B, 7(7.5%) inmunofenotipo T, y 14(15%) bifenotipia.

En lo que respecta al estudio citogenético y molecular realizado al diagnóstico, 6 (6.4%) pacientes presentaron t(9;22), 3(3.2%) rearrreglos MLL, estos 3 casos eran menores de 3 años, y solo un paciente portaba t(1;19).

Treinta y ocho pacientes (40.8%) fueron catalogados al diagnóstico como de riesgo habitual, 48(51.6%) como de alto riesgo y 7(7.5%) como de muy alto riesgo de acuerdo a las definiciones de riesgo establecidas el protocolo vigente en nuestro hospital. (Anexo 2)

Todos los pacientes recibieron tratamiento con el protocolo HIM 2003. Anexo 3.

Doce (12.9%) de los 93 pacientes presentaron recaída muy temprana, siete de éstas fueron únicamente a médula ósea, 3 combinadas (médula ósea y sistema nervioso central), una aislada a sistema nervioso central y una aislada en parótida. Uno de los pacientes presentó recaída después de haber abandonado el tratamiento por un mes.

La tabla 2 resume las características de los 93 pacientes analizados.

Todos los pacientes recibieron reinducción con 5 fármacos que incluyen: vincristina, daunorrubicina, dexametasona, l-asparaginasa, ciclofosfamida; en los pacientes menores de 1 año se administró arabinósido de citosina en lugar de ciclofosfamida. De los 12 pacientes con recaídas a médula ósea (solas y combinadas), 2 (16.6%) obtuvieron remisión al día 7, 7 (58.3%) al día 14, y 1 (8.3%) al día 21. En 2 de las recaídas, el diagnóstico inicial se realizó por biopsia de hígado, 1 caso tuvo falla a la inducción, con 23% de blastos en M.O al día 21, remitió al día 28 con la adición de un 5º fármaco (ciclofosfamida) al esquema completo de inducción.

De las dos recaídas aisladas a SNC, en ningún caso se negativizó el líquido cefalorraquídeo después de la primera dosis de quimioterapia intratecal, en un paciente el LCR fue negativo después de la segunda y en uno después de más de 2 dosis de QT IT.

Tres pacientes fallecieron después de recaída temprana, 2 debido a complicaciones infecciosas y uno por progresión de la leucemia. En la tabla 3 se muestran las características de los pacientes que presentaron recaída muy temprana.

Paciente	Edad	Leucocitos	Inmunofenotipo	Citogenética	Infiltración primaria sitio santuario	Sitio de la recaída
1	>10 años	>100 000	Pre B	T(9;22)	-	M.O.
2	>10 años	>50 000	Pre B	-	-	M.O.
3	<1año	>50 000	Pre B	t(4;11)	-	M.O.
4	<1 año	< 50 000	Pre B	t(6;11)	-	M.O.
5	>10 años	< 50 000	Pre B/T	-	-	Parótida
6	<1 año	>100 000	Pre B/T	-	-	M.O LMA
7	1-10 años	>100 000	T	-	-	M.O SNC
8	<1 año	>100 000	Pre B	t(8;11)	-	M.O.
9	1-10 años	<50 000	Pre B/T	-	-	M.O.
10	>10 años	<50 000 IPSNC	-	-	-	SNC
11	1-10 años	<50 000 Dx hepático	Pre B/T	-	SNC	M.O.
12	>10 años	>100 000	Pre B	-	-	SNC

Tabla 3. Características de 12 pacientes que presentaron recaídas muy tempranas

Siete de los pacientes que presentaron recaída muy temprana, tuvieron complicaciones infecciosas y uno Diabetes mellitus, lo que condicionó retrasos prolongados en la inducción.

DISCUSION Y CONCLUSIÓN

La Leucemia Aguda Linfoblástica representa la neoplasia maligna más frecuente de la edad pediátrica y la causa más frecuente de muerte por cáncer en la infancia.

Las causas que ocasionan la muerte de estos pacientes son principalmente relacionadas con toxicidad al tratamiento, sin embargo, un grupo de pacientes fallece debido a la progresión de la leucemia y la mayoría de estos casos ocurren después de recaída.

A lo largo de décadas ha sido posible identificar los factores pronósticos que identifican mayor riesgo de recaída en los pacientes que alcanzan remisión completa. Estos factores pueden ser inherentes al paciente, al tratamiento y al comportamiento biológico de la leucemia y en este último caso se incluye el desarrollo de resistencia.

Reportamos como características de alto riesgo con mayor frecuencia, la edad y la cuenta leucocitaria mayor a 50 000. Corroborando los dos factores de riesgo con mayor impacto. En nuestros pacientes reportamos la presencia de t(9;22) 6.5% , encontrando un porcentaje mas alto que lo reportado en la literatura que es de 3%, en la estudio epidemiológico realizo en el 2008 en esta Institución reportamos 4.3% es notable.

De los 93 pacientes, 80.6% de ellos se clasificación con inmunofenotipo de progenitores B, con menor porcentaje de presentación de inmunofenotipo T de 7.5% vs 10-20% ya conocido. Pérez-Saldivar y colaboradores reportaron 2011 en un estudio epidemiológico en la ciudad de México 23.6% de inmunofenotipo T, similares a los encontrados previamente en el IMSS e Instituto Nacional de Pediatría.

En cuanto a la infiltración primaria a sistema nervioso central encontramos 8.6%, en una revisión de 2008-2010 de los pacientes del Hospital Infantil de México encontramos 9.6%.

Las recaídas que ocurren durante tratamiento generalmente se deben al desarrollo de resistencia, sin embargo también puede haber factores que condicionen una disminución subóptima de la carga leucémica en las fases tempranas del tratamiento, como son el atraso en la inducción debida a complicaciones.

Es de llamar la atención que 8 de los 12 pacientes que presentaron recaída muy temprana, tuvieron complicaciones y retrasos prolongados en la inducción, lo que refleja un posible efecto de la interrupción temprana de tratamiento en el riesgo de recaída temprana.

Estos atrasos permiten la proliferación de células leucémicas, incluyendo clonas resistentes.

Nuestra tasa de recaídas muy tempranas de 12.9%, parece ser superior a la reportada en literatura, ya que se describe una tasa global de recaídas del 20% y parece ser superior a la que teníamos en otros años, lo cual llama notablemente la atención tomando en cuenta que la tasa de abandonos se ha reducido significativamente. Lo anterior nos obliga a considerar posibles factores que influyen en estos resultados, uno de ellos podría ser uso de medicamentos genéricos.

CRONOGRAMA

	Ene. 2013	Ago.-Oct 2012	Nov.-Dic. 2013	Ene.-Mayo2014	Jun. 2014
Selección de tema de tesis					
Revisión bibliográfica					
Realización del protocolo					
Revisión de expedientes					
Análisis de los resultados					
Elaboración del reporte final (discusión y conclusiones)					
Entrega de tesis completa					

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abdullaev F, et al Pattern in Childhood Cancer Mortality in Mexico, Archives Medical Research 2000, 31: 526-531.
1. Philip Lanzkowsky. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. 5ª edición. 2011. Capítulo 17. 518-520.
2. Chessells JM. Recent advances in management of acute leukemia. Archives of Disease Childhood 2000, 82; 438-442.
3. Deepa-Bhonjawani, Ching-Hon Pui. Relapsed Childhood acute lymphoblastic leukaemia. Lancet Oncology 2013; 14:e205-17
4. P-Hunger, Mignon L.Loh, Children´s Oncology Group´s 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia. Pediatric Blood Cancer. 2013: 60(6): 957-963
5. Pérez-Saldivar ML, Fajardo –Gutiérrez A, Bernáldez-Rios R, y col. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. BMC Cancer 2011; 11:355-366
6. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, col. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. JAMA 2003; 290:2008-2014.
7. Dorantes-Acosta, Medina-Sanson, col. Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL. Gaceta Mexicana de Oncología. 2013;12(3)136-142.
8. Smith PG. Comparison between registries: age-standardized rates. In cáncer incidente in five continents. Volumen 6. Edited by Parkin DM. Muir CS, Whelan SL, Scientific Publication No. 120;1992:865-870
9. Hoffman; Hematology: Basic Principles and Practice, 4ta Ed. Ch 63.
10. Jan van Eys, Pullen J, The French American British Classification of Leukemia, The Pediatric Oncology Group Experience with Lymphocytic Leukemia, Cáncer, 1986, 57; 1046-1051).

11. Pui CH, Childhood Leukemias, N Engl Jour Med , 1995, June 15; 1618-1630.
12. Ko RH, Ji L, Barnette P. Outcome of patients treated for relapsed of refractory acute lymphoblastic Leukemia: a therapeutic advances in Childhood Leukemia Consortium study. J. Clin. Oncol. 2010 Feb. 1; 28(4):648-54
13. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al, Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia, Leukemia 1996; 10; 213-224.
14. Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, et al: Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with near-haploid or hypodiploid less than 45 line. Blood, 1990; 75:1170-1177.
15. Sinigaglia R, Gigante C, Bisinella G, et al: Musculoskeletal manifestations in Pediatric Acute Leukemia, Journal of Pediatric Orthopedics 2008; 28:20-28.
16. Smith M, Arthur D, Camitta B, et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. Journal of Clinical Oncology 1996; 14:18-24.
17. Denman H, et al. Analysis of Prognostic Factors in Acute lymphoblastic Leukemia, Med Ped Oncol 1986, 14, 124:134.
18. Heerema NA, Sather HN, et al: Cytogenetic studies of infant acute lymphoblastic leukemia: poor prognosis of infants with t(4;11) a report of the Children's Oncology Group. Leukemia 13 (5): 679-686, 1999.
21. Pui CH, Evans WE: Acute Lymphoblastic Leukemia. New England Journal of Medicine 339 (9): 605-615, 1998). (McLean TW, Ringold S, et al. TEL-AML1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood 1996; 88: 4252-4258.
22. Borkhardt A, Cazzaniga G, et al,: Incidence and clinical relevance of TEL-AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian Multicenter Therapy Trials, Blood 90 (2): 571-577, 1997.
23. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, et al: Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial White blood cells count. Leukemia 11(9): 1493-1496, 1997.

24. Pui CH, Evans WE: Acute Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 339 (9): 605-615, 1998.
25. Pui CH, Frankel LS, et al: Clinical characteristics and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 77(3): 440-447, 1991.
26. Crist WM, Carroll AJ, et al: Poor prognosis of children with preB acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 76: 117-122, 1990.
24. Uckun FM, Sensel MG, et al: Clinical significance of t(1;19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* 16: 527-535, 1998.
25. DiGiuseppe JA, Acute Lymphoblastic Leukemia: Diagnosis and Detection of Minimal Residual Disease Following Therapy, *Clinics in Laboratory Medicine*, 2007;27: 533-549.
26. Pizzo PA, Poplack DG, et al *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 5th Ed. 538- 590.
27. Borgmann A, Von Stackelberg A. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in second remission: a matched-pair analysis. *Blood*.2003; 101(10)3835-3839.
28. Franco Locatelli, Martin Schrappe. How I treat relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 4 Octubre 2012. Vol.120.Num 14.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al ser un estudio en el que la información es obtenida de manera retrolectiva de los expedientes clínicos, los datos dependen de la calidad del expediente clínico.

ANEXO 1

ESTRATIFICACION DEL RIESGO

RIESGO	BAJO	ALTO	MUY ALTO
Edad	>1 año <10 años	<1 años >10 años	
Respuesta a la ventana con esteroide	< 1000 blastos totales día 8	>1000 blastos totales día 8	
Respuesta a la inducción	Respondedor temprano	Respondedor lento	
Cuenta de leucocitos	< 50 000	< 50 000	
Inmunofenotipo	Pro B, Pre B Y Pre B transicional		
Citogenética	t(12; 21)	T(1;19) T(4;11) (>1año)	T(9;22) T(4;11) u otro rearreglo MLL en (<1año)
SNC status	SNC 1	SNC2, SNC 3	
Enfermedad extramedular	AUSENTE	SNC Testicular	

ANEXO 2

PROTOCOLO HIM 2003 DE MANEJO PARA EL PACIENTE DIAGNOSTICADO CON LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA NO TRATADOS PREVIAMENTE

INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

DEXAMETASONA inicia una vez establecido el diagnóstico (día 0) a dosis de 6 mg/m²/día por vía oral dividida en 4 dosis/día. La primera semana (días 0 a 7) se administra como medicamento único a menos que la cuenta de blastos se incremente de manera significativa.

Vincristina (VCR): dosis de 2 mg/m² (con tope de 2 mg) en mayores de 10 Kg ó de 0.05 mg/m² en menores de 10 Kg. Por vía intravenosa, en bolo. Su aplicación será los días 7, 14, 21 y 28 del tratamiento en todos los casos.

Daunorrubicina (DNR): dosis de 30 mg/m² con disminución al 50% en menores de un año y desnutridos de tercer grado e incrementos subsecuentes del 25% si hay buena tolerancia. Se administra por vía intravenosa en infusión de una hora los días 7 y 14 en los pacientes de riesgo bajo y alto.

L-Asparaginasa (L-Asp): dosis de 10,000 U/m² (sin dosis tope) por vía intramuscular en días alternos por no más de tres dosis semanales evitando su aplicación los días en que se administre VCR.

INTENSIFICACIÓN

Etopósido (VP-16): se administra a dosis de 300 mg/m² en infusión de 2 horas con vigilancia de la TA, incrementando a 3 horas el tiempo de infusión si se presenta hipotensión arterial el día 28.

Arabinósido de Citosina (Ara-C): se administra a dosis de 300 mg/m² en infusión de 4 horas el día 28, iniciando con la 4a dosis de VCR.

CONSOLIDACIÓN

2 gramos/m²: para los pacientes de bajo riesgo.

5 gramos/m²: para los pacientes de alto riesgo

ANEXO 3**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

Fecha: _____

Nombre: _____ Registro de expediente: _____

Fecha de nacimiento: _____ Edad al diagnóstico: _____

Género: femenino () masculino ()

Comorbilidades previas y al diagnóstico: _____

Fecha del diagnóstico: _____

Síndromes principales: _____

Tiempo de evolución: _____

BH inicial: hb _____ leucocitos _____ blastos% _____ plaquetas _____

AMO al diagnóstico: blastos% _____ L1 () L2 ()

LCR al diagnóstico: _____

INMUNOFENOTIPO: _____

CITOGENETICA: _____

Respuesta a la ventana con esteroide: _____

Día de la remisión: AMO día 7() AMO día 14() AMO día 21() AMO día 28()

Complicaciones durante la inducción a la remisión:

Fecha en que presento recaída: _____

M.O _____ SNC _____ Combinada _____ otra _____

¿Falleció? Si () No ()

Causa: _____

Falla a la inducción: _____

Actualmente se encuentra en que parte del tratamiento: _____