



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE
SONORA**

**“SUPERVIVENCIA DE LEUCEMIA AGUDA
LINFOBLASTICA EN PACIENTES DE RIESGO
INTERMEDIO EVALUADA POR FACTORES
PRONOSTICOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA:
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JESUS RUBEN ORNELAS CEBALLOS

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“SUPERVIVENCIA DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN
PACIENTES DE RIESGO INTERMEDIO EVALUADA POR
FACTORES PRONOSTICOS EN EL HOSPITAL INFANTIL DEL
ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA:

DR. JESUS RUBEN ORNELAS CEBALLOS

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACION HIES

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES-HIMES
PROFESOR ADJUNTO AL CURSO
UNIVERSITARIO DE PEDIATRIA

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE
ONCOLOGIA PEDIATRICA

ASESORES:

DRA. TANIA C. LARIOS FARAK
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE
ONCOLOGIA PEDIÁTRICA

AGOSTO 2015

Agradecimientos

A mi familia,

A mis mentores:

Gracias por ser parte de lo que más amo,

Gracias por entender la distancia,

Gracias por demostrarme que todo se puede,

Gracias por no reprocharme nada,

Gracias por tomar lo poco que te doy,

Gracias por estar en mi vida.

No puedo decir otra cosa que gracias y gracias.

ÍNDICE Y TABLA DE CONTENIDO

I. Introducción	1
II. Planteamiento del problema.....	5
III. Pregunta de investigación	7
IV. Marco teórico.....	8
1. Definición	8
2. Epidemiología	8
3. Genética.....	9
3.1 Origen prenatal de la leucemia aguda linfoblástica infantil	9
4. Patogénesis.....	10
5. Clasificación	11
5.1 Clasificación inmunológica.....	12
5.1.1 Subtipos de leucemia linfoblástica aguda de células B.....	13
5.1.2 Leucemia linfoblástica aguda de células T.....	15
5.1.3 Expresión de antígeno mieloide	16
5.1.4 Leucemia de linaje ambiguo.....	16
6. Clasificación genética	18
6.1 Número de cromosomas	18
6.2 Translocaciones	20
6.3 Otras alteraciones genéticas.....	23
7. Presentación clínica	25
8. Factores pronóstico	27
9. Grupos de riesgo.....	29
9.1 Enfermedad mínima residual.....	38
9.2 Índice de DNA	38
10. Fases del tratamiento	39
10.1 Sistema nervioso central	39
10.2 Inducción a la remisión.....	40
10.3 Tratamiento de consolidación ó intensificación	40
10.4 Terapia de mantenimiento	41
V. Objetivos.....	43
VI. Hipótesis	44

VII. Justificación.....	44
VIII. Metodología.....	45
IX. Aspectos éticos.....	48
X. Resultados.....	49
XI. Discusión	55
XII. Conclusiones	58
XIII. Anexos.....	59
XIV. Bibliografía	62

I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente a nivel mundial. En frecuencia se estima un 40% de las patologías oncológicas. Del total de este porcentaje 75- 80% corresponde a leucemia linfoblástica aguda y el restante 15 – 20% a las leucemias mieloblásticas aguda. Solo hay un pequeño porcentaje menor del 5% que corresponde a leucemia mieloide crónica. (1,5)

La leucemia linfoblástica aguda se considera que tiene origen en una célula progenitora hematopoyética que por alguna razón adquiere una alteración genética, logrando ésta un círculo desenfrenado, es decir un desorden clonal de las células con capacidad de auto renovarse. la célula puede ser B o T. (1)

En la evolución de la leucemia aguda linfoblástica se observa cada vez más conforme pasan los años un incremento importante en la cifra de pacientes afectados en general en el mundo al igual que se vive en México. Aguirre documenta en uno de sus artículos como al pasar el tiempo en México las cifras cada vez más van en aumento; en la ciudad de México en el año de 1982 se reportó una tasa de incidencia de 7.75 por millón de menores de 15 años, cifra que para el 2000 ya alcanza a llegar a los 63.7 por millón, quizás una de las cifras más altas reportadas en la literatura (2).

La misma evolución en la cifra y con el pasar del tiempo se ha logrado grandes avances en el tratamiento de los pacientes con LLA, siendo la base del tratamiento el riesgo de recaída individual de cada paciente, el cual se asigna de acuerdo a los factores pronósticos. Es por lo tanto que la necesidad de

analizar los factores de riesgo convencionales de cada paciente trae consigo ajustes en el manejo, y la clasificación de la LLA de acuerdo al riesgo

Anteriormente los pacientes se clasificaban solo en riesgo estándar y alto, hoy en día esto ha cambiado a LLA de riesgo bajo, estándar, alto y muy alto. Todo esto acorde a las características clínicas, genéticas, moleculares, de respuesta al tratamiento.

Con el venir de La Enfermedad mínima residual, se ha introducido para algunos grupos, especialmente los europeos un grupo de pacientes catalogados como riesgo intermedio, que en realidad aun falta que sea bien estandarizado por todos los grupos, sin embargo que cobra gran interés, hoy en día. La enfermedad mínima residual junto con todos los demás estudios moleculares ha cobrado tanta importancia, especialmente para el grupo BFM (Berlin- Frankfurt – München) y grupo español. Pérez en su estudio 20 años de experiencia en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda, llega a la conclusión que la cuenta de leucocitos al diagnóstico ni el riesgo adaptado de acuerdo a los factores convencionales no tienen suficiente sensibilidad y especificidad para predecir recaídas (5,6)

En el hospital infantil del estado de sonora (HIES) la frecuencia de leucemias agudas es del 42% siendo igualmente el cáncer infantil más frecuente en pediatría (3). De acuerdo al riesgo en se clasifican con mayor frecuencia en alto y muy alto riesgo 54% con una sobrevida global de 65% y para los de bajo riesgo de 95%. (4).

En el 2010, se realiza un estudio en el HIES enfocado a los pacientes de riesgo intermedio, obteniéndose una Sobrevida global de estos pacientes de un 83%, cifra la cual en la actualidad no revela la situación real de estos

pacientes ya que en su momento de estudio se trataba de pacientes que aun no cumplían los requisitos de vigilancia y algunos se encontraban en tratamiento aun. (8)

Por tal motivo surge la idea de continuar con el protocolo de estudio de este grupo especial de pacientes por lo que el presente trabajo tiene por objetivo obtener la sobrevivencia de este grupo de paciente y por medio de un análisis multivariado estudiar sus valores pronósticos de forma individual y su relación con la recaída en víspera de mejorar e intensificar el tratamiento que reciben estos niños.

RESUMEN

Antecedentes: *La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente, la tasa de supervivencia ha ido incrementando hasta alcanzar curación de 75 – 80% pero hay cifras descritas de curación hasta un 98%.*

Objetivo: *Evaluar la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con protocolo de riesgo intermedio, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.*

Métodos: *De las fuentes de datos del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora del servicio de oncología, se tomaron todos los expedientes de enero del 2009 a diciembre del 2012 de los niños diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio.*

Resultados: *De un total de 20 pacientes, 10 de estos se encuentran vivos libre de enfermedad y 6 con recaída.*

Conclusiones: *La supervivencia en este estudio difiere de lo reportado en la literatura. Es importante establecer criterios para el riesgo intermedio y evaluar protocolo actual.*

Palabras clave: *Leucemia linfoblástica aguda, Riesgo intermedio, supervivencia libre de enfermedad, enfermedad mínima residual, índice DNA.*

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer infantil más frecuente a nivel mundial, con una frecuencia que alcanza hasta el 40% de todos los cánceres en menores de 18 años.

El éxito en el tratamiento depende de la buena estratificación de los pacientes de forma individual de acuerdo a sus características clínicas, laboratoriales y moleculares principalmente.

Hoy en día se habla de tasas de remisión cercanas al 95% (6) que dependen de la clasificación del paciente al momento del diagnóstico, de acuerdo a los factores pronósticos.

Desde los años 90 los grupos cooperativos, el grupo oncólogo pediátrico (POG), grupo de cáncer infantil (COG), el grupo de investigación del hospital de niños San Judas (SJCRH) y el instituto cáncer Dana Farber (DFCI) se dieron a la tarea de estandarizar los factores pronósticos basados en la edad y recuento de glóbulos blancos al momento del diagnóstico. Esto con el fin que unificar criterios basados en estos factores de riesgo y así poder basar el tratamiento. Finalmente esto llevará mejorar en el campo de investigación y en la eficiencia de futuros estudios clínicos. (7,10)

En ese momento se unificó que los pacientes de riesgo estándar eran aquellos con LLA de inmunofenotipo precursor B (no T, No B) con edades entre 1 y 9 años de edad con una cuenta de glóbulos blancos al diagnóstico menor de 50.000 /ul y los de alto riesgo aquellos mayores de 10 años y con cuenta de glóbulos blancos mayor a 50.000/ ul al momento del diagnóstico.

A estos criterios también deben sumarse, un set de factores pronósticos comunes como IDNA, respuesta al tratamiento temprana día 14, citogenéticos, inmunofenotipos y estatus del sistema nervioso, central.

Hoy en día estos criterios han ido evolucionando respecto a los estudios de medicina molecular y de acuerdo a la presencia de Enfermedad mínima residual (EMR), los grupos europeos (BFM) han ido reestadificando a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo. (10), junto con los criterios convencionales tomados en cuenta. Estimando un 66% del total de pacientes como riesgo intermedio, con un 22% de recaída y una sobrevida libre de evento de 79% para este grupo de pacientes.

En la actualidad se conocen perfectamente las características de bajo y alto riesgo, sin embargo el grupo de pacientes de riesgo intermedio que son aquellos que no reúnen los requisitos para bajo ni alto aun se encuentra sin estandarizar u uniformar criterios.

En el HIES en el 2010 se realizó un estudio en donde se evalúa los factores pronósticos de los pacientes con riesgo intermedio, obteniéndose un sobrevida global para este tipo de pacientes de 83%. Fue un estudio retrospectivo con pacientes que aun se encontraban en tratamiento, pocos casos y con déficit de casi el 40% de la realización de estudios moleculares, por lo tanto no refleja la realidad de la situación. (8,12)

En su tesis López evalúa la validez de la EMR como factor pronostico para recaída y se obtiene un 35% (11) de recaídas en general, valor muy alto comparado con la literatura, lo que nos orienta a pensar en que la estadificación de los pacientes debemos hacerla de forma más meticulosa,

para el éxito del tratamiento. Sin embargo no se cuenta con los criterios de riesgo intermedio estandarizados de forma definitiva para poder estratificarlo.

Los pacientes de riesgo intermedio requieren un tratamiento más intensivo que los de bajo riesgo sin exponerlos a la toxicidad de los de alto. Este grupo de pacientes sigue sin una verdadera estadística y aun no hay criterios uniformes para ellos, lo que nos ha llevado a la estadificación de pacientes forma errónea, por ende a fallas en el tratamiento (13).

III. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la supervivencia libre de enfermedad de los niños tratados como riesgo intermedio en el Hospital infantil del estado de Sonora?

IV. MARCO TEÓRICO

1. Definición

La leucemia aguda linfoblástica es una malignización de la serie linfocítica ya sea B o T reflejándose como una expansión clonal de la misma serie y una detección de un estadio normal, del proceso de la hematopoyesis, conociéndose la célula como linfoblastos. Tiene la particularidad de invadir la médula ósea e incluso órganos distantes, conocidos como santuarios. (5)

2. Epidemiología

La LLA es el cáncer más frecuente diagnosticado en pediatría. En estados unidos se presenta con una tasa anual de 35 a 40 casos por millón de personas y de estas alrededor de 2.900 niños y adolescentes menores de 20 años diagnosticados anualmente con LLA. Durante los últimos 25 años, se ha presentado un aumento gradual de la incidencia de la LLA.

Existe un aumento marcado de la incidencia de LLA en los niños entre 2 y 3 años (>90 casos por 1 millón al año), con tasas que disminuyeron a menos de 30 casos por millón a los 8 años de edad. La incidencia de LLA en niños entre 2 y 3 años es casi 4 veces mayor que en los lactantes y es, del mismo modo, de 4 a 5 veces mayor que en los niños de 10 años o más. Se ha documentado la incidencia más alta en niños hispanos (43 casos por millón) (5,8).

En México es de 22 casos x cada 1.000.000 de habitantes. El Instituto Nacional de pediatría reporta de un 33- 35% del total de sus pacientes oncológicos. EN el Hospital infantil de sonora de 1.101 casos atendidos desde 1979 hasta el 2011, 438 fueron de LLA que corresponden al 39.7% (8,18).

3. Genética

Las alteraciones genéticas son muy frecuentes en las leucemias linfoblásticas agudas, se encuentran en alrededor de un 40% de los pacientes. La Trisomía 21 es una de las alteraciones cromosómicas constitucionales, la cual aumenta de un 15 – 20 veces más el riesgo de padecer una LLA comprado con los pacientes que no la presentan.

Los gemelos monocigóticos tienen un riesgo del 25% de desarrollar LLA pero este va disminuyendo conforme va pasando la edad al riesgo normal para la población entre los 5 – 7 años de edad. (5,14-16)

Existen algunas condiciones genéticas que aumentan el riesgo como son neurofibromatosis, Síndrome de Shwachman, Síndrome de Bloom, Ataxia telangiectasia y polimorfismos genéticos hereditarios entre otros. Los portadores de una traslocación robertsoniana que afecta los cromosomas 15 y 21 están específica y altamente predispuestos a presentar LLA iAMP21 (6,13).

3.1. Origen prenatal de la leucemia linfoblástica aguda infantil

La LLA es un proceso de varios pasos, que requiere más de una alteración genómica para que pueda llegar a manifestarse. Se considera que en algunos casos la alteración genómica inicial se presenta in útero. Las pruebas que respaldan esto provienen de la observación de reordenamientos de la inmunoglobulina o el antígeno receptor de células T, que son únicas de las células leucémicas de cada paciente se han podido detectar en las muestras de sangre tomadas en el momento del nacimiento. (17,19,20)

De modo similar, en la LLA caracterizada por anomalías cromosómicas específicas, algunos pacientes parecen tener células sanguíneas con al menos

una anomalía genómica leucémica en el momento del nacimiento, con cambios genómicos cooperativos adicionales posnatales. Los estudios genómicos de gemelos idénticos con leucemia coincidente respaldan aún más el origen prenatal de algunos tipos de leucemia.). Sin embargo surge la teoría que los cambios genómicos posnatales adicionales son necesarios para la presentación de este tipo de LLA y de que, en la mayoría de los casos en los que las alteraciones relacionadas con la leucemia están presentes en el momento del nacimiento, no se presentan cambios genómicos leucemógenos adicionales y no aparece leucemia. (15,17)

4. Patogénesis

La suma de varios factores, evidentemente junto con lo genético puede predisponer leucemia en los niños. Entre estos se encuentran los factores ambientales, infecciones virales e inmunodeficiencias. La radiación ionizante, aumenta 5 veces más el riesgo durante el primer trimestre. Los Rx a nivel prenatal también se han relacionado al igual que los herbicidas y pesticidas. El uso materno de anticonceptivos y exposición al alcohol son algunos factores ambientales mencionados en la génesis de la LLA.

En lo referente a la exposición viral, el virus del Epstein – Barr que se ha ligado a los casos del linfoma Burkitt, y a la LLA L3.

No está claro sin embargo se ha postulado que las madres en etapa de concepción que se expusieron a algunos virus con potencial oncogénicos pueden llegar a desarrollar LLA y dentro de esos virus se encuentra varicela, e influenza (20,21)

La teoría de la patogénesis clonal, surge a consecuencia del desarrollo de una mutación maligna suficientemente en una sola célula de cualquier linaje,

para que de forma clonal pueda expandirse. Los Rearreglos de inmunoglobulinas y genes de TCR también se han estudiado como marcadores de clonalidad, que se han observado en las células leucémicas, sugiriendo enfermedad policlonal o clon en progresión.

Por otra parte también existe la teoría molecular, donde se expone una alteración a nivel del ciclo celular, en lo referente de la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Puede darse en las vías de señalización en células mutadas que afectan la acción o la expresión de protooncogenes (5,22)

De manera aproximada en un 0.6 – 15%, se observan también Las mutaciones y la pérdida de heterogocidad de los oncogenes P53 y RAS.

5. Clasificación

En 1976 el grupo Franco- Americano- Británico propuso una clasificación de acuerdo a las características de las células, estadificándose en LLA L1, L2 y L3. Hoy en día perdió su valor pronóstico. En frecuencia en primer lugar se encuentran las LLA L1 con un 85%, luego las L2 con un 14% y por último las L3 con un 1% en frecuencia.

En la mayoría de los casos de LLA en los que se muestra una morfología L3, se expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una traslocación del gen *C-MYC* idéntica a la que se observa en el linfoma de Burkitt es decir, t(8;14). Los pacientes con esta forma específica poco frecuente de leucemia (células B maduras o leucemia de Burkitt) se deben tratar de acuerdo con los protocolos para el linfoma de Burkitt (6,20,26)

Los blastos son positivos al PAS (ácido periódico de Schiff), no tienen gránulos ni bastones de Auer y son negativos para Mieloperoxidasa y sudan negro.

Tabla I. Clasificación morfológica según FAB.

Características citológicas	L1	L2	L3 (a)
Tamaño celular	Pequeñas principalmente	Grandes heterogéneas en tamaño	Grandes y heterogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable heterogénea	Punteado fino y homogéneo
Forma del núcleo	Regular ocasional hendido o indentación	Irregular hendido y común indentación	Regular ovoide a redondo
Nucléolos	No visibles o pequeños discretos	1 ó más frecuentemente grandes	Prominentes 1 ó más vesiculares
Cantidad del citoplasma	Escaso	Variable, frecuentemente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia del citoplasma	Leve o moderada rara vez intenso	Variable, profundo en algunos	Muy profundo
Vacuolización del citoplasma	Variable	Variable	Frecuentemente prominente

a) el único tipo inmunológicamente puro, de LLA que puede ser consistentemente reconocido morfológicamente e invariablemente, lleva un receptor de IgM de superficie en su membrana. De Lanzkowsky_Manual of Pediatric Hematology and Oncology 4th edición

5.1. Clasificación inmunológica

Por medio de técnicas como citometría de flujo se obtiene los marcadores de superficie celular y citoplasmática de los blastos. Estos se conocen como anticuerpos monoclonales. Que a su vez permiten identificar el linaje del blasto ya sea precursor B, o T o B maduros y también permite definir el estado de diferenciación del mismo. Esto es lo que se conoce como inmunofenotipo.

La clasificación inmunofenotípica permite conocer la ontogenia del linaje para cada tipo leucémico; inclusive para hacer diagnóstico diferencial con las leucemias mieloides agudas. (5,24,25)

Se conoce que esta clasificación tiene implicaciones pronósticas, que hoy en día no cobra tanto valor pronóstico como anteriormente se conocía. Las LLA de células B tienen un antígeno común llamado “antígeno común de leucemia linfoblástica aguda” (CALLA) que es CD10 + en su superficie. Los casos que son CD10 + suelen tener mejor pronóstico de que las CD10 - (5) CD10 se relaciona con traslocaciones de *MLL*, en particular, t(4;11) y un desenlace precario. No está claro si la negatividad para CD10 tiene una importancia pronóstica independiente en ausencia de un reordenamiento del gen *MLL* (26).

De forma general se clasifican en 3 grupos; precursores B, B maduro e linfocitos T. En orden de frecuencia encabeza la lista las leucemias linfoblástica precursora B en un 70 – 80% de los casos, luego las LLA células T con un 15% y finalmente las B maduras con apenas un 2 – 5%. (1).

5.1.1. Subtipos de LLA de células B precursoras

- LLA de células B precursoras común (positiva para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática)

Aproximadamente tres cuartos de los pacientes con LLA de células B precursoras presentan el inmunofenotipo de células B precursoras y tienen el mejor pronóstico. Los pacientes con características citogenéticas favorables casi siempre muestran un inmunofenotipo común de células B precursoras.

- La LLA pro-B (negativa para CD10 y sin Ig de superficie o citoplasmática)

Aproximadamente 5% de los pacientes presenta el inmunofenotipo Pro-B. Pro-B es el inmunofenotipo más común que se observa en los lactantes y se relaciona, a menudo, con reordenamientos del gen *MLL*.ç

- LLA Pre-B (presencia de Ig citoplasmática)

Las células leucémicas de los pacientes con LLA Pre-B contienen Ig citoplasmática y 25% de estos presentan la traslocación t(1;19) de *TCF3-PBX1* (también conocida como fusión de *E2A-PBX1*) (6,17).

Se considera que 3% de los pacientes presenta LLA Pre-B transicional, con expresión de Ig de superficie de cadena pesada sin expresión de cadena ligera, compromiso del gen *C-MYC* o morfología L3. Los pacientes con este fenotipo responden bien al tratamiento que se usa para la LLA de células B precursoras.

Solamente un 2% de los pacientes que presentan leucemia de células B maduras (expresión de Ig de superficie, por lo general, con morfología L3 según FAB y una traslocación que compromete el gen *C-MYC*). Los casos poco frecuentes de leucemia de células B maduras que carecen de Ig de superficie, pero tienen morfología L3 con traslocaciones del gen *C-MYC* se deben tratar también como leucemia de células B maduras. (17,27)

Tabla II. Clasificación inmunológica de la LAL según grupo EGIL

LAL de línea B: CD22+ y/o CD79a+ y/o CD19+
Pro-B (B-I): TdT+, CD10-, Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+
Común (Bi08-II): TdT+, CD10+ , Igcitoplasma-, Igmembrana-, CD38+
Pre-B (B-III): TdT+, CD10+/-, Igcitoplasma + , Igmembrana-, CD38+/-
B madura (B-IV): CD20+ , TdT-, CD10-, Igcitoplasma-, cadena ligeras de superficie o citoplasmáticas + , CD38-
LAL de línea T: CD3 de citoplasma +
Pro-T (T-I): CD7+, CD2-, CD5-, CD8-, CD1a-
Pre-T (T-II): CD2+ y/o CD5+ y/o CD8+, CD1a-, CD71+
T cortical: CD1a+ , CD3 de superficie + o -, CD71-
T madura: CD3 de superficie+, CD1a-, CD2+, CD5+, CD4/8+

De Protocolo LAL/SEHOP – PETHEMA 2013

5.1.2. Leucemia linfoblástica aguda de células T

La LLA de células T se define por la expresión de los antígenos relacionados con las células T (CD3 citoplasmático, con CD7 más CD2 o CD5) en los blastos. La LLA de células T se relaciona, con frecuencia, con una constelación de características clínicas, como las siguientes:

- Sexo masculino.
- Edad avanzada.
- Leucocitosis.
- Masa mediastinal

Con un tratamiento intensivo adecuado, los niños con LLA de células T tienen un desenlace casi similar al de los niños con LLA de linaje B. (25)

Las anomalías citogenéticas comunes en la LLA de linaje B (por ejemplo, hiperdiploidías) son poco frecuentes en la LLA de células T.

Se han identificado desplazamientos cromosómicos múltiples en la LLA de células T con muchas codificaciones génicas para los factores de transcripción (por ejemplo, TAL1, LMO1 y LMO2, LYL1, TLX1/HOX11 y TLX3/HOX11L2) que se fusionan con uno de los locus de receptores de células T, que produce una expresión aberrante de estos factores de transcripción en las células leucémicas. A menudo, estas traslocaciones no son manifiestas al examinar el cariotipo estándar, pero se identifican con técnicas de detección más sensibles, como la hibridación fluorescente *in situ* (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

La expresión alta de TLX1/HOX11 producida por las traslocaciones que afectan este gen se presenta en 5 a 10% de los casos de LLA de células T infantil y se relacionan con un resultado más favorable, tanto en adultos como en niños con LLA de células T. La sobreexpresión del TLX3/HOX11L2

producida por la traslocación críptica t(5;14)(q35;q32) se presenta en aproximadamente 20% de los casos de LLA de células T infantil y parece relacionarse con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento, aunque no en todos los estudios. (6,25-29)

Existe un subgrupo de leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras tempranas donde se identifican células T precursoras tempranas normales. Se caracteriza por un inmunofenotipo distintivo (negatividad para CD1a y CD8, con expresión débil de CD5 y coexpresión de marcadores de células madre o mieloides). (6,25)

5.1.3. Expresión del antígeno mieloides

Hasta un tercio de los casos de LLA infantil se presentan células leucémicas que expresan antígenos de superficie de linaje mieloides. La expresión del antígeno de linaje mieloides parece estar relacionada con subgrupos específicos de LLA, en particular, aquellos con traslocaciones de *MLL* y aquellos con reordenamientos del gen *ETV6-RUNX1*. La expresión del antígeno de superficie mieloides no tiene importancia pronóstica adversa independiente. (6,17)

5.1.4. Leucemia de linaje ambiguo

Menos de 5% de los casos de leucemia aguda infantil tiene linaje ambiguo, con características tanto de linaje mieloides como linfoides. Estos casos se diferencian de la LLA con coexpresión mieloides en el sentido que el linaje predominante no se puede determinar por medio de estudios inmunofenotípicos e histoquímicas.

La definición de la leucemia de linaje ambiguo varía según los estudios. Sin embargo, actualmente la mayoría de los investigadores usa los criterios

establecidos por el European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL) o los criterios más rigurosos de la OMS. En la clasificación de la OMS, es necesaria la presencia de mieloperoxidasa para determinar el linaje mieloide.

Las leucemias de fenotipo mixto se dividen en los dos grupos siguientes:

- Leucemias *bilineales* en las que hay dos poblaciones distintas de células, a menudo, una linfoide y otra mieloide.
- Leucemias *bifenotípicas* en las que los blastocitos individuales exhiben características tanto de linaje linfoide como mieloide. Los casos bifenotípicas representan la mayoría de las leucemias de fenotipo mixto. Los pacientes con leucemias bifenotípicas de células B mieloides sin la fusión de *ETV6-RUNX1* tienen una tasa más baja de remisión completa y una SSC mucho más precaria que los pacientes con LLA de células B precursoras (6,16,17).

Tabla III. Criterios para la definición de leucemia de fenotipo ambiguo o mixto (MPAL)

MIXED PHENOTYPE ACUTE LEUCEMIA, MPAL (WHO 2008)

Línea mieloide

MPO* ó ≥ 2 Antígenos de diferenciación monocítica (NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)

Línea linfoide T

CD3c** ó CD3s (raro en MPAL)

Línea linfoide B

CD19++ y ≥ 1 (expresión intensa): CD79a, CD22c, CD10

ó CD19+ ≥ 2 (expresión intensa): CD79a, CD22 c, CD10

*citometría de flujo, inmunohistoquímica o histoquímica

**citometría de flujo: Ac anti-CD3-ε; inmunohistoquímica: Ac policlonal anti-CD3-ζ, no específica de célula T

6. Clasificación genética

La evolución en el análisis citogenético ha contribuido al mayor entendimiento de la biología y el tratamiento de la Leucemia linfoblástica aguda. Las técnicas de genética molecular del espectro del cariotipo (SKY) se detectan en el 100% de los casos de los niños con LLA alteraciones genéticas, esto cuando se combinan los nuevos métodos de las bandas de los cromosomas y la fluorescente hibridización in situ (FISH). (5)

6.1. Número de cromosomas

○ PLOIDIAS

La ploidia en citometría de flujo se plasma en histogramas que se comparan con los de poblaciones celulares control. En un tejido normal la mayor parte del contenido celular (90%) de sus células se encuentran en fase G₀ y G₁ del ciclo celular, es decir permanecen en una fase donde no hay división en el momento y su carga cromosómica está formada por el número de pares de cromosomas propios de su especie.

Lo que se conoce en el histograma como 2c. El restante de las células están adquiriendo material de DNA o han logrado alcanzar la cantidad doble de DNA que se conoce como 4c, por lo tanto se encuentran preparadas para la mitosis que son las fases: S, G₂ y M del ciclo celular.

Entonces el histograma que representa una población celular normal, está formado por: un pico alto y mayor 2c que corresponde a las fases G₀/ G₁, un pico de meseta de células en fase S que están sintetizando DNA y un último pico menor 4c que representa a las células en fase G₂ y M.

Esta determinación del índice de DNA considera diploide si el primer pico (2c) coincide con una desviación, que no sobrepase el 10%, con respecto

al de una población control normal que habitualmente está formada por células no tumorales.

Cuando la distribución de las células coincide con el control se habla que el índice de DNA es de 1. Por lo tanto el índice de DNA es el cociente entre el valor del pico principal de la muestra y el del control diploide.

Todos los índices de DNA que tienen valores diferentes de 1 se denominan Aneuploides, los menores 1 hipodiploides y las mayores hiperdiploides. Los que llegan al valor de 2 se consideran Tetraploides. (29-31)

Por lo tanto se define el índice de DNA como el cociente entre la cantidad de fluorescencia vista en una célula diploide normal y el contenido de fluorescencia de los blastos en médula ósea. (5)

- **Hiperdiploidía alta**

Se define como la presencia de 51 a 65 cromosomas por célula o índice de ADN mayor de 1,16. Aproximadamente se presenta en un 20 a 25% de los casos de LLA de células B precursoras, pero con muy poca frecuencia en la LLA de células T.

La hiperdiploidía se puede evaluar por medio de la medición del contenido de ADN de las células (índice de ADN) o por cariotipo. En los casos con cariotipificación normal o en los que no se logró el análisis citogenético estándar, se puede detectar una hiperdiploidía oculta.

Esta alteración genética, por lo general, se presenta en los casos con factores pronósticos clínicamente favorables (pacientes de 1 a <10 años con recuento de leucocitos bajo) y es por sí misma un factor pronóstico independiente favorable.

Las células leucémicas hiperdiploides son especialmente susceptibles a la apoptosis y a acumular concentraciones más altas de metotrexate y sus metabolitos activos de poliglutamato, lo que puede explicar el desenlace favorable que se observa con frecuencia en estos casos. (17,28)

Mientras el desenlace general de los pacientes con hiperdiploidía alta se considera favorable, se ha observado que factores como la edad, el recuento de leucocitos, las trisomías específicas y la respuesta temprana al tratamiento, modifican la importancia pronóstica.

Se observó que los pacientes con trisomías en los cromosomas 4, 10 y 17 (trisomías triples) tienen un desenlace particularmente favorable, tal como se mostró en análisis de LLA de riesgo estándar según NCI realizados por el Pediatric Oncology Group (POG) y el Children's Cancer Group. Los datos del POG indican que los pacientes de riesgo estándar según el NCI con trisomías de 4 y 10 tienen un pronóstico excelente, independientemente del estado del cromosoma 17.

La casi triploidía (66–73 cromosomas) y la casi tetraploidía (>80 cromosomas) son mucho menos comunes y parecen ser biológicamente diferentes de la hiperdiploidía alta. Una gran proporción de casos de casi tetraploidía hospedan una fusión críptica de *ETV6-RUNX1*.

○ **Hipodiploidía (<46 cromosomas)**

Los casos de LLA de células B precursoras con un número de cromosomas menor que lo normal. Existen cuatro grupos:

- Casi haploidía: 24 a 29 cromosomas
- Hipodiploidía baja: 33 a 39 cromosomas
- Haploidía alta: 40 a 43 cromosomas
- Casi diploidía: 44 cromosomas

Los pacientes con menos de 44 cromosomas en sus células leucémicas tienen un desenlace más precario que aquellos con 44 a 45 cromosomas. En la LLA de casi haploidía, son comunes las alteraciones dirigidas a la señalización de los receptores de la tirosina cinasa, la vía de señalización Ras y el *IKZF3*. En la LLA de hipodiploidía baja, son comunes las alteraciones genéticas que involucran *TP53*, *RB1* y *IKZF2*. Es importante destacar que las alteraciones de *TP53* que se observan en la LLA de hipodiploidía baja, también están presentes en las células no tumorales en aproximadamente 40% de los casos, lo que indica que estas mutaciones son de línea germinal(6,18).

6.2 Translocaciones

- **Traslocación críptica de ETV6-RUNX1 t(12;21)**, conocida anteriormente como *TEL-AML1*). La fusión del gen *ETV6* en el cromosoma 12 con el gen *RUNX1* en el cromosoma 21 se puede detectar en 20 a 25% de los casos de la LLA de células B precursoras, pero se observa en escasas ocasiones en la LLA de células T. La t (12; 21) se presenta con mayor frecuencia en los niños entre 2 y 9 años. Los niños hispanos con LLA tienen una incidencia más baja de t(12; 21) que los niños blancos.

Hay una frecuencia más alta de recaídas tardías en pacientes con una fusión de *ETV6-RUNX1* en comparación con otros casos de LLA de células B precursoras. Los pacientes con la fusión de *ETV6-RUNX1* que recaen parecen tener un mejor desenlace que otros pacientes con recaída; Pacientes con recaída después de 36 meses desde el momento del diagnóstico tienen un pronóstico particularmente favorable.

Algunas recaídas en pacientes con t(12;21) pueden constituir un nuevo segundo impacto independiente en un clon preleucémico persistente (el primer impacto sería la traslocación de *ETV6-RUNX1*).

- **Cromosoma Filadelfia (traslocación t(9;22))**

El cromosoma Filadelfia t(9; 22) está presente en aproximadamente 3-5% de los niños con LLA y conduce a la producción de una proteína de fusión de BCR-ABL1 con actividad de la tirosina cinasa.

Este subtipo de LLA es más común en niños grandes con LLA de células precursoras y con recuento de leucocitos alto.

Tradicionalmente, el cromosoma Filadelfia t(9;22) se ha relacionado con un pronóstico extremadamente adverso (en especial, en aquellos con un recuento de leucocitos alto o con una respuesta temprana lenta al tratamiento inicial). Los inhibidores de la tirosina cinasa BCR-ABL, como el mesilato de imatinib, son eficaces en los pacientes con LLA PH+. En un estudio del COG en el que se usó quimioterapia intensiva y mesilato de imatinib simultáneo administrado diariamente, se observó una tasa de SSC a 5 años de $70 \pm 12\%$, que fue superior a la tasa de SSC de controles tradicionales en la época anterior a los inhibidores de la tirosina cinasa (mesilato de imatinib).

- **Traslocaciones de MLL**

Las traslocaciones que involucran el gen *MLL* (11q23) se presentan en hasta 5% de los casos de LLA infantil y se relacionan, en general, con un aumento del riesgo de fracaso del tratamiento. La traslocación t(4;11) es la más común e involucra el gen *MLL* en los niños con LLA y se presenta en aproximadamente 2% de los casos. Los pacientes con la translocación t(4;11) son, por lo habitual, lactantes con recuentos de leucocitos altos; son más

propensos que otros niños con LLA a presentar enfermedad del SNC y respuesta precaria a la terapia inicial. Si bien tanto los lactantes como los adultos con traslocaciones t(4;11) tienen un riesgo alto de fracaso del tratamiento, los niños con esta traslocación parecen tener un mejor desenlace que los lactantes o los adultos.

- **TCF3-PBX1 (traslocación de E2A-PBX1; t(1;19)**

La traslocación t(1;19) se presenta en aproximadamente 5% de los casos de LLA infantil e involucra la fusión del gen *E2A* en el cromosoma 19 con el gen *PBX1* en el cromosoma 1. La traslocación t(1;19) se puede presentar como una traslocación equilibrada o desequilibrada. Tiene principalmente una relación con la LLA Pre-B (Ig citoplasmática positiva). Los niños afroamericanos son más propensos a presentar LLA Pre-B con la t(1;19) que los niños blancos(16).

6.3 Otras alteraciones genéticas

Se han descubierto varias lesiones genéticas nuevas por medio de matrices de hibridación comparativa y métodos de secuenciación de última generación. El cálculo de estas anomalías y mutaciones genómicas submicroscópicas redefine la subclasificación de la LLA:

- **Amplificación intracromosómica del cromosoma 21 (iAMP21):** la iAMP21 con copias adicionales múltiples del gen *RUNX1* (*AML1*) se presenta en aproximadamente 2% de los casos de LLA de células B precursoras y se relaciona con una edad avanzada (mediana de aproximadamente 10 años), que presenta un conteo leucocitario menor de $50 \times 10^9/l$, con una ligera preponderancia femenina, y una inducción alta de enfermedad residual mínima

(ERM). El COG informó que el iAMP21 se relacionó con un resultado significativamente inferior en pacientes de riesgo estándar (SSC a 4 años, 73% para iAMP21 vs. 92% en otros) del NCI, pero no en los pacientes de riesgo alto (SSC a 4 años, 73 vs 80%) del NCI (6,17).

- **Mutaciones de *CRLF2* y *JAK***

Se han identificado alteraciones genómicas en *CRLF2*, un gen receptor de citocina ubicado en las regiones pseudoautosómicas de los cromosomas sexuales, en 5 a 10% de los casos de LLA de células B precursoras. Las anomalías cromosómicas que, con frecuencia, producen la sobreexpresión de *CRLF2* son las traslocaciones del locus de Igh (cromosoma 14) a *CRLF2* y las eliminaciones intersticiales en regiones pseudoautosómicas de los cromosomas sexuales, lo que da como resultado una fusión de *P2RY8-CRLF2*. Las anomalías de *CRLF2* tienen una relación muy estrecha con la presencia de eliminaciones de *IKZF1* y mutaciones de *JAK*; también son más comunes en niños con síndrome de Down. En los casos de sobreexpresión de *CRLF2*, no son frecuentes las mutaciones puntuales en los genes de cinasa distintos a *JAK1* y *JAK2*(8).

En la mayoría no se considera que la anomalía *CRLF2* sea un factor pronóstico independiente del desenlace.

7. PRESENTACION CLINICA

En general los pacientes presentan un cuadro clínico insidioso, donde los síntomas pueden durar meses incluso sin que se llegue a un diagnóstico.

La fiebre es el más común de los signos y está presente en un 50 a 60% de los casos. En el 1/3 de los pacientes la fiebre es producida por la misma leucemia y por lo general aparece después de iniciada la terapia de inducción, sin embargo estos niños cursan con neutropenia severa (30).

La astenia y adinamia son en frecuencia el segundo síntoma que presentan estos pacientes, casi en el 50%, y es debido a la frecuente anemia que presentan.

La palidez que se encuentra en el tercer lugar con 40% también atribuido a la anemia, aclarando además que es debida a la hipoproducción de serie roja secundaria a la infiltración de blastos a nivel medular. Estos tres son los principales síntomas y signos generales sistémicos.

Existen un sinnúmero de signos y síntomas que pueden presentar los pacientes, que además pueden llegar a confundirse con otro tipo de enfermedades sistémicas como son: dolores óseos, artralgias y mialgias (6,10).

En un 35% de los pacientes se encuentran sangrados debido al déficit de plaquetas y trastornos de la coagulación.

Aproximadamente en un 50% de los niños cursa con adenopatías y son manifestaciones de diseminación linforeticular extramedular. Es común que presenten hepatomegalia y esplenomegalia debido a la misma infiltración linforeticular.

La masa mediastinal también se presenta en especial en los pacientes con LLA de células T, y cursa con síntomas dados por la misma como disnea, síndrome de vena cava (5).

El involucro al Sistema nervioso central en general al momento del diagnóstico solo es del 5 %, pero en los pacientes de LLA de células T puede llegar hasta un 15%. En general es asintomática pero cuando se llega a manifestar, los pacientes presentan incremento de la presión intracraneana (cefalea matutina, vómito, papiledema y parálisis bilateral del sexto par craneal), síntomas de tipo localización del parénquima. (síntomas neurológicos focales, hemiparesia, parálisis nervios craneales, convulsiones, síndromes cerebelosos, ataxias, dismetrías, hipotonías e hiperreflexias), síndromes hipotalámicos; (polifagia con excesiva ganancia de peso, hirsutismo y alteraciones en el comportamiento). (5,22)

Las tres categorías de involucro a SNC:

- **SNC1:** líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos en la citocentrífuga independientemente del recuento de leucocitos.
- **SNC2:** LCR con menos de 5 células/ μ l y positivo para blastos en la citocentrífuga.
- **SNC3 (enfermedad del SNC):** LCR con 5 o más células/ μ l y positivo para blastos en la citocentrífuga.

Otro sitio santuario involucrado son los testículos; Es raro que se presente al diagnóstico, pero puede ser diagnosticado por biopsia en un 25% de los pacientes. La técnica del diagnóstico es a través de una biopsia que debe ser

bilateral. Los pacientes presentan un aumento de volumen testicular, indoloro sin cambios de coloración por lo general que es unilateral (5,15).

8. FACTORES PRONOSTICOS

Las siguientes son las características de los pacientes que afectan el pronóstico:

- **EDAD**

La edad en el momento del diagnóstico es de gran importancia pronóstica, ya que refleja la diferencia de la biología subyacente de LLA en diferentes grupos etarios:

▪ **Menores de un año**

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso del tratamiento. El fracaso es más común en los siguientes grupos:

- Lactantes menores de 6 meses (con un pronóstico aún más precario que aquellos de ≤ 90 días).
- Lactantes con recuentos leucocitarios extremadamente altos en el momento de la presentación.
- Lactantes con una respuesta precaria a la profase de prednisona.
- Lactantes con un reordenamiento del gen *MLL* (7,11).

Alrededor de 80% de los lactantes con LLA presentan un reordenamiento del gen *MLL*. La tasa de traslocaciones del gen *MLL* es extremadamente alta en los lactantes menores de 6 meses; de 6 meses a 1 año, la incidencia de las traslocaciones de *MLL* disminuye, pero continúa siendo más alta que la que se observa en los niños grandes. Los lactantes de raza afroamericana con LLA tienen muchas menos probabilidades de presentar

traslocaciones de *MLL* que los lactantes blancos. Estos pacientes suelen tener recuentos de leucocitos altos y mayor incidencia de compromiso del SNC.

La supervivencia general (SG) es precaria, en especial, en los lactantes menores de 6 meses. En el análisis del perfil de expresión génica de los lactantes con LLA por reordenamiento de *MLL*, se revelaron diferencias importantes entre los pacientes menores de 90 días y los lactantes mayores, lo que indica comportamientos biológicos distintivos según la edad para la LLA por traslocación de *MLL*. (6,8)

Los blastos de los lactantes con traslocaciones de *MLL* suelen ser negativos para CD10 y expresar índices elevados de *FLT3*. Por el contrario, los lactantes cuyas células leucémicas muestran una configuración génica de *MLL* presentan, con frecuencia, un inmunofenotipo de células precursoras B positivo para CD10. Estos lactantes tienen un desenlace mucho mejor que aquellos con LLA caracterizada por traslocaciones de *MLL* (19).

- Niños pequeños (de 1 a <10 años)

Los niños pequeños (de 1 a <10 años) tienen una mejor supervivencia sin enfermedad que los niños grandes, los adolescentes y los lactantes. El pronóstico mejorado en los niños pequeños se explica, al menos en parte, por la mayor frecuencia de características citogenéticas favorables en los blastocitos leucémicos, como hiperdiploidía con 51 o más cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, o *ETV6-RUNX1* (t(12;21), conocida también como traslocación de *TEL-AML1*).

- Adolescentes y adultos jóvenes (≥10 años de edad)

En general, el desenlace de pacientes de 10 años y más es inferior al de los pacientes de 1 año o menores de 10. Sin embargo, esto ha mejorado de manera significativa con el tiempo.

Las tasas de supervivencia a 5 años de adolescentes entre 15 y 19 años aumentaron de 36 (1975–1984) a 72% (2003–2009). En varios estudios retrospectivos, se ha indicado que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un mejor desenlace cuando se tratan según protocolos usados en niños, en lugar de aquellos usados en adultos. (20)

- Recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico

Un recuento de leucocitos de 50.000/ μ l se utiliza, por lo general, como punto de corte operativo entre un mejor y un peor pronóstico. Los pacientes con LLA de células B precursoras y recuento de leucocitos alto en el momento del diagnóstico tienen un aumento de riesgo de fracaso del tratamiento en comparación con los pacientes con recuentos de leucocitos iniciales bajos.

La mediana de recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico es mucho más alta para la LLA de células T (>50.000/ μ l) que para la LLA de células B precursoras (<10.000/ μ l) y no hay un efecto constante del recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico en el pronóstico para la LLA de células T (5,18).

9. GRUPOS DE RIESGO

Durante décadas, los grupos de ensayos clínicos que estudian la LLA infantil han utilizado sistemas de clasificación de riesgo para asignar a los pacientes a los regímenes terapéuticos con base en el riesgo calculado de fracaso del tratamiento. En los sistemas iniciales de clasificación de riesgo se

utilizaban factores clínicos como la edad y el recuento de leucocitos en el momento de la presentación. Posteriormente, se añadió la respuesta a las medidas terapéuticas; algunos grupos que utilizan la respuesta morfológica temprana de la médula ósea (por ejemplo, los días 8 o 15) y con otros grupos que utilizan la respuesta de las células leucémicas circulantes a la monoterapia con prednisona. En los sistemas modernos de clasificación de riesgo, se continúan utilizando factores clínicos como la edad y el recuento de leucocitos en el momento de la presentación y, además, se incorporan características moleculares de las células leucémicas en el momento del diagnóstico y la respuesta al tratamiento con base en la detección de la ERM al final de la inducción (y en algunos casos, en momentos posteriores)(6,20,22).

➤ Grupos de riesgo gpo. PETHEMA

- **RIESGO ESTÁNDAR:** El paciente debe reunir todos y cada uno de los siguientes criterios:
 - Edad >1 y <10 años
 - Leucocitos <20 x10⁹/l al diagnóstico
 - Inmunofenotipo no T
 - Ausencia de infiltración del SNC y/o testes
 - Citogenética (uno de los dos criterios es suficiente):
 - Alta Hiperdiploidía (51-67 cromosomas), índice de DNA 1,10-1,44 (siempre confirmado por otras técnicas citogenéticas)*.
 - t(12;21) positiva
 - No t(1;19)
 - No reordenamiento MLL
 - Presencia de <1.000 blastos/mm³ en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
 - Presencia de < 5% de blastos y < 0,1% de ERM en médula ósea (MO) en día +15 de la Inducción y al final de la inducción I'A

- **ALTO RIESGO:** La existencia de cualquiera de los siguientes criterios determina la inclusión del paciente en este grupo de Alto Riesgo:
 - t(4;11) (MLL/AF4)
 - Hipodiploidía <44 cromosomas o índice DNA <0,81 (se requiere confirmación por otras técnicas)
 - > 1.000 blastos en día +8 de la Inducción, en sangre periférica
 - > 25% de blastos y >10% de ERM en el día +15 de la Inducción, en médula ósea
 - ERM > 1% en el día +33 de la Inducción, en médula ósea
 - ERM > 0,1% antes de la Consolidación, en médula ósea
 Se incluirán en este grupo, de forma transitoria, los pacientes afectados de LAL Ph+, hasta disponer del protocolo internacional COG/EsPhALL Ph+ ALL.
- **RIESGO INTERMEDIO:** Aquellos pacientes que no reúnan los criterios de Riesgo Estándar ni de Alto Riesgo. (30)

- Observaciones:

Los reordenamientos de MLL que no sean t(4;11) se clasifican en Riesgo Intermedio.

El cariotipo normal (mínimo de 20 metafases, todas normales) se clasifica en Riesgo intermedio.

➤ En el Hospital Infantil del Estado de Sonora se ha definido al grupo de riesgo intermedio de la siguiente manera:

Son aquellos pacientes como su nombre lo dicen no hacen parte del grupo de bajo riesgo pero tampoco del de alto riesgo. El riesgo intermedio es más difícil de estratificar, y algunos grupos lo contemplan como los que no encajan en base a sus características dentro de ninguno de los grupos ya sea bajo o alto.

Son pacientes de linaje B ó T (sin compromiso extramedular) entre 1 y 2 años de edad, pero no mayor de 6 años, arriba de 25.000 leucocitos en la

cuenta inicial, con respuesta buena a la prednisona el día 8 en frotis de sangre periférica. Este grupo tiene una sobrevida a largo plazo alrededor de 75%. El índice de BFM de recaída se encuentra ≥ 0.8 pero menos de 1.7 ó máximo este valor la mayoría de los grupos de estudio tienen sus variantes para definirlos pero estas no están muy bien establecidas a nivel general.

La idea con este grupo es aumentar su sobrevida intensificando el tratamiento sin tener tantos efectos tóxicos. (5,7)

➤ Grupos de riesgo del Children's Oncology Group

En los protocolos del Children's Oncology Group (COG), los niños con LLA se estratifican inicialmente en grupos de tratamiento (con diferentes grados de riesgo de fracaso del tratamiento) con base en un subconjunto de los siguientes factores pronósticos:

- Edad.
- Recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico.
- Inmunofenotipo.
- Alteraciones citogenéticas o genómicas.
- Presencia de enfermedad extramedular.
- Ventana esteroidea

Las tasas de SSC superan 85% en los niños que cumplen con los criterios de riesgo bajo (de 1 a <10 años, recuento de leucocitos $<50.000/\mu\text{l}$ e inmunofenotipo de células B precursoras); en los niños que cumplen con los criterios de riesgo alto, las tasas de SSC son de aproximadamente 75%. Los factores adicionales, como anomalías citogenéticas y mediciones de la respuesta temprana a la terapia que, considerados junto con la edad de

presentación, el recuento de leucocitos, el inmunofenotipo, la presencia de enfermedad extramedular y el tratamiento previo con esteroides, pueden identificar grupos de pacientes para la terapia posinducción con tasas previstas de SSC que oscilan entre menos de 40% y más de 95%.(5, 28)

Los siguientes son los pacientes que tienen un riesgo muy alto de fracaso del tratamiento:

- Lactantes con translocaciones de *MLL*.
 - Pacientes con hipodiploidía (<44 cromosomas).
 - Pacientes con fracaso de la inducción inicial.
- Grupos de riesgo según Berlín-Fráncfort-Münster

Desde 2000, la estratificación de riesgo en los protocolos del grupo Berlín-Fráncfort-Münster (BFM) se ha basado casi exclusivamente en criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la fase de prednisona, la respuesta al tratamiento se evalúa por medio de mediciones de la ERM en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) y al final de la consolidación (semana 12).(25)

Los siguientes son los grupos de riesgo según el BMF:

- *Riesgo estándar*: los pacientes con ERM negativa (es decir, <10⁻⁴) en ambos momentos se clasifican como de riesgo estándar.
- *Riesgo intermedio*: los pacientes positivos para ERM en la semana 5 y con ERM (<10⁻³) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio.
- *Riesgo alto*: los pacientes con ERM alta (≥10⁻³) en la semana 12 tienen un riesgo alto. Los pacientes con una respuesta desfavorable a la fase de

prednisona también se consideran de riesgo alto, independientemente de la ERM posterior.

No se consideran en el esquema de clasificación de riesgo actual, el fenotipo, el cálculo de la masa de células leucémicas, también conocido como factor de riesgo BFM, y el estado del SNC en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los pacientes con t(9;22) o t(4;11) se consideran de riesgo alto, independientemente de las medidas de respuesta temprana.(23,25)

➤ Grupos pronósticos (de riesgo) en evaluación clínica

En el protocolo AALL08B1 del COG, se estratifican cuatro grupos de riesgo para pacientes con LLA de células B precursoras (riesgo bajo, riesgo intermedio, riesgo alto y riesgo muy alto) con base en los siguientes criterios:

- Edad y recuento leucocitario de presentación (según los criterios de los grupos de riesgo del NCI).
- Enfermedad extramedular (presencia o ausencia de leucemia en el SNC o los testículos).
- Alteraciones genómicas en las células leucémicas.
- ERM en la sangre periférica el día 8.
- ERM y respuesta morfológica de la médula ósea el día 29.
- Ventana esteroidea(6)

	Bajo	Promedio ^a		Alto ^b			Muy alto			
SLE proyectada a 5 años	>95%	90-95%		88-90%			<80%			
Grupo de riesgo NCI	SR	SR	SR	SR	SR	HR(<13@)	SR	HR	HR(>13@)	SR ó HR
Genética favorable ^c	Si	Si	No	Si	No	Cualquiera	No	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
Genética desfavorable ^d	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Si
EMR en SP día 8	<0.01%	≥ 0.01%	<1%	Cualquiera	≥1%	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera
EMR MO día 29	<0.01%	<0.01%	<0.01%	≥0.01%	<0.01%	<0.01%	≥0.01%	≥0.01%	<0.01%	Cualquiera
% de pacientes (calculado)	15%	36%		25%			24%			
SR, riesgo estandar; HR, Alto riesgo; SP, sangre periférica; EMR, enfermedad mínima residual; MO, médula ósea. ^a NCI SR pacientes con SNC2 pueden incluirse en riesgo promedio, pero no son elegibles para bajo riesgo ^b Todos los pacientes con leucemia testicular se asignarán como HR al inicio de inducción, pero pueden cambiar a muy alto riesgo si EMR día 29 ≥0.01% ó características desfavorables están presentes ^c "Si" se define como la presencia de doble trisomía 4 ó 10 ó fusión ETV6-RUNX1 ^d Consiste en pacientes con SNC3, hipodiploidía (<44 cromosomas y/o índice de DNA <0.81), iAMP21, fallo a la inducción (MO en M3 día 29), ó rearreglo MLL (no delección MLL). Pacientes con BCR-ABL1 positivo son elegibles por separado para estudio LLA Ph+										

Hunger Stephen P, et al, *Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia*. Pediatric Blood Cancer, 2013. 60(6): p. 957–963.

Ya no se realiza la evaluación morfológica de la respuesta temprana en la médula ósea en los días 8 y 15 de la inducción como parte de la estratificación del riesgo. Los pacientes con fenotipo de células T se tratan en un estudio separado y no se clasifican según el riesgo de esta forma.

Para los pacientes con LLA de células B precursoras:

- Las características genéticas favorables se definen como la presencia de hiperdiploidía con trisomías de cromosomas 4 y 10 (doble trisomía) o la fusión de *ETV6-RUNX1*.
- Las características desfavorables se definen como estado SNC3 en el momento del diagnóstico, fracaso de la inducción (médula M3 el día 29), edad mayor de 10 años y las siguientes alteraciones genómicas desfavorables: hipodiploidía (<44 cromosomas o índice de ADN <0,81),

reordenamiento de *MLL* e *iAMP21*. La presencia de cualquiera de estas características desfavorables es suficiente para clasificar un paciente como de riesgo muy alto, independientemente de otras características de presentación. Los lactantes y los niños con *BCR-ABL* (LLA Ph+) se tratan en un ensayo clínico separado.

- En la clasificación de riesgo se usan los índices de ERM en la sangre periférica el día 8 y en la médula ósea el día 29.(5,14,15)

Para los pacientes con LLA de células T, el COG usa el siguiente criterio para asignar la categoría de riesgo: (6,17)

Riesgo estándar

- Médula M1 con ERM <0,001% el día 29.
- Estado SNC1 y ausencia de enfermedad testicular en el momento del diagnóstico
- No hay ventana esteroidea

Riesgo intermedio

1. Médula M1 o M2 el día 29 con ERM 0,01%.
2. ERM <0,1% al final de la consolidación.
3. Cualquier estado del SNC en el momento del diagnóstico.

Riesgo muy alto

- Médula M3 el día 29 o ERM ≥0,1% al final de la consolidación.
- Cualquier estado del SNC.

➤ Dana Farber Cancer Institute

En el ensayo clínico actual realizado por el Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium, los pacientes con LLA de células B precursoras se clasifican inicialmente como de riesgo estándar o alto según la edad, el recuento leucocitario de presentación, y la presencia o ausencia de enfermedad en el SNC (SNC3). Tras completar un régimen de inducción de la remisión con cinco fármacos (a las cuatro semanas del diagnóstico), el índice de ERM se determina por medio de un ensayo de la PCR. Los pacientes con ERM alta ($\geq 0,001$) se clasifican como de riesgo muy alto y reciben una consolidación más intensiva posterior a la remisión.(18,34) Los pacientes con ERM baja ($< 0,001$) continúan recibiendo tratamiento según su clasificación inicial de grupo de riesgo. El objetivo de este nuevo esquema de clasificación es determinar si la intensificación del tratamiento mejorará el desenlace de los pacientes con ERM alta al final de la inducción de la remisión. Los pacientes con LLA de células T se tratan como de riesgo alto, independientemente del estado de la ERM. Todos los pacientes con translocaciones de *MLL* o hipodiploidía (< 44 cromosomas) se clasifican como de riesgo muy alto, independientemente del estado de la ERM o el fenotipo. Los pacientes Ph+ se retiraron de la inducción media del estudio y son aptos para inscribirse en el protocolo del COG para pacientes con LLA Ph+. (18,24,34)

➤ SJCRH (Total XVI)

Los pacientes se clasifican en una de tres categorías (riesgo bajo, estándar o alto) según la edad de presentación, el recuento leucocitario, la presencia o ausencia de estado SNC3 o leucemia testicular, inmunofenotipo,

características citogenéticas y genético moleculares, índice de ADN y respuesta temprana al tratamiento. Por consiguiente, la asignación definitiva del riesgo se realizará tras la finalización de la terapia de inducción de la remisión. (13,21)

9.1. Enfermedad mínima residual

El estudio de enfermedad mínima residual por citometría de flujo ha permitido profundizar en el estudio de médula ósea. El nivel de células indetectable por métodos morfológicos y citoquímicos convencionales se ha modificado por medio de la enfermedad mínima residual que permite identificar este número de células. Es una medición molecular de la leucemia donde es capaz de detectar células anormales. Una célula en 10,000 células normales ó más, lo que es cuantitativamente más sensibles que las técnicas usuales. (11)

Igualmente esta se puede realizar por otra técnica como por PCR, y con cualquiera de las técnicas debe cumplir con los criterios mismos, es decir, tener la capacidad de discriminar entre células normales y malignas, tener mayor sensibilidad que las técnicas morfológicas y microscópicas y persistencia de los antígenos tumorales de las células.

Hoy en día, los grupos cooperativos como el San Judas, relaciona los niveles de EMR en el día 19 con mejor pronóstico. El estudio BFM la realiza al día 15 y al día 33 relacionándose como predictor de recaída en arriba del 90% de los casos. (30)

9.2. Índice de DNA

Es la razón que se obtiene por la cantidad de fluorescencia de una célula diploide normal y el contenido de fluorescencia de los blastos en G0 y G1 al momento del diagnóstico. La importancia de esto es que los pacientes

con índice de DNA mayor a 1.16 reflejan hiperdiploidías y por ende mejor pronóstico. Mientras tanto los menores a 1.16 se consideran diploides y con pronósticos peores.(5) El grupo español de PETHEMA, clasifica a todos los pacientes con índice de DNA de 1.00 como riesgo intermedio. La asociación italiana de hemato oncología pediátrica en su estudio ALL-95 en los pacientes de riesgo intermedio con índice de DNA favorable (>1.16) tienen una supervivencia global y libre de enfermedad mejor que en los diploides. Los índices de DNA inferiores de 1.16 presentan un 50% más de riesgo de falla en el tratamiento y una menor supervivencia libre de enfermedad. (27)

10. Fases del tratamiento

10.1. Inducción de la remisión

El objetivo de la primera fase del tratamiento (inducción de remisión) es inducir una remisión completa (RC) disminuyendo logaritmos de células tumorales hasta 10^{-8} Esta fase suele durar cuatro semanas. En general, cerca de 98% de los pacientes recién diagnosticados con de células B precursoras alcanza la RC hacia el final de esta fase; los pacientes con leucemia de células T o con recuentos leucocitarios altos en el momento de la presentación tienen tasas relativamente más elevadas.

La quimioterapia de inducción incluye los siguientes fármacos :

- Vincristina.
- Corticoesteroides (prednisona o dexametasona).
- L-asparaginasa.
- antraciclinas

Los regímenes farmacológicos de inducción más comunes son vincristina, corticosteroides (dexametasona o prednisona), L-asparaginasa y doxorubicina o daunorrubicina. (5,26)

Más de 95% de los niños con Leucemia linfoblástica aguda recién diagnosticada alcanzarán una RC durante las primeras cuatro semanas del tratamiento. De aquellos que no logran alcanzar la RC durante las primeras cuatro semanas, cerca de la mitad presentará muerte por toxicidad durante la fase de inducción y la otra mitad presentará enfermedad resistente. (26)

10.2 Sistema nervioso central

< del 5% de los pacientes tienen compromiso detectable del sistema nervioso central (SNC) según los criterios convencionales en el momento del diagnóstico. Sin embargo, a menos que se dirija el tratamiento específico hacia el SNC, la mayoría de los niños presentarán leucemia manifiesta en el SNC con el tiempo. Los tratamientos dirigidos al SNC son la quimioterapia intratecal, la quimioterapia sistémica dirigida al SNC y la radiación craneal; algunas o todas estas terapias se incluyen en hacen parte de los regímenes actuales de la LLA. (6,86)

10.3 Tratamiento de consolidación o intensificación

Una vez se alcanza la remisión completa (RC), se administra tratamiento sistémico junto con la terapia dirigida al SNC. La intensidad de la quimioterapia posinducción varía considerablemente según la asignación al grupo de riesgo, pero todos los pacientes reciben alguna forma de intensificación después de lograr la RC y antes de iniciar la terapia de mantenimiento.

El esquema de intensificación que se usa con mayor frecuencia es la terapia básica del *BFM*. Esta terapia básica, introducida por primera vez por el grupo de ensayos clínicos BFM, incluye los siguientes aspectos.(6, 25)

Una consolidación inicial inmediatamente después de la fase de inducción inicial. Esta fase incluye ciclofosfamida, citarabina en dosis baja y una tiopurina (mercaptopurina o tioguanina).

Una fase provisional de mantenimiento, que incluye dosis múltiples intermedias o altas de metotrexato (1–5 g/m²) con rescate de leucovorin o aumento gradual de dosis intensificadas de metotrexato (dosis inicial de 100 mg/m²) sin rescate de ácido fólico.

Reinducción (o intensificación), que suele incluir los mismos fármacos utilizados durante las fases de inducción de consolidación inicial.

Mantenimiento, que suele consistir en mercaptopurina, dosis bajas de metotrexato y, a veces, pulsos de vincristina o esteroides.(26,27)

10.4 Terapia de mantenimiento

En la mayoría de protocolos, la terapia básica de mantenimiento incluye mercaptopurina oral diaria y metotrexato oral o parenteral semanal. En los ensayos clínicos se aboga por la administración de mercaptopurina oral en las noches, respaldada por las pruebas de que esta práctica puede mejorar la SSC. En muchos protocolos, la quimioterapia intratecal para la terapia santuario del SNC continúa durante la terapia de mantenimiento. El control minucioso de los niños en terapia de mantenimiento es imprescindible, tanto por la toxicidad relacionada con los fármacos como por el cumplimiento con los fármacos quimioterapéuticos orales durante la terapia de mantenimiento. En los estudios realizados por el COG, se demostraron diferencias significativas en el

cumplimiento con la administración de 6-mercaptopurina (6-MP) entre los distintos grupos raciales y socioeconómicos. Es importante destacar que la falta de cumplimiento con el tratamiento con 6-MP en la fase de mantenimiento, se relacionó con un aumento significativo del riesgo de recaída.(24-26)

- Pulsos de vincristina o corticosteroides

Los pulsos de vincristina y corticosteroides se añaden, con frecuencia, a la terapia básica estándar de mantenimiento, aunque el beneficio de estos pulsos en el contexto de los regímenes multifarmacológicos intensivos continúa siendo polémico.

Por lo general, la quimioterapia de mantenimiento continúa hasta los 2 a 3 años de RC continua. La prolongación de la terapia de mantenimiento por más de 3 años no mejora el desenlace.(26-27,33)

V. OBJETIVOS

• OBJETIVO GENERAL

Evaluar la supervivencia de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda que reciben tratamiento con protocolo de riesgo intermedio, en el Hospital Infantil del estado de Sonora.

• OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar casos de leucemia aguda linfoblástica por criterios de riesgo intermedio.
- Analizar criterios de riesgo intermedio (edad 1 a 2 años y 6 a 9, FSP día 7 <1000 blastos, Fenotipo B ó T. Leucocitos > 25000 pero menos 50.000, Diploide, Índice DNA >1.00 ó ≤1.15 , aspectos genéticos EMR
- Definir las características clínicas, paraclínicos e inmunomoleculares de los niños de riesgo intermedio
- Conocer los factores adversos más importante en los niños de riesgo intermedio que recaen
- Realizar un análisis descriptivo y análisis de supervivencia por variable de riesgo intermedio

VI. HIPOTESIS

La supervivencia de los pacientes tratados con protocolo de riesgo intermedio es cercana a 70% \pm 10% libre de enfermedad

VII. JUSTIFICACIÓN

Los grupos mundialmente reconocidos como BFM, San Judas, Dana Farber consideran administrar un tratamiento más efectivo basados en la individualización y categorización de los pacientes en base al grupo de riesgo sustentado por los factores pronósticos. Esto con la finalidad de mejorar sobrevidas y disminuir la toxicidad generada en cada protocolo de manejo.

El riesgo intermedio es un grupo de pacientes especial que requiere un tratamiento más intenso que el bajo riesgo pero menos tóxico que el alto riesgo. Las características ampliamente aceptadas son la edad, conteo de glóbulos blancos al diagnóstico, inmunofenotipo, citogenética, la respuesta al tratamiento con prednisona al día 7 y Médula ósea con menos de 5% de blastos al día 14 e involucro de órganos extramedular como SNC, respuesta inmunológica basada en Enfermedad Mínima Residual.

Este grupo de pacientes como su nombre lo indica de riesgo intermedio, son aquellos que no corresponden de bajo ni alto, por lo tanto los criterios para definirlo son pocos y en realidad depende de cada grupo colaborador, es así como el grupo español PETHEMA los cataloga igual aquellos que no reúnen características bajo ni alto además de lo molecular como los reordenamientos de MLL que no sean t(4;11) se clasifican en Riesgo Intermedio. De igual forma que un cariotipo normal o IDNA de 1, es decir diploide.

En nuestra institución ya se inició con esta línea de investigación, si existe una base de datos respecto a estos pacientes, sin embargo sabemos

que no refleja la realidad, ya que en el momento que se estudiaron no se contaba con las suficientes herramientas para la estadificación, esto debido a la carencia de estudios moleculares completos , con un deficit de casi el 40% de estos. Las circunstancias financieras, en algunos casos la poca experiencia en la interpretación de los estudios como EMR, no permitieron en su momento obtener resultados adecuados.

Lo que hemos estado observando además en nuestra institución es que este tipo de pacientes de riesgo intermedio se considera un grupo especial y por lo mismo requiere mayor atención y cambios en el tratamiento. Nuestra modificación en realidad se basa en la terapia de mantenimiento, por lo que este estudio pretende conocer la sobrevida y poder analizar por ende la evolución de estos niños, para poder realizar los mejores cambios, que puedan impactar finalmente en la sobrevida. Por esto decidimos realizar esta investigación con miras de mejorar nuestras curvas de sobrevida y evaluar la eficacia de nuestros protocolos.

VIII. METODOLOGIA

• PACIENTES

De las fuentes de datos del archivo clínico del Hospital Infantil del Estado de Sonora del servicio de oncología, se tomaron todos los expedientes de enero del 2009 a diciembre del 2012 de los niños atendidos y diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de riesgo bajo e intermedio.

En total se obtuvieron 27 pacientes de bajo riesgo y de estos posterior a los estudios moleculares se escalonaron a riesgo intermedio quedando un total de 20 pacientes.

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

Todos los pacientes diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda por aspirado de médula ósea con la presencia de $\geq 25\%$ de blastos de enero del 2009 a diciembre del 2012 con por lo menos algunos de los siguientes criterios:

- edad entre 1 y 2 años y de 6 a 9 años
- no involucro a órganos santuarios (cerebro, testículos)
- , buena respuesta al día 7 de esteroides,
- IDNA de 1 y menor de 1.16,
- \geq de 20.000 glóbulos blancos al diagnóstico pero \geq de 50.000,
- $EMR \leq 1\%$ a la semana 5 de tratamiento
- Cariotipo Normal, o sin alteraciones como t;(9:22), t;(4:11) ó t;(1:19)

Aquellos tratados como Riesgo Intermedio con protocolo concluido.

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio :con condiciones especiales como síndrome de Down
- Pacientes con leucemia linfoblástica aguda con criterios clínicos de riesgo intermedio con criterios desfavorables moleculares de alto riesgo.

- **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes sin estudios moleculares : Inmunofenotipo, EMR, cariotipo
- Pacientes aun en tratamiento de riesgo intermedio.

● **DEFINICIÓN DE VARIABLES OPERACIONALES**

variable	concepto	Medición	escala	Fuente
Dependiente				
Supervivencia de pacientes de riesgo intermedio	Conservación de la vida a pesar de padecer LLA de riesgo intermedio	días	continua	Archivo cuestionario
Independiente				
Criterio de riesgo intermedio	Clasificación de pacientes en base a características clínicas inmunobiológicas para su tratamiento	Resultado de división de pacientes determinado por suma de variables	Cualitativa binominal	Archivos, cuestionario
Sexo	Característica genética determinada por fenotipo	Genero	Cualitativa dicotómica 1= mujer 2= hombre	Archivos cuestionario
Edad	Medición del tiempo de vida de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento de inclusión del estudio	Años cumplidos de vida	díscontinua 1= 1 – 2 años 2= 3 – 5 años 3= 6 – 9 años	cuestionario
Cuenta de leucocitos al diagnóstico	Número de glóbulos blancos en la primera biometría hemática al diagnóstico	Cantidad de leucocitos medidos en sangre periférica por mm3 en niños de LLA de RI	Cuantitativa continua	Reporte de laboratorio clínico
Fenotipo LLA	Tipo de linaje T ó B en proliferación	Detección de anticuerpos monoclonales de superficie T ó B por citometría de flujo	Cualitativa nominal dicotómica 1= B 2= T	Reporte de laboratorio
Respuesta FSP al día 7	Persistencia de blastos en el día 7 en el Frotis de sangre periférica más de 1000 mm3	Porcentaje de blastos en el Frotis de sangre periférica de tratamiento con prednisona	Cualitativa nominal 1=buena 2=mala	Reporte de laboratorios
Respuesta medular al día 14	Persistencia de linfoblastos en el día 14 en médula ósea a pesar de quimioterapia	Porcentaje de linfoblastos en médula ósea al día 14 a pesar de quimioterapia	Cualitativa nominal dicotómica 1= sin respuesta \geq 5% de blastos 2= con respuesta \leq 5%	Reporte de laboratorio oncología
Índice de DNA	Contenido de DNA medible	Cantidad de DNA por citometría de flujo	Cuantitativa 1= 1.0 a 1.15 2 = \geq 1.16	Reporte de laboratorio
Cariotipo	Conjunto de cromosomas de una célula de un individuo	Técnica de bandedo GTG	Cualitativa 1= normal 2= anormal 3= sin reporte	Reporte de laboratorio
Enfermedad Mínima residual	Medición por citometría de flujo del conteo mínimo de 100000 células monoclonales	Porcentaje de blastos en la médula ósea a la semana 5 del tratamiento	Cualitativa 1= positivo 2= negativo	Reporte de laboratorio
Hipersensibilidad a L-asparginasa	Reacción secundaria anafiláctica tras la administración del fármaco	Reacción en el paciente mediante examen físico.	cualitativa 1= si 2= no	Archivo clínico
Estado Actual del paciente	Capacidad de vida al momento del estudio	Registro de mortalidad	Cualitativa dicotómica 1= Vivo 2= Muerto	Archivo Clínico Base de datos de mortalidad
Tiempo de recaída	Tiempo en meses de Recaída ya sea medular o extramedular	meses	continua	Archivo clínico

IX. ASPECTOS ÉTICOS

Por ser un estudio de *tipo transversal*, se consideró sin riesgo de acuerdo al *Artículo 17 al 23 de la Ley General de Salud* en materia de investigación científica.

Se solicitó autorización a la dirección de enseñanza e investigación del Hospital Infantil del Estado de Sonora para la revisión de los expedientes clínicos, mismos que se utilizaran para conocimiento científico, política clínica sanitaria y para futuras líneas de investigación, siguiendo los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en *la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada posteriormente en Asambleas consecutivas.

X. Resultados

En el presente estudio se obtiene una muestra de 20 (100%) pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en un período de 3 años. El total de los pacientes y sus características se describen a continuación en la tabla IV.

Tabla IV. Características clínico-biológicas de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio HIES							
Sujetos N=20							
Características	N	%	P	Características	N	%	P
Sexo				Respuesta a la inducción día 14			0.00
M	13	65	0.17	M1	20	100	
F	7	35		Respuesta esteroide			<0.01
Edad			0.44	Buena	19	95	
1-2 años	5	25		Malo	1	5	
3-5 años	8	40		EMR			<0.01
6-9 años	7	35		Positiva	2	10	
Leucocitos mm³.			1	Negativa	18	90	
<25,000	17	85		Recaída			<0.01
>25,000	3	15		Si	10	50	
Linaje leucémico			0.00	No	10	50	
B	20	100		Alergia L aspar			<0.01
T	0	0		Si	3	15	
Cariotipo			<0.01	No	17	85	
Normal	14	70		Lugar de Recaída			0.00
Anormal	5	25		Extramedular	3	15	
Sin reporte	1	5		Medular	6	30	
Índice DNA			<0.01	Mixta	1	5	
1.00-1.15	19	95		Sin recaída	10	50	
>1.16	1	5		Estado Actual			<0.01
Morfología			0.37	Recaída	5	25	
L1	12	60		Vivo	11	55	
L2	8	40		Muertos	4	20	

Se describen 13 pacientes masculinos (65%) y 7 pacientes femeninos (35%), con relación 1.8 :1 a favor de sexo masculino, el grupo de edad más común fue de 3 a 5 años (40%). Evaluando la clasificación de riesgo intermedio demostramos 1 a 2 años y 6 a 9 años son de un 25% y 35% respectivamente.

En cuanto a los leucocitos de riesgo intermedio fueron divididos en 2 grupos (mayor a 25.000 u/dl y menores a este valor), 17 pacientes (85%) fueron <25000 u/dl y 3 pacientes (15%) > a 25000 u/dl leucocitos $sd = 42.000 \pm 2.200$; la media de leucocitos fue de $12.074.5 \text{ mm}^3$ $sd = \pm 2.645.68$ valores de $p = 1.0$

En 20 pacientes, el inmunofenotipo reportado fue de linaje B en el 100% de los casos y morfológicamente 12 pacientes fueron tipo L1(60%) y 8 pacientes de tipo L2 (40%) de acuerdo a la FAB.

Se determina cariotipo normal en 14 (70%) de los pacientes y anormal en 5 (25%) de los pacientes. Solo en 1 caso no se tuvo reporte del cariotipo. Su valor de significancia $p = 0.01$

Otro de los puntos a evaluar fue el reporte del Índice de DNA, por citometría de flujo la mayoría de los pacientes 19 (95%) presentan un IDNA diploide y solo un caso presenta un IDNA mayor a 1.16. con una $P < 0.01$

La respuesta al tratamiento se evaluó con la ventana de esteroide, se observó 19 pacientes (95%) se obtuvo buena respuesta al esteroide y en un 5% fue catalogada como mala respuesta, con una p significativa < 0.01 . Se evaluó médula ósea al día 14 de tratamiento como criterio de riesgo intermedio el 100% fue < a 5% de blastos, catalogada como M1 y una enfermedad mínima residual a la 5ta semana de tratamiento negativa en 18 pacientes (90%) y

positiva en 2 pacientes (10%). Los valores obtenidos fueron de 0.08% en uno y la otra de 1.2%. (datos no mostrados en tablas), el valor de significancia fue $p < 0.01$.

Se encontró 3 pacientes con hipersensibilidad a la L asparginasa, 17 sin reacciones, evaluados como factor adverso de los pacientes de riesgo intermedio (15 vs 85%) obteniendo una $p < 0.01$.

Se registro un 10 casos (50%) en recaída $p = 0.01$, el sitio de la recaída más frecuente en 6 casos (30%) fue a médula ósea aislada, otros sitios de recaída como se muestra en la tabla IV.

La Tabla V muestra los tiempos de recaída clasificados en 3 grupos: muy temprana (<18 meses al diagnóstico); 4 casos (20%); temprana (> 18 meses al diagnóstico) y tardía (> 6 meses al terminar el tratamiento) 3 casos con 15% cada uno. Los estratos presentaron por Chi2 una < 0.01

Tabla V. Tiempos de recaída de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio			
Características	Sujetos N=20	%	P
Tiempo de recaída			<0.01
*Muy temprana	4	20	
**Temprana	3	15	
***Tardía	3	15	
Sin recaída	10	50	
* < 18 meses al diagnóstico, ** > 18 meses al diagnóstico hasta 36 meses del diagnóstico *** > de 36 meses al diagnóstico			

La tabla VI. Muestra los datos de seguimiento de los pacientes sin recaída, 7 (70%) tienen más de 24 meses en fase de vigilancia, 1 paciente tiene entre 13 y 24 meses y otros 2 pacientes menos de 1 año de haber terminado el tratamiento. Estos datos muestran una $P < 0.01$.

Tabla VI. Seguimiento de los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica Riesgo Intermedio sin recaída			
Características	Sujetos N=10		P
		%	
Tiempo de vigilancia			<0.01
0-12 meses	2	20	
13-24 meses	1	10	
> 24 meses	7	70	

En la tabla VII se reporta una subdivisión de los pacientes con criterios de riesgo intermedio y factores adversos a la recaída, en cuanto al estado actual al momento del estudio dividiéndose en vivos y fallecido 16 vivos al corte de este estudio (80%) y 4 fallecieron (20%) De estos vivos 10 pacientes (62.5%) tienen edades que corresponden a las de riesgo intermedio y los restantes 6 (37.5%) tienen edades que no se consideran de riesgo intermedio.

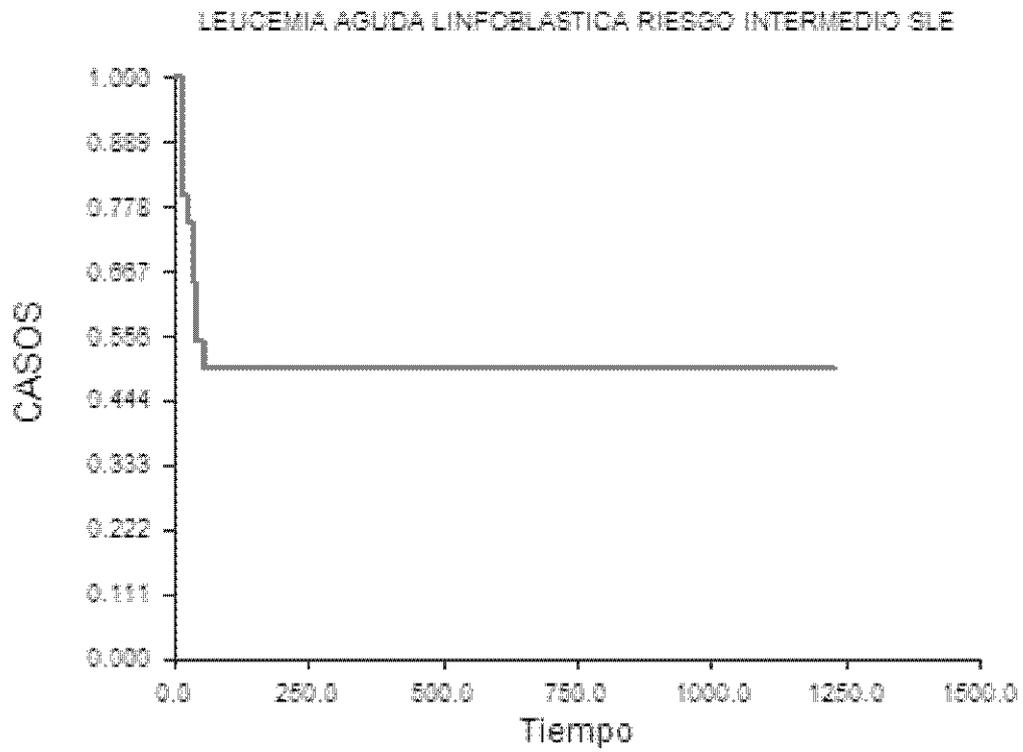
Cuatro casos fallecen, bajo las siguientes características el 2 con edad de riesgo intermedio (1 a 2 años y 6 a 9 años), y leucocitos por arriba de 20,000 u/dl. Solo un caso, interrumpió L asparaginasa (p=0.3). Los cuatro tuvieron recaída de temprana (<36 meses a partir del diagnóstico). Los cuales tuvieron estudios inmunomoleculares, cariotipo y e índice de DNA normales. Y en los 4 la enfermedad mínima residual fue negativa. Los casos vivos se describen el tabla VII.

Tabla VII. Características de Riesgo y Factores Adversos a la Recaída en Pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica con Riesgo Intermedio. HIES 2015

Características	Sujetos			P	Características	Sujetos			P
	N=4	%				N=16	%		
Edad				1	Edad				0.31
1-2 y 6-9 años	2	50			1-2 y 6-9 años	12	62.5		
3-5 años	2	50			3-5 años	6	37.5		
Leucocitos				1	Leucocitos				<0.01
<20,000	2	50			<20,000	14	87.5		
> 20,000	2	50			> 20,000	2	12.5		
L asparaginasa				0.3	L asparaginasa				0.3
Presentan reacción	1	25			Presentan reacción	2	12.5		
Sin reacción	3	75			Sin reacción	14	87.5		
EMR				NV	EMR				<0.01
Negativa	4	100			Negativa	14	87.5		
					Positiva	2	12.5		
Recaída				NV	Recaída				0.04
Temprana	4	100			Temprana	3	18.75		
					Tardía	3	18.75		
					Sin recaída	10	62.5		
Cariotipo				NV	Cariotipo				0.02
Normal	4	100			Anormal	5	31.25		
					Normal	10	62.5		
					Sin reporte	1	6.25		
Índice DNA				NV	Índice DNA				<0.01
1.00-1.15	4	100			1.00-1.15	15	93.75		
					≥1.16	1	6.25		

La supervivencia libre de enfermedad por Kaplan Mier fue de 50% mostrada en la figura 1 a 3.5 años (figura 1).

Figura 1. Sobrevida libre de enfermedad



XI. Discusión

La leucemia de riesgo intermedio registra en el Hospital Infantil del Estado de Sonora 26.3%. Este grupo de pacientes con el protocolo de tratamiento utilizado en nuestra institución tiene 50% de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 3.5 años. La SLE de los pacientes de riesgo intermedio de acuerdo a los grupos colaborativos internacionales como el ALL- IC- BFM 2009 se estima de 79%. En el grupo PETHEMA reporta una SLE en su estudio LAL 96 RI de 80% que se mantiene en el estudio PETHEMA – SEHOP de 80%.

La supervivencia de este estudio estima estar por debajo de lo reportado de la literatura, registrando un 50% de supervivencia libre de enfermedad a 3.5 años. Esta SLE es mayor (50%) a lo que mundialmente se reporta de 22% de recaídas en riesgo intermedio. Nos llama la atención que el sitio más frecuente de recaída es a médula ósea. Dejando claro que es necesario realizar un cambio en nuestro protocolo intensificando especialmente la inducción a la remisión, consolidación y reinducción sistémica. (8)

Varios factores se han encontrado involucrados en obtener la supervivencia menor. Uno de los principales es la dificultad para catalogar de acuerdo a criterios clínicos no bien estandarizados, la clasificación de riesgo intermedio. Un ejemplo de esto es que los protocolos BFM 2009 y PETHEMA no son similares en sus criterios de estadificación del presente estudio.

Un ejemplo de ello es que se incluyeron a este riesgo de pacientes 8 que no cumplían con edad, 16 con menos de 25.000 leucocitos al diagnóstico, EMR negativas en 18 y cariotipos normales en 14. Alteraciones genéticas como hipodiploidías. Entre estas tenemos: 46xy, der (3q); 46 xx/ 24- 44(del 5, 16, 17,19); 45xy (-5, - 19, - 22); 46xy ,46xy t;(6:14)(p21, q24) , las cuales

debieron recibir un tratamiento más intensivo. Solo un caso con IDNA mayor de 1.16.

Se observó en relación a la respuesta a la ventana de esteroide que en un caso fue subclasificado, y en relación a la enfermedad mínima residual que fue subevaluada en 2 casos., aunque eran las primeras EMR realizadas en nuestra institución.

Es conveniente evaluar estos casos en base a los criterios clínicos, moleculares y terapéuticos internacionalmente estandarizados. (edad 1 y 2 años y – 6 – 9 años , leucocitos mayores a 20.000 al diagnósticos, traslocaciones moleculares del cromosoma 11 excepto la t:(4;11), EMR al día 15 menor de 10% y al día 33 menor del 1% (0.01%), IDNA 1.0

En relación a los factores predictores de recaída reconocidos en la literatura internacional como la EMR y estudios de citogenética podemos discutir que existe una incongruencia entre lo reportado y la respuesta de los pacientes ya que existieron cariotipos de mal pronóstico que actualmente que están vivos y pruebas de EMR 90% de las veces negativas en la semana 5 con un 50% de recaídas. Lo que implica enfermedades mínimas residuales mal realizadas. Esto fue contrastado con una tesis realizada en el 2014 donde se observa una baja sensibilidad (15%) y especificidad de las EMR (91%). Esto representa para nosotros una gran alarma, reflejando dificultades en el análisis de este tipo de estudios.

Lo anterior obliga a buscar estrategias para estandarizar este estudio y así ir en miras de protocolizar esta prueba de manera institucional, adquiriendo un citómetro de flujo.

Uno de los objetivos del protocolo de los pacientes de RI tratados en este estudio es intensificar el tratamiento de mantenimiento con pulsos de Vincristina y dosis altas de L-asparginasa alternos con antraciclinas. Esta terapéutica se ha utilizado en el grupo BFM en la fase de inducción con L-asparginasa pegilada. La cual suele ser menos toxica y mejor biodisponibilidad. Nosotros apreciamos recaídas medulares en un 30%, y extramedular en un 15%. Con esto se considera un porcentaje de recaídas extramedulares lo inverso para la recaída medular con lo que sugerimos intensificar la terapia de inducción, consolidación y reinducción como se realizan en los protocolos internacionales. (6,25,32,34)

En búsqueda de asociar que criterio clínico registra mayor relevancia para asociar un evento de recaída se evaluó la edad, L –asparginasa, EMR y leucocitos al diagnóstico determinando razones de Momio no significativas. Esto encontramos pueda ser relacionado con el tamaño muestral y un poder estadístico no significativo. Por lo cual sería conveniente reevaluar estos factores en un estudio prospectivo con mejor diseño metodológico.

XII. CONCLUSIONES

La supervivencia libre de enfermedad registró un 25% menos de éxito en el tratamiento utilizado, para este grupo de riesgo, demostrando mayor número de recaídas a lo registrado en la literatura internacional de los diferentes grupos cooperativos.

Por tal motivo pretendemos con esta tesis definir los criterios de riesgo intermedio para una mejor clasificación.

LIMITACIONES

No podemos dejar de mencionar las limitaciones que nos genera el tamaño muestral de 20 casos registrados en la muestra no probabilística por conveniencia, lo cual; podrá ser reevaluado en una cohorte de estudio proospectiva de la base de datos del presente trabajo.

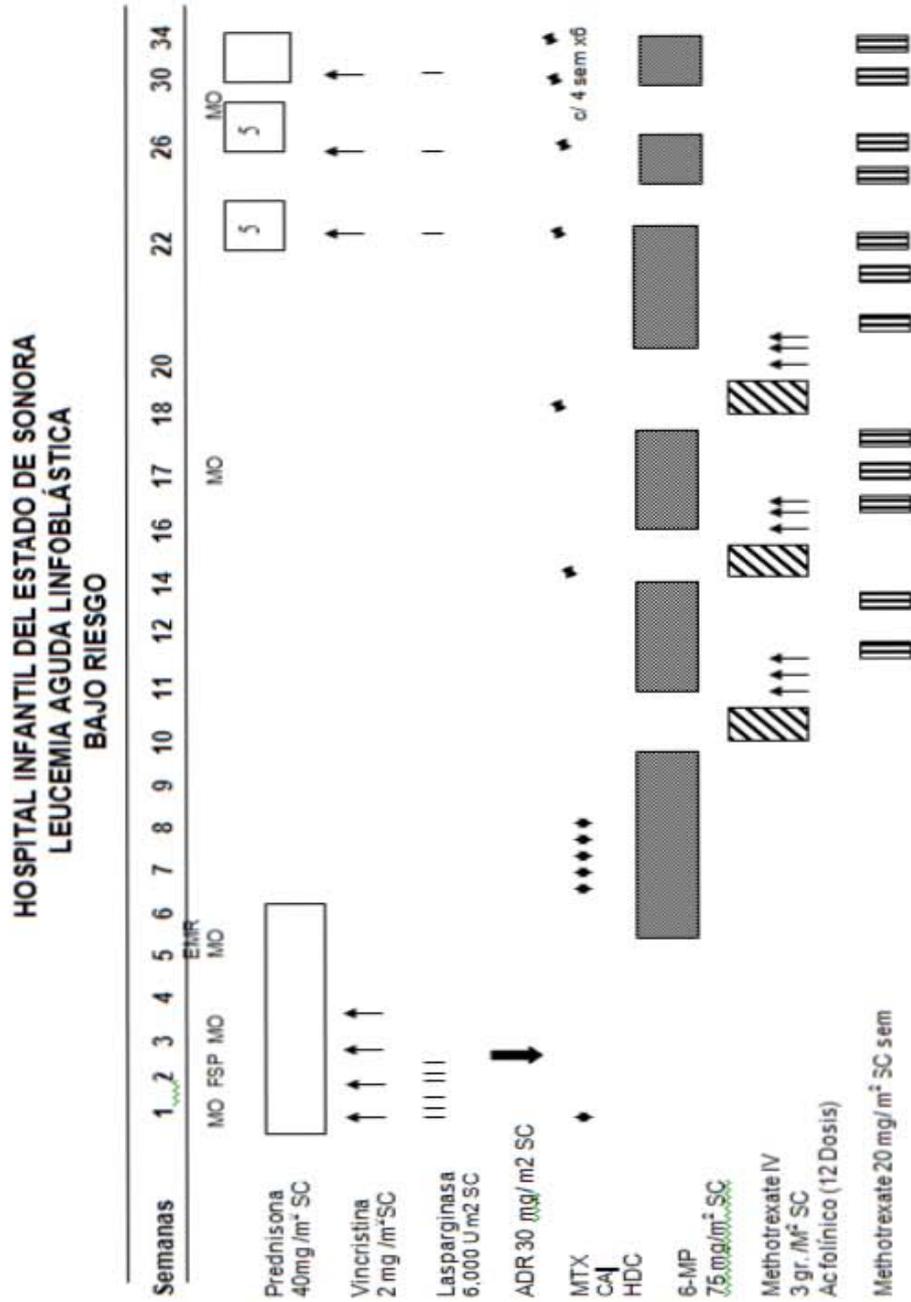
RECOMENDACIONES

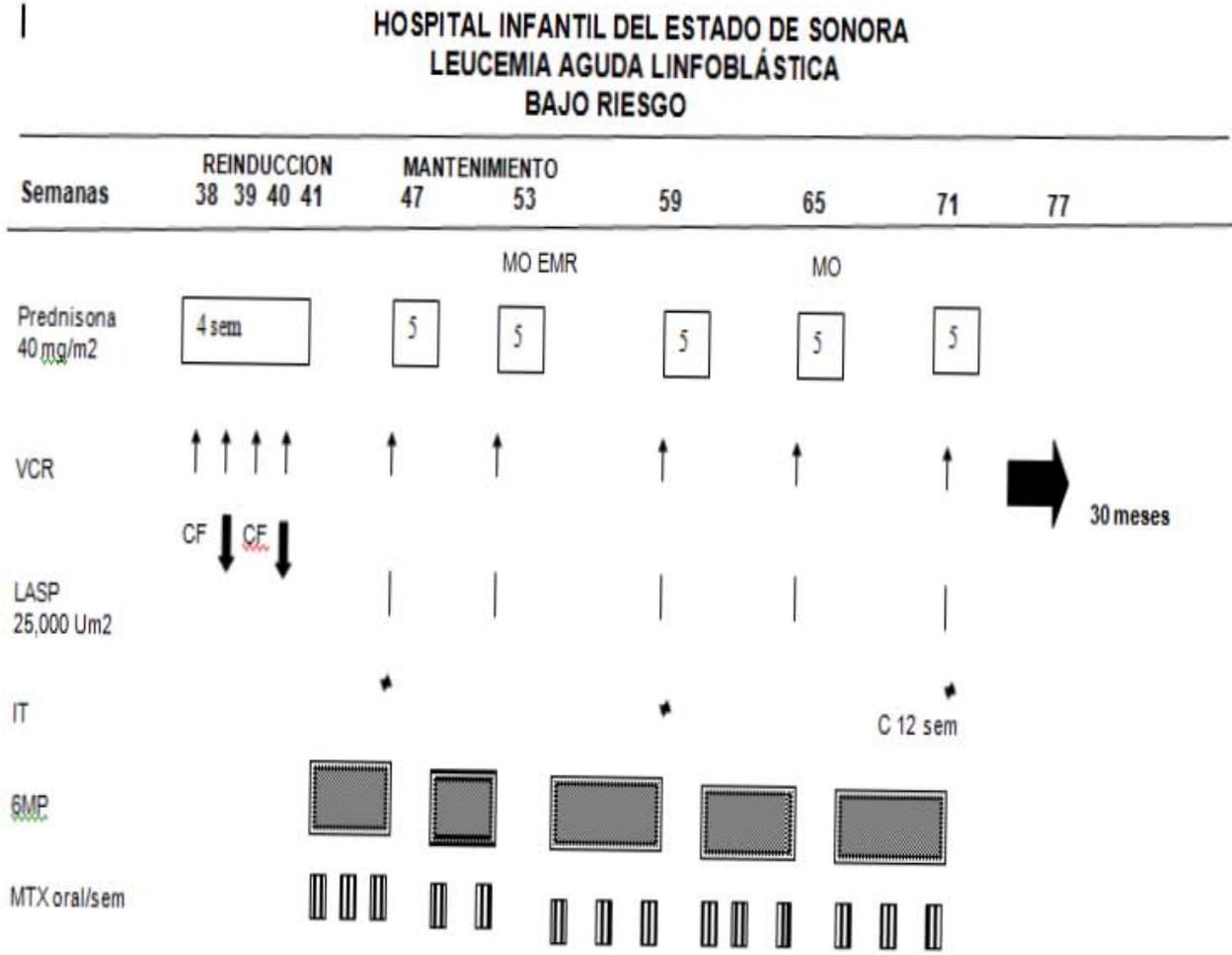
Es necesario complementar una estrategia para mejorar el resultado de tratamiento de los niños con criterios de riesgo intermedio, la cual; debera considerar la evaluación del protocolo actualmente utilizado. Ahora se ha logrado comprara la SLE vs SGE anteriormente mayor en el estudio de Dra Larios.

Recomendamos buscar una estrategia para mejorar la técnica de Enfermedad Mínima residual, la cual; se ha demostrado en varios estudios de Tesis no tener la sensibilidad y especificidad real. Para lo cual, se hace indispensable poder contar con un citómetro de flujo en la institución

XIII. Anexos

Ficha 1. Protocolo de riesgo intermedio en el HIES





Riesgo Intermedio Intercalamos ADR 30 mg/m² con Lasp

Ficha 3. Hoja de recolección de datos

Nombre del paciente _____ EXP: _____

Edad : ≥ 2 y ≥ 6 años _____ entre 2 y 6 años _____

Biometría hemática de ingreso: cantidad de leucocitos al Dx

≤ 10.000 _____ $10.000 - 25.000$ _____

$26.000 - 50.000$ _____

Índice de DNA ≤ 1.16 _____ ≥ 1.16 _____

Alteración cromosomas: Diploidía ___ Hiperdiploidia ___ Hipodiploidia ___
pseudoploidia _____

Buena respuesta al esteroide al día 7 del tratamiento si _____ no _____

Tipo de fenotipo : precursores B _____ B madura _____
células T _____

Enfermedad Mínima residual positiva _____ negativa _____
valor _____

Remisión completa al día 14 si _____ no _____

Evidencia de traslocación en el cariotipo si _____ no _____

(EFS) fecha en meses desde el momento de la remisión completa hasta la
recaída en cualquier sitio _____

(SG) Fecha del diagnóstico hasta el momento de su muerte

Estado refractario _____ abandono _____

Estado en Recaída _____

Segunda neoplasia _____ Muerte por cualquier causa _____

XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Maureen M. O'Brien, MD, and Normal J. Lacayo, MD. *Acute leukemia in children*. Rakel RE, Bope ET. Conn's Current Therapy 2008. Section 6. Acute Leukemia in Children, p. 446-453. © 2008 Elsevier Inc.
2. Mejía Aranguré Juan Manuel, et al, *epidemiología de las leucemias agudas en niños parte 1*. Revista Médica del IMSS 2005; 43 (4) 323- 333.
3. Miramón-Mendoza R. (2000). Epidemiología del niño con Cáncer: experiencia de 20 años en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. Tesis de Especialidad Médica.
4. Morales Peralta Adrián, *Supervivencia en niños con leucemia aguda linfoblástica tratados en base a factores de riesgo inmunomoleculares*. 2011
5. Pizzo AP, Poplack DG, *Principles and practice of Pediatric Oncology, Leukemia Lymphoblastic Acute 4th*. Ed.Lippincott- Raven. USA. 2006. p. 538-590.
6. Hunger Stephen P, et al, *Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Acute Lymphoblastic Leukemia*. Pediatric Blood Cancer, 2013. 60(6): p. 957–963.
7. Matloub Yousif, et al, *Escalating intravenous methotrexate improves event-free survival in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group*. Blood, 2011. 118 (2): p. 243-251.
8. Larios Farak Tania, Rendón García Homero, *Evaluacion de los factores de riesgo intermedio en niños con leucemia linfoblastica aguda del hospital infantil del estado de sonora*. 2010: p56-68.

9. Bostrom Bruce C., et al, *Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. Blood, 2013. 101 (3): p. 3809-3817.
10. Moricke Anja, et al, *Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95*. Blood, 2008. 111 (9): p. 4477-4489.
11. López Facio Enrique, Larios Farak Tania, Rendón García Homero, *Validez de la enfermedad mínima residual por citometría de flujo en la predicción de recaída en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el HIES*. 2014
12. Igarashi Shunji, et al, *No Advantage of Dexamethasone Over Prednisolone for the Outcome of Standard- and Intermediate-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in the Tokyo Children's Cancer Study Group L95-14 Protocol*. Journal of Clinical Oncology, 2005. 23 (27): p. 6489-6498.
13. Lund Bendik, et al, *Risk Factors for Treatment Related Mortality in Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia*. Pediatr Blood Cancer, 2011. 56: p. 551–559.
14. Stary Jan, et al, *Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002*. Journal of Clinical Oncology, 2014. 32 (3): p. 174-185.
15. Basso Giuseppe, et al, *Risk of Relapse of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Is Predicted By Flow Cytometric Measurement of Residual Disease on Day 15 Bone Marrow*. Journal of Clinical Oncology, 2009. 27 (31): p. 5168-5174.

16. Malempati Suman, et al, *Outcome After Relapse Among Children With Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: Children's Oncology Group Study CCG-1952*. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. 25(36): p. 5800-5807.
17. Schultz Kirk R., et al, *Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG)*. *Blood*, 2007. 109 (3): p. 926-935.
18. Jiménez-Hernández Elva, et al, *Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01*. *BioMed Research International*, 2015: p. 1-9.
19. Chiaretti Sabina, Zini Gina, Bassan Renato, *Diagnosis and Subclassification of Acute Lymphoblastic Leukemia*. *Mediterranean Journal Hematology and Infectious Diseases*, 2014. 6 (1)
20. Conter Valentino, et al, *Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFMALL 2000 study*. *Blood*, 2010. 115(16): p. 3206-3214.
21. Villasís Keever Miguel Angel, et al, *Metaanálisis sobre los factores pronóstico relacionados con la mortalidad en niños con leucemia linfoblástica aguda*. *Boletín Medico del Hospital Infantil de México*, 2012. 69(3):p. 175-189.
22. Vora Ajay, et al, *Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia*

- (UKALL 2003): a randomized controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2014. 15: p. 809–818.
23. Lange Beverly J., et al, *Double-delayed intensification improves event-free survival for children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group*. *Blood*, 2002. 99(3): p. 825-833.
24. Eckert Cornelia, et al, *Use of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Based on Minimal Residual Disease Response Improves Outcomes for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in the Intermediate-Risk Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2013. 31(21): p. 2736-2747.
25. Koka Aida, et al, *A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during protocol*. *Leukemia Research*, 2014. 38: p. 699–705.
26. Hilden Joanne M., et al, *Analysis of prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in infants: report on CCG 1953 from the Children's Oncology Group*. *Blood*, 2006. 108(2): p. 441-451.
27. Arico Maurizio, et al, *Long-Term Results of the AIEOP-ALL-95 Trial for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Insight on the Prognostic Value of DNA Index in the Framework of Berlin-Frankfurt-Muenster–Based Chemotherapy*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. 26(2): p. 283-289.
28. Borowitz Michael J., et al, *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(12): p. 5477-5485.

29. Baughn Linda B., et al, *Integration of cytogenomic data for furthering the characterization of pediatric B-cell acute lymphoblastic leukemia: a multi-institution, multi-platform microarray study*. Cancer Genetics, 2015. 208: p. 1-18.
30. Pui Ching-Hon, et al, *Clinical utility of sequential minimal residual disease measurements in the context of risk-based therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a prospective study*. Lancet Oncology, 2015. 16: p. 465–474.
31. www.uninet.edu/conganat/ICVHAP/.../tecnicas.htm *Técnicas de Citometría*. Profª. Fariña
32. Badell Serra Isabel, et al, *Tratamiento de la Leucemia Aguda Linfoblástica de Nuevo Diagnóstico (para niños mayores de 1 año y menores de 19 años) Recomendaciones terapéuticas LAL/SEHOP-PETHEMA 2013. Versión 2.0 (09.10.2014)*.
33. Ching Hon Pui, et al, *Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia*. Leukemia, 2010. 24(2): p. 371–382.
34. <http://www.danafarberbostonchildrens.org/conditions/leukemia-and-lymphoma/acute-lymphoblastic-leukemia.aspx>

1. Datos del alumno	
Autor	Dr. Jesús Rubén Ornelas Ceballos
Teléfono	6562632041
Universidad	Universidad Autónoma de Ciudad Juárez
Facultad	Facultad de Medicina
Número de cuenta	
2. Datos del director	Dr. Homero Rendón García Oncólogo Pediatra, adscrito al servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil del Estado de Sonora
3. Datos de la tesis	
Título	Supervivencia de Leucemia Aguda Linfoblástica en pacientes de riesgo intermedio evaluada por factores pronósticos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora
Número de páginas	66 páginas