



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

“TÍTULO DE TESIS”

DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOIDE DE CÉLULAS B ENTRE 1
Y 10 AÑOS DE EDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
EXPERIENCIA EN 10 AÑOS

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. EMMANUEL FERNÁNDEZ SÁNCHEZ

TUTOR:

DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA





Universidad Nacional
Autónoma de México



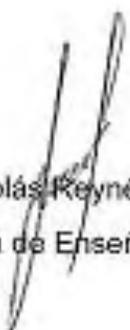
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

DESCRIPCIÓN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y HEMATOLÓGICAS DE
LOS PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA LINFOIDE DE CÉLULAS B ENTRE 1
Y 10 AÑOS DE EDAD EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
EXPERIENCIA EN 10 AÑOS



Dr. José Nicolás Reynés Manzur
Directora de Enseñanza



Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera
Profesor Titular de la Especialidad de Hematología Pediátrica
Tutor de Tesis

CONTENIDO

1. TITULO	4
2. AUTORES	4
3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	4
3.1 Definición	4
3.2 Epidemiología	4
3.3 Fisiopatología	5
3.4 Cuadro Clínico	6
3.5 Diagnóstico y clasificación	7
3.6 Fases del tratamiento	9
3.7 Factores de Riesgo	11
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
5. JUSTIFICACIÓN	21
6. OBJETIVOS	22
7. MATERIAL Y METODOS	23
8. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	25
9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	28
10. RESULTADOS	29
10.1 Características inherentes al paciente	29
10.2 Características de la enfermedad	30
10.3 Características de la respuesta al tratamiento	35
10.4 Clasificación de riesgo	36
11. DISCUSIÓN	41
12. CONCLUSIONES	46
13. BIBLIOGRAFÍA	48

1. TITULO

Descripción de características clínicas y hematológicas de los pacientes con leucemia aguda linfoide de células B entre 1 y 10 años de edad en el Instituto Nacional de Pediatría: experiencia en 10 años

2. AUTORES

Alumno: Emmanuel Fernández Sánchez

Profesor titular: Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera

3. MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

3.1 Definición

Leucemia se refiere a un grupo de neoplasias de origen del sistema hematopoyético que se caracteriza por expansión clonal o policlonal de células anormales e inmaduras llamados blastos. Actualmente la clasificación depende de la clínica, citomorfología, inmunohistoquímica y genética molecular, sin embargo, en términos generales se define como aguda cuando las células anormales tienen un tasa de proliferación rápida y tiene predominancia de blastos, mientras que las crónicas comprenden una variedad de trastornos mieloproliferativos o linfoproliferativos en los que las células tienen un grado variable de maduración. Se define leucemia aguda linfoblástica (LAL) cuando la o las clonas de blastos son de linaje linfoide tanto morfológicamente como inmunohistoquímicamente.¹

3.2 Epidemiología

En Estados Unidos (EUA) la leucemia es el tipo de cáncer más frecuente en menores de 20 años de edad, con una incidencia ajustada a la edad de 4.9 por cada 100,000 niños entre 2007 y 2011 según el Programa vigilancia y epidemiología (SEER por sus siglas en inglés) de éste país², con una mayor incidencia en la población de origen hispano, en comparación con población caucásica. En México, según el INEGI (Instituto Nacional de Estadística y Geografía), en el 2013, el cáncer de órganos hematopoyéticos fue la principal causa de morbilidad hospitalaria por tumores malignos en la población de 0 a 19 años de edad, con una tasa de morbilidad de 62% en pacientes de género femenino y 58.7% de género masculino, además de tener una tasa de mortalidad de 2.57 por cada 100,000 personas entre 0 y 19 años de edad³

En las últimas cuatro décadas el pronóstico de los pacientes pediátricos con cáncer ha mejorado ostensiblemente en países desarrollados, llegando a tener una mortalidad de hasta 3 por cada 100,000 niños, con disminución de la tasa de

mortalidad a pesar del incremento de incidencia de la enfermedad⁴. En países en vías de desarrollo también se ha descrito una mejoría del pronóstico de estas enfermedades, sin embargo, éste no es equiparable al de los países desarrollados, ya que la falta de acceso a los sistemas de salud y la falta de avance tecnológico impacta en las tasas de mortalidad⁵.

En un análisis estadístico realizado en México en el Instituto Mexicano del Seguro Social sobre la tendencia de la mortalidad por cáncer en población pediátrica, no sólo se reportó que la mayor mortalidad fue secundaria a leucemia con 2.61 por cada 100,000 niños entre 0-14 años de edad, sino que ésta tasa es más alta en entidades estatales catalogados como de alta y muy alta marginalidad⁵.

Pérez-Saldivar y cols realizaron un estudio interinstitucional de análisis epidemiológico de las leucemias agudas en menores de 15 años, incluyendo hospitales pertenecientes a Secretaría de Salud (SSA), IMSS, ISSSTE y otras instituciones, dentro de las cuales se encuentra el INP, con pacientes habitantes de la Ciudad de México en 2006-2007 reportando 610 pacientes con leucemia aguda, de los cuales solamente 37.4% fueron residentes del Distrito Federal, siendo de éstos el 85.1% (n=194) diagnosticados con LAL, representando una incidencia anual estandarizada para la edad de 49.5 casos por millón. De todas las LAL el 73% fueron clasificadas por inmunofenotipo con blastos precursores de células B y solo un 12% de células T y clasificados como LAL de alto riesgo en un 58.8%¹⁰.

En el 2007 se reportó un estudio de vigilancia epidemiológica sobre el cáncer entre los años 2003 y 2005 en el cual se registraron que el 21% de los ingresos hospitalarios fueron secundarios a cáncer, siendo el grupo etario más afectado entre los 1 y 14 años de edad. Las leucemias ocuparon el primer lugar de frecuencia en un 40.2%, con un total de 309 casos de primera vez en este periodo de tiempo, seguidas de los tumores de sistema nervioso central y linfomas¹¹. Estas cifras son similares a las reportadas por Rivera-Luna y colaboradores, en un estudio de epidemiología de cáncer de pacientes con Seguro Popular, en el cual se reportaron 7066 nuevos casos de leucemia entre 2007 y 2012, ocupando el primer lugar de cáncer en población pediátrica (49.8%) y de éstas el 83% fueron catalogadas como LAL¹².

3.3 Fisiopatología

Más del 80% de las leucemias en población pediátrica son LAL, dentro de las cuales aproximadamente el 80% son LAL de células B y el resto mayoritariamente de linaje T. La LAL es un desorden clonal del sistema hematopoyético por mutaciones en una célula, la cual prolifera, generando una clona anormal. Las anomalías genéticas en la mayoría de las ocasiones son adquiridas de manera multifactorial¹.

La etiología específica de esta enfermedad no es conocida, sin embargo se han asociado algunas características demográficas y ambientales, dentro de las que se

incluyen la exposición a radiación ionizante, exposición a productos químicos como solventes y benzenos, exposición ocupacional de los padres a hidrocarburos y pesticidas, alcoholismo materno, tabaquismo durante el embarazo o deficiencias nutricionales de la madre durante el embarazo¹.

Como fue previamente mencionado, la mayoría de las LAL tienen una base genética que induce a la leucemogénesis, estas variaciones van desde alteraciones importantes en la ploidía (cantidad de cromosomas) hasta alteraciones estructurales como translocaciones, inversiones, deleciones o amplificaciones de ciertos genes, lo cual lleva a la caracterización de numerosos oncogenes o genes supresores de tumores que inducen a la proliferación descontrolada de la clona, inhibición de mecanismos apoptóticos celulares y alteraciones de la regulación del ciclo celular¹.

Aproximadamente el 5% de las leucemias se encuentra relacionadas con síndromes genéticos hereditarios que conllevan alteraciones moleculares las cuales predisponen a estos pacientes al cáncer ya sea por defectos en la reparación del daño del ADN como en anemia de Fanconi, síndrome de Ataxia-Talengectasia, síndrome de Nijmegen, síndrome de Bloom; alteraciones en la regulación de la vía de RAS-MAPK como neurofibromatosis tipo 1 y síndrome de Noonan; alteraciones de la biogénesis ribosomal como síndrome de Blackfan Diamond, síndrome de Shwachman Diamond o disqueratosis congénita; o cromosopatías, principalmente trisomía 21¹.

3.4 Cuadro Clínico

La sintomatología de las LAL es variable, sin embargo la instauración de la enfermedad suele ser aguda, siendo la fiebre el síntoma más común en aproximadamente 50-60% que suele disminuir dentro de las primeras 72 horas de tratamiento. El 30% de los pacientes aproximadamente presentan dolor óseo en extremidades, artralgias o incluso imposibilidad para la deambulación a consecuencia de la infiltración leucémica en el periostio, hueso o articulaciones, o incluso por necrosis de la médula ósea por infiltración. Muchos pacientes también presentan manifestaciones hemorrágicas secundarias a la trombocitopenia debida a la sustitución leucémica en la médula ósea. Sin embargo existe una pequeña cantidad de pacientes que se encuentran asintomáticos y que son detectadas a la exploración física en consultas de rutina¹.

A la exploración física predominan la palidez y las manifestaciones hemorrágicas petequiales tanto en piel como en mucosas. También se puede encontrar hasta en un 50% la presencia de hepatomegalia, esplenomegalia y crecimiento ganglionar linfático, ya que son los principales sitios de infiltración extramedular. A demás se pueden encontrar a la exploración física síntomas de infiltración extramedular más raros como disminución de la agudeza visual o hipopión como parte de infiltración ocular, o presencia de crecimiento testicular unilateral no doloroso que en estudios

actuales solamente se reporta hasta en un 2% de los pacientes masculinos al diagnóstico^{1,13}.

Dentro de los síntomas menos frecuentes se encuentra la infiltración cutánea con presencia de nódulos subcutáneos, crecimiento de glándulas salivales, parálisis de pares craneales por infiltración, priapismo como manifestación de leucoestasis, entre otros síntomas¹.

3.5 Diagnóstico y clasificación

En un estudio realizado por el grupo de St Jude Children's Research Hospital (SJCRH) entre 1984 y 2010 se analizaron las manifestaciones clínicas y de laboratorio al momento del diagnóstico, reportaron que el 46% de los pacientes tenían una cuenta de leucocitos menor a 10×10^9 cels/L, mientras que el 10% tenían cuentas entre 50 y 100×10^9 cel/L y hasta un 13% con cuentas mayores a 100×10^9 cel/L, con una media de 11.2×10^9 cels/L. A pesar de la cuenta elevada de leucocitos, se va a encontrar hasta en un 40% presencia de granulocitopenia (neutropenia) con cifras menores a 0.5×10^9 /L¹.

La mayoría de los pacientes al momento del diagnóstico también van a tener cifras de hemoglobina dentro de parámetros de anemia para la edad, teniendo más del 40% cifras menores a 8gr/dl, mientras que hasta una cuarta parte de los pacientes tendrán hemoglobina dentro de parámetros normales. Esta anemia morfológicamente suele ser normocítica normocrómica con cifras de normales a bajas de reticulocitos. Las cifras plaquetarias tienen una tendencia similar, en donde solo el 4.5% tendrán cifras menores a 10×10^9 /L y casi un 40% cifras plaquetarias de más de 100×10^9 /L, el resto presentando cifras intermedias, con una cifra promedio de 61×10^9 /L¹.

Dentro de otras alteraciones de laboratorio que se pueden encontrar, está el incremento de DHL que se asocia a la necrosis de la médula ósea por infiltración leucémica, alteraciones de la función hepática hasta en un 10-20% por disfunción hepática secundaria a la infiltración. Además se pueden encontrar incremento en el ácido úrico, el cual refleja el incremento del catabolismo de las purinas por la lisis espontánea de células leucémicas. Esta elevación de ácido úrico suele estar acompañada de incremento del fósforo sérico, disminución de calcio (por mecanismo compensador a la elevación de fosfatos), incremento de la creatinina sérica con disminución de la función renal, por la misma causa, pudiendo llegar a parámetros de falla renal secundario a síndrome de lisis tumoral, una de las principales complicaciones de los pacientes con LAL¹.

El diagnóstico de LAL se establece según la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la presencia de más de 25% de blastos de morfología linfoide sustituyendo la población normal celular hematopoyética en una muestra de aspirado de médula ósea, ya que la presencia de blastos en sangre periférica no es

suficiente para establecer el diagnóstico definitivo, encontrando hasta un 20% de pacientes sin presencia de blastos circulantes¹.

Morfológicamente los blastos linfoides suelen ser células pequeñas con escaso citoplasma basófilo, núcleo grande roto o indentado con cromatina abierta y uno o dos nucléolos. Según el sistema FAB (French-American-British) los blastos linfoides se pueden clasificar en: L1 cuando son blastos pequeños con poco citoplasma, tendencia a mayor condensación de la cromatina y la mayoría de las veces sin presencia de nucléolos; L2 de mayor tamaño con citoplasma moderadamente abundante, núcleo irregular con patrón de cromatina variable y nucléolos prominentes; y L3 que son blastos de mayor tamaño con cromatina fina, nucléolos prominentes, y citoplasma abundante basófilo con vacuolización prominente¹.

En cuanto al linaje de los linfocitos se realiza con inmunofenotipo por medio de citometría de flujo, clasificándolos según la OMS en LAL de precursores de células B (marcadores HLA-DR, TdT, CD34, CD19 y CD79a) y precursores de células T (HLA-DR, TdT, CD34, CD3 citoplasmático, CD7 de superficie). Las LAL de precursores de células B suelen ser CD10+ en su mayoría, expresando otro tipo de marcadores de linaje B como lo son CD22, CD24 y CD20. Es importante valorar la expresión de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas en la superficie del blasto, ya que demuestran el grado de madurez de la clona afectada¹.

En la actualidad la clasificación de la OMS del 2016 para enfermedades malignas hematológicas considera ciertas alteraciones moleculares ya que en varios estudios se ha demostrado su relación con el pronóstico, dentro de las cuales se encuentran de importancia clínica como t(9;22) BCR-ABL1, t(12;21) ETV6-RUNX1, t(variable;11q23.3) rearrreglos de KMT2A, presencia de hiperdiploidía o hipodiploidía entre otras. En la tabla 1 se describe la clasificación completa⁶.

Tabla 1. Clasificación de Leucemias Linfoblásticas Agudas

Leucemia/Linfoma linfoblástico de células B
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B no especificado
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con anomalías genéticas recurrentes
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con t(9;22)(q34.1;q11.2) BCR-ABL1
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con t(v;11q23.3); rearrreglos de KMT2A
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con t(12;21)(p13.2;q22.1) ETV6-RUNX1
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hiperdiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con hipodiploidía
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con t(5,14)(q31.1;q32.3) IL3-IGH
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con t(1;19)(q23;p13.3) TCF3-PBX1
<i>Provisional: Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con BCR-ABL1 like</i>
<i>Provisional: Leucemia/linfoma linfoblástico de células B con iAMP21</i>
Leucemia/Linfoma linfoblástico de células T
<i>Provisional: Leucemia linfoblástica de precursores tempranos de células T</i>
Provisional: Leucemia/Linfoma linfoblástico de células NK

Modificado de: Arber y cols. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 2016; 127 (20): 2391-2405

La detección de estas alteraciones citogenéticas requieren de varias técnicas como cariotipo, hibridación fluorescente in situ (FISH, por sus siglas en inglés), reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) e incluso secuenciación genética¹.

3.6 Fases del tratamiento

Aunque en la actualidad existen múltiples grupos de estudio que han desarrollado diferentes esquemas de tratamiento de quimioterapia para las LAL tanto en adultos como en pacientes pediátricos, las bases y las fases del tratamiento son muy parecidas. Sin embargo, desde el desarrollo de nuevas combinaciones de quimioterapia, mejor selección del riesgo de los pacientes, desarrollo de tratamiento de terapias blanco, tratamientos dirigidos al riesgo y la terapia multidroga, en países desarrollados se han alcanzado tasas de sobrevida global de más del 90% incluso en algunos pacientes previamente catalogados de alto riesgo.

A pesar de la diversidad de protocolos, existen muchas consistencias, concordando entre la mayoría de ellos con una terapia de inducción a la remisión, seguida de una fase de intensificación de la quimioterapia denominada consolidación, para finalizar con terapia de mantenimiento. Los protocolos pediátricos coinciden con la administración de quimioterapia intratecal (TIT) y la tendencia al desuso de la radiación cráneo-espinal como de manera profiláctica para disminución del riesgo de infiltración a SNC. La duración de las fases, los fármacos y sus combinaciones utilizadas, las dosis de quimioterapia, la clasificación de riesgo, la frecuencia, cantidad y dosis de TIT que se administran durante el tratamiento e incluso la duración de todo el tratamiento son dependientes del protocolo utilizado¹.

Gráfico 1. Fases de tratamiento de las LAL y su objetivo



La ventana esteroidea (VE) es parte de la fase de inducción a la remisión en algunos protocolos (incluyendo el protocolo nacional), dura una semana con administración de corticoide a dosis inmunosupresoras para evaluar la respuesta al medicamento, tomándose en cuenta la mala respuesta a éste tratamiento como un factor de riesgo

adverso²⁵. El tipo de corticoide a usar es variable dependiendo del protocolo, justificando el uso de prednisona (mayor a 40mg/m²sc/día) por la menor incidencia de toxicidad reportada, pero algunos estudios beneficiando el uso de dexametasona (mayor a 6 mg/m²sc/día) por tener una vida media más larga y tener una mejor penetrancia e incrementar la permeabilidad al SNC. El grupo italiano AEIOP reporta incremento de mortalidad durante la inducción asociada a dexametasona a dosis de 10 mg/m²sc/día. En algunos protocolos como el del grupo Dana Farber (DFCI 91-01) solamente reciben 3 días de ventana esteroidea e incluso existen protocolos en la actualidad que no utilizan esta fase del tratamiento¹.

La valoración de la VE se recomienda por medio de la cifra de blastos absolutos en una biometría hemática, determinada indirectamente por el porcentaje de blastos al observar la morfología en el frotis de sangre periférica con respecto a la cuenta total de leucocitos. Se considera mala respuesta a la VE cuando la cifra de blastos absolutos es mayor a 1,000/ μ l^{25,26}

La fase de inducción a la remisión tiene como finalidad la erradicación de más del 99% de las células leucémicas tratando de restaurar la hematopoyesis normal. Ésta parte del tratamiento suele ser más consistente en la mayoría de los protocolos y consiste entre 4 y 6 semanas de tratamiento con múltiples medicamentos típicamente incluyendo la administración de un corticoide, vincristina y al menos uno o dos fármacos, los cuales pueden ser l-asparaginasa y alguna antraciclina.

En cuanto al uso de esteroides se suele continuar el mismo esteroide en caso de haber recibido VE, pudiéndose utilizar prednisona o dexametasona, con las consideraciones antes mencionadas. Algunos protocolos de alto riesgo (como el usado en nuestra institución) suelen usar dexametasona en la inducción a la remisión debido a la penetrancia al SNC y posible disminución de incidencia de recaída a este sitio¹.

Aunque actualmente se encuentran comercialmente diferentes tipos de L-asparaginasa, la única disponible en nuestro país por múltiples años ha sido la derivada a *E.coli*. En cuanto al uso de antraciclinas, tanto el tipo de medicamento como la dosis dependen de cada protocolo, ya que no se ha podido establecer la superioridad de una sobre otras en cuanto a toxicidad y eficacia.¹

La remisión de la enfermedad se observa cuando se ha reestablecido por completo la hematopoyesis en el paciente, con cuentas de granulocitos por arriba de 0.5x10⁹cel/L y cuentas plaquetarias por arriba de 100x10⁹/L. La valoración de la remisión se puede realizar por medio del porcentaje de blastos en médula ósea residuales al final de la inducción a la remisión por medio de citomorfología con microscopía convencional o por medio de determinación de enfermedad mínima residual (EMR), los cuales debido a su impacto pronóstico se comentarán en la sección de factores de riesgo asociados a la respuesta al tratamiento.¹

Después de alcanzar la remisión, los pacientes entran a la fase de consolidación, la cual consiste en la intensificación de quimioterapia. A pesar de que la evidencia demuestra que es indispensable el uso de la intensificación, no existe una estandarización de esta fase la quimioterapia en cuanto al uso de fármacos, dosis de los fármacos, duración ni temporalidad.¹

A diferencia de los tumores sólidos, las LAL requieren una terapia de continuación prolongada que se ha ido disminuyendo con el tiempo hasta 24 meses o menos dependiendo de la estratificación de riesgo y del protocolo utilizado. A pesar del intento de algunos estudios de disminuir la duración incluso a un año con intensificación de la quimioterapia, los resultados no fueron alentadores. La combinación de mercaptopurina diaria más dosis semanales de metotrexate es una de las combinaciones más usadas para la terapia de mantenimiento ya que ambos antimetabolitos tienen una acción sinérgica. En algunos protocolos se alternan pulsos de vincristina y glucocorticoides con cierta periodicidad. La finalidad de la terapia de mantenimiento es conservar la remisión de la enfermedad hasta completar un tiempo de quimioterapia dependiendo del protocolo a seguir.¹

Desde los años 60 el grupo SJCRH demostró la importancia del tratamiento dirigido al SNC con la finalidad de disminuir la incidencia de recaídas extramedulares a éste sitio en específico. Dentro de las medidas que se han tomado se incluyen el uso de dosis altas de metotrexate intravenoso como parte de la quimioterapia, la vigilancia periódica de presencia de blastos en líquido cefalorraquídeo (LCR), el uso de dexametasona como corticoide y el uso de TIT.¹

El uso de profilaxis con TIT de triple fármaco (dexametasona, citarabina y metotrexate) junto con quimioterapia sistémica efectiva ha dado resultados comparables con el uso de radioterapia craneal con menor toxicidad, lo cual ha generado una tendencia al desuso de la radioterapia craneal como profilaxis para recaída a SNC y la adición de las TIT a la mayoría de los protocolos actuales para el tratamiento de la LAL en población pediátrica.¹

3.7 Factores de Riesgo

Se ha reportado que varias características clínicas de los pacientes y biológicas de la enfermedad que tienen importancia pronóstica en la LAL, y actualmente todos los grupos de estudio utilizan estos factores de riesgo para modificar la intensidad del tratamiento por la estratificación de riesgo, lo que ha mejorado la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE), además de la reducción de toxicidad asociada al tratamiento^{1,7}.

Además, esta estratificación de riesgo también puede predecir otro tipo de eventos como recaída de la enfermedad o muerte asociada al tratamiento o a la enfermedad. Las recaídas se pueden clasificar dependiendo el sitio de recaída, pudiendo ser reaparición de células leucémicas de manera aislada en médula ósea, recaída asilada a SNC o algún otro sitio extramedular, o recaída mixta. También es importante clasificar la temporalidad de la recaída debido a que impacta en el

pronóstico a largo plazo así como la respuesta al tratamiento; según el grupo de estudio BFM considera recaída muy temprana la que se presenta en los primeros 18 meses de la documentación de la remisión, recaída temprana entre los 18 y 36 meses y recaída tardía después de los 36 meses de documentación de la remisión.¹

Los factores de riesgo se pueden agrupar en 3 categorías:

- Características inherentes al paciente
- Características de la enfermedad
- Respuesta al tratamiento inicial

3.7.1 Características inherentes al paciente

Uno de los factores de riesgo más descritos en la LAL en población pediátrica es la edad al diagnóstico. El grupo de estudio alemán BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) realizó un análisis estadístico de sus ensayos clínicos multicéntricos BFM 86, 90 y 95, con un total de 5181 pacientes encontrando que el pronóstico más desfavorable lo tuvieron los pacientes con LAL menores de 1 año, mientras que la población con mejor pronóstico fueron los pacientes en edad preescolar hasta los 5 años, siendo en este grupo la mayor incidencia de LAL precursor de células B, translocaciones de buen pronóstico como t(12;21) TEL/AML1 e hiperdiploidía⁸.

La población pediátrica mayor de 10 años se considera de alto riesgo debido a que tienen mayor incidencia de alteraciones citogenéticas de mal pronóstico, además de más incidencia de LAL de precursores de células T, las cuales tienen mayor tasa de replicación y suelen ser resistentes al tratamiento con corticoides¹. Los pacientes adolescentes suelen tener aún peor pronóstico por la falta de adherencia al tratamiento y más alta prevalencia de alteraciones citogenéticas de alto riesgo. A pesar de lo anterior en los últimos años, el pronóstico de éste subgrupo ha mejorado por el tratamiento con protocolos pediátricos modificados para el riesgo⁹.

En el estudio realizado por el grupo del SJCRH XIII A, XIII B y XIV, con un total de 856 pacientes, se observó que los que tenían entre 15 y 18 años de edad (n=89) según la clasificación de la National Cancer Institute (NCI), se estratificaron como alto riesgo, tuvieron mayor incidencia de Enfermedad Mínima Residual (EMR) al día 19 del tratamiento y mayor incidencia de falla a la inducción a la remisión (IR). Este subgrupo de pacientes en los estudios XIII y XIV en donde alcanzaron una SLE a los 5 años y SG de 59.1% en comparación con 82.6% de los pacientes menores a 15 años de edad. Sin embargo, comparando estos resultados, con el protocolo más reciente de éste mismo grupo, total XV, se observó una mejoría de la SLE a 5 años y SG en los pacientes adolescentes (86.4% y 87.9% respectivamente). Esta comparación demuestra que existe una mejoría del pronóstico de los pacientes adolescentes con LAL con los protocolos basados en estratificación de riesgo⁹.

En otro estudio por la Universidad de Estambul entre 1995 y 2012, usando un protocolo BFM 2000 reportaron una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes mayores de 10 años con una SG a 5 años de 68.1% y SLE a 5 años de 57.4% en comparación con la población menor de 10 años con SG y SLE a 5 años de 80.2% y 78.8% respectivamente¹³.

En cuanto al sexo del paciente, se ha reportado en varios estudios un leve predominio de LAL en el género masculino, con una diferencia más marcada en el grupo de edad entre 1 y 4 años de edad en la población mexicana¹⁰, incluso reportándose en otras poblaciones una relación hombre:mujer de 1.46¹³. Aunque anteriormente se relacionaba al género femenino con mejor pronóstico, ya que además de no tener el riesgo de recaída extramedular a nivel testicular, tienen mayor incidencia de hiperdiploidía, sin embargo con protocolos de quimioterapia multidroga modificados por estratificación de riesgo y la disminución de incidencia de recaída testicular, el pronóstico es equiparable¹. Sin embargo, existen estudios que reportan leve incremento del riesgo en pacientes de género masculino, aunque sin alcanzar significancia estadística¹³ el cual se puede atribuir a mayor incidencia de LAL de células T, menor incidencia de hiperdiploidía e incluso diferencias metabólicas y endócrinas¹⁶.

En cuanto al impacto de la etnicidad en las LAL, en una revisión con la base de datos de la SEER de los pacientes con LAL menores de 20 años entre 1992 y 2011, se encontró una mayor incidencia, siendo la diferencia más significativa en pacientes entre 15 y 19 años de edad, teniendo un riesgo de 1.71 veces más de presentar LAL en comparación con población no latina².

El Children's Oncology Group (COG, por sus siglas en inglés) ha reportado, igual que otros grupos de estudio, que los pacientes de origen hispánico/latino y afroamericanos tienen peor pronóstico de los pacientes caucásicos, africanos y asiáticos-americanos, reportando hasta un 39% mayor riesgo de muerte en comparación con la población caucásica¹⁴. Incluso se han reportado en algunos pacientes de origen latino algunas variaciones genómicas asociadas a incremento de riesgo para recaída¹.

3.7.2 Características de la enfermedad

Generalmente se utiliza como punto de corte una cuenta de leucocitos mayor a 50,000/ μ l como factor de mal pronóstico, el cual es tomado como principal factor de riesgo junto con la edad por la clasificación del NCI. Se ha demostrado que mientras mayor sea la carga tumoral, mayor es el riesgo de falla al tratamiento. Debido a lo anterior, los pacientes con cargas tumorales altas, suelen ser tratados con protocolos de alto riesgo para LAL por la mayoría de los grupos de estudio¹⁵. El Children's Cancer Group (CCG) en el periodo de 1996-2002 reportó una diferencia estadísticamente significativa de la SLE a 5 años entre los pacientes catalogados

como de bajo riesgo según la clasificación de NCI (entre 1 y 10 años de edad con carga tumoral menor a 50,000/ μ l) de 81.9% en comparación con los pacientes de alto riesgo (menores de 1 año, mayores de 10 años y/o carga tumoral por arriba de 50,000/ μ l) 70%¹⁶.

El significado del mal pronóstico de la carga tumoral elevada es más claro en la LAL de precursores de células B, mientras que en la LAL de células T sigue siendo controversial. Hastings y colaboradores, en un análisis estadístico retrospectivo por parte del COG encontraron que los pacientes con cargas tumorales muy altas (mayores a 200x10⁹/L) al momento del diagnóstico tenían mayor incidencia de hepatomegalia, esplenomegalia, masa mediastinal e infiltración a sistema nervioso central (SNC). Además este grupo de pacientes tuvieron mayor tendencia a ser respondedores lentos a la inducción a la remisión (37%) evaluados con porcentaje de blastos en médula ósea al día 7 de la IR. Aunque no hubo diferencia estadística en cuanto a la mortalidad durante la IR, se encontró que los pacientes con cargas tumorales muy altas tenían una SLE a 5 años de 62.1% en comparación con el grupo control de 73%, al igual que la SG de 72.7% y 81% respectivamente¹⁵.

Otro de los factores pronósticos relevantes es la clasificación por inmunofenotipo de la población blástica. Históricamente la LAL de células T es caracterizada por tener peor pronóstico que la LAL de células B. La mayoría de las LAL de células B en la población pediátrica tienen alteraciones citogenéticas durante la maduración sufriendo arresto en las fases pre-pro B o pre-B, sin que la fase de arresto sea de importancia pronóstica, a excepción de las LAL con blastos en fase B madura (inmunofenotipo TdT-, CD19+, CD20+, CD22+, CD10+, y expresión de cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulinas en la superficie) las cuales tienen mal pronóstico y tienen un tratamiento diferente a las LAL de precursores de células B¹⁵.

Casi el 90% de las leucemias de células B tienen expresión citoplasmática de CD79a, CD9, CD10 y TdT y aproximadamente el 75% van a expresar CD34. El antígeno CD20 aparece normalmente junto con el inicio de la producción de cadenas pesadas de inmunoglobulinas I μ , lo cual es un marcador inmunofenotípico de mayor madurez de los blastos. Existe una pequeña población de pacientes con LAL de células B que no tienen expresión del CALLA (CD10, Common Acute Lymphoid Leukemia Antigen), las cuales suelen tener además expresión de CD19 y CD22 y están asociadas a t(4;11) con rearrreglos del gen MLL en 55% de los menores de 1 año y 27% de los mayores de 1 año^{1,17}.

En cuanto a la población de pacientes con LAL precursores de células B CD10 negativos (menos del 20% de expresión), en un estudio por el grupo BFM, se observó que la negatividad es más frecuente en la población menor de 1 año hasta de un 34% en comparación del 1% en mayores de 1 año de edad, además de tener cargas tumorales de más de 100,000cel/nl en un 43%, infiltración a SNC al diagnóstico en 10%, pobre respuesta a la prednisona en un 22% y falla a la IR en 6%. Todo lo anterior impactó en la pronóstico ya que se observó una disminución

de la SLE a 5 años de 49% en los pacientes CD10 negativos, en comparación de 81% de los CD10 positivos¹⁷.

También se ha postulado la sobreexpresión de CD20 como un factor de valor pronóstico independiente, sin embargo este ha sido controversial. En un meta-análisis realizado por Dan-Yan y colaboradores, tomando estudios americanos, canadienses, chinos y uno mexicano, se encontró que la sobre expresión de CD20 no se relacionó a una disminución estadísticamente significativa de la SLE y la SG en pacientes con LAL de precursores de células B.

Dentro de las alteraciones citogenéticas que presentan los blastos de la LAL, se pueden dividir en las alteraciones del número de sets cromosomas (ploidía) y alteraciones estructurales de los cromosomas. Las alteraciones de la ploidía se pueden determinar por medio de cariotipo o indirectamente con la determinación del índice de DNA (iDNA) por medio de citometría de flujo¹⁹. El iDNA tiene una relación lineal con los hallazgos en el cariotipo, teniendo una sensibilidad para detección de cambios sutiles en el número de cromosomas de ganancia o pérdida de hasta 2% del genoma, cuando el procedimiento está estandarizado y tienen validación tanto interna como externa¹⁹.

Se considera que solo el 8% de las LAL tienen una ploidía normal, mientras que aproximadamente el 27% de los pacientes tendrán hiperdiploidía con mayor de 50 cromosomas y 8% tendrán hipodiploidía con menos de 45 cromosomas¹.

En cuanto a la hipodiploidía, Nachman y colaboradores realizaron un estudio en el que se evaluaron 130 casos de varios grupos de estudio europeos y americanos, con pacientes con hipodiploidía con menos de 44 cromosomas, siendo más del 60% pacientes entre 1 y 9 años de edad. Las monosomías 7, 9, 13 y X/Y fueron las más frecuentes, el 90% tenían inmunofenotipo de LAL precursores de células B y casi en su totalidad expresaban CD10. Aunque todos los pacientes del estudio alcanzaron la remisión completa, 56 de ellos tuvieron recaída a médula ósea, 10 recaída aislada a SNC, 2 recaídas testiculares y 6 muertes en remisión. En cuanto al pronóstico final la SG de estos pacientes a 8 años fue de 30% y la SLE a 8 años de 37.5%, con mejor pronóstico en los pacientes con 44 cromosomas en comparación con los grupos de pacientes que tenían menos de 44 cromosomas²⁰.

Los pacientes con presencia de hipodiploidía se han asociado a alteraciones citogenéticas específicas que se cree conllevan a mal pronóstico, dentro ellas se encuentran alteraciones de TP53, RB1, IKZF3, IKZF2, alteraciones del receptor de tirosin cinasas y en la vía del RAS²¹.

En contraste, el grupo italiano AEIOP (Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica, por sus siglas en italiano) reportó que los pacientes con iDNA favorable ≥ 1.16 y <1.6 se presentó en 19.2% de los pacientes, los cuales estuvieron raramente asociados a cargas tumorales altas o inmunofenotipo de células T, con mayor incidencia en pacientes entre 1 y 5 años de edad con cargas tumorales

menores a $20 \times 10^9/L$ con una SLE a 10 años de 67.8% en comparación de 49.6% de pacientes con iDNA fuera de éste rango. Se determinó estadísticamente que la presencia de iDNA en rangos favorables disminuía un 30% el riesgo de falla al tratamiento. Se encontró que la edad entre 1 y 5 años de edad, género femenino y cargas tumorales menores a $20 \times 10^9/L$ también tuvieron mejor pronóstico²². Esta mejoría del pronóstico se ha estipulado que es secundaria al incremento de sensibilidad de los blastos hiperdiploides a los antimetabolitos, los cuales son piedra angular en el tratamiento de la LAL¹.

A pesar de que el subgrupo de pacientes con hiperdiploidía tiene un pronóstico favorable con SG hasta de 90% con los protocolos actuales, la SLE a 5 años suele ser entre 70 y 80%, lo cual está asociado a pacientes mayores de 10 años, género masculino y mielofibrosis. Sin embargo, también se ha observado por algunos grupos de estudio que los pacientes con hiperdiploidía con una triple trisomía específica (+4, +10 y +17) tiene mejor pronóstico con respecto a otros pacientes dentro de éste mismo grupo. En un estudio realizado por la Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO), se reportó que aproximadamente el 50% de los pacientes con hiperdiploidía tenían triple trisomías con una media de 56 cromosomas, siendo las ganancias más frecuentes de los cromosomas +6, +17 y +18. La presencia de triple trisomías (incluyendo la triple trisomía +4,+10 y +17), estuvieron asociadas a un incremento en la SLE, sin encontrar un incremento de la SG en comparación con otros pacientes con hiperdiploidía²³.

El impacto de algunas alteraciones citogenéticas específicas ha sido demostrado por múltiples estudios, y mientras la tecnología y el conocimiento en cuanto a la enfermedad ha ido creciendo, se han ido detectando más alteraciones citogenéticas de importancia. Debido a la naturaleza de este estudio se comentarán las principales alteraciones que en nuestra institución tenemos la capacidad de detectar.

La fusión de los genes TEL/AML1 (también llamado ETV6/RUNX1) resulta de una translocación críptica $t(12;21)(p13;q22)$ y se encuentra aproximadamente en un 20% de las LAL de precursores de células B, usualmente asociada a hiperdiploidia, cargas tumorales bajas, edad entre 1 y 10 años, con predominio entre 3 y 5 años y tiene un pronóstico relativamente favorable. En la mayoría de las ocasiones esta translocación no se observa fácilmente en cariotipo, por lo cual es necesario su detección por medio de FISH o RT-PCR. En la mayoría de los grupos de estudio, los pacientes con esta alteración suelen ser tratados con protocolos de quimioterapia de bajo riesgo y disminución de la intensidad. Incluso algunos estudios lo conciben como factor de riesgo para recaída^{16,24}.

Otra de las alteraciones más estudiadas es el llamado cromosoma filadelfia, el cual es un oncogén que resultad de la fusión de BCR/ABL1 ($t(9;22)(q34;q11)$) que produce en la LAL un proteína de 190kDa que tiene una actividad aberrante de tirosin-cinasa alterando el ciclo celular y generando fallas en el proceso de apoptosis

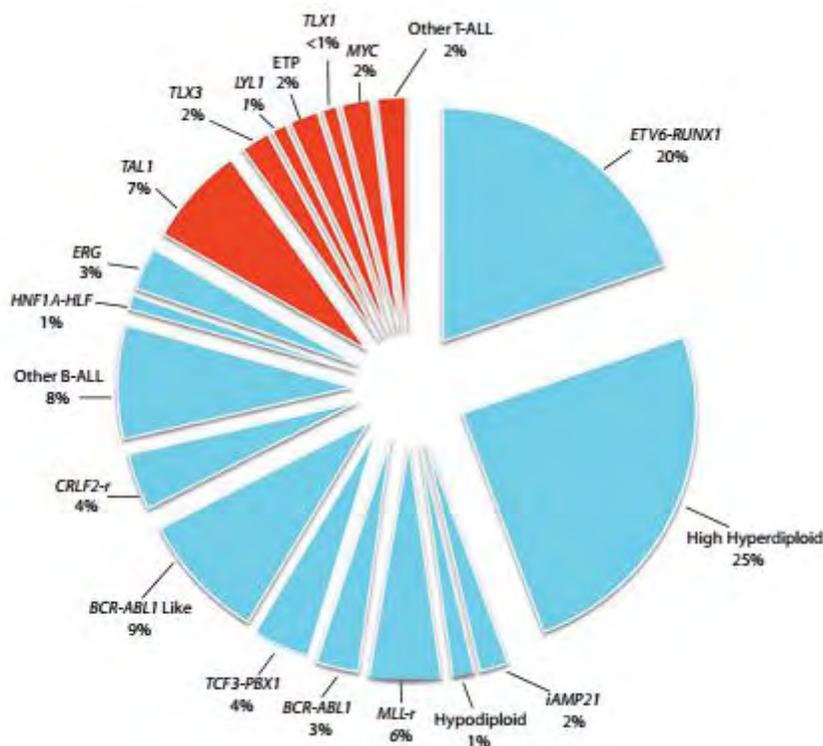
celular, generando supervivencia anormal de la clona leucémica afectada. Esta alteración se encuentra en aproximadamente el 25% de los adultos con LAL y aproximadamente en 3-5% de los pacientes con LAL. Los pacientes con t(9;22) suelen ser pacientes de mayor edad, tener cargas tumorales elevadas, esplenomegalia y suelen tener mal pronóstico con recaídas tempranas. Este tipo de leucemias son sensibles al uso de inhibidores de tirosin-cinasas (TKI) y suelen ser incluidos en protocolos de quimioterapia de alto riesgo.^{1,16,24}

Otra de las alteraciones más estudiadas son los rearrreglos que comprometen al gen MLL el cual se encuentra en el 11q23 y se reporta en más del 70% de las leucemias en menores de 1 año y del 2 al 5% de las LAL y hasta 10% de las leucemias agudas mieloides (LAM) en la población pediátrica. Se han reportado más de 100 diferentes fusiones que incluyen este gen, sin embargo el 70% de los casos tienen cualquiera de las 3 siguientes; t(4;11)(q21;q23) MLL/AF4, t(9;11)(p22;q23) MLL/MLLT3 y t(11;19)(q23;p13.3) MLL/MLLT1. El producto del gen MLL es una metiltransferasa que se expresa en células hematopoyéticas y es un importante regulador de las células madre. Este tipo de alteraciones citogenéticas son altamente leucemogénicas y no requieren un segundo golpe (otra alteración citogenética) para desarrollar leucemia. Los pacientes con rearrreglos del gen MLL tienen peor pronóstico, en menores de 1 año alcanzando una SLE a 4 años menor del 40%. En pacientes mayores de 1 año de edad, siguen teniendo peor pronóstico, siendo este más asociado a la t(9;11).^{1,16,24}

Finalmente, dentro de las translocaciones más prevalentes se encuentra la t(1;19)(q23;p13.3) EA2(TCF3)/PBX1 la cual se encuentra en aproximadamente 5-6% de las LAL en etapa pediátrica, con predominio de LAL pre-B positivas para cadenas citoplasmáticas de inmunoglobulinas. Esta translocación previamente se asociaba a mal pronóstico, sin embargo con los protocolos de quimioterapia actuales el pronóstico se ha vuelto equiparable, sin embargo mantienen un incremento de riesgo de recaída a SNC, por lo cual se recomienda intensificación de la TIT profiláctica.^{1,16,24}

Actualmente se han descrito otras alteraciones citogenéticas que están tomando importancia e incluso en la actualización de la clasificación de malignidades hematológicas de la OMS se han agregado, sin embargo actualmente en nuestra institución no tenemos la metodología para su detección. Entre las más importantes se encuentran la amplificación intracromosómica del cromosoma 21 y las mutaciones catalogadas como filadelfia like (Ph-like) dentro de las que se encuentran las mutaciones o deleciones del gen Ikaros (IKZF1), rearrreglos crípticos que involucran al gen CRLF2 o mutaciones en la vía de señalización del gen JAK.^{1,16,24}

Gráfico 2. Alteraciones citogenéticas más frecuentes en LAL pediátrica



Teachey D, Hunger S. Predicting relapse risk in childhood with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*, 2013; 162: 606-620. Mutaciones representadas en azul presentes en LAL de células B y mutaciones representadas en rojo en LAL de células T.

3.7.3 Características inherentes a la respuesta al tratamiento

La valoración morfológica de la remisión al final de la IR ha sido utilizada como factor pronóstico desde hace muchos años en múltiples protocolos, sin embargo la variabilidad de fármacos utilizados y el tiempo de tratamiento, junto con la definición de falla a la inducción (M3 con más de 25% de blastos en MO o M2 con más de 5% de blastos) genera complicaciones al momento de la comparación entre diferentes estudios.¹⁶

Schrapppe y colaboradores del grupo SJRCH realizaron una revisión de 14 estudios de pacientes pediátricos con LAL desde 1985 analizando más de 40,000 pacientes, encontrando una incidencia de falla a la inducción de 2.4%. La mayoría de los estudios consideraban estos pacientes para protocolos de quimioterapia de muy alto riesgo. Este grupo de pacientes tuvo un peor resultado posterior al tratamiento con una SG a 10 años de 32%, incrementando levemente a 35% al excluir pacientes Ph+. La falla a la IR fue más frecuente en pacientes masculinos, mayores de 6 años

al diagnóstico, cargas tumorales elevadas (media de 42×10^9 cel/L), estirpe T, presencia de rearrreglos del gen MLL (11q23) y t(9;22) BCR/ABL1. Dentro de los pacientes con falla a la IR, los que presentaron mejor pronóstico tuvieron hiperdiploidía con más de 50 cromosomas (sólo 11%) con una SG a 10 años de 71% incluso con M3 en MO al final de la inducción, con resultados similares en pacientes con t(12;21) ETV6/RUNX1.²⁶

Otra de las maneras de valorar la respuesta al tratamiento es con la determinación de enfermedad mínima residual (EMR), la cual es una técnica de determinación de blastos residuales en médula ósea por medio de amplificación por PCR de inmunoglobulinas o receptores de células T, amplificación por PCR de transcritos de fusión oncogénicos o por detección de clonas con inmunofenotipos aberrantes por medio de citometría de flujo, todos teniendo una capacidad de detección submicroscópica de detectar hasta 1 blasto por cada 100,000 células. Existen varios estudios que demuestran que la EMR al inicio del tratamiento son factores predictores de pronóstico independientes.^{7,16,27,28} La EMR por citometría de flujo es la más usada y los resultados suelen estar más rápidamente, sin embargo, su sensibilidad es menor en comparación a las técnicas con PCR ya que es más operador dependiente y tiene capacidad de detectar $\times 10^{-4}$ usando citómetro de 3 a 4 colores.¹⁶

La EMR se considera como una variable continua ya que mientras más disminuye la cifra, el pronóstico mejora. Sin embargo, los puntos de corte y la temporalidad de la realización del estudio no fueron homogéneas entre los diferentes grupos de estudio. Borrowitz y colaboradores del grupo COG tomaron EMR al final de la inducción al día +29, en caso de tener $<0.1\%$ se consideraron respondedores tempranos rápidos, mientras que los que obtuvieron $>0.1\%$ se consideraron respondedores lentos y se les intensificó la consolidación con un segundo ciclo de metrotexate a altas dosis, mientras que los pacientes con EMR $>1\%$ al día 29, se les prolongó la IR dos semanas más y si al repetir EMR al día 43 tenían $<0.1\%$ se continuó con el protocolo de respondedores lentos. En los pacientes con EMR negativa ($<0.01\%$) tuvieron una SLE a 5 años de 87% y SG a 8 años de 93%. Se observó que mientras mayor la EMR al final de la inducción menor fue la SLE, en pacientes con EMR entre 0.01% y 0.1% la SLE a 5 años disminuyó al 74%, entre 0.1% y 1% disminuyó a 63% y entre 1 y 10% disminuyó a 44%²⁷. La persistencia de EMR positiva después de 12 semanas de tratamiento se asoció a una SLE a 5 años menor del 40%.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LAL es un cáncer caracterizado por la proliferación clonal de células hematopoyéticas con alteraciones citogenéticas que reemplazan la celularidad normal de la médula ósea. Según la INEGI es el cáncer con mayor morbilidad en la población menor a 20 años. Epidemiológicamente tiene una distribución homogénea y según los estudios actuales la incidencia ha ido incrementando progresivamente en los últimos años.

Se ha descrito una mejoría de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en los países desarrollados con protocolos adecuados a la estratificación de riesgo, sin embargo, en los países en vías de desarrollo, incluyendo México, los resultados de estos parámetros no son equiparables. De la misma manera también se ha reportado mayor incidencia y riesgo de recaída en pacientes de origen latino, lo cual podría ser considerable al momento de comparar nuestros resultados con poblaciones caucásicas.

Los pacientes entre 1 y 10 años de edad son considerados por los diferentes grupos de estudios internacionales como pacientes con riesgo estándar y dependiendo de la presencia de algunas alteraciones citogenéticas, incluso de riesgo bajo. Sin embargo, existen muchos pacientes dentro de este grupo de edad que tienen recaída o mueren por la enfermedad.

Dentro de los principales características tanto del paciente como de la enfermedad que son valorados por diferentes grupos de estudio se encuentran la edad al diagnóstico, la carga tumoral inicial (representada por cuenta leucocitaria al diagnóstico), alteraciones citogenéticas específicas, estirpe de la clona leucémica, manifestaciones extramedulares al diagnóstico y valoración de la respuesta al tratamiento inicial por medio de cantidad de blastos en sangre periférica al finalizar ventana esteroidea y valoración morfológica de médula ósea y enfermedad mínima residual al final de la inducción a la remisión.

El Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia a nivel nacional para LAL, por lo cual cuenta con una población grande de pacientes, sin embargo no se ha realizado ninguna revisión que la frecuencia de estas características.

Es por estas razones se plantea la siguiente pregunta de Investigación: ¿Cuál es la frecuencia de las características clínicas y hematológicas de los pacientes entre 1-10 años de edad con leucemia aguda linfoblástica de células B tratados en el servicio de hematología pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría?

5. JUSTIFICACIÓN

Según la INEGI, en México la LAL es el cáncer más frecuente en menores de 20 años de edad y los cánceres catalogados como del sistema hematopoyético tienen la mayor tasa de mortalidad por cáncer en este mismo grupo etario. El grupo de edad entre 5 y 9 años tiene la tasa más alta de incidencia de leucemias, presentándose en 75 por cada 100,000 personas. La LAL precursor de células B es el fenotipo más frecuente de leucemias en la población pediátrica.

En la actualidad existen estudios mexicanos en donde se reporta la incidencia de este tipo de cáncer en la población pediátrica, al igual que sus características epidemiológicas, sin embargo son muy pocos los estudios sobre factores asociados que generan cambios en el pronóstico a largo plazo del paciente. Se ha descrito en estudios multirraciales en países de primer mundo que la población de raza hispana tiene peor pronóstico a largo plazo y mayor incidencia de recaída de la enfermedad en comparación con otros grupos raciales y en esto radica la importancia de establecer los factores de riesgo en nuestra población y cómo se relacionan con el resultado del paciente.

Nuestra institución es un hospital de tercer nivel que funciona como centro de referencia a nivel nacional para múltiples enfermedades, incluyendo las malignidades onco-hematológicas. Por lo anterior, es importante el estudio de los resultados de pacientes con LAL tratados en nuestra institución, ya que estos pueden ser un reflejo del comportamiento de la enfermedad en población mexicana.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas y hematológicas de los pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad, que son tratados en el Servicio de Hematología

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la frecuencia y tipo de recaída de los pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad
- Identificar el rango más frecuente de carga tumoral al diagnóstico en los pacientes con LAL entre 1 y 10 años de edad
- Describir las alteraciones citogenéticas más frecuentes de los pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad en nuestra población
- Determinar la frecuencia de la hiper e hipodiploidía en pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad
- Describir la frecuencia de falla a la inducción a la remisión de pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad
- Determinar la frecuencia de presencia de blastos en sangre periférica al diagnóstico en pacientes con LAL de células B entre 1 y 10 años de edad

7. MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: Descriptivo, retrospectivo, transversal.

Universo de trabajo: Expedientes de pacientes con diagnóstico reciente de leucemia linfoblástica aguda de células B entre un año y 9 años 11 meses de edad

Población de estudio: Expedientes de pacientes con recién diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de células B entre un año y 9 años 11 meses de edad atendidos en el servicio de Hematología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría entre 2003 y 2013

Tipo de muestra: Muestreo consecutivo no probabilística por la naturaleza del estudio

Procedimiento de la investigación: Se realizará revisión manual de los expedientes de pacientes con LAL de precursores de células B entre 1 a 10 años de edad diagnosticados entre los años 2003 al 2013 tratados por el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría

Variables del estudio: Ver cuadro en la sección de operacionalización de variables

Análisis estadístico: Estudio descriptivo con información obtenida de los expedientes analizados en base de datos en el programa Excel. Las variables se representarán en gráficos y cuadros de acuerdo a la medición de las variables con el programa SPSS v.2.1.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes mayores de 1 año cumplido y menores de 10 años cumplidos
- Género masculino y femenino
- Expediente disponible en el archivo del hospital
- Expedientes de pacientes diagnosticados con leucemia aguda linfoblástica y tratados desde el inicio de la enfermedad en el servicio de hematología del Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de exclusión:

- Expedientes sin datos de fecha de inicio de tratamiento, inmunofenotipo o desenlace
- Expedientes de pacientes con leucemia cromosoma filadelfia positivo
- Expedientes de pacientes con leucemias bifenotípicas o bilineales
- Expedientes de pacientes con abandono al tratamiento
- Expedientes de pacientes con enfermedades genéticas hereditarias asociadas a LAL
- Expedientes de pacientes con leucemia aguda linfoblástica en recaída de cualquier tipo al momento de llegar al Instituto Nacional de Pediatría
- Expedientes de pacientes con leucemia aguda linfoblásticas de células T.
- Expedientes de pacientes con leucemia aguda linfoblástica de células B maduras
- Expedientes de pacientes con linfoma linfoblástico

Procedimiento

- 1) De la base de datos obtenida de los pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoide atendidos por el servicio de Hematología desde Enero del 2004 a Diciembre del 2013, se realizó selección de pacientes con base en los criterios de exclusión
- 2) De los pacientes potenciales para el estudio presente, se analizaron los datos encontrados en el expediente clínico impreso
- 3) Se realizó base de datos y análisis de datos en la plataforma SPSS IBM v23.0

8. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

No	Variable	Definición	Tipo y naturaleza de variable	Técnica de medición	Escala
1	Número de expediente	Número progresivo y consecutivo designado a cada paciente para identificación única de la información en archivo clínico	Cualitativa nominal		
2	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona	Cuantitativa de razón	Edad cumplida al momento del diagnóstico de la enfermedad	Años
3	Sexo	Conjunto de características de los individuos que los dividen en masculinos o femeninos	Cualitativa nominal dicotómica	Evaluación clínica por caracteres sexuales	Masculino Femenino
4	Hemoglobina al diagnóstico	Determinación de proteína sanguínea encargada del transporte de oxígeno a los tejidos	Cuantitativa Ordinal	Fotometría	<8gr/dl 8-10gr/dl >10gr/dl
5	Carga tumoral	Cantidad de leucocitos totales al momento del diagnóstico de la enfermedad	Cuantitativa ordinal	Citometría de flujo	<10,000cels/µl 10,000 a 50,000cels/µl >50,000cels/µl
6	Porcentaje de blastos en sangre periférica	Presencia de células de apariencia leucémica por morfología al análisis de frotis de sangre periférica al momento del diagnóstico	Cuantitativa	Microscopía convencional	Porcentaje determinado a la cuenta de 100 leucocitos
7	Plaquetas	Determinación de número de plaquetas en sangre periférica	Cuantitativa ordinal	Fotometría	>100,000/µl 50-99,999/µl 10-49,999/µl <10,000/µl
8	Clasificación de la FAB	Clasificación de células leucémicas encontradas en médula ósea en base a características morfológicas	Cualitativa nominal	Microscopía convencional	L1 L2 L3

No	Variable	Definición	Tipo y naturaleza de variable	Técnica de medición	Escala
9	Inmunofenotipo	Determinación de expresión de antígenos de superficie o intracitoplasmáticos en población de blastos en médula ósea	Cualitativa nominal	Citometría de flujo por fluorescencia	Variable
10	Índice de DNA	Medición de contenido de DNA en núcleos celulares por medio de detección fluorescencia	Cuantitativa ordinal	Citometría de flujo por fluorescencia	Hipodiploidía (<0.86) Euploidía (0.86-1.16) Hiperdiploidía (1.16-1.6) Hiperdiploidía alta (>1.6)
11	Alteraciones citogenéticas	Alteraciones en la ploidía o en la estructura de los cromosomas valoradas por cariotipo o por medio de amplificación de DNA de translocaciones o mutaciones específicas	Cualitativa nominal	RT-PCR Cariotipo con tinción de bandas G	t(12;21) t(11;19) t(4;11) t(1;19) Otras traslocaciones
12	Masa mediastinal	Presencia de incremento de volumen en mediastino de más del 50% del diámetro torácico	Cualitativa Nominal dicotómica	Radiografía anteroposterior de tórax	Si No
13	Respuesta a la ventana esteroidea	Valoración de presencia de blastos en sangre periférica menor a 1,000 con relación a resultado de cantidad de leucocitos en la biometría hemática y porcentaje de blastos valorados morfológicamente en el frotis de sangre periférica	Cualitativa nominal dicotómica	Microscopía convencional	Si No
14	Falla a la inducción a la remisión	Presencia de más del 5% de blastos en la valoración de la médula ósea al día +28 (al final de la inducción a la remisión)	Cualitativa nominal dicotómica	Microscopía convencional	Si No

No	Variable	Definición	Tipo y naturaleza de variable	Técnica de medición	Escala
15	Clasificación de riesgo	Riesgo final otorgado a un paciente en base a factores de riesgo inherentes al paciente, a la enfermedad y la respuesta al tratamiento inicial que regirá el protocolo que llevará durante el tratamiento	Cualitativa nominal	Valoración clínica	Riesgo habitual Riesgo alto
16	Desenlace	Resultado final observado hasta el último seguimiento del paciente	Cualitativa nominal	Valoración clínica	Muerte en inducción Recaída aislada a SNC Recaída a MO Recaída mixta Las recaídas pueden ser: <ul style="list-style-type: none"> • Muy temprana- antes de 18 meses de la RCC • Temprana- Entre 18 y 36 meses de la RCC • Tardía- Después de los 36 meses de la RCC Muerte durante tratamiento Remisión completa

9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

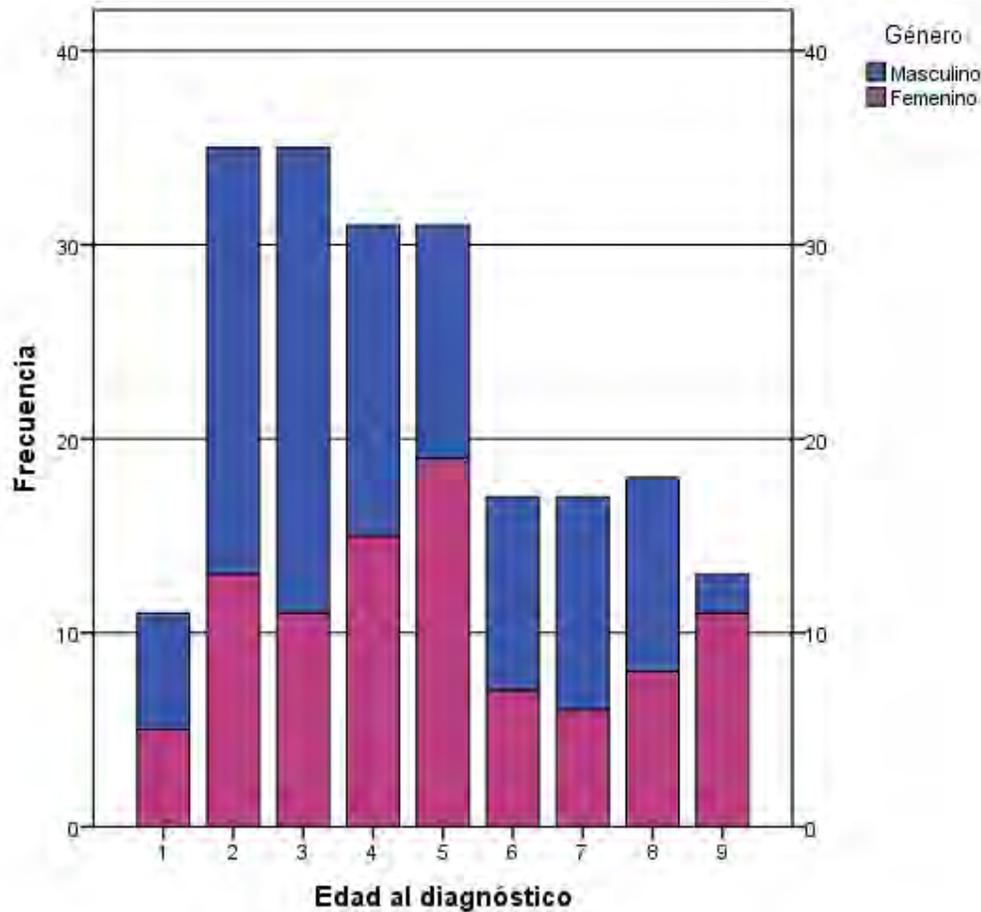
Actividad	Tiempo			
	Mar-May 2016	Jun-Jul 2016	Ago-Dic 2016	Ene 2017
Concepción de la idea y pregunta de investigación	Completado			
Título y revisión bibliográfica	Completado			
Planteamiento del problema	Completado			
Justificación	Completado			
Objetivos	Completado			
Criterios de inclusión y exclusión	Completado			
Material y métodos	Completado			
Tamaño de la muestra	Completado			
Operacionalización de variables		Completado		
Plan de análisis estadístico		Completado		
Presentación al comité de ética		Completado		
Recolección de datos		Completado		
Análisis de resultados			Completado	
Discusión y conclusiones			Completado	
Publicación de resultados				Completado

10. RESULTADOS

10.1 Características inherentes al paciente

De un total de 371 pacientes registrados en la base de datos de pacientes con LAL atendido por el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría, 208 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. El 54.3% (n=113) de los pacientes analizados son de género masculino, mientras que el 45.7% (n=95) son de género femenino. La edad promedio fue de 4.55 años y dos modas de 2 y 3 años de edad.

Gráfico 3. Análisis de edad al diagnóstico con respecto al género



De todos los pacientes analizados, no se encontró ningún paciente con alguna enfermedad genética que pudiera tener predisposición al desarrollo de leucemia aguda linfoblástica.

10.2 Características de la enfermedad

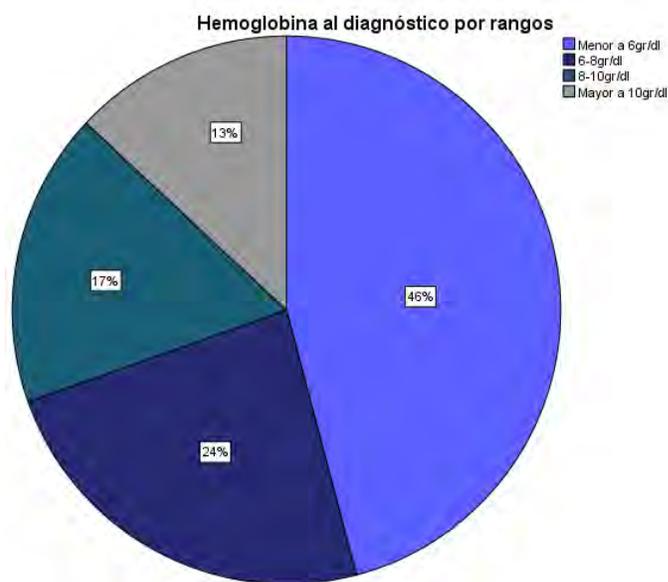
En cuanto a los valores de obtenidos en la biometría hemática del paciente al momento del diagnóstico se encontró que la media de hemoglobina fue de 6.8gr/dl, la media de carga tumoral fue de 27,841cel/ μ l, la media de cifra plaquetaria fue de 88,377plaq/ μ l y la media del porcentaje de blastos en el frotis de sangre periférica de 44%

Tabla 2. Análisis de frecuencias de valores obtenidos de hemoglobina, plaquetas, carga tumoral y porcentaje de blastos al momento del diagnóstico.

Variable	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica	Valores perdidos
Hemoglobina al diagnóstico (gr/dl)	1.1	14.7	6.8	2.88	1
Carga tumoral al diagnóstico (cel/mm)	400	457,000	27,841	59,099	1
Plaquetas al diagnóstico (plaq/ μ l)	1,100	476,000	88,377	105,271	3
Porcentaje de blastos en frotis de sangre periférica al diagnóstico (%)	0	100	44	34	10

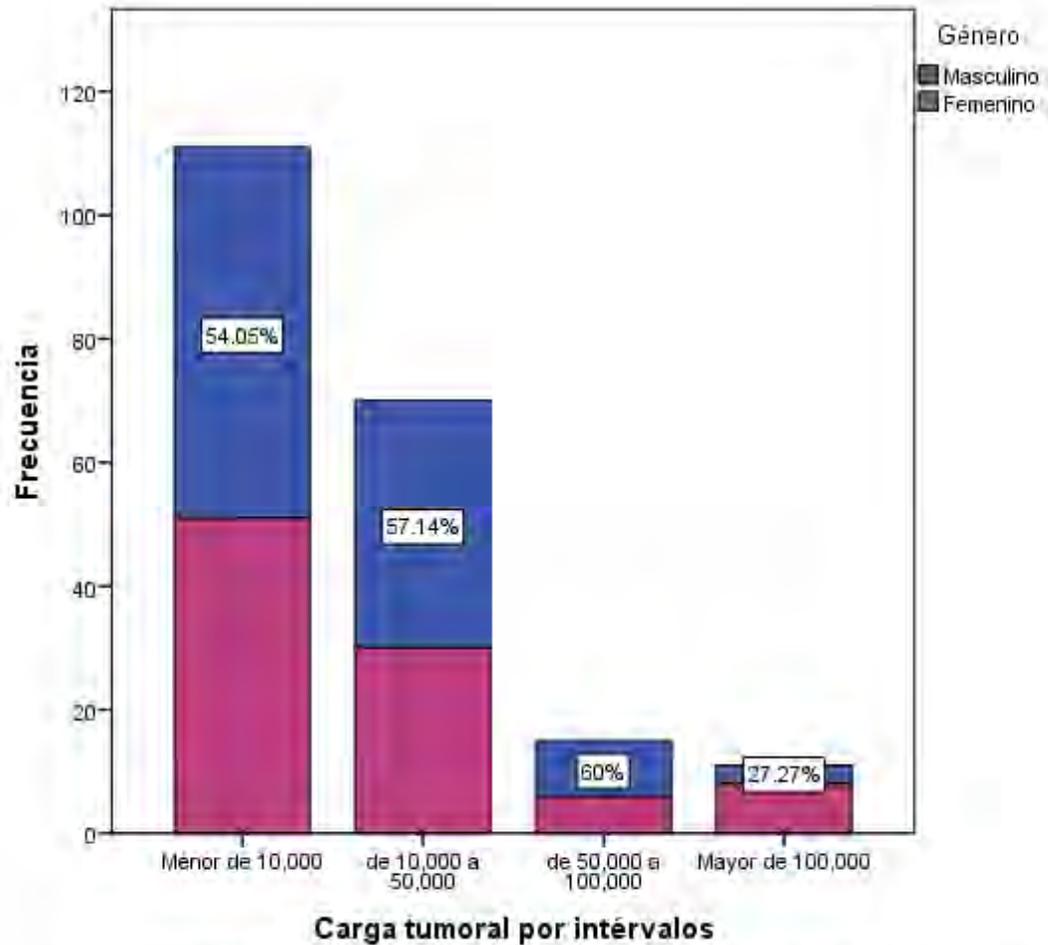
En cuanto a las cifras de hemoglobina, el 45.7% de los pacientes tuvieron cifras menores de 6gr/dl al momento del diagnóstico, mientras que solamente el 13% tuvieron cifras de hemoglobina mayores a 10gr/dl. No existe relación estadística entre la cifra de hemoglobina al diagnóstico y el género ($p=0.094$, IC 95%) ni con edad ($r=0.142$)

Gráfico 3. Cifras de hemoglobina por intervalos



En cuanto a la carga tumoral al momento del diagnóstico, el 53% de los pacientes tuvieron cifras menores a 10,000 que se considera de mejor pronóstico, mientras que solamente el 12.5% tuvieron cifras mayores a 50,000, lo cual es considerado de alto riesgo. En cuanto a las cifras mayores a 100,000 leucocitos al diagnóstico hubo un ligero predominio de los pacientes de género femenino, sin llegar a ser estadísticamente significativos ($p=0.301$). No existió relación entre la edad y la carga tumoral ($r=0.057$)

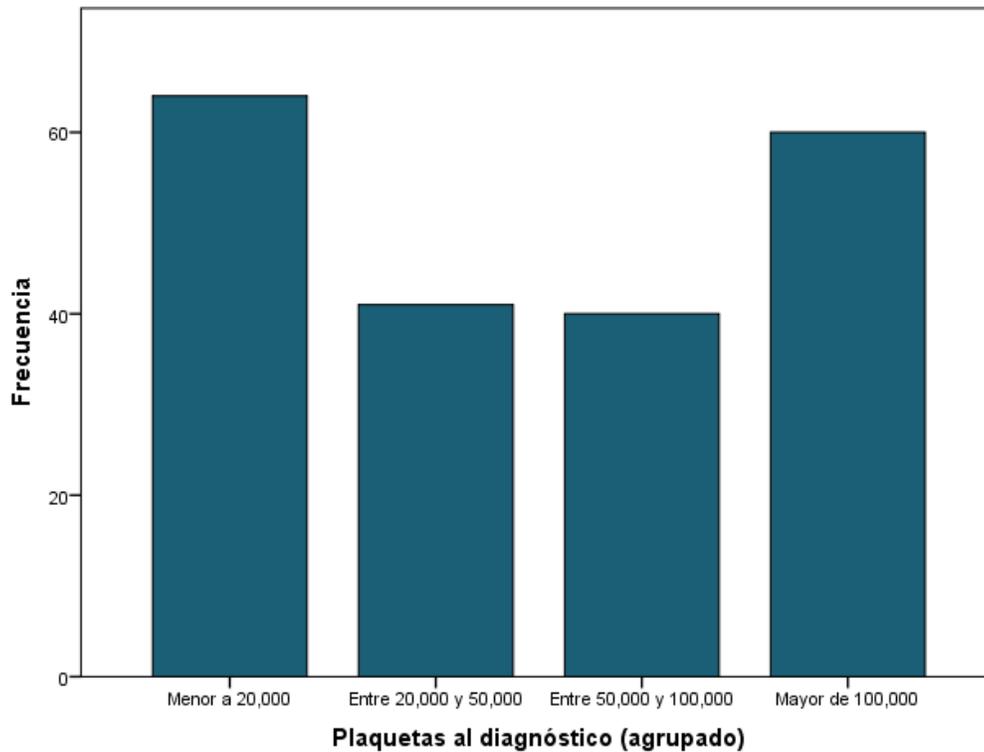
Gráfico 4. Cifras de carga tumoral en intervalos clasificados con respecto al género del paciente



*El porcentaje representa el porcentaje de pacientes por rango que son de género masculino

En cuanto a la cifra plaquetaria y el porcentaje de blastos al momento del diagnóstico tampoco se encontraron relaciones estadísticamente significativas con respecto a edad y género (para plaquetas y género $p=0.62$, plaquetas y edad $r=0.157$)

Gráfico 5. Cifras de plaquetas al diagnóstico en intervalos



En cuanto al análisis de inmunofenotipo, todos fueron clasificados como leucemia aguda precursora de células B, sin embargo se encontró que el 8.2% (n=17) tuvieron presencia de marcadores aberrantes, de los cuales los más frecuentes fueron la expresión de marcadores de estirpe T como CD3 (n=4), CD5 (n=4), CD7 (n=4). En cuanto a la expresión de marcadores de linaje mieloide fueron menos frecuentes, CD13 (n=3), CD33 (n=1) y MPO (n=1).

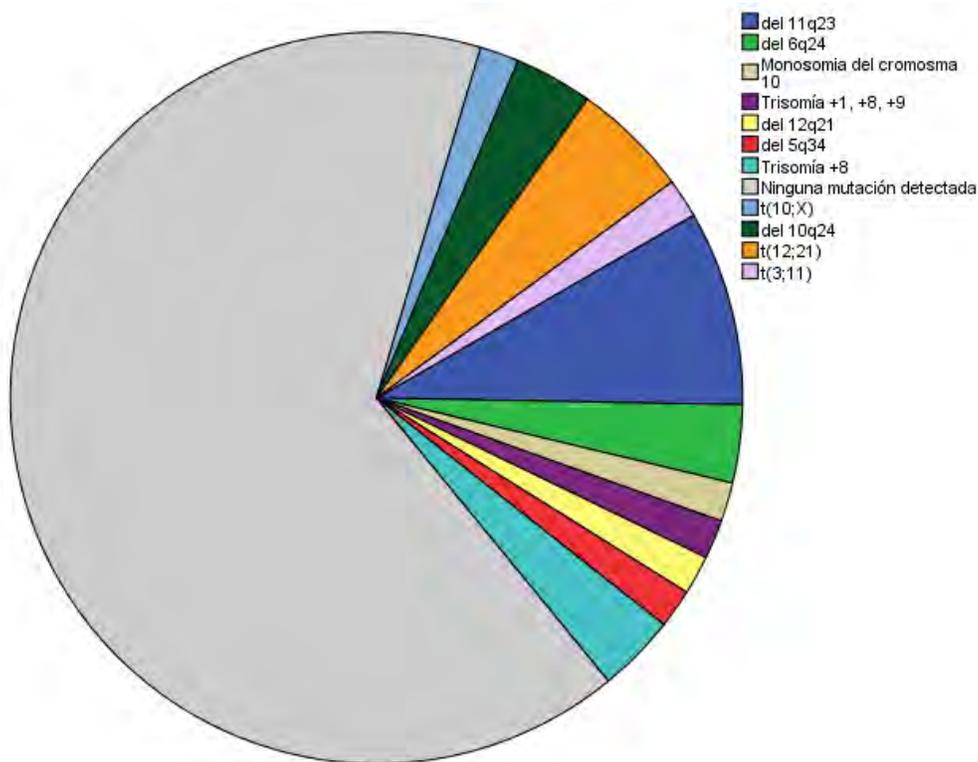
En cuanto a la ploidía obtenida por cariotipo, el 72% (n=150) de los datos no fueron adecuados para el análisis estadístico, siendo en el 60% no disponibles en el expediente y el 12% con muestra insuficiente para la realización de la técnica. Del resto de los pacientes que sí fue reportada la ploidía por cariotipo, el 32% fueron reportados como normales y 20% como casi ploidía o pseudoploidía.

Considerando la misma cantidad de pérdidas, de los 58 pacientes que tuvieron reporte de cariotipo, el 65% no reportó ninguna mutación o anomalía cromosómica, mientras que la mutación más frecuente encontrada fue la del(11q23) en 8.6% (n=5), seguida de la t(12;21) (n=3, 5.2%), trisomía del cromosoma 8 (n=2, 3.4%) y del (6q24) (n=2, 3.4%).

Tabla 3. Frecuencia de hallazgos de ploidía reportados por cariotipo

Variable	Frecuencia (n=208)	Porcentaje real	Porcentaje ajustado
Normal	19	9.1%	32.8%
Casi euploidía o pseudoploía (entre 45 a 49 cromosomas)	12	5.8%	20.7%
Hipodiploidía (entre 30 y 44 cromosomas)	14	6.7%	24.1%
Hipodiploidía severa (menor a 30 cromosomas)	2	1%	3.4%
Hiperdiploidía (entre 50 y 71 cromosomas)	9	4.3%	15.5%
Tetraploidía o mayor a 96 cromosomas	2	1%	3.4%
Muestra insuficiente	25	12%	
No disponibles	125	60%	

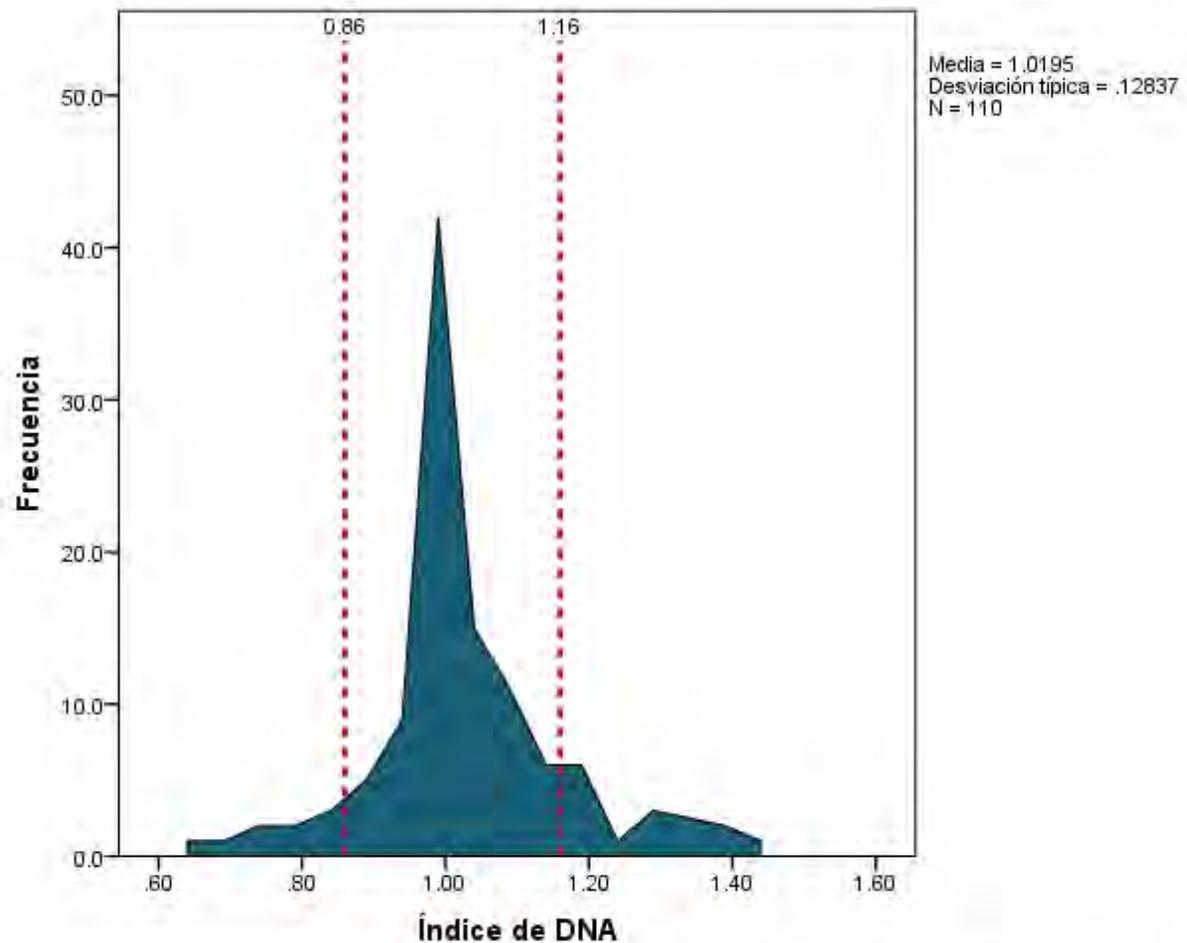
Gráfico 6. Mutaciones encontradas por cariotipo en porcentaje ajustado a valores disponibles



En cuanto al análisis de resultados de RT-PCR, sólo se encontró disponible en el expediente en 82 pacientes, de los cuales 75% fue reportado como negativo para el panel disponible en el instituto. El 12.2% (n=10) se reportaron positivos para la t(12;21) ETV-RUNX1, 8.5% positivos para la t(1;19), y solamente 1 paciente para t(8;16) y t(9;11).

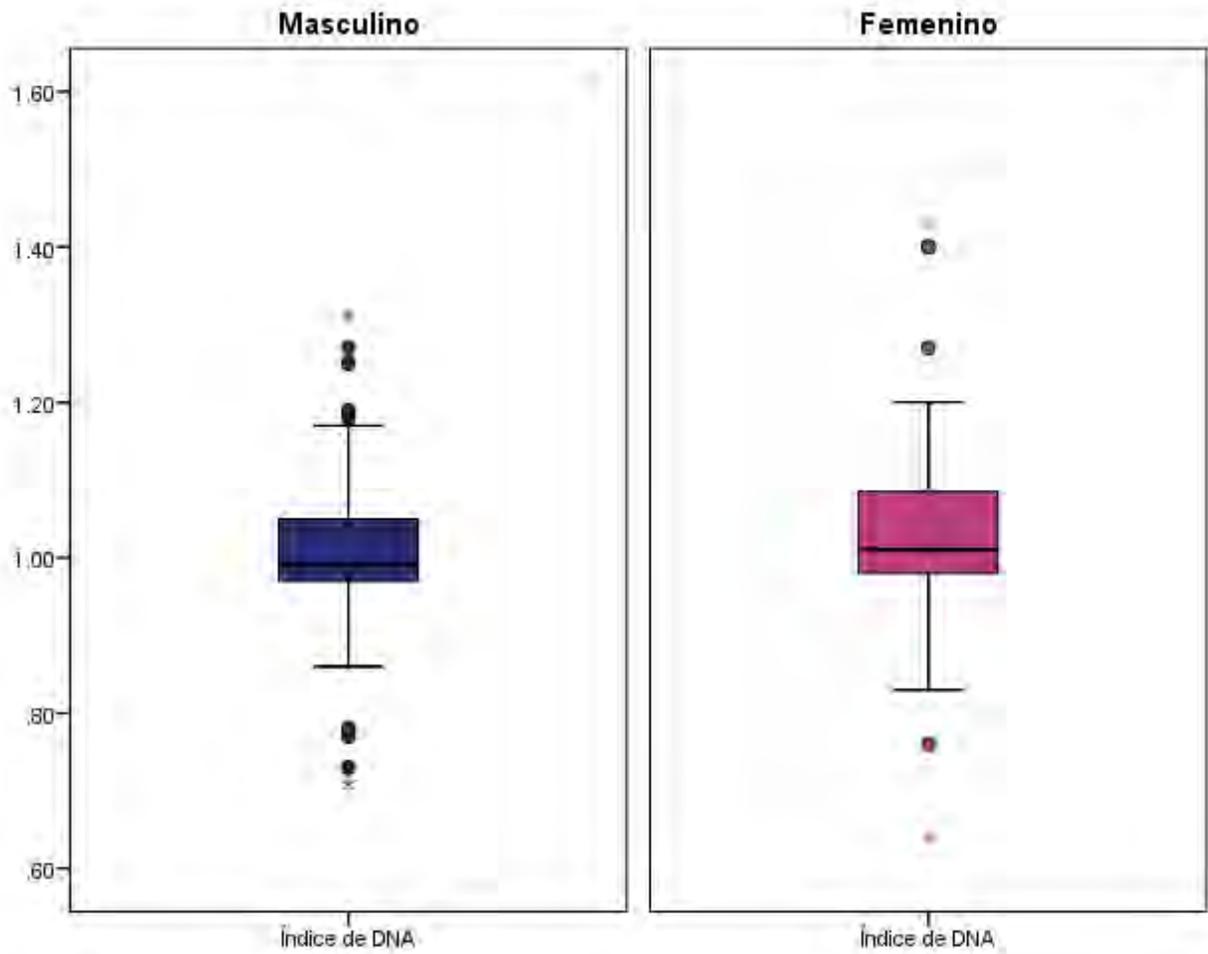
En cuanto al reporte del índice de DNA realizado con técnica de citometría de flujo se reportó en 110 pacientes (pérdidas del 47%), de los cuales la media fue de 1.01 con un mínimo reportado de 0.64 y un máximo de 1.43. Tomando en cuenta los puntos de corte a nivel internacional se encontró que solamente 8% (n=9) reportaron hipodiploidía con iDNA menor a 0.86 y 11% (13%) con hiperdiploidía con iDNA mayor a 1.16. El resto se encontró dentro de parámetros normales. El iDNA no se relacionó con la edad ($r=0.08$) ni el género ($p=0.84$)

Gráfico 7. Análisis de índice de DNA por citometría de flujo en los pacientes



*Por debajo de 0.86 se considera hipodiploidía y por arriba de 1.16 se considera hiperdiploidía

Gráfico 8. Comparación de índice de DNA por género.



Al momento del diagnóstico, del total de pacientes analizados (n=208) solamente se reportaron 4 pacientes con infiltración extramedular, de los cuales el 1.4% (n=3) fueron a sistema nervioso central y 0.5% (n=1) a testículo.

De igual manera solamente se tenía documentado que 3.8% (n=8) de todos los pacientes habían sido tratados con esteroides previo al diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica.

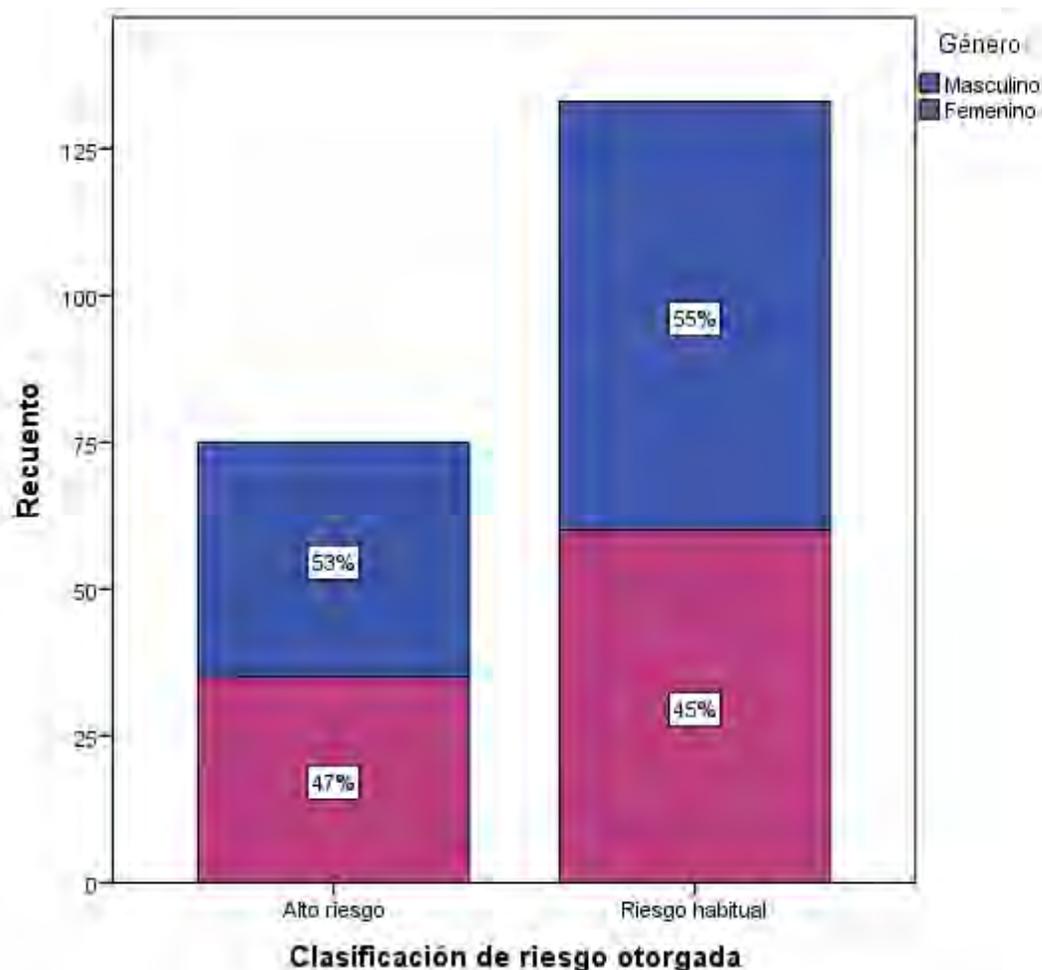
10.3 Características de la respuesta al tratamiento

En cuanto a la respuesta a la ventana esteroidea, el valor blastos al día 0 del tratamiento fue reportado en 84% (n=175), en los cuales se encontró una media de blastos de 413, con un rango de 0 a 13790. El 90.9% (n=159) se considera que tuvieron buena respuesta a la ventana esteroidea ya que la cuenta de blastos al día 0 era menor a 1,000, mientras que solo el 9.1% (n=17) tuvieron mala respuesta a la ventana esteroidea. En cuanto a la respuesta a la inducción a la remisión, del valor total de pacientes, solamente se reportó 4.3% (n=9) con falla a la inducción.

10.4 Clasificación de riesgo

El servicio de hematología hace una clasificación de los pacientes con base en los factores de riesgo previamente mencionados. El 36% de los pacientes fueron clasificados como de Alto riesgo, mientras que el 64% fueron clasificados de riesgo habitual. En cuanto a la comparación del riesgo con respecto al género, existe un incremento estadísticamente significativo en la frecuencia de pacientes masculinos asignados al alto riesgo en comparación con los femeninos ($p=0.047$), sin embargo no se consideró como de mayor riesgo relativo para ser clasificado como de alto riesgo ($RR=0.96$, IC 95% [0.669-1.381])

Gráfico 9. Clasificación de riesgo por género



10.5 Descripción de desenlace de los pacientes

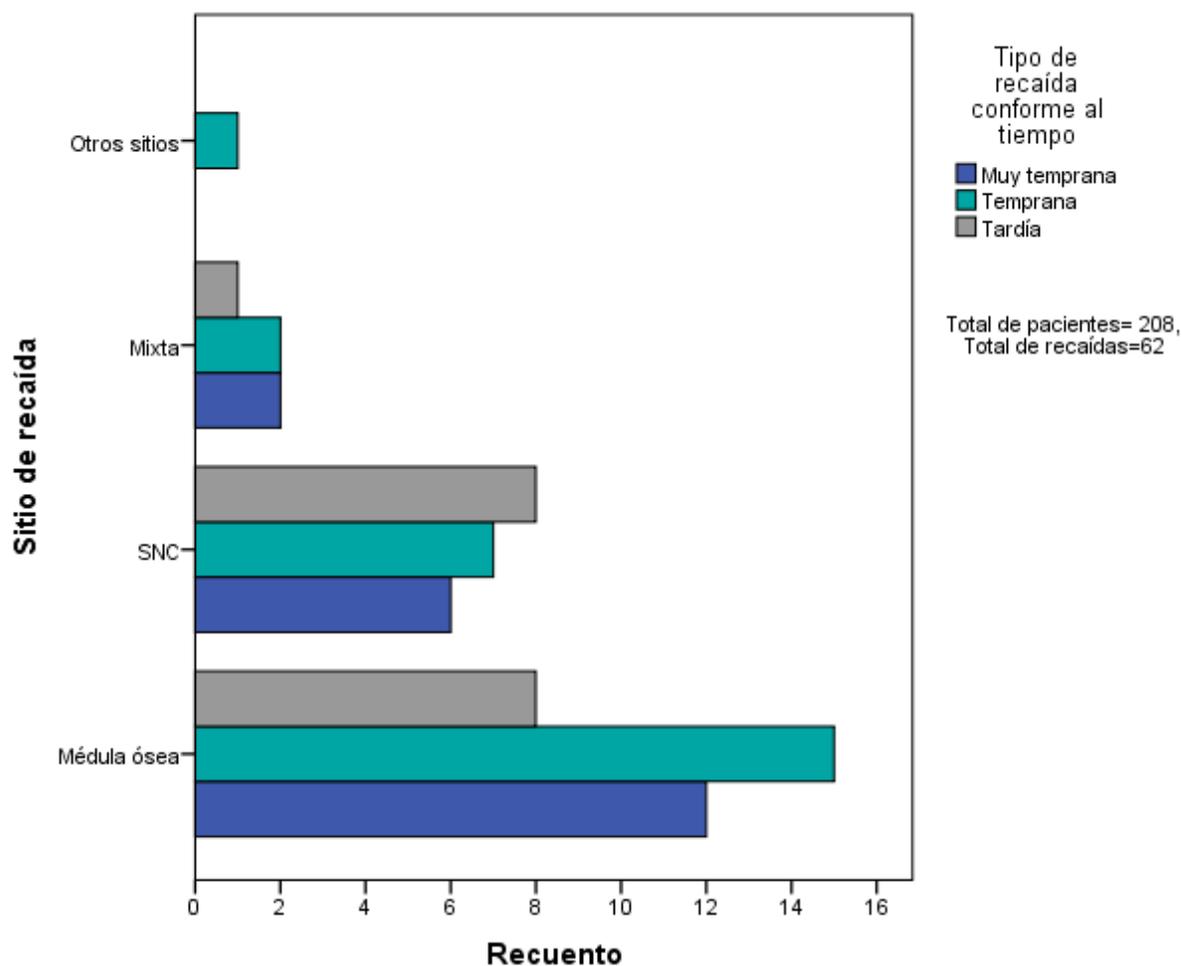
En cuanto al desenlace de los pacientes, se reportó un porcentaje de recaídas de 30.6% ($n=63$). Del total de recaídas el 55% fueron recaídas aisladas a médula ósea, el 33% fueron recaídas a sistema nervioso central aislada y 7.9% fueron recaídas mixtas con médula ósea y sistema nervioso central. La media de tiempo de recaída fue de 25.5 meses, con un mínimo de 1 mes y un máximo de 92 meses. En cuanto al tipo de recaída en cuanto a la temporalidad fue más frecuente la recaída temprana

(entre los 18 y 36 meses de remisión) 40%, seguida de muy temprana (menor de los 18 meses de remisión) de 32% y tardía de 27%.

Tabla 4. Descripción de recaídas por tipo y sitio de recaída

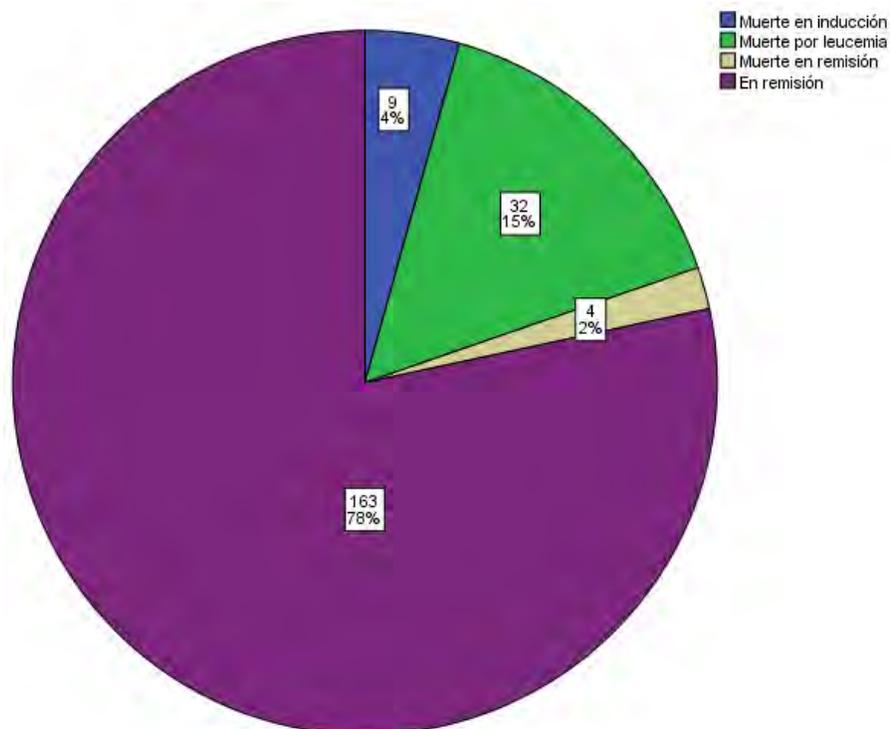
TIPO DE RECAÍDA				
SITIO DE RECAÍDA	Muy temprana	Temprana	Tardía	TOTAL
Médula ósea	12	15	18	35 (55.6%)
Sistema nervioso central	6	7	8	21 (33.3%)
Mixta (Médula ósea y SNC)	2	2	1	5 (7.9%)
Otros sitios	0	1	0	1 (3.2%)
TOTAL	20 (32.3%)	25 (40.3%)	17 (27.4%)	62

Gráfico 10. Tabla descriptiva de sitio y tipo de recaída



En cuanto al análisis de mortalidad, se reportó una mortalidad global del 21.6% (n=45), con una tasa de mortalidad de 216 muertes por cada 1000 pacientes con diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica precursor de células B entre 1 y 10 años de edad. De los pacientes que murieron, el 20% (n=9) de ellos murieron durante la inducción, el 71% (n=32) murieron por causa de la leucemia posterior a la inducción a la remisión y 8.9% (n=4) murieron en remisión, por otra causa secundaria a la leucemia.

Gráfico 11. Clasificación de muerte en los pacientes analizados



10.6 Relación de factores de riesgo con recaída de la enfermedad

En cuanto al análisis de la relación entre los factores de riesgo previamente determinados con el desenlace de la enfermedad, se realizó por medio de tablas de contingencia de 2x2 para determinación de riesgo relativo para cada variable de cada factor. Se obtienen los siguientes valores.

Tabla 5. Riesgos relativos de los factores de riesgo para mortalidad

Variable	Riesgo Relativo para mortalidad
Género masculino	0.806 (IC 95% 0.487-1.332)
Presencia de marcadores aberrantes	1.336 (IC 95% 0.611-2.928)
Falla a la inducción a la remisión	5.211 (IC 95% 3.915-6.934)
Tratamiento esteroideo previo	2.326 (IC 95% 1.108-4.883)
Clasificación de alto riesgo	2.015 (IC 95% 1.224-3.316)
Clasificación de riesgo habitual	0.669 (IC 95% 0.669-0.953)
Buena respuesta a la ventana esteroidea	0.523 (IC 95% 0.233-1.173)
Mala respuesta a la ventana esteroidea	1.911 (IC 95% 0.852-4.284)
Presencia de recaída	5.224 (IC 95% 3.033-9.091)
Cariotipo: Hipodiploidía 30-44	2.078 (IC 95% 0.881-4.902)
Cariotipo: Hipodiploidia <30	1.867 (IC 95%, 0.437-7.974)
Cariotipo: Hiperdiploidia 50-70	0.363 (IC 95%, 0.055-2.415)
Cariotipo: Casi euploidia o pseudoploidia	1.278 (IC 95%, 0.501-3.259)
Índice de DNA <0.86	1.403 (IC 95%, 0.381-5.159)
Índice de DNA 0.86-1.16	1.394 (IC 95%, 0.444-4.378)
Índice de DNA >1.16	No aplica, ninguno murió
Infiltración extramedular (SNC o testicular)	1.109 (IC 95%, 0.199-6.169)
RTPCR: t(12;21)	0.496 (IC 95%, 0.068-3.626)
RTPCR: t(1;19)	0.462 (IC 95%, 0.059-3.626)
RTPCR: t(9;11)	No aplica, ninguno murió
Sitio de recaída: Médula ósea	7.806 (IC 95%, 4.147-14.693)
Sitio de recaída: SNC aislada	0.596 (IC 95%, 0.184-1.934)
Sitio de recaída: Mixta (Médula ósea y SNC)	14.311 (IC 95%, 1.640-124.870)
Sitio de recaída: Otros sitios	3.578 (IC 95%, 0.228-56.080) (n=1)
Recaída muy temprana	2.333 (IC 95%, 1.031-5.280)
Recaída temprana	1.500 (IC 95%, 0.802-2.806)
Recaída tardía	0.133 (IC 95%, 0.033-0.535)
Carga tumoral <10,000	0.895 (IC 95%, 0.647-1.238)
Carga tumoral entre 10,000 y 50,000	1.015 (IC 95%, 0.645-1.597)
Carga tumoral entre 50,000 y 100,000	0.527 (IC 95%, 0.123-2.253)
Carga tumoral mayor a 100,000	2.917 (IC 95%, 0.932-9.126)
Mutaciones por cariotipo: del11q23	1.750 (IC 95%, 0.322-9.522)
Mutaciones por cariotipo: t(12;21)	N=3, todos murieron
Mutaciones por cariotipo: trisomía 8	2.625 (IC 95%, 0.174-39.505) (n=2)

De la misma manera se analizó el riesgo relativo de cada factor de riesgo para el riesgo de recaída. Obteniendo los siguientes resultados.

Variable	Riesgo Relativo para recaída
Género masculino	0.876 (IC 95% 0.580-1.321)
Presencia de marcadores aberrantes	1.029 (IC 95% 0.482-2.196)
Tratamiento esteroideo previo	0.401 (IC 95% 0.063-2.539)
Clasificación de alto riesgo	0.776 (IC 95% 0.491-1.226)
Mala respuesta a la ventana esteroidea	1.355 (IC 95% 0.584-1.278)
Cariotipo: Hipodiploidía 30-44	1.231 (IC 95%, 0.630-2.404)
Cariotipo: Hipodiploidía <30	1.647 (IC 95%, 0.390-6.963)
Cariotipo: Hiperdiploidia 50-70	0.320 (IC 95%, 0.049-2.114)
Cariotipo: Casieuploidia o pseudoploidia	1.474 (IC 95%, 0.654-3.323)
Índice de DNA <0.86	0.340 (IC 95%, 0.052-2.204)
Índice de DNA 0.86-1.16	2.701 (IC 95%, 0.906-8.054)
Índice de DNA >1.16	0.471 (IC 95%, 0.128-1.740)
Infiltración extramedular (SNC o testicular)	1.664 (IC 95%, 0.611-4.533)
RTPCR: t(12;21)	0.303 (IC 95%, 0.041-2.256)
RTPCR: t(1;19)	0.756 (IC 95%, 0.098-5.821)
RTPCR: t(9;11)	No aplica, ninguno recayó
Carga tumoral <10,000	0.938 (IC 95%, 0.705-1.248)
Carga tumoral entre 10,000 y 50,000	1.193 (IC 95%, 0.804-1.770)
Carga tumoral entre 50,000 y 100,000	0.357 (IC 95%, 0.083-1.536)
Carga tumoral mayor a 100,000	1.327 (IC 95%, 0.403-4.371)
Mutaciones por cariotipo: del11q23	3.333 (IC 95%, 0.609-18.256)
Mutaciones por cariotipo: t(12;21)	N=3, todos recayeron
Mutaciones por cariotipo: trisomía 8	2.222 (IC 95%, 0.147-33.580) (n=2)

11. DISCUSIÓN

En nuestro estudio se analizó solamente la población de pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica precursor de células B en población entre 1 y 10 años de edad, consideradas como leucemia común en población de bajo riesgo.

Del total de pacientes, se reportó una relación género masculino (54%) con respecto al género femenino de 1:0.84, sin ser una diferencia estadísticamente significativa. Ésta relación coincide con los análisis epidemiológicos de la población mexicana reportados por el INEGI³, al igual que en estudios internacionales reportados por el grupo de estudio del St Jude¹, a pesar de que existen otros estudios que reportan mayor frecuencia del género masculino^{13,30}. En cuanto la edad promedio al diagnóstico de nuestra población fue de 4.5 años, en comparación a otros estudios en donde la media es 5 a 6 años^{1,10,13}, sin embargo nuestros datos pueden estar sesgados ya que por la naturaleza del estudio se limitó la edad de la población, sin comprender el totalidad de la población en edad pediátrica.

En cuanto a la descripción de los valores iniciales de la biometría hemática al momento del diagnóstico, se encontró que la media de hemoglobina al diagnóstico fue de 6.8gr/dl, el 46% de los pacientes con cifras menores a 6gr/dl, mientras que sólo el 13% tienen hemoglobina considerada normal para la edad (mayor a 10gr/dl), mientras que las cifras de plaquetas al diagnóstico se reportó una media de 88,000plaq/ μ l, siendo aproximadamente el 30% de los pacientes con cifras menores a 20,000 y hasta un 30% mayores de 100,000. A pesar de no tener muchos estudios de referencia, en un del grupo del St Jude con población estadounidense se reportan mayores cifras de hemoglobina, con medias de hasta 8gr/dl y más del 25% con cifras mayores a 10gr/dl¹, similares a un estudio realizado en Brasil³⁰. En cuanto a la cuenta plaquetaria, las cifras también tienden a ser menores a lo reportado, con una menor población de pacientes con cifras plaquetarias mayores a 100,000 (29% vs 38%)^{1,30}. Estas diferencias pueden ser el reflejo del estado nutricional de la población estudiada, así como de la demora para la búsqueda de atención médica y establecimiento del diagnóstico.

En cuanto a la carga tumoral, un poco más del 50% de la población estudiada tuvo cifras menores a 10,000cel/ μ l, mientras que solo el 12% tuvieron cifras mayores a 50,000cel/ μ l, con una media de 27,841cel/ μ l. Cabe resaltar que de todos los pacientes que tuvieron cifras mayores a 100,000cels/ μ l, más del 70% fueron del género femenino. Contrastando estos valores con cifras internacionales en pacientes con LAL precursores de células B, la distribución es parecida^{1,13,30}. En cuanto al análisis de frotis de sangre periférica al diagnóstico, se reportó que en el 13% de los pacientes no se observaron blastos, en contraste con lo reportado por de Lustosa, quien reportó sólo un 4% de pacientes sin presencia de blastos al diagnóstico³⁰. A pesar de que esta descrito que cargas tumorales mayores a 50,000cel/ μ l tienen mayor riesgo de recaída y de mortalidad^{1,7,8,13,15,30}, en el análisis de riesgos de nuestra población se obtuvieron RR sin poder estadístico con leve

tendencia a ser factor de mal pronóstico con cargas tumorales mayores a 100,000cel/ μ l.

En nuestro análisis estadístico no se observó una significancia entre la edad y género con los valores de la biometría hemática, porcentaje de blastos en frotis de sangre periférica y carga tumoral al momento del diagnóstico.

En cuanto al análisis de inmunofenotipo por citometría de flujo encontramos que aproximadamente el 8.2% tuvieron expresión de marcadores aberrantes, siendo los más frecuentes los marcadores de estirpe T, como CD3, CD5 y CD7, excluyendo las LAL que fueron catalogadas como bifenotípicas o bilineales. La ausencia de expresión de CD10 ha sido bien descrita como factor de mal pronóstico, sin embargo la expresión de marcadores mieloides o de estirpe T ya no se consideran de mal pronóstico¹. En nuestro estudio, los marcadores aberrantes no fueron factor de riesgo para la recaída (RR 1.029, IC 95% [0.482-2.196]) y levemente significativos para mortalidad (RR 1.336, IC 95% [0.611-2928])

Uno de los factores que ha sido reportado con gran significancia estadística es el índice de DNA medido por citometría de flujo. De los resultados disponibles en los expedientes (n=110, pérdidas 47%) se encontró que la media de iDNA al diagnóstico fue de 1.01 y solamente 8% con valores menores a 0.86 y 11% mayores a 1.16.

En contraste con lo publicado, se ha descrito mayor incidencia de hiperdiploidía (iDNA >1.16), presentándose hasta entre un 25 y 30% de la población caucásica pediátrica con LAL^{1,24,30}, aunque la población afroamericana e hispana tienen menor incidencia y en ocasiones con mayor incidencia en el género femenino¹. La presencia de hiperdiploidía se relaciona a mejor pronóstico ya que tienen mejor respuesta al tratamiento con antimetabolitos. En nuestro estudio no hubo relación estadísticamente significativa entre el iDNA y el género y edad. En cuanto al factor pronóstico de la hiperdiploidía, en nuestro estudio se consideró un factor protector para recaída (RR 0.471, IC 95% [0.128-1.740]), aunque con poco poder estadístico por la cantidad de pacientes. Ninguno de los pacientes con hiperdiploidía murió hasta el corte del seguimiento.

En cuanto a la hipodiploidía por citometría de flujo, un iDNA<0.86 se considera de mal pronóstico, con un descenso de la SLE y la SG de hasta 38 y 50%⁷. En nuestros resultados no existió un mayor riesgo de recaída (RR 0.340, IC 95% [0.125-1.740]) y levemente de mortalidad (RR 1.403, IC 95% [0.381-5.159]), sin embargo el poder estadístico de éstos valores es bajo por la cantidad de pacientes reportados con hipodiploidía.

En cuanto al análisis de ploidía por cariotipo se reportó hipodiploidía menor a 44 cromosomas en 27.5%, mientras que la hiperdiploidía en más del 15%. Cabe recalcar que del total de pacientes analizados, sólo el 28% tenían reporte en el expediente y con suficientes metafases para analizar. Se ha reportado que por

debajo de 44 cromosomas existe una importante disminución de la SLE (18-38% a 8 años) y SG (33-50% a 8 años)^{1,7,20}, mientras que la presencia de hiperdiploidía, sin llegar a hiperdiploidías extremas como tri o tetraploidías, asociada a algunas trisomías específica, tienen mejor respuesta al tratamiento y por lo tanto mejor pronóstico^{1,13}. En cuanto al análisis de riesgos en nuestro estudio encontramos que la presencia de hipodiploidía menor a 44 cromosomas es de mayor riesgo para recaída (RR 1.231, IC 95% [0.630-2.404]) y mortalidad (RR 2.078, IC 95% [0.881-4.902]), mientras que la hiperdiploidía entre 50 y 70 cromosomas presentó un factor de protección para recaída (RR 0.320, IC 95% [0.049-2.114]) y mortalidad (RR 0.363, IC 95% [0.055-2.415]), sin embargo todos estos valores con bajo poder estadístico probablemente secundarios a la cantidad de valores perdidos.

Existen una gran variedad de mutaciones reportadas que pueden ser detectadas tanto por cariotipo como por RT-PCR, sin embargo en éste tipo de LAL tanto por frecuencia como por importancia pronóstica, generalmente se consideran de buen pronóstico la t(12;21) TEL/AML1 o la triple trisomía +4,+10 y 17, mientras que las alteraciones genéticas de mal pronóstico se consideran la presencia de la t(9;22) BCR/ABL1, mutaciones en el gen MLL principalmente t(9;11) MLL/MLLT3 y t(4,11) MLL/AF4 o algunas de pronóstico intermedio como la t(1;19) EA2/PBX1¹. En nuestro estudio se excluyeron los pacientes con t(9;22) ya que están descritos como una población aparte por sus características clínicas y pronósticas. Se encontró que la mutación más frecuente fue la t(12;21) encontrada en 3 pacientes por cariotipo y 10 por RT-PCR, seguida de la t(1;19) por RT-PCR en 8.5% y de la delección del gen MLL (11q23) en 8.6% por cariotipo. Todas las demás mutaciones detectadas fueron en menos de 2 pacientes.

En cuanto a la t(12;21) TEL/AML1 se describe en aproximadamente en el 20% de todas las LAL con predominio en el rango de edad entre 1 a 10 años^{7,13}, sin embargo, en la población estudiada se presentó en menor frecuencia. Sin embargo en nuestro análisis de riesgos se obtuvieron datos discordantes entre las mutaciones detectadas por cariotipo y RT-PCR, para recaída con un RR 0.303 (IC 95%, 0.041-2.256) y para mortalidad de 0.496 (IC 95%, IC 0.068-3.626) detectados por RT-PCR, mientras que todos los pacientes que fueron encontrados por cariotipo recayeron y murieron, por lo cual no fueron valorables los riesgos relativos. El poder estadístico de éstos riesgos relativos es bajo por la cantidad de pacientes. De las otras mutaciones reportadas cabe recalcar la delección del gen MLL 11q23 detectada por cariotipo, ya que a pesar de tener riesgos relativos de 3.33 (IC 95%, 0.609-18.256) para recaída y 1.75 (IC 95%, 0.322-9.522) para mortalidad, el poder significativo no es suficiente para ser contundentes.

La presencia de infiltración extramedular al diagnóstico es baja generalmente, reportándose entre el 5-6% de los pacientes, mientras que el involucramiento de testículos al diagnóstico es menor al 2%^{1,13,30}, siendo la infiltración a SNC al diagnóstico un factor de riesgo para la disminución de la SLE y la SG¹³. En nuestra serie de pacientes se encontró que solamente el 1.4% de los pacientes tuvieron

infiltración a SNC, mientras que uno solo (0.5%) tuvo infiltración testicular al diagnóstico. En cuanto a su impacto sobre el desenlace, la presencia de infiltración extramedular en conjunto no tuvo un incremento de riesgo para mortalidad y recaída con suficiente poder estadístico. (RR para recaída de 1.664, IC 95% [0.611-4.533], RR para mortalidad 1.109, IC 95% [0.199-6.169])

La asignación de riesgo con base en la clasificación de cada protocolo, se considera un factor pronóstico importante ya que considera múltiples factores previamente descritos. Cada protocolo de tratamiento o grupo de estudio tiene su propia clasificación, sin embargo en estudios por el grupo BFM, los pacientes clasificados con alto riesgo tienen significativamente menor SG y SLE a 5 años en comparación con los pacientes de riesgo medio y riesgo estándar¹³. En nuestra población, con base a la clasificación de riesgo institucional basada en criterios internacionales, el 36% los pacientes fueron asignados en alto riesgo, de los cuales el 53% fueron masculinos. En el análisis de riesgos, el hecho de ser clasificado inicialmente como de alto riesgo no incrementa el riesgo de recaída (RR 0.776, IC 95% [0.491-1.226]), sin embargo con mayor riesgo de mortalidad global (RR 2.015, IC 95% [1.108-4.883])

Otro de los factores de riesgo discutidos fue la exposición a esteroides previos a la instauración del diagnóstico y tratamiento de la LAL. Éste factor de riesgo no es comúnmente tomado en cuenta en muchos protocolos, sin embargo en nuestra institución se considera como de alto riesgo. Del total de pacientes analizados el 3.8% tuvieron exposición a esteroides previa al diagnóstico, no teniendo impacto sobre el riesgo de recaída (RR 0.401, IC 95% [0.611-4.533]), sin embargo con un incremento en el riesgo de mortalidad (RR 2.326, IC 95% [1.108-4.883]). Se necesita una mayor población o contrastar con otros estudios para poder esclarecer la importancia estadística de la exposición previa a esteroides para el pronóstico de pacientes con LAL.

La falla de respuesta a la ventana esteroidea, es decir, la fase inicial del tratamiento en donde se administran 7 días de esteroides, ya sea prednisona o dexametasona (dependiendo el grupo de estudio y el protocolo), también se ha considerado por algunos grupos como un factor de riesgo de mal pronóstico^{1,25,26}. En nuestro estudio el 90.9% de los pacientes tuvieron una buena respuesta a la ventana esteroidea, mientras que el resto fueron reportados con blastos de más de 1,000blastos/ μ l. El tener mala respuesta a la ventana esteroidea no se puede considerar en base a nuestro estudio como un factor de riesgo para recaída y mortalidad, ya que a pesar de ser riesgos relativos levemente mayores a la unidad, no tuvieron suficiente poder estadístico. (RR para recaída 1.355, IC 95% [0.584-1.278], RR para mortalidad 1.911, IC 95% [0.852-4.284]).

Los factores de riesgo asociados a la respuesta al tratamiento en la mayoría de los estudios se han considerado como los que mayor impacto tienen sobre la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Schrappe y colaboradores en un meta

análisis de más de 40,000 pacientes describieron una incidencia de falla a la inducción a la remisión del 2.4% y con un impacto en la SG de 32% a los 10 años de seguimiento²⁶. En nuestro estudio, la incidencia de falla a la inducción del 4.3%, siendo un factor de riesgo muy importante para la mortalidad (RR 5.224, IC 95% [3.033-9.091]).

Dentro de las principales complicaciones del tratamiento de la LAL es la presencia de una recaída de la enfermedad durante o después del tratamiento, lo cual incrementa el riesgo de recaída después de una segunda línea de tratamiento impactando así en la SLE y SG¹. En nuestro estudio se reportó la presencia de recaída en el 30.6% de los pacientes, dentro de los cuales clasificándolos por sitio de recaída, el 55% de éstos fueron recaídas aisladas a médula ósea, 33% recaídas aisladas a SNC y 7.9% recaídas mixtas, con solamente 1 paciente recayendo a testículo. Del total de recaídas, el 32% fueron catalogadas como muy tempranas, el 40% tempranas y el 27.4% tardías. Al análisis de riesgos, el mayor impacto sobre la mortalidad fue la recaída a médula ósea aislada (RR 7.806, IC 95% [4.147-14.693]) y recaída mixta (RR 14.311, IC 95% [1.640-124.870]), sin embargo la recaída aislada a SNC no presentó un incremento de riesgo de mortalidad (RR 0.596, IC 95% [0.184-1.934]), mientras que mientras más temprana sea la recaída, mayor es el riesgo de mortalidad.

12. CONCLUSIONES

La leucemia aguda linfoblástica es el cáncer más frecuente en la edad pediátrica, siendo de estas la más frecuente de estirpe B en los pacientes entre 1 y 10 años de edad. Cada grupo de estudio propone diferentes factores de riesgo tanto inherentes al paciente, como a la enfermedad y su respuesta al tratamiento, los cuales la mayoría basados en literatura caucásica.

El Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de referencia en la zona central del país, por lo cual la cantidad de pacientes que son tratados en nuestra institución es considerable. En este estudio se analizaron los principales factores de riesgo descritos en estudios internacionales, en los pacientes tratados por el servicio de Hematología durante 10 años.

Los pacientes que recibimos en nuestra institución, al momento del diagnóstico llegan con cifras de hemoglobina y plaquetas menores a lo descrito en otros estudios, esto puede ser secundario a la falta de diagnóstico temprano de la enfermedad y derivación tardía a sitios de referencia con la experiencia para hacer diagnóstico y tratar éste padecimiento, sin embargo sería adecuado realizar estudios posteriores para valorar el tiempo de retraso del diagnóstico y el tiempo entre el inicio de los síntomas y la búsqueda de atención médica.

En cuanto a la respuesta al tratamiento de la enfermedad en la población entre 1 y 10 años, descrita como una población de bajo riesgo para recaída y mortalidad a nivel internacional, nosotros encontramos un 90% de adecuada respuesta a la ventana esteroidea, menos del 5% de falla a la inducción, solamente un 36% fueron clasificados como alto riesgo recibiendo esquema de quimioterapia intensificado, además de 30% de recaídas, de las cuales fue más frecuente la recaída temprana (durante el tratamiento) y con una mortalidad del 21%.

Dentro del análisis de riesgos para recaída, no encontramos ningún factor de riesgo que tuviera el suficiente poder estadístico ya sea de protección o predicción para cualquier tipo de recaída. Algunos de los factores de riesgo descritos, como las mutaciones por RT-PCR o cariotipo, así como el índice de DNA no se encontraban disponibles en el expediente, por lo cual, a pesar de tener una población total de paciente con LAL significativa, la cantidad de datos fueron menos, restando poder estadístico.

En cuanto al análisis de factores de riesgo para mortalidad, coincidimos con la literatura internacional que la falla a la inducción a la remisión, clasificación de alto riesgo, la presencia de cualquier tipo de recaída, especialmente recaída a médula ósea, recaída mixta, recaídas muy tempranas son los principales factores predictores de mortalidad. De la misma manera que lo descrito en las recaídas, la presencia de mutaciones específicas, alteraciones numéricas cromosómicas e índice de DNA, pueden ser factores de riesgo, sin embargo, por la cantidad de datos disponibles el poder estadístico de estos factores no fue el suficiente para ser

contundentes. Cabe recalcar que otro factor de riesgo que es importante es el tratamiento esteroideo previo al diagnóstico, el cual en nuestro estudio incrementó la mortalidad, sin embargo es un factor de riesgo que no se le atribuye tanto peso en la literatura internacional, por lo cual sería adecuado realizar más estudios para esclarecer su importancia.

Es de importancia, continuar el análisis estadístico para valorar el tiempo de seguimiento de los pacientes que se encuentran en remisión para poder analizar la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad a 5 años, lo cual nos podría dar más datos para valorar el pronóstico de los pacientes que tratamos en nuestro instituto.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Pui, Ching-Hon. Childhood Leukemias. 3ª edición. Cambridge University Press. 2012
2. Barrington, Jessica y colaboradores. Rising rates of acute lymphoblastic leukemia in Hispanic children: Trends in incidence from 1992 to 2011. *Blood*, 2015; 125 (19); 3033-34
3. INEGI. Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer. 2016
4. Sirvent, Nicolas y cols. Prognostic significance on the initial cerebrospinal fluid involvement of the children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated without cranial irradiation: Results of European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Children Leukemia Group study 58881. *European Journal of Cancer*, 2011; 47 (2); 239-247
5. Escamilla-Santiago, Ricardo Antonio y colaboradores. Tendencia de la mortalidad por cáncer en niños y adolescentes según el grado de marginación en México (1990-2009). *Salud Pública de México*, 2012; 54 (6); 587-94
6. Arber, Daniel y cols. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 2016; 127(20); 2391-2405
7. Vrooman Lynda, Silverman Lewis. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors. *Current Opinion in Pediatrics*, 2009; 21: 1-8
8. Möricke A y cols. Prognostic impact of age in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia: data from the trials ALL-BFM 86, 90 and 95. *Klin Padiatr*, 2005; 217 (6): 310-20
9. Pui, Ching-Hon y cols. Improved prognosis for older adolescents with acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Hematology*, 2011; 29 (4): 386-91
10. Pérez Saldivar, Maria Luisa y cols. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*, 2011; 11: 355
11. González Rivera, Aurora y cols. Vigilancia epidemiológica del cáncer en el instituto nacional de pediatría. *Acta Pediátrica de México*, 2007: 28 (5): 203-7
12. Rivera Luna, Roberto y cols. Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer*, 2014; 14: 790
13. Koka, Aida y cols. A 17-year experience with ALL-BFM protocol in acute lymphoblastic leukemia: Prognostic predictors and interruptions during the protocol. *Leukemia Research*, 2014; 38: 699-705
14. Kadan-Lottick, Nina y cols. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, 2003; 209 (15): 2008-14
15. Hastings, Caroline y cols. Increased post-induction intensification improves outcomes in children and adolescents with a markedly elevated white blood cell

- count ($>200 \times 10^9/L$) with T cell acute lymphoblastic leukemia but not B cell disease: A report from the Children's Oncology Group. *British Journal of Hematology*, 2015; 168 (4): 533-546
16. Teachey, David y cols. Predicting relapse risk in childhood with acute lymphoblastic leukemia. *British Journal of Hematology*, 2016; 162: 606-20
 17. Möricke y cols. Prognostic factors in CD10 negative precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia in children. *Blood*, 2004; 104 (11): 1957
 18. Dan-Yan, Ou y cols. CD20 and outcome of childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: A meta-analysis. *Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 2015; 37 (3): e138-42
 19. Rachieru-Sourisseau, P y cols. DNA index in childhood acute lymphoblastic leukemia: a karyotypic method to validate the flow cytometric measurement. *International Journal of Laboratory Hematology*, 2010; 32: 288-98
 20. Nachman, James y cols. Outcome of treatment in children with hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2007; 110 (4): 1112-15
 21. Aricó, Maurizio y cols. Long-term results of the AEIOP-ALL-95 trial for the childhood acute lymphoblastic leukemia: insight on the prognostic value of DNA index in the framework of the Berlin-Frankfurt-Muenster based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2008; 26 (2): 283-89
 22. Holmfeldt, Linda y cols. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Natural Genetics*, 2013; 45(3): 242-52
 23. Paulsson, Kajsa y cols. High modal number and triple trisomies are highly correlated favorable factors in childhood B-cell precursors high hyperdiploid acute lymphoblastic leukemia treated according to the NOPHO ALL 1992/2000 protocols. *Haematologica*, 2013; 98 (9): 1424-32
 24. Vrooman Lynda, Silverman Lewis. Childhood acute lymphoblastic leukemia: Update on prognostic factors. *Current Opinion in Pediatrics*, 2009; 21: 1-8
 25. Protocolos Nacionales de quimioterapia. SSA
 26. Schrappe, Martin y cols. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2012; 366 (15): 1371-81
 27. Borrowitz, Michael y cols. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from the Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood*, 2015; 126 (8): 964-71
 28. Karsa, Mawar y cols. Improving the identification of high risk precursor B acute lymphoblastic leukemia patients with earlier quantification of minimal residual disease. *PLOS ONE*, 2013; 8 (10): e76455
 29. Sullivan Margaret y cols. Equivalence in intrathecal chemotherapy and radiotherapy as central nervous system prophylaxis in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*, 1982; 60 (4): 948-58

- 30.**Lustosa de Sousa y cols. Acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: prognostic factors and analysis of survival. Rev Bras Hematol Hemother, 2015; 37 (4): 223-29