



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

**REARREGLOS MOLECULARES TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4
EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN

LA ESPECIALIDAD DE:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. LILIANA MARTÍNEZ PÉREZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

M. EN C. MARÍA TERESA DUEÑAS GONZÁLEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

A Dios y Mis Padres

Por darme los mejores regalos del mundo: la vida y la libertad de ser el propio arquitecto de mi destino. Por amarme siempre, ser mi apoyo en todo momento y creer en mí.

A Javier

Por tu apoyo, comprensión y afecto que me permiten sentir poder lograr lo que me proponga. Gracias por escucharme y por tus consejos. Gracias por ser parte de mi vida y por apoyarme siempre.

A la Dra. Elva Jiménez

Por creer en mí y permitirme compartir su espacio, su tiempo y sus conocimientos. Por dejarme crecer junto a ella y principalmente, por darme la maravillosa oportunidad de cristalizar mis sueños.

A la Dra. María Teresa Dueñas

Por todas sus aportaciones, excelentes comentarios y sugerencias durante la realización de este proyecto.

A todo el grupo de pacientes por permitirme conocer de su padecimiento a través de su dolor y vida.

ÍNDICE

Resumen	5
Antecedentes	6
Justificación	13
Planteamiento del problema	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Material y Métodos	17
Análisis estadístico	23
Resultados	24
Discusión	34
Conclusiones	38
Referencias bibliográficas	39
Anexos	45

RESUMEN

TITULO: REARREGLOS MOLECULARES TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 EN LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO

INTRODUCCIÓN: El análisis molecular de la LLA, es útil en su clasificación en subgrupos de riesgo, en su asignación al tratamiento en forma más apropiada, así como para determinación de enfermedad residual mínima. La LLA con el TEL/AML1, porta un buen pronóstico y los pacientes deben recibir QT menos tóxica. Cuando se presenta con el rearreglo E2A/PBX1, se asocia con alto riesgo de recaída y debe ser tratada con QT intensiva, La presencia de los rearreglos BCR/ABL y MLL/AF4 están asociados a resultados pobres que requieren trasplante alogénico en primera remisión. En nuestro medio no existen estudios que evalúen la respuesta al tratamiento en relación con la presencia de rearreglos moleculares, y por esto mismo no existe una asignación apropiada a los programas de tratamiento.

OBJETIVO: Conocer la respuesta al tratamiento a través de la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con rearreglos moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio clínico observacional, descriptivo, retrospectivo, se incluyeron pacientes menores de 16 años de ambos géneros, con LLA de *novo* o en primera recaída, que se les realizó biología molecular por RT-PCR en el período entre enero del 2005 y diciembre del 2006.

Los datos se recolectaron, mediante la revisión de los expedientes clínicos y se validaron con la base de datos que se lleva en forma prospectiva en el servicio, La información se ingresó en una base de datos en Excel donde se capturó la información y se analizó en SPSS Vers.10.

RESULTADOS: Se estudiaron en total 35 pacientes, 21 (60%) del sexo masculino y 14(40%) del sexo femenino. La mediana de edad fue de 4.6 años (mínimo 1 año, máximo 14 años). La mediana de leucocitos al diagnóstico $24.892 \times 10^9/L$ (mínimo 1.5, máximo $219.650 \times 10^9/L$), 29 (82.9%) con LLA de *novo* y 6 (17.1%) en primera recaída a médula ósea al momento del estudio de biología molecular. Los pacientes de *novo* fueron tratados con el protocolo de quimioterapia CMR 2002 y los de recaída con el protocolo NYII. El gen de fusión que se encontró más frecuente fue el MLL/AF4 en mayores de un año, la supervivencia libre de enfermedad fue de 51% y la supervivencia global de 54%.

CONCLUSIONES: El rearreglo molecular más común (57%) encontrado en nuestra población fue el MLL/AF4, muy superior a lo reportado en otros países en niños mayores de un año de edad. La supervivencia libre de evento fue de 51 % a 3 años de seguimiento más baja a lo reportado en otros grupos de 70-80% a 5 años. Es importante identificar por que en nuestra población es más común el gen MLL/AF4 en mayores de un año y si su presencia le confiere peor pronóstico a través de un análisis multivariado, en mayor número de muestra. Es importante una mejor clasificación de la LLA para asignación de los tratamientos ajustado al riesgo y evitar toxicidad innecesaria.

ANTECEDENTES

Las leucemias agudas (LA) son neoplasias que se caracterizan por acumulación de precursores inmaduros (blastos) de una clona hematopoyética en la médula ósea, suprimiendo el crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando la enfermedad ¹. La LA representa aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas en niños menores de 15 años y el 25% de las neoplasias malignas en niños y adolescentes menores de 20 años ^{2,3}. Siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la que predomina en la infancia ^{1,2}. En USA se diagnostican aproximadamente 3250 nuevos casos de leucemia, de los cuales la LLA representa aproximadamente el 85% (2500 casos por año), mostrando un pico máximo entre los 2 y 5 años, con mayor afección en la raza caucásica en comparación con los afroamericanos ³.

En el 2000, se publicaron de manera uniforme los resultados de varios ensayos, encontrando tasas de remisión completa (RC) de hasta un 98%, supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 75 al 80% a 5 años, la supervivencia libre de evento desde el 71% hasta el 83% ^{2,4,5}. Sin embargo sigue existiendo un pequeño grupo con pobre pronóstico.

La LLA comprende varios subgrupos con influencia pronóstica, basados en algunas características como son: la edad, cuenta de leucocitos al diagnóstico, infiltración al SNC, masa mediastinal, organomegalia, respuesta al tratamiento inicial con esteroide y falla a la inducción a la remisión ^{2, 5, 6,7}. Los progresos obtenidos en los últimos años con relación a la inmunología, la citogenética y a nivel de biología molecular han permitido la detección de los cambios genéticos asociados con lo que se ha logrado definir con más exactitud distintos grupos de riesgo: considerándolos un factor pronóstico independiente ^{5, 6,7}.

Los cambios genéticos en las células leucémicas han sido identificados por análisis citogenético, aunque las técnicas pasadas solo revelaban alteraciones cromosómicas muy evidentes, en la actualidad con los avances de la biología molecular con técnicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), la reacción en cadena de polimerasa (PCR) se ha logrado una mayor sensibilidad y

especificidad que permiten la identificación de rearrreglos genéticos que no son visibles por las técnicas usuales, siendo esencial el análisis molecular para la detección de los rearrreglos y monitorización de la enfermedad mínima residual^{8,9,10}, dado que se considera que la resistencia a la quimioterapia puede ser en parte a defectos intrínsecos de las células tumorales, que podrían ser predecibles si se determina desde antes del inicio del tratamiento, para mejor estratificación de grupos de riesgo e implementar nuevas estrategias en el manejo¹¹. El 80% de los niños muestran un cariotipo alterado, bien en el número de cromosomas (ploidía), como cambios estructurales: translocaciones, inversiones o deleciones que tienen una gran importancia pronóstica; la mayoría de estos cambios cromosómicos ocurren en precursores de LLA – B y sólo con el 30% de incidencia en LLA – T¹². Dentro de las alteraciones genéticas más frecuentes que se observan en esta enfermedad son las hiperdiploidias (un índice de ADN > 1.16 o > 50 cromosomas por células leucémicas) se encuentra en aproximadamente el 25 - 30% de los niños con LLA de linaje B^{5, 12}. Se asocia con un resultado favorable ya que tienen una mayor tendencia a someterse a apoptosis, se acumulan grandes cantidades de metotrexato, son muy sensibles a los antimetabolitos y L-asparaginasa¹³. El 75% de los niños muestran translocaciones cromosómicas que causan alteración en la regulación de oncogenes, genes supresores de tumor y genes micro RNA que resultan en la activación oncogénica de protein kinasa y más frecuentemente factores de transcripción para la réplica de células tumorales^{8,14}, la identificación molecular de los genes localizados en los sitios de las alteraciones ha inducido el aislamiento y caracterización de numerosos oncogenes y genes supresores, dilucidando en parte el mecanismo de la leucemogénesis⁸. Los genes transformados dominantes, involucrados en la inducción y progreso del cáncer (oncogenes), son formas alteradas de genes celulares normales denominados (Protooncogenes). Los productos de los oncogenes regulan la progresión ordenada del ciclo celular, división celular, o estado diferenciado de la célula. Esta progresión ordenada se pierde cuando uno o más de los componentes de la vía se altera. Los oncogenes

se agrupan acorde con las proteínas que codifican: factores de transcripción, genes de muerte celular programada y genes supresores ¹⁴.

En la LLA las anomalías genéticas estructurales como translocaciones cromosómicas, llevan a la formación de genes de fusión o desregulación de la expresión génica e inactivación de genes supresores de tumores ¹⁵. Estas alteraciones recurrentes, se han asociado a características clínicas y pronósticas específicas, encontrándose aún en estudio la asociación génica con la resistencia a medicamentos específicos ^{16, 17}. Las translocaciones cromosómicas más frecuentes en la LLA infantil son los genes de fusión TEL/AML1, BCR/ABL, E2A/PBX1, y los rearrreglos genéticos del MLL ^{5, 8, 10, 12, 18}.

TEL/AML1

La t(12; 21) (p13; q22) entre el gen TEL (ETV6) del cromosoma 12 y el gen AML1 (*CBFA2 core-binding factor*) del cromosoma 21, dan lugar al transcripto de fusión TEL/ AML1 ^{5, 8, 10, 18}. La mayoría de las veces esta translocación se origina *in útero*, probablemente inicia como un evento clonal, algunos estudios sugieren que este evento de recombinación genética en la mayoría de los casos es insuficiente para generar la enfermedad, y que es obligatorio un evento secundario posnatal, por lo que se considera que el TEL/AML1 genera una clona pre-leucémica que puede persistir sin manifestarse por muchos años, hasta que ocurra un evento secundario que favorezca la proliferación clonal de esta translocación, asociado en algunas ocasiones a supresión del alelo que no tiene el rearrreglo, o bien a situaciones de estrés posterior a un proceso infeccioso donde se produce una proliferación de tejido linfoide ¹⁹. El gen de fusión TEL/AML1 probablemente inhibe la actividad normal de transcripción del gen AML1 involucrado en la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, originando disrupción en la hematopoyesis normal ^{5, 8}. Se encuentra en aproximadamente el 25 % de los casos de LLA, siendo hasta el momento la lesión génica más común en pacientes pediátricos; está asociado con un pronóstico favorable, con buena respuesta al tratamiento inicial ^{5, 10, 18}. Este gen de fusión identifica a un subgrupo de niños con LLA con características definidas al diagnóstico tales como: edad entre 2 y 10 años, con mayor frecuencia en el rango de 2 a 5 años, bajo recuento de

leucocitos, inmunofenotipo de estirpe B (principalmente pre-B común) e índice de ADN hiperdiploide ^{5, 8, 18,19}. Se asocia con una alta quimiosensibilidad, especialmente para la L-asparaginasa ²⁰ y otras drogas como antraciclinas y etopósido ²¹, por lo que junto con las hiperdiploidias se considera un buen factor pronóstico en el tratamiento inicial. La LLA TEL/AML1 (+) se caracteriza por remisión completa continua (RCC) prolongada, y una excelente SLE a largo plazo hasta del 91% de los pacientes ^{10,18,22}; sin embargo ocurre aproximadamente un 20% de recaída en estos pacientes siendo más frecuente al finalizar la quimioterapia, en promedio 3.8 años después de la RCC ²² no encontrando diferencia significativa con grupos controles que no tienen la translocación, excepto en que la cuenta de leucocitos es mayor en este grupo de pacientes al momento de la recaída; por lo en esta etapa este transcrito no se considera como factor pronóstico independiente para la respuesta al tratamiento ²³.

BCR/ABL

La fusión de los genes BCR y ABL, que surge de la t(9;22)(q34;q11), que se denomina cromosoma Philadelphia (Ph+), promueve la translocación del protooncogén ABL de la porción distal del brazo largo del cromosoma 9 sobre el cromosoma 22, resultando el gen de fusión BCR/ABL ²⁴. La translocación (9;22) se presenta del 25 a 30% de los casos de LLA en adultos ^{8,25}, y en población pediátrica solo del 3 al 5%, y predomina en la adolescencia ^{2, 5,12}.

En la LLA generalmente el punto de ruptura de los genes se origina en el reordenamiento e1a2, que lleva a la producción de la proteína de fusión p190_{BCR/ABL} ^{12,18}; aunque con menor frecuencia, puede presentarse el mismo reordenamiento descrito en la leucemia mieloide crónica, que genera la proteína de fusión p210_{BCR/ABL} ^{1-4,6,10}. Ambas proteínas portan una actividad incrementada de tirosina-kinasa que dan lugar a estimulación anormal de la proliferación celular⁵. Las características clínicas y biológicas de los pacientes con el gen de fusión BCR/ABL al diagnóstico son: niños mayores de 10 años, hiperleucocitosis, morfología L2, y cariotipos preferentemente pseudodiploides. La mayoría de los blastos Ph+ presentan un fenotipo pre-B (CD19, CD10 y CD34) frecuentemente con expresión de marcadores mieloides aberrantes (CD13 y CD33), menos

frecuente se han descrito casos con fenotipo T o leucemias bifenóticas. Se ha observado que tienen mayor riesgo de infiltración a SNC durante el curso de la enfermedad, sin observar una diferencia significativa al momento del diagnóstico, en relación a pacientes que no tienen la translocación ^{25,26}. La LLA Ph+ tiene un pobre pronóstico el promedio de SLE en niños es entre 25 y 30 %; sin embargo, algunos investigadores sugieren que en este tipo de LLA el pronóstico es influenciado en los resultados por: la respuesta a los esteroides, (MTX intratecal) que se da antes de la QT de inducción a la remisión (IR) y de otros factores como la edad y la cuenta de los leucocitos al diagnóstico, en niños tratados con quimioterapia intensiva sola. Para probar esta teoría, Aricó y cols hicieron una revisión de 326 niños con LLA Ph+ que fueron tratados por 10 grupos cooperativos participantes. Alcanzaron RC el 82%, Identificaron 3 grupos de riesgo, el grupo de bajo riesgo con leucocitos <50 000/ μ l, la SLE fue de 49% \pm 5 a 5 años, el grupo de riesgo intermedio con leucocitos entre 50 000/ μ l y 100 000/ μ l de 30% \pm 5 y el de pobre riesgo con leucocitos >100 000/ μ l 20% \pm 5, p= 0.001 concluyendo que los pacientes con características de pronóstico favorable la enfermedad puede ser controlada con QT intensiva sola ²⁷. Ribeiro y cols reportaron SLE a 4 años de 73% en un grupo de LLA Ph+, identificado como de buen riesgo con QT intensiva multiagente sola ²⁸. El trasplante alogénico con donador relacionado HLA idéntico ofrece mejores resultados sin embargo muy pocos pacientes cuentan con un donador.

REARREGLOS DEL MLL

Los rearreglos en el gen MLL del cromosoma 11q23 ocurren en solo el 2% de los niños mayores de 1 año, sin embargo se ha encontrado hasta en el 80% de lactantes con LLA. Todos los reordenamientos del gen MLL, como MLL/AF4 que resulta de la t(4; 11), MLL/ENL de la t(11; 19), y MLL/AF9 de la t(9; 11), la presencia de estos transcritos se han asociado con resistencia a la quimioterapia, siendo de peor pronóstico en recién nacidos con LLA ^{5,29}. Al momento del diagnóstico con presentación clínica variable: pueden presentar infiltración cutánea en forma de nódulos, es común la hepatoesplenomegalia, sin embargo son poco frecuentes las adenomegalias ²⁹, en niños mayores de un año la pobre

respuesta al tratamiento se asocia principalmente con el rearreglo MLL/AF4, la cual es detectada en un 50 – 70% de los rearreglos del gen MLL ³⁰. La proteína AF4 es indispensable para el crecimiento y diferenciación normal de los progenitores linfocíticos ³¹. Las acciones concretas de los productos de fusión del MLL no se conocen, pero están asociados con la expresión anormal de genes HOX, que pueden dar lugar a crecimiento anormal de las células madre hematopoyéticas ¹⁰. Se han establecido modelos *in vitro* para estudiar los aspectos biológicos de esta translocación, demostrando que las proteínas de fusión portan propiedades oncogénicas, aumentando la resistencia contra la apoptosis con AF4 ³²; mientras que la proteína de fusión MLL estimula el crecimiento celular, ya que se une directamente a las regiones promotoras de dos inhibidores del ciclo celular (p18 y p27), regulando así su expresión génica ³³. Por lo que las células con estas translocación tienen mayor tasa de crecimiento, manteniendo el ciclo celular aún en ausencia de factores de crecimiento, y resistencia a la apoptosis ³⁴, dando lugar a resistencia a la quimioterapia, en comparación con células que tienen otros genes de fusión leucemogénicos ³⁵. Las características clínicas y biológicas de este grupo de paciente al diagnóstico son principalmente: leucocitos mayores de 100,000/ μ l, organomegalias e infiltración a sistema nervioso central, esta última es más frecuente en menores de 2 años de sexo femenino ¹² y las células leucémicas tienen morfología L2 y fenotipo inmaduro Pre- B (CD10-) con expresión frecuente de marcadores mieloides, lo cual sugiere que la translocación podría ocurrir en una célula pluripotencial con capacidad de diferenciación en ambos linajes, linfóide y mielóide^{8, 11}. Todas las células con anomalías del gen MLL son altamente resistentes a los glucocorticoides *in vitro* e *in vivo*, y también a L-asparaginasa ^{6,20}. Sin embargo, muestran una marcada sensibilidad a los análogos de nucleósidos y citarabina la cual está relacionada con una alta expresión del transportador de membrana de nucleósidos ENT1 ²¹. El pronóstico de los pacientes es malo; Kosaka y cols reportaron 44 infantes con LLA y MLL+ el 91% RC y con una probabilidad de supervivencia a 3 años de 58.2% y SLE 43.6%, e identificaron que los pacientes con peor pronóstico fueron aquellos menores de 6 meses de edad al

diagnóstico y con una cuenta de leucocitos $\geq 100000/\mu\text{l}$ y la SLE fue de 9.4%. Los pacientes que se sometieron a Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas (TCPH) en primera remisión la SLE a 3 años fue de 64.4%, concluyendo que el trasplante está indicado en los pacientes que presentan esta translocación mejorando su pronóstico.^{12,36}

E2A/PBX1

Por último la proteína híbrida E2A/PBX1, que se origina de la $t(1;19)(q23,p23)$ se encuentra hasta en un 25% de los casos de los niños con LLA pre-B y con expresión de inmunoglobulinas citoplasmáticas, aunque en un pequeño porcentaje pueden estar negativas¹². Existen dos formas de la translocación: la balanceada y desbalanceada. La consecuencia molecular de ambas es la fusión del gen E2A localizado en 19p13 y el gen PBX1 en 1q23, originando un gen quimérico cuyo producto es una proteína aberrante que actúa como un potente activador de la transcripción³⁷, este transcripto asociado con características clínicas de mal pronóstico como hiperleucocitosis, e infiltración a sistema nervioso central. El fenotipo en más del 90% de los casos es pre B con Ig +, con marcadores CD9, CD10, CD19, CD20 +-, CD21, CD22 y CD 34, índice de DNA <1.16 , con pobre respuesta al tratamiento con terapia basada en antimetabolitos por lo que se deben de iniciar esquemas de quimioterapia más agresivos³⁸. Manteniendo RC el 31% durante un promedio de 61 meses (29 – 122 meses), alcanzando SLE a 5 años del 25 al 37.5%⁴

Es importante contar con la determinación de estos rearrreglos debido que confieren un valor pronóstico independiente, y así poder clasificar grupos de riesgo y asignación de tratamiento adaptado al riesgo para mejorar la respuesta.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro medio no se ha estudiado la LLA por medio de análisis molecular. La mayoría de las veces se utilizan solo las características clínicas, tales como: edad, sexo, cuenta de leucocitos, masa mediastinal, organomegalia e infiltración a SNC, y solo algunos incluyen cariotipo e inmunofenotipo. Sin embargo muchas de las alteraciones cromosómicas no son detectadas por citogenética. La biología molecular ha desarrollado técnicas más específicas como la hibridación *in situ* con fluorescencia y la reacción en cadena de la polimerasa que permiten la identificación de rearrreglos genéticos asociados con el cáncer en un número cada vez mayor. La clasificación correcta de los grupos de riesgo, mediante los rearrreglos moleculares específicos, tiene implicación definitiva en la asignación a los diferentes grupos de tratamiento y evita someter a los pacientes a terapias con toxicidad significativa. Por esta razón consideramos importante estudiar la relación que existe entre los rearrreglos moleculares y la respuesta al tratamiento. Consideramos que si logramos documentar dicha relación, se puede incidir de manera favorable en la supervivencia libre de evento, en el costo del tratamiento, la estancia hospitalaria, la toxicidad a largo plazo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El análisis molecular de la LLA, es útil para su clasificación en subgrupos de riesgo, en su asignación al tratamiento en forma más apropiada, así como para determinación de enfermedad residual mínima. La LLA con el rearrreglo TEL/AML1, porta un buen pronóstico y los pacientes deben recibir QT menos tóxica. Cuando se presenta con el rearrreglo E2A/PBX1, se asocia con alto riesgo de recaída y debe ser tratada con QT intensiva, la presencia de los rearrreglos BCR/ABL y MLL/AF4 en los blastos leucémicos linfoides están asociados a resultados pobres aún después de quimioterapia intensiva y requieren trasplante alogénico en primera remisión. En nuestro medio no existen estudios que evalúen la respuesta al tratamiento en relación con la presencia de rearrreglos moleculares, y por esto mismo no existe una asignación apropiada a los programas de tratamiento.

- ¿Cuál es la respuesta al tratamiento en la Leucemia Linfoblástica aguda con los rearrreglos TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 en pacientes pediátricos del servicio de Hematología Pediátrica de la U.M.A.E. Hospital General Centro Médico Nacional La Raza?.

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la respuesta al tratamiento a través de la supervivencia libre de evento de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con alteraciones moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Objetivos específicos

2. Determinar el porcentaje de muertes tempranas de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con alteraciones moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.
3. Determinar el porcentaje de remisión completa de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con alteraciones moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.
4. Determinar la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con alteraciones moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.
5. Determinar la supervivencia global de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda con alteraciones moleculares TEL/AML1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 del Servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

HIPÓTESIS

1. La supervivencia libre de evento en la leucemia linfoblástica con el rearrreglo TEL/AML1 es de 91% a 3 años de seguimiento
2. La supervivencia libre de evento en la leucemia linfoblástica con el rearrreglo BCR/ABL es del 20% a 3 años de seguimiento
3. La supervivencia libre de evento en la leucemia linfoblástica aguda con el rearrreglo MLL/AF4 es de 10% a 3 años de seguimiento
4. La supervivencia libre de evento en la leucemia linfoblástica aguda con el Rearreglo E2A/PBX1 es de 30% a 3 años de seguimiento

MATERIAL Y MÉTODOS

UNIVERSO DE TRABAJO: Pacientes menores de 16 años de edad tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica de la U.M.A.E. Hospital General Dr. “Gaudencio García Garza” Centro Médico Nacional La Raza

TIPO DE ESTUDIO: Clínico observacional, longitudinal, descriptivo, retrospectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de menores de 16 años de edad
2. De ambos géneros
3. LLA de novo sin tratamiento
4. LLA en primera recaída
5. Diagnosticados y tratados en el Servicio de Hematología Pediátrica con los protocolos de quimioterapia designados entre 2005 y 2006.
6. Pacientes que se les realizó estudio de biología molecular

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Pacientes que no aceptaron participar en el estudio
2. Cuando se detectaron defectos técnicos en la toma de muestra y determinación molecular.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes que abandonaron tratamiento
2. Pacientes que no completaron el seguimiento
3. Pacientes tratados con protocolos no designados

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Hematología pediátrica del Hospital General Dr. "Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

Los datos se recolectaron en un formato diseñado (Anexo 2), mediante la revisión de los expedientes clínicos y se validaron con la base de datos que se lleva en forma prospectiva en el servicio, que incluye: nombre del paciente, diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda corroborado en el aspirado de médula ósea, fecha de diagnóstico, o de la recaída, edad, género, cuenta de leucocitos, inmunofenotipo, cariotipo, resultado de biología molecular, LCR, presencia o no de masa mediastinal, así como protocolo asignado, con evolución durante la inducción o reinducción a la remisión, fecha de inicio de tratamiento, aspirado de MO del día 15 de la Inducción o de la reinducción a la remisión, fecha que se documentó la 1ª o 2ª remisión completa, fecha y etapa del tratamiento en donde se detectó recaída, sitio de la recaída, si falleció; se anotó la etapa del tratamiento que falleció y la causa, fecha de la última evaluación, seguimiento durante 3 años con verificación de los registros cada mes en el primer año y cada 2 meses en el segundo año.

VARIABLES

Variable Independiente

Rearreglos moleculares TEL/AML1, BCR/ABL, MLL/AF4, E2A/PBX1

Definición conceptual: Los rearreglos moleculares resultan de una alteración en el reordenamiento de fragmentos cromosómicos que involucran a la secuencias de dos genes.

Rearreglo TEL/AML1: Gen de fusión que resulta de la translocación entre el gen TEL del cromosoma 12 y el gen AML1 del cromosoma 21.

Rearreglo BCR/ABL: El gen ABL del cromosoma 9 se une al gen BCR del cromosoma 22 para formar el gen de fusión. El cromosoma 22 alterado que contiene el gen de fusión se llama cromosoma Philadelphia.

Rearreglo MLL/AF4: Transcripto que se origina de la unión del gen MLL del brazo largo del cromosoma 11 y el gen AF4 del brazo largo del cromosoma 4

Rearreglo E2A/PBX1: Proteína híbrida formada por la translocación del gen E2a del cromosoma 19 y PBX en el cromosoma 1

Definición operacional: En el momento que se realizó aspirado de médula ósea para diagnóstico, se tomó 3ml de muestra de médula ósea con anticoagulante EDTA, y se trasladó al laboratorio de biología molecular del Centro de Investigación del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional La Raza, en donde se realizó la determinación de los rearreglos moleculares por Reacción en Cadena de la Polimerasa.

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: presente o ausente

Variable Dependiente

Respuesta al tratamiento: se evaluó a través de la supervivencia libre de evento que comprende:

Remisión hematológica completa

Sin datos clínicos de leucemia, médula ósea con restauración de la hematopoyesis normal, con menos de 5% de blastos, y en sangre periférica \geq 1500 neutrófilos y \geq 100 000 plaquetas / μ l sin transfusión

Se tomó del expediente clínico y de la base de datos del servicio

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: integró o no integró

Muerte temprana

Ocurrida cuando no inició tratamiento o menos de 7 días después de haber terminado el primer ciclo de inducción a la remisión

Se tomó el dato en el expediente clínico o base de datos del servicio

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: falleció o no falleció

Muerte durante el tratamiento

En tratamiento con médula ósea hipoplásica

Se tomó el dato del expediente clínico y en la libreta de reportes de médula ósea

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: falleció o no falleció

Falla terapéutica

Persistencia de leucemia después de haber recibido el ciclo completo de quimioterapia de inducción a la remisión

El dato se tomó en el expediente clínico o en la base de datos del servicio

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: persistencia o no de leucemia

Supervivencia libre de enfermedad

Es el tiempo que transcurre de la remisión completa hasta la detección de recidiva de la enfermedad.

El dato se tomó en el expediente clínico, base de datos del servicio, reporta de genética y reporte de biología molecular

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Indicador: días

Recaída

Una vez que se declara en remisión y reaparece la enfermedad, blastos en la sangre periférica o $\geq 5\%$ de blastos en la médula ósea o enfermedad extramedular.

El dato se tomó en el expediente clínico o en la base de datos del servicio

Tipo de variable: nominal

Escala de medición: dicotómica

Indicador: recayó o no recayó

Supervivencia global

Es el tiempo que transcurre desde la fecha del diagnóstico hasta el último seguimiento.

El dato se tomó del expediente clínico o en la base de datos del servicio

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Indicador: días

Variables Generales

EDAD

Tiempo transcurrido del nacimiento a la realización del diagnóstico de la leucemia linfocítica aguda

Se preguntó la fecha de nacimiento a los familiares del niño y se calculó en años y se corroboró con el número de afiliación del carnet del IMSS

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Indicador: años

GÉNERO

Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer

Identificación del sexo, consignado en el expediente clínico al examen físico

Tipo de variable: cualitativa

Escala de medición: nominal dicotómica

Indicador: hombre/mujer

Variables de Confusión

Se controló en el Análisis estadístico

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tamaño de la muestra

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que reunieron los criterios de inclusión en el período comprendido entre enero de 2005 a diciembre 2006

Captura de la Información

La información obtenida se recolectó en formato diseñado expreso (anexo 2). Se ingresó en una base de datos en Excel donde se capturó la información.

Análisis descriptivo.

Para las variables cualitativas se presentaron como número absoluto o porcentaje, para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante sesgo y curtosis, si no tienen distribución normal, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo.

Análisis bivariado

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

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

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se estudiaron en total 35 pacientes, 21 (60%) del sexo masculino y 14(40%) del sexo femenino. La mediana de edad fue 4.6 años (mínimo 1 año, máximo 14 años). La mediana de leucocitos al diagnóstico $24.892 \times 10^9/L$ (mínimo 1.5, máximo $219.650 \times 10^9/L$).La muestra se dividió en 2 grupos: 29 (82.9%) de novo y 6 (17.1%) en primera recaída a médula ósea al momento del estudio de biología molecular. Los pacientes de novo fueron tratados con el protocolo de quimioterapia Centro Médico Nacional La Raza 2002 (CMR 2002) y los pacientes en recaída con el protocolo New York II (NYII) (Anexo 1). Las características generales de ambos grupos se muestran en el cuadro 1.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Nº	EDAD	SEXO	LEUCOCITOS (10 ⁹ /L)	MASA MEDIASTINAL	LCR	FAB	INMUNOFENOTIPO	ESTUDIO CITOGÉNÉTICO	GEN DE FUSIÓN	LLA DE NOVO	LLA EN RECAIDA
1	1	M	4.200	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
2	4	F	34.000	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	NINGUNO	x	-
3	3	F	12.700	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	NINGUNO	x	-
4	6	F	2.990	-	-	L1	PRE B	ND	MLL/AF4	-	*
5	2	F	12.700	-	-	L1	PRE B CON MARCADOR MIELOIDE	Bandas GTG 46XX	MLL/AF4	-	*
6	12	M	4.600	-	-	L1	PRE B	ND	NINGUNO	-	*
7	2	F	64.500	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
8	9	M	92.600	-	-	L2	T CON MARCADOR MIELOIDE	46XY	NINGUNO	x	-
9	9	M	3.200	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
10	4	F	5.800	-	-	L2	PRE B CALLA+	54XX	MLL/AF4	x	-
11	10	F	98.100	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
12	2	M	3.600	-	-	L2	PRE B CALLA+	HIPERDIPLOIDIA	BCR/ABL	x	-
13	1	M	50.000	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
14	2	M	57.000	-	-	L2	PRE B CALLA + MARCADOR MIELOIDE	ND	MLL/AF4	x	-
15	14	M	11.500	-	-	L2	PRE B CALLA+, MARCADOR MIELOIDE	50% CON ENDOREDPLICACIONES	MLL/AF4	x	-
16	1	F	118.000	-	-	L1	PRE B	46XX	NINGUNO	x	-
17	13	M	87.600	-	+	L1	PRE B CALLA+	ND	NINGUNO	x	-
18	8	M	21.000	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	NINGUNO	-	*
19	10	F	184.800	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	BCR/ABL	x	-
20	2	M	116.000	-	-	L2	PRE B CALLA+	ND	MLLAF4	x	-
21	3	F	63.800	-	-	L1	PRE - PRE B CALLA+	56XX	TEL/AML1	x	-
22	4	M	184.000	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
23	8	M	150.000	+	-	L1	PRE B CALLA+ CON MARCADOR MIELOIDE	46XY	MLL/AF4	x	-
24	1	F	128.000	+	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
25	11	F	1.500	-	-	L2	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
26	9	F	21.9650	-	-	L1	PRE B CALLA+	HIPODIPLOIDIAS 40[1] Y 32 CROMOSOMAS [1]	NINGUNO	-	*
27	4	F	2.400	-	-	L1	PRE B	ND	NINGUNO	x	-
28	4	M	24.300	-	-	L1	PRE B CALLA+ CON MARCADOR MIELOIDE	ND	MLL/AF4	x	-
29	2	M	3.100	-	-	L1	PRE B CALLA+ CON MARCADOR MIELOIDE	ND	NINGUNO	x	-
30	9	M	16.000	+	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
31	11	M	205.000	-	-	L1	PRE B CALLA+	ND	MLL/AF4	x	-
32	5	M	12.000	-	-	L2	PRE B CALLA + CON MARCADOR MIELOIDE	ND	MLL/AF4	x	-
33	4	M	146.000	-	-	L1	PRE B CALLA+ CON MARCADOR MIELOIDE	ND	NINGUNO	x	-
34	14	M	2.005	-	-	L1	PRE B CALLA+ CON MARCADOR MIELOIDE	ND	MLL/AF4	-	*
35	14	M	63.000	-	-	L1	ND	46XY	E2A/PBX1	x	-

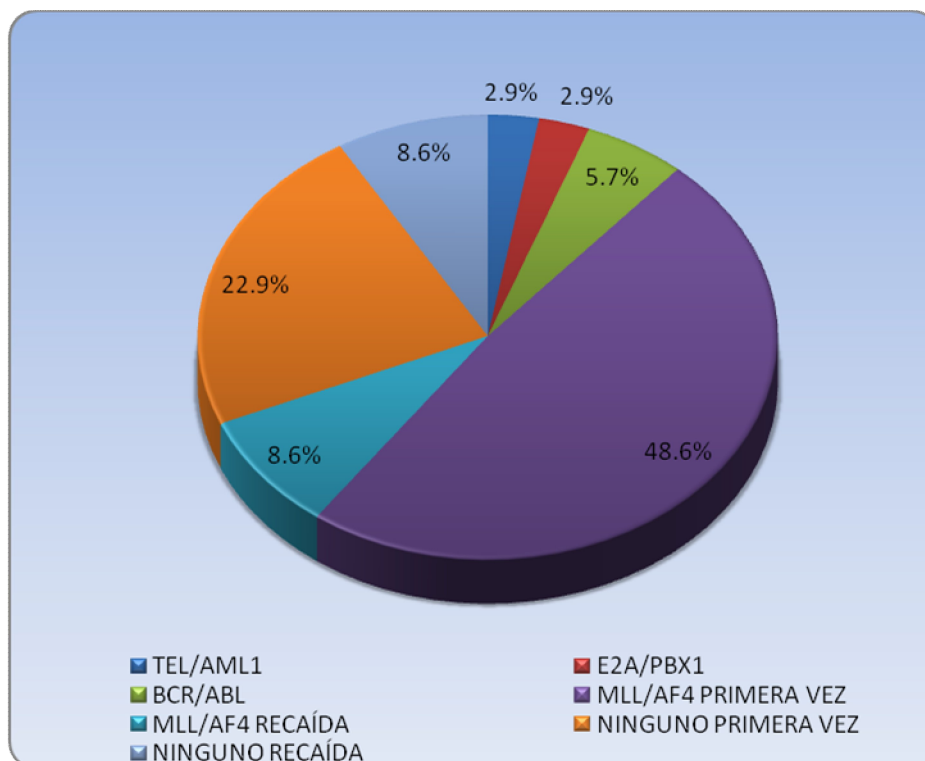
ND: No documentado x= LLA de novo * = LLA en recaída

Rearreglos moleculares

De los 35 pacientes estudiados como se muestra en la Cuadro 2; en 24 (69%) presentaron alguno de los rearreglos y en 11 (31%) ninguno. De los 24 en 20 pacientes (57%) se detecto el rearreglo MLL/AF4 que fue el más común en la población estudiada, seguido del BCR/ABL en 2 (5.7%) (Gráfica 1). De los 24 pacientes con rearreglo positivo, 21(72.4%) de novo y 3 (50%) en recaída.

CUADRO 2. FRECUENCIA DE REARREGLOS MOLECULARES

REARREGLO MOLECULAR		No. DE PACIENTES	PORCENTAJE
TEL/AML1	DE NOVO	1	2.9%
E2A/PBX1	DE NOVO	1	2.9%
BCR/ABL	DE NOVO	2	5.7%
MLL/AF4	DE NOVO	17	48.6%
	RECAÍDA	3	8.6%
NINGUNO	DE NOVO	8	22.9%
	RECAÍDA	3	8.6%
TOTAL		35	100%



Gráfica 1. Distribución porcentual de rearreglos moleculares

MLL/AF4. Fue el rearrreglo molecular más frecuente en 20 (57%), cuyas características generales no se encontró diferencia en relación al grupo total en cuanto a edad, sexo, cuenta de leucocitos, infiltración inicial a SNC, lo que predominó en este grupo de pacientes fue la presencia de masa mediastinal en 3, marcador mielóide aberrante en 7; de los 20, se encuentran vivos el 50%, 9 en primera RCC y 1 presentó recaída a médula ósea con abandono de tratamiento.

BCR/ABL. Se detectó en 2/35 niños (5.7%), de 2 y 10 años de edad. El paciente de 2 años de género masculino, con leucocitos al diagnóstico de 3600, inmunofenotipo Pre B CALLA +, con hiperdiploidia (más de 50 cromosomas), actualmente vivo en RCC a 3 años de seguimiento sin TCPH. El paciente de 10 años, femenino, con leucocitos iniciales de $184.800 \times 10^9/L$, inmunofenotipo Pre B CALLA+, cariotipo t(9;22) falleció durante la inducción a la remisión, por choque séptico, sin germen aislado.

TEL/AML1. Solo se detectó en un paciente de género femenino de 3 años de edad (2.9%), con cuenta leucocitaria de $63.8 \times 10^9/l$, pre-pre B CALLA+, hiperdiploidia (56XX), vivo en RCC a 3 años.

E2A/PBX1. En un paciente masculino de 14 años (2.9%), leucocitos $63.000 \times 10^9/L$, Pro B CALLA-, hipodiploide, t(1;19), recaída a médula ósea a 9 meses del diagnóstico, falla a la reinducción de dos esquemas de quimioterapia, con SG de 17 meses.

En 11 pacientes (31%) no se detectó ninguno de los 4 rearrreglos anteriores, de los cuales 8 de novo y 3 en primera recaída.

Respuesta al tratamiento: supervivencia libre de evento (cuadro 3).

Muerte temprana

Ocurrió en 3 pacientes de novo (9%), uno no aceptó tratamiento con rearreglo MLL/AF4(+), los otros 2 fallecieron durante la inducción a la remisión; uno con MLL/AF4 y el otro con BCR/ABL.

Remisión Completa

De los 32 pacientes que terminaron la inducción a la remisión, 29 (90.6%) alcanzaron remisión completa, 3 (9.4%) con falla; uno de leucemia de novo sin rearreglo molecular y 2 en primera recaída a médula ósea, uno sin rearreglo y otro con MLL/AF4.

Muerte durante el tratamiento

De los 34 pacientes que recibieron tratamiento, 16 fallecieron (47%); 3 (8.8%) durante la inducción a la remisión, 6 (17.6%) en quimioterapia paliativa, 2 (5.9%) en consolidación con NYII, uno (2.9%) post TCPH, uno (2.9%) en intensificación NYII, uno (2.9%) en mantenimiento de CMR2002, uno (2.9%) en segunda reinducción a la remisión con protocolo de salvamento. En un paciente en segunda remisión completa a un año de diagnóstico se egreso por cumplir edad pediátrica sin seguimiento.

Falla terapéutica

De los 32 pacientes que terminaron el ciclo de inducción a la remisión, 3 (9.4%) no alcanzaron remisión. De estos pacientes uno de leucemia de novo sin rearreglo molecular fue refractario y dos en primera recaída a médula ósea; uno sin rearreglo y otro con MLL/AF4 ambos también fueron refractarios.

Recaída

De los 25 de leucemia de novo que alcanzaron remisión completa, 8 presentaron recaída temprana, de estos 6 con rearreglo MLL/AF4, uno con E2A/PBX1 y el otro sin rearreglo. De los 4 que integraron segunda remisión, 2 recayeron antes de los

6 meses, uno falleció en la consolidación por Hemorragia pulmonar.

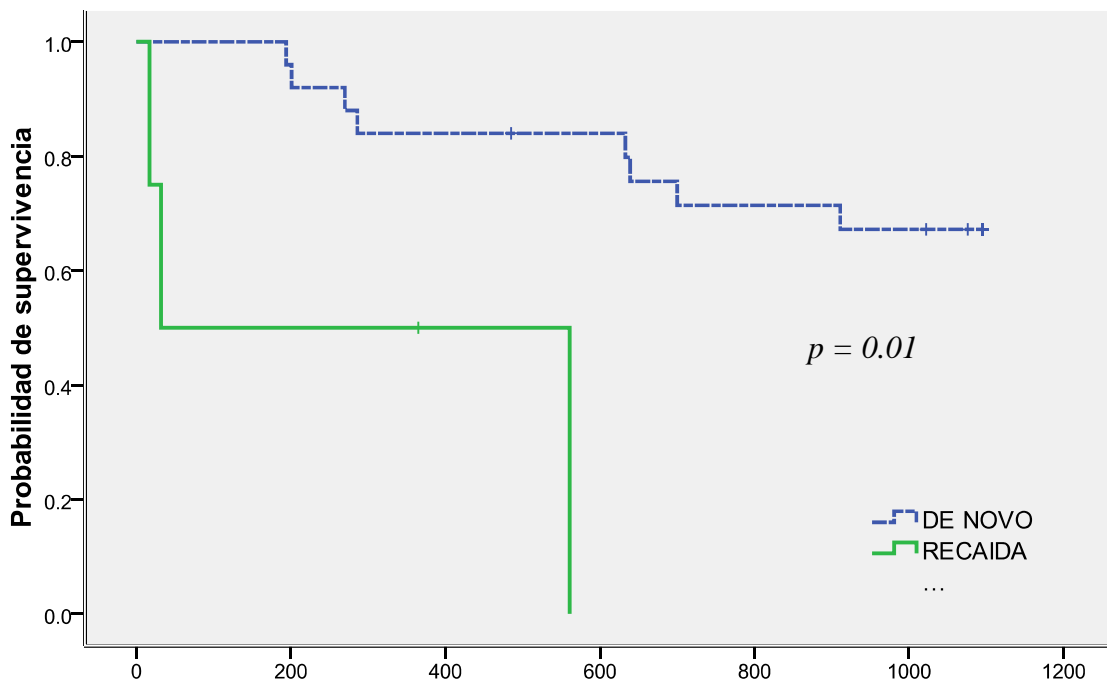
CUADRO 3. REARREGLOS MOLECULARES Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

PACIENTES	LLA DE NOVO			LLA EN RECAIDA		
	29	TEL/AML1	1	6	MLL/AF4	3
E2A/PBX1		1	NINGUNO		3	
BCR/ABL		2				
MLL/AF4		17				
NINGUNO		8				
MUERTE TEMPRANA*	3	MLL/AF4	2	0		
		BCR/ABL	1			
FALLA TERAPÉUTICA	1	NINGUNO	1	2	MLL/AF4	1
					NINGUNO	1
REMISIÓN COMPLETA	25	TEL/AML1	1	4	MLL/AF4	2
		E2A/PBX1	1		NINGUNO	2
		BCR/ABL	1			
		MLL/AF4	18			
		NINGUNO	7			
MUERTE DURANTE EL TRATAMIENTO	11	TEL/AML1	0	5	MLL/AF4	2
		E2A/PBX1	1		NINGUNO	3
		BCR/ABL	1			
		MLL/AF4	7			
		NINGUNO	2			

* Uno no acepto tratamiento

Supervivencia libre de enfermedad

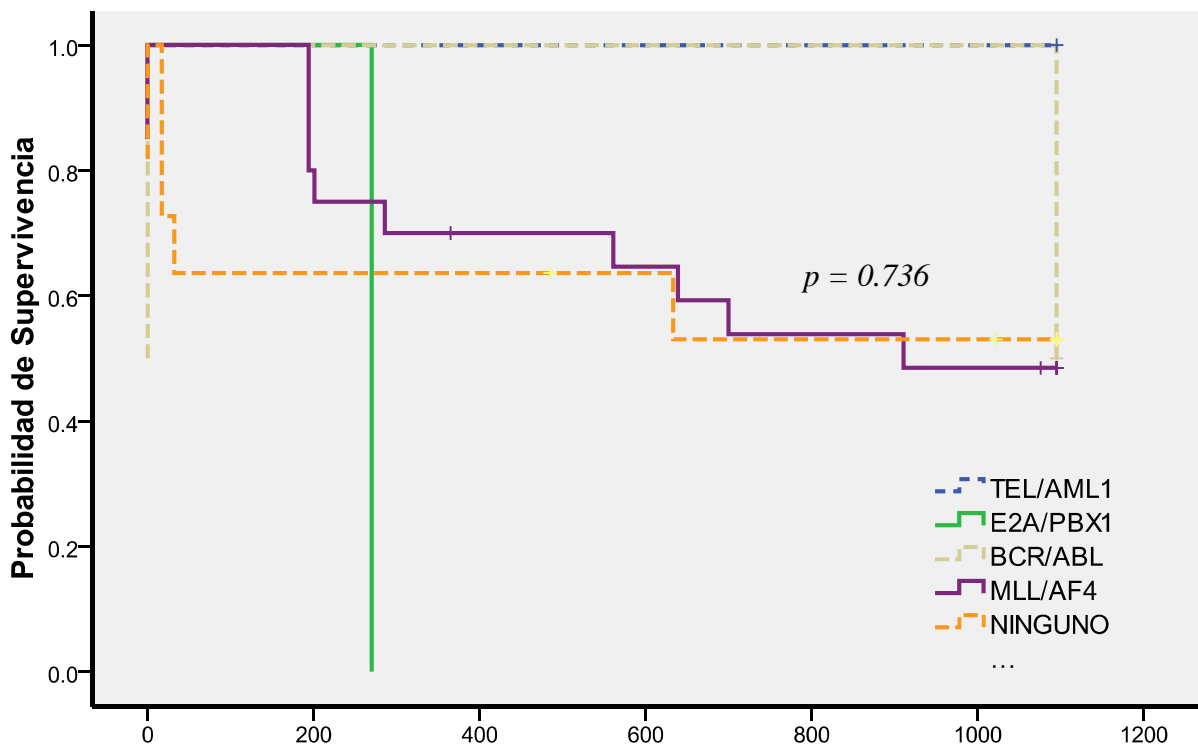
De los 29 pacientes que alcanzaron remisión completa; 25 de LLA de novo; 15 (60%) con SLE a 3 años de seguimiento, de los 4 pacientes en primera recaída que alcanzaron remisión completa, 3 presentaron segunda recaída y uno se perdió en el seguimiento ($p= 0.01$) (Gráfica 2)



Gráfica 2. Días de supervivencia libre de enfermedad

Supervivencia libre de enfermedad por rearrreglos

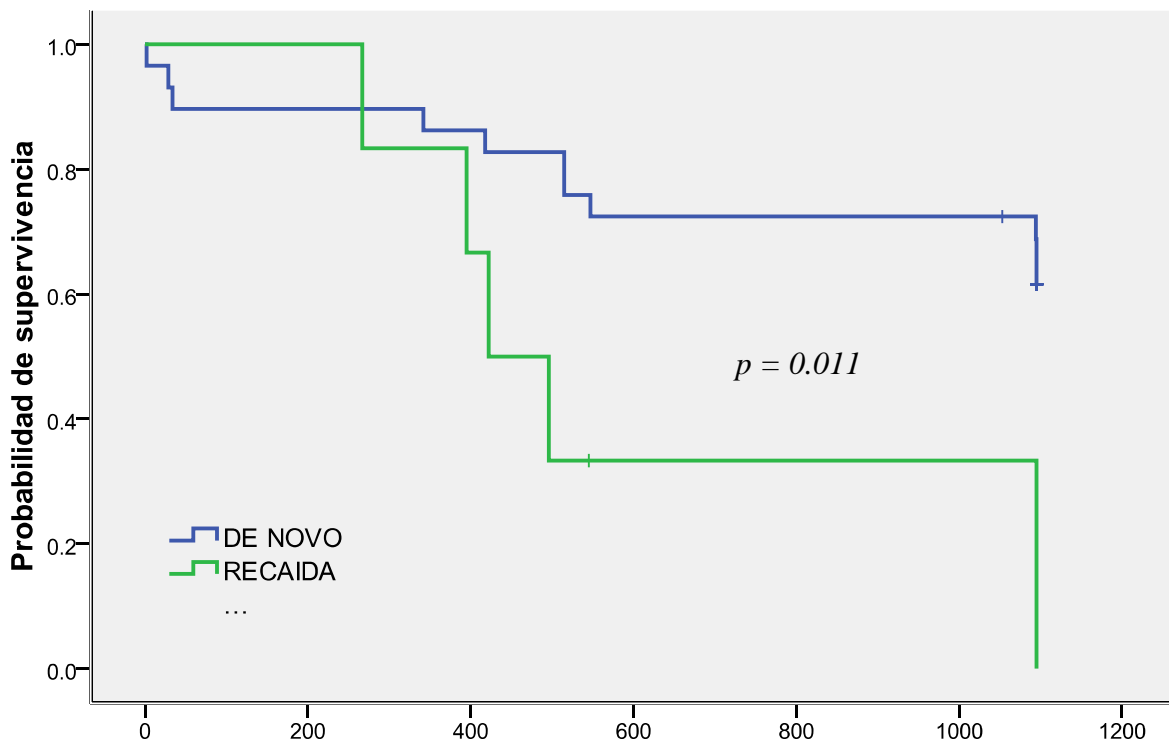
De los 25 de LLA de *novo*, 10 recayeron durante los 3 años de seguimiento; 4 en el primer año, de estos 3 con rearrreglo MLL/AF4 y uno E2A/PBX1. 4 en el segundo año; 2 con MLL/AF4 y 2 sin presencia de rearrreglo. Dos en el tercer año uno MLL/AF4 y otro sin rearrreglo. De los 4 en primera recaída que alcanzaron remisión completa, 2 recayeron en el primer año sin ningún rearrreglo, otro en el segundo año con MLL/AF4 y otro se perdió al año de seguimiento. No se observó diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes MLL/AF4 y los que no presentaron rearrreglo ($p = 0.736$). (Gráfica 3).



Gráfica 3. Días de supervivencia libre de enfermedad por rearrreglos moleculares

Supervivencia global

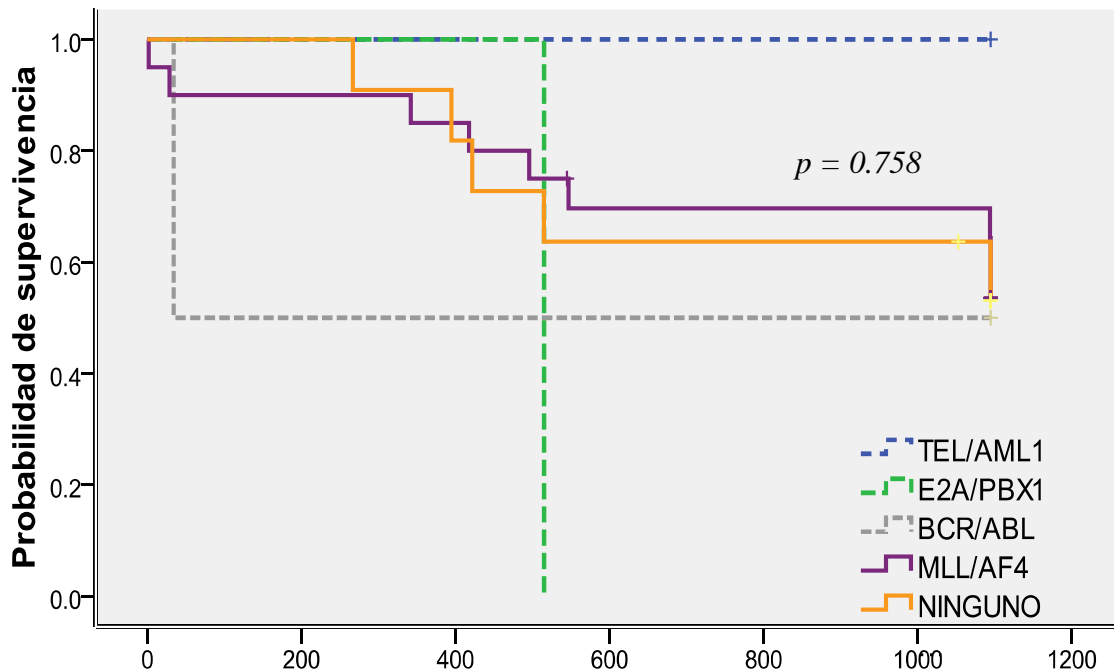
De los 35 pacientes incluidos. 19 (54.3%) permanecen vivos en RCC 16 fallecieron durante los 3 años de seguimiento, 12 por actividad leucémica, uno por crisis convulsivas por probable hemorragia intracraneana día +40 postrasplante alogénico en remisión con injerto adecuado, 3 en mielosupresión postquimioterapia, de estos 2 por hemorragia pulmonar y uno choque séptico (Gráfica 4). Con diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes de LLA de novo y los de primera recaída ($p= 0.011$)



Gráfica 4. Días de supervivencia global

La supervivencia global por rearrreglos.

De los pacientes que permanecen en RCC, 11 con MLL/AF4, 6 sin ningún rearrreglo, uno con TEL/AML1 y uno BCR/ABL. De los 16 que fallecieron 9 con MLL/AF4, 5 sin ningún rearrreglo, uno BCR/ABL y otro E2A/PBX1. No se encontró diferencia significativa entre los pacientes con rearrreglo MLL/AF4 y los que no presentaron ningún rearrreglo ($p=0.758$). (Gráfica 5).



Gráfica 5. Días de supervivencia global por rearrreglos moleculares

DISCUSIÓN

Los rearrreglos cromosómicos del gen MLL son un factor de riesgo importante en la leucemia aguda, se han identificado en diferentes estudios un total de 87, de estos 51 han sido caracterizados a nivel molecular. Los 4 más frecuentes son: AF4, AF9, ENL y AF10; siendo el más frecuente el MLL/AF4 hasta en un 50-70% en menores de un año³⁰. En el presente estudio se obtuvo en 20 (57%) de los 35 pacientes mayores de 1 año de edad, mayor a lo reportado por Meyer y cols³¹ en un estudio multicéntrico de 15 centros europeos, quienes incluyeron 272 pacientes pediátricos, 23 (8.4%) fueron positivos para MLL/AF4. En Argentina, Alonso y cols³⁹ de 136 pacientes en 11(8%) positivos para este rearrreglo. En cuanto a la respuesta al tratamiento, los pacientes del grupo con MLL/AF4 el 95% alcanzó RC, con SLE a 3 años del 50% y SG del 55%, similar a lo reportada por Kosaka y cols³⁶ con RC del 91%, SLE de 43.6% y SG de 58.2%, a diferencia de los menores de un año con supervivencia libre de evento de 9.4% (p=0.036), en este grupo de edad mejora su supervivencia cuando son sometidos tempranamente en primera remisión a TCPH alogénico (64.4%)^{13,36}, Debido a la variabilidad del comportamiento en este grupo de pacientes mayores de un año, con este rearrreglo, es importante identificar subgrupos de pacientes que responden bien a la quimioterapia intensiva sola de los que deben ser trasplantados en primera remisión.

El gen de fusión BCR/ABL en el grupo de estudio fue positivo en dos (5.7%) es similar a lo reportado en varios estudios, aunque en algunos con poblaciones grandes, la incidencia es menor como lo reportado por Crist y cols²³ del St Jude Children's Research Hospital; quienes estudiaron a 2519 pacientes con LA, de los cuales 58 (2.3%) fueron positivos para este rearrreglo. En Europa Schrappe y cols⁴⁰ del grupo Berlín-Frankfurt-Münster (BFM) y la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AIEOP) estudiaron 4760 pacientes y solo en 61 (1.28%) presentaron el gen de fusión BCR/ABL. En nuestra población alcanzó RC y permanece vivo a 3 años de seguimiento el paciente tenía el rearrreglo BCR/ABL, pero que además presentaba otros factores de buen riesgo como la edad, cuenta baja de leucocitos, e hiperdiploidía de más de 50 cromosomas, como

está descrito que este tipo de pacientes con quimioterapia sola alcanzan supervivencias mayor al 50% a largo plazo, y el otro paciente con BCR/ABL y factores de mal pronóstico no alcanzó RC. Ribeiro y cols²⁸ su grupo de estudio de 12 alcanzaron RC 11(92%) y SLE a 4 años de 33+/- 19%. La respuesta al tratamiento en este grupo de pacientes es variable por lo que se deben identificar factores de riesgo que orienten la asignación de la terapia ajustada al riesgo. Schrappe y cols⁴⁰ estudiaron 61 pacientes con el rearrreglo determinando que aquellos que tenían buena respuesta a esteroides de manera inicial mejoraba su pronóstico con incremento en la SLE hasta de 55% vs 10% con pobre respuesta a los esteroides, observando como principales características para los respondedores: edad menor de 10 años ($p= 0.02$), mediana de leucocitos al diagnóstico de $29 \times 10^9/L$ vs $144.900 \times 10^9/L$ ($p= 0.0016$), cuenta de blastos en MO al día 8 de la QT; 48 vs 3654 ($p=0.0001$) y RC al término de la inducción ($p=0.0001$). Aricò y cols²⁷ en 267 paciente identificaron 3 grupos de riesgo, el grupo de bajo riesgo con leucocitos $<50 \times 10^9/L$ donde la SLE a 5 años fue de $49\% \pm 5\%$, riesgo intermedio con leucocitos entre $50 \times 10^9/L$ y $100\ 000/\mu l$ de $30\% \pm 5$ y el de pobre riesgo con leucocitos $>100 \times 10^9/L$ $20\% \pm 5$, $p= 0.001$ quienes concluyen que los pacientes con características de pronóstico favorable la enfermedad puede ser controlada con QT intensiva sola. Como fue el caso de nuestro grupo que describimos.

El rearrreglo E2A/PBX1 su incidencia es baja, Hunger³⁸ incidencia menor del 5%, Crist y cols⁴¹ (grupo POG) reportan en 285 pacientes pediátricos con LLA pre-B en 29 (10%), y SLE a 3 años de 37.9%, en nuestro estudio solo un paciente presentó este rearrreglo y su comportamiento fue malo con recaída temprana a 9 meses del diagnóstico y falleció de actividad leucémica a los 18 meses, sugiriendo actualmente que estos pacientes deben ser trasplantados en primera remisión.

El gen de fusión TEL/AML1 se encontró en solo el 3% de los pacientes, aunque en diferentes estudios se ha reportado como el gen de fusión más común hasta en un 25%⁵, Hass y cols²³ en Amsterdam estudiaron 90 pacientes de los cuales 17 (19%) con este rearrreglo, Artiga y cols¹⁸ en Chile de 56 fueron positivos 13 (23%) para TEL/AML1. Anteriormente varios investigadores reportaban un excelente

pronóstico en pacientes pediátricos con este gen de fusión, sin embargo actualmente se ha observado recaídas hasta en un 20%; Hass y cols²³ estudiaron 17 pacientes con este rearrreglo, presentaron recaída 4(23.5%) sin diferencia significativa en las características con los que no recayeron, solamente en la cuenta leucocitaria que fue mayor de $50 \times 10^9/L$ ($p=0.001$). Loh y Cols⁴² en un estudio multicéntrico de 9 centros de Estados Unidos de 299 pacientes, 87 (26%) positivos para el rearrreglo; reportan SLE a 5 años del 89% en pacientes TEL/AML1(+) a diferencia de los TEL/AML(-) del 80% ($p= 0.03$) y SG de 97% vs 89%; sin embargo en su análisis multivariado no encontraron diferencia significativa para estratificar grupos de riesgo para recaída en los pacientes con el rearrreglo. La respuesta al tratamiento con este rearrreglo cada vez es más controversial, mientras que para algunos investigadores su presencia es de pronóstico excelente, para otros el número de recaídas es hasta del 20%. Endo y cols⁴³ de 19 pacientes 5 con este rearrreglo, al término de la IR con ERM positiva, incluso uno de estos pacientes permaneció positivo hasta 21 meses después, se mantuvieron en RCC durante 7 años de seguimiento, por lo que sugiere que la persistencia de ERM no necesariamente recaen.

En general la presencia de rearrreglos en pacientes con LLA es de aproximadamente del 75 %, siendo menor en nuestro grupo de estudio de 69% y el resto (41%) no se encontró ningún rearrreglo o con cariotipo normal, y el comportamiento de estos pacientes en cuanto a la respuesta al tratamiento fue muy similar al grupo con MLL/AF4, lo que significa que el pronóstico no es tan favorable si no se detecta alguna alteración molecular.

En cuanto a la respuesta al tratamiento los diferentes grupos de estudio reportan supervivencia libre de evento a 5 años de 75 a 80%, sin embargo en nuestra población de estudio apenas alcanzó una supervivencia libre de enfermedad de 51.4 % a 3 años de seguimiento, posiblemente por 34 de los 35 pacientes incluidos fueron de alto riesgo, determinado principalmente por la presencia del gen de fusión MLL/AF4, o de riesgo intermedio sin ningún rearrreglo.

Es importante contar con estudios de biología molecular para la clasificación correcta de la LLA y asignación de la terapia ajustada al riesgo, para mejorar nuestros resultados y disminuir la toxicidad de la quimioterapia innecesaria.

CONCLUSIONES

1. El rearreglo molecular más común (57%) encontrado en nuestra población de estudio fue el MLL/AF4, muy superior a lo reportado en otros países en niños mayores de un año de edad.
2. La supervivencia libre de evento fue de 51 % a 3 años de seguimiento más baja a lo reportado en otros grupos de 70-80% a 5 años.
3. La supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con MLL/AF4 fue de 50%.
4. Es importante identificar por que en nuestra población es más común el gen MLL/AF4 en mayores de un año y si su presencia le confiere peor pronóstico a través de un análisis multivariado, en mayor número de muestra
5. La frecuencia del TEL/AML1 fue baja a diferencia de lo reportado en la literatura
6. Es importante contar con estudios de biología molecular para una mejor clasificación de la LLA para una mejor asignación de los tratamientos ajustado al riesgo y evitar toxicidad innecesaria.

REFERENCIAS

1. Kolitz JE. Acute leukemias in adults. *Dis Mon* 2008; 54: 226–241.
2. O’Brien MM, Lacayo NJ. Acute leukemia in children. *Dis Mon* 2008; 54: 202-225.
3. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect* 2007; 115 (1): 138-145.
4. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290 (15): 2001-2007.
5. Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 1- 20.
6. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Götz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94 (4): 1209–1217.
7. Quintero M. Resultados del tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en niños. *Colombia Med* 1999; 30 (4): 148-156.
8. Rubnitz JE, Look T. Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20 (1): 1-11.
9. Nyvold C, Madsen HO, Ryder LP, Seyfarth J, Svejgaard A, Clausen N et al. Precise quantification of minimal residual disease at day 29 allows identification of children with acute lymphoblastic leukemia and an excellent outcome. *Blood* 2002; 99 (4): 1253-1258.

10. Mullighan CG, Flotho C, Downing JR. Genomic assessment of pediatric acute leukemia. *The Cancer J* 2005; 11(4): 268-282.
11. Cario G, Stanulla M, Fine BM, Teuffel O, Neuhoff NV, Schrauder A, et al. Distinct gene expression profiles determine molecular treatment response in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105 (2): 821 – 826.
12. Martín ML, Fernández FJ, Barreiro E. Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda. *An Esp Pediatr* 2001; 55 (1): 45 - 52
13. Kaspers GJ, Smets LA, Pieters R, Van Zantwijk CH, Van Wering ER, Veerman AJ. Favorable prognosis of hyperdiploid common acute lymphoblastic leukemia may be explained by sensitivity to antimetabolites and other drugs: results of an in vitro study. *Blood* 1995; 85 (3): 751-756.
14. Croce CM. Molecular origins of cancer Oncogenes and cancer. *N Engl J Med* 2008; 358(5): 502 – 511.
15. Wada M, Bartram CR, Nakamura M, Hachiya M, Chen DL, Borenstein J, et al. Analysis of p53 mutations in a large series of lymphoid hematologic malignancies of childhood. *Blood* 1993; 82 (10) : 3163 – 3169.
16. Hollerman A, Cheek MH, L den Boer M, Yang W, Veerman AJ, Kazemier KM, et al. Gene-expression patterns in drug-resistant acute lymphoblastic leukemia cells and response to treatment. *N Eng J Med* 2004; 351(6): 533 – 542.
17. Campana D. Molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*; 2008: 366 – 373.
18. Artigas CG, Cabrera ME, Melo A, Páez E, Arriagada M, Astete C, et al. Frecuencia de los genes de fusión TEL/AML1 y BCR/ABL en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1367 – 1376.

19. Ford AM, Fasching K, Panzer-Grümayer ER, Koenig M, Haas OA, Greaves MF. Origins of “late” relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL-AML1 fusion genes. *Blood* 2001; 98 (3): 558 - 564
20. Stams WA, L. den Boer M, Holleman A, Appel IM, Beverloo HB, Van Wering ER, et al. Asparagine synthetase expression is linked with L- asparaginase resistance in TEL-AML1–negative but not TEL AML1-positive pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105 (11) : 4223 – 4225.
21. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Jonsson OG, et al. Translocation t(12;21) is related to in vitro cellular drug sensitivity to doxorubicin and etoposide in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104 (8): 2452 – 2457.
22. Seeger K, Stackelberg AV, Taube T, Buchwald D, Körner G, Suttorp M, et al. Relapse of TEL- AML1- positive acute lymphoblastic leukemia in childhood: A matched- pair analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3188 – 3193.
23. Haas V, Oosten L, Dee R, Verhagen HM, Kroes W, Van de Berg H, et al. Minimal residual disease studies are beneficial in the follow-up of TEL/AML1 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 1080 – 1086.
24. Saffroy R, Lemoine A, Brézillon P, Frénoy N, Delmas B, Goldschmidt E, et al. Real-time quantitation of bcr-abl transcripts in haematological malignancies. *Eur J Haematol* 2000; 65: 258 -266.
25. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematology* 2005: 118 – 122.
26. Crist W, Carroll A, Shuster J, Jackson J, Head D, Borowitz M, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia

- clinical and cytogenetic characteristics and treatment outcome. A pediatric oncology group study. *Blood* 1990; 76 (3) 489 – 494.
27. Aricó M, Valsecchi MG, Camitta B, Schrappe M, Chessells J, Baruchel A, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 2000; 342 (14): 998 – 1006
28. Ribeiro RC, Broniscer A, Rivera GK, Hancock ML, Raimondi SC, Sandlund JT, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in children: durable responses to chemotherapy associated with low initial white blood cell counts. *Leukemia* 1997; 11: 1493-1496
29. Jiang JG, Roman E, Nandula SV, Murty VV, Bhagat G, Alobeid B. Congenital MLL-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) switched lineage at relapse to acute myelocytic leukemia (AML) with persistent t(4;11) and t(1;6) translocations and JH gene rearrangement. *Leuk and Lymphoma* 2005; 46 (8): 1223 – 1227.
30. Bizarro S, Cerveira N, Correia C, Lisboa S, Peixoto A, Norton L, et al. Molecular characterization of a rare MLL-AF4 (MLL-AFF1) fusion rearrangement in infant leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007; 178: 61 – 64.
31. Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S, et al. The MLL recombinome of acute leukemias. *Leukemia* 2006; 20: 777 – 784.
32. Caslini C, Serna A, Rossi V, Introna M, Biondi A. Modulation of cell cycle by graded expression of MLL-AF4 fusion oncoprotein. *Leukemia* 2004; 18: 1064 – 1071.
33. Ayton PM, Cleary ML. Molecular mechanisms of leukemogenesis mediated by MLL fusion proteins. *Oncogene* 2001; 20 : 5695 – 5707.
34. Gaussmann A, Wenger T, Eberle I, Bursen A, Brachartz S, Herr I, et al. Combined effects of the two reciprocal t(4;11) fusion proteins MLL- AF4 and

- AF4-MLL confer resistance to apoptosis, cell cycling capacity and growth transformation. *Oncogene* 2007; 26: 3352 – 3363.
35. Kersey JH, Wang D, Oberto M. Resistance of t(4;11) (MLL-AF4 fusion gene) leukemias to stress-induced cell death: possible mechanism for extensive extramedullary accumulation of cells and poor prognosis. *Leukemia* 1998; 12: 1561 – 1564
 36. Kosaka Y, Koh K, Kinukawa N, Wakazono Y, Isoyama K, Oda T, et al. Infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements: outcome following intensive chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2004;104 (12): 3527-3534
 37. Curry JD, Glaser MC, Smith MT. Real-time reverse transcription polymerase chain reaction detection and quantification of t(1;19) (E2APBX1) fusion genes associated with leukaemia. *Br J Haematol* 2001; 115: 826 - 830
 38. Hunger SP. Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87 (4): 1211 – 1224
 39. Alonso C, Gallego M, Alfaro E, Rossi J, Felice M. Caracterización molecular en leucemia linfoblástica aguda pediátrica en una institución hospitalaria. *Hematología* 2006; 10 (1): 8-12
 40. Schrappe M, Aricò M, Harbott J, Biondi A, Zimmermann M, Conter V, et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph+) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1998; 92 (8): 2730-2741
 41. Crist WM, Carroll AJ, Shuster JJ, Behm FG, Whitehead M, Vietti TJ, et al. Poor prognosis of children with pre-B acute lymphoblastic leukemia is associated with the t(1;19)(q23;p13): a Pediatric Oncology Group study. *Blood* 1990; 76 (1):117-122

42. Loh ML, Goldwasser MA, Silverman LB, Poon WM, Vattikut S, Cardoso A, et al. Prospective analysis of *TEL/AML1*-positive patients treated on Dana-Farber Cancer Institute Consortium Protocol 95-01. *Blood* 2006; 107(11): 4508 – 4513
43. Endo C, Onda M, Nishiuchi R, Seyno Y. Persistence of TEL-AML1 transcript in acute lymphoblastic leukemia in long-term remission. *Pediatr Int.* 2003; 45 (3):275-280.

ANEXO 1

PROTOCOLO CMR 2002

Inducción a la Remisión

Día 0: Se considera posterior a punción lumbar inicial con administración Intratecal (IT) de Citarabina (ARA-C) con dosis de acuerdo a la edad:

Edad (años)	1-1.99	2-2.99	>3
Dosis (mg)	20	30	40

*** En pacientes con infiltración inicial a SNC recibirán Ara-C dos veces por semana hasta negativizar y posterior 2 dosis adicionales (mínimo 4 dosis de QT IT con Ara - C). Posteriormente dos veces por semana IT con MTX/Ara-C/Hidro cortisona a dosis de acuerdo a edad y remplazar la QT IT del Día 14 con Ara-C si continua sin evidencia de blastos en LCR.

Día	0	1	2	3	4	5	6	14*	21	28*
P	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
V								V	V	V
D	D									
			M	L						
					A					
								IT		IT

- AMO y PL

Prednisona o prednisolona 40mg/m²/día (1.3 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) VO en una dosis o metilprednisolona 32mg/m²/día (1.1 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV dividido en 6 dosis. Día 0-28

Vincristina 1.5mg/m² dosis máxima de 2.0 mg (0.05 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV semanas por 4 semanas. Día 0,7,14,21

Doxorrubicina

Riesgo Habitual: Doxorrobucina 30mg/m² (1 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV. Día 0 y 1

Riesgo Alto: Dexrazoxano (Cardioxane) + Doxorrubicina IV los días 0 y 1

Dexrazoxano 300mg/m² (10 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV en 15 minutos posterior

Doxorrubicina 30mg/m² (1.0 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV en 15 minutos

Metotrexate por lo menos 8 horas pero no más de 24 hrs, después de dosis de Doxorrubicina. Día 2

Leucovorin (acido folínico): Después de 36 horas de iniciar altas dosis de MTX.

- 200mg/m² (6.7 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV en bolo para 1 hora, y continuar con
- 24mg/m² (0.8mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV/VO cada 6 hrs hasta que los niveles de MTX sean ≤ 0.1 micromoles (chechar niveles cada 36 hrs por la mañana a partir del día 4)

L-asparaginasa 25,000IU/m² (833 IU/kg si $\leq 0.6m^2$) IM por 1 dosis. Día 4

QT IT: MTX/ARA-C/ HIDROCORTISONA. Día 14. Con las siguientes dosis.

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HC (mg)	9	12	15

IT en el día 28. Administrar solo si hay criterios de remisión en sangre periférica

Riesgo habitual:

QT IT: MTX/ARA-C/ HIDROCORTISONA

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HC (mg)	9	12	15

Riesgo Alto:

QT IT: MTX/ARA-C

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40

*** En pacientes con >5 blastos en LCR en el día 28 se considera falla a la inducción por lo que se debe cambiar de protocolo.

*** En pacientes que al día 28 presentan <5 blastos en LCR con RC en sangre periférica y MO cambia la clasificación de Riesgo habitual a Alto Riesgo y se aplica QT IT 2 veces por semana con MTX/ARA C hasta negativizar y aplicar 2 dosis adicionales posteriores.

Administrar la siguiente QT sistémica:

- 1) Vincristina $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ – dosis máxima 2.0mg ($0.05\text{ mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{m}^2$) IV semanalmente los Días 28, 35 y 42
- 2) Doxorubicina $30\text{mg}/\text{m}^2$ ($1.0\text{ mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{m}^2$) IV + Dexrazoxano $300\text{mg}/\text{m}^2$ ($10\text{ mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{m}^2$) IV El día 28.
- 3) L-asparaginasa $25,000\text{ U}/\text{m}^2$ IM ($833\text{ U}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{ m}^2$) semanalmente los Días 28, 35 y 42.

*** Si persisten blastos en SNC al día 42 se considera Falla a la inducción.

Terapia a SNC

Tiempo inicial: Pacientes en los que se documento remisión en todos los sitios.

Criterios iniciales: NA ≥ 1000 , plaquetas $> 100,000$, Bilirrubina directa $< 1.4\text{mg}/\text{7dl}$
TGO $< 8\text{x}$ normal

Riesgo Habitual:

Vincristina $2.0\text{ mg}/\text{m}^2$ – máximo 2.0 mg dosis ($0.05\text{ mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{ m}^2$) IV DU

6- mercaptopurina $50\text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ ($1.7\text{mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{m}^2$) VO por 14 días

QT IT con MTX/Ara-C/Hidro cortisona dos veces por semana por 4 dosis

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HC (mg)	9	12	15

Riesgo Alto:

Vincristina $2.0\text{ mg}/\text{m}^2$ – máximo 2.0 mg dosis ($0.05\text{ mg}/\text{kg}$ si $\leq 0.6\text{ m}^2$) IV D.U.

Doxorrubicina con Dexrazoxano: Dexrazoxano 300mg/m² (10 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV en 15 minutos posterior Doxorrubicina 30mg/m² (1.0 mg/kg si $\leq 0.6m^2$) IV en 15 minutos

6- mercaptopurina 50 mg/m²/día (1.7mg/kg si $\leq 0.6m^2$) VO por 14 días

QT IT con MTX/Ara-C dos veces por semana por 4 dosis coincidiendo con la Radioterapia

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40

Radiación Craneal: A 1200cGy dividido en 8 sesiones diarias de 150cGy.

En aquellos pacientes con infiltración al SNC deben recibir RT a 1800cGy fraccionada en 10 sesiones diarias de 180 cGy.

Terapia de intensificación

Se inicia en todos los pacientes que completaron la terapia al SNC (no antes de 3 semanas del inicio de QT sistémica administrada durante la etapa previa). Se administra del día 2 al 21 de cada mes previa toma de laboratorios que cumplan criterios para inicio del siguiente ciclo.

Riesgo Habitual:

Semana	1	2	3
	V		
	P//Dex		
	6 MP	6MP	
	M	m	m
	A	A	A

Repetir la secuencia de 3 semanas de tratamiento hasta completar 30 dosis de L-asparaginasa.

Vincristina 2 mg/m² – dosis máxima 2.0mg (0.05 mg/kg si ≤ 0.6m²) IV solo la primer semana del ciclo D.U.

Prednisona 40mg/m²/día (1.3 mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días la primer semana del ciclo O Dexametasona 6mg/m²/día (0.2mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días en la primer semana del ciclo

6-Mercaptopurina 50mg/m²/día (1.7mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 14 días desde la primer semana del ciclo

L-asparaginasa semanal hasta completar 30 dosis.

A. Dosis convencional: 25,000 IU/m²/dosis (833 IU/kg/dosis) IM O

B. Dosis individualizada: 12,500 IU/m²/dosis (417 IU/kg/dosis) (dosis inicial)

Metotrexate 30mg/m² (1mg/kg si ≤ 0.6m²) IV o IM un día posterior a L-asparaginasa semanal.

QT Intratecal MTX /Ara-C/Hidro cortisona

Aplicar cada 9 semanas si es posible por 6 dosis. Siempre al inicio del ciclo de QT.

La primera dosis se administrara 9 semanas después del inicio de la terapia del SNC, después de las 6 dosis cambiar cada 18 semanas hasta el final de la terapia.

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HC (mg)	9	12	15

Riesgo Alto:

Semana	1	2	3
	V		
	P//Dex		
	6 MP	6MP	
	D		
	A	A	A
	(m)		

Repetir la secuencia de 3 semanas de tratamiento hasta completar 30 dosis de L-asparaginasa.

Vincristina 2 mg/m² – dosis máxima 2.0mg (0.05 mg/kg si ≤ 0.6m²) IV solo la primer semana del ciclo D.U.

Prednisona 120mg/m²/día (4 mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días la primer semana del ciclo O Dexametasona 18 mg/m²/día (0.2mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días en la primer semana del ciclo

6-Mercaptopurina 50mg/m²/día (1.7mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 14 días desde la primer semana del ciclo

Doxorrubicina. El día 1 del ciclo. Dexrazoxano 300mg/m² (10 mg/kg si ≤ 0.6m²) IV en 15 minutos posterior Doxorrubicina 30mg/m² (1.0 mg/kg si ≤ 0.6m²) IV en 15 minutos

- Continuar con Doxorrubicina hasta completar dosis acumulada de 300mg//m² (10 mg/kg si ≤ 0.6m²) o después de 9 meses de RC.

Metotrexate 30mg/m² (1mg/kg si ≤ 0.6m²) IV o IM un día posterior a L-asparaginasa de la primera semana.

L-asparaginasa semanal hasta completar 30 dosis.

A. Dosis convencional: 25,000 IU/m²/dosis (833 IU/kg/dosis) IM O

B. Dosis individualizada: 12,500 IU/m²/dosis (417 IU/kg/dosis) (dosis inicial)

QT Intratecal MTX /Ara-C

Aplicar cada 18 semanas si es posible al inicio del ciclo de quimioterapia. La primera dosis se administrara 9 semanas después del inicio de la terapia del SNC.

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40

Terapia de Continuación (Para pacientes de riesgo habitual y alto riesgo)

Semana	1	2	3
	V		
	P//Dex		
	6 MP	6MP	
	M	M	M

Repetir la secuencia de 3 semanas hasta completar 2 años de RCC

Vincristina 2 mg/m² – dosis máxima 2.0mg (0.05 mg/kg si ≤ 0.6m²) IV solo la primer semana del ciclo D.U.

Prednisona 40mg/m²/día (1.3 mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días la primer semana del ciclo O Dexametasona 6mg/m²/día (0.2mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 5 días en la primer semana del ciclo

6-Mercaptopurina 50mg/m²/día (1.7mg/kg si ≤ 0.6m²) VO por 14 días desde la primer semana del ciclo

Metotrexate 30mg/m² (1mg/kg si ≤ 0.6m²) IV o IM una vez a la semana.

Riesgo Habitual

QT Intratecal MTX /Ara-C/Hidrocloridato de metilprednisona

Aplicar cada 9 semanas si es posible por 6 dosis. La primera dosis se administrara 9 semanas después del inicio de la terapia del SNC, después de las 6 dosis cambiar cada 18 semanas hasta el final de la terapia.

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40
HC (mg)	9	12	15

Riesgo Alto

QT Intratecal MTX /Ara-C

Aplicar cada 18 semanas si es posible al inicio del ciclo de quimioterapia. La primera dosis se administrara 9 semanas después del inicio de la terapia del SNC.

Edad en años	1 – 1.99	2 – 2.99	>3
MTX (mg)	8	10	12
ARA-C (mg)	20	30	40

PROTOCOLO NEW YORK II

Inducción

Día 0: Ara C 20, 30, 50 o 70mg IT por edad < 1 a 2 años, 2 a 3 años y > 3 años respectivamente

Ciclofosfamida 1era secuencia (régimen I)

Día 0: Ciclofosfamida 1200 mg/m² IV

Día 2,3: Daunorrubicina 60mg/m²/día x 2 (I-A) o daunorrubicina 120mg/m² por 48 horas (I-B)

Día 1,8,15,22: Vincristina 1.5mg/m² IV

Día 1 a 22: Prednisona 60mg/m²/día VO y 9 días dosis de reducción.

Daunorrubicina 1era secuencia (régimen II)

Día 0,1: Daunorrubicina 60mg/m²/día x 2 (II-A) o daunorrubicina 120mg/m²/ por 48 horas (II-B)

Día 2: Ciclofosfamida 1200mg/m² IV

Día 2,9,16,23: Vincristina 1.5mg/m² IV

Día 2 a 23: Prednisona 60mg/m²/día VO y 9 días de dosis de reducción

Día 4 y cada Lunes – Miércoles y Viernes posterior: L-asparaginasa 6000U/m²/día IM

Día 15,22: Metotrexate 6,8,10 o 12mg IT por edad: menores de 1 año, 1 a 2, 2 a 3 y mayores de 3 años respectivamente

Para pacientes con enfermedad del SNC al diagnóstico, en el día 8 IT adicional con metotrexate, y radioterapia espinal a 12Gy durante el primer ciclo de mantenimiento.

Consolidación (Iniciar el siguiente lunes del día 28 o cuando la cuenta de neutrofilos absolutos sea >500/ml y cuenta plaquetaria > 100,000/ml)

Día 28,29,35,36: Ara C 3000mg/m² para 3 horas IV

Día 28,30,32,37,39,42,44,46,etc., durante la etapa de mantenimiento L-asparaginasa 6000 U/m²/día IM

Día 31 y 38: Metotrexate 150 y 200mg respectivamente para 4horas

Día 39 y 46: Vincristina 1.5mg/m² IV

Día 39 a 46: Prednisona 180mg/m²/día VO

Primer mantenimiento (día 56 de consolidación como día 0, o bien cuando tenga cuenta de neutrofilos totales >1000/ml y cuenta plaquetaria >100,000/ml)

Día 0,7,15,22: Metotrexate IT

Día 0 a 12: Radioterapia craneal 18Gy (1.8Gy x 10 solo para pacientes que al momento del diagnóstico presentaron leucocitosis > 50,000/, enfermedad del SNC o síndrome de linfoma).

Día 0 a 12: Prednisona 15mg/m²/día VO (solo en pacientes con RT cerebral)

Día 0,1,2,3: 6-mercaptopurina 300mg/m²/día VO

Día 4: Ciclofosfamida 600mg/m² IV

Día 4,11,18,25,32,39,46,53,60: L- asparaginasa 25,000 U IM

Día 11,18,25: Vincristina 1.5mg/m² IV

Día 25: Metotrexate 150mg/m² IV para 4horas

Día 40, 41: Daunorrubicina 20mg/m²/día IV (I-A, II-A) o en infusión de 48 hrs (I-B, II-B)

Día 42,43,44: Ara –C 100mg/m²/día en infusión continua por 72 hrs

Día 42,43,44: Tioguanina 40mg/m²/dosis VO cada 12 hrs x 6

Ciclos de mantenimiento subsecuentes

Día 60/0: Metotrexate IT

Día 0,1,2,3: 6-mercaptopurina 300mg/m²/día VO

Día 4: Ciclofosfamida 1200mg/m² IV

Día 11,18,25: Vincristina 1.5mg/m² IV

Día 18 a 25: Prednisona 180mg/m²/día

Día 25: Metotrexate 200mg/m²/ IV para 4 horas, escalar dosis para 50mg/m² cada ciclo subsecuente en caso de mucositis o NA <500/ml

Día 40,41: Daunorrubicina 20mg/m²/día IV (I-A, II-A) o infusión de 48 hrs m(I-B,II-B) o Actinomicina D 750mcg/m² IV el día 41 (1 día solamente a diferencia de 2 días de daunorrubicina), retirar cuando el tope de antraciclicos ha sido rebasado.

Día 42,43,44: Ara C 100mg/m²/día en infusión continua de 72 horas.

Día 42,43,44: Tioguanina 40mg/m²/dosis VO cada 12hrs x 6

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

REARREGLOS MOLECULARES TEL/AML-1, E2A/PBX1, BCR/ABL, MLL/AF4 EN LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN PACIENTES PEDIATRICOS Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO

NOMBRE: _____ EDAD: _____ SEXO: _____.

AFILIACION: _____.

DOMICILIO: _____.

TELEFONO: _____.

TIEMPO DE EVOLUCION: _____ PESO: _____ TALLA: _____ SC: _____.

PESO PARA LA TALLA: _____ TALLA PARA LA EDAD: _____.

FECHA DE DIAGNOSTICO: _____.

DIAGNOSTICO: _____.

DATOS AL DIAGNOSTICO

FIEBRE: _____ ANEMIA: _____ DOLOR OSEO: _____.

ADENOMEGALIA: _____ SANGRADO: _____.

NEUROLOGICOS: _____.

HEPATOMEGALIA: _____ ESPLENOMEGALIA: _____.

MASA MEDIASTINAL: _____.

FOCO INFECCIOSO AP: _____.

LABORATORIO:

HEMOGLOBINA: _____ HEMATOCRITO: _____ LEUCOCITOS: _____.

NEUTROFILOS TOTALES: _____ LINFOCITOS TOTALES: _____.

BLASTOS ABSOLUTOS: _____ PLAQUETAS: _____ RETICULOCITOS: _____.

PROTEINAS TOTALES: _____ ALBUMINA: _____ GLOBULINA: _____ ALT: _____.

AST: _____ GGT: _____ FA: _____ DHL: _____ BT: _____ BD: _____ BI: _____.

GLUCOSA: _____ UREA: _____ CREATININA: _____ ACIDO URICO: _____.

NA: _____ K: _____ CL: _____ CA: _____ P: _____ MG: _____.

TP: _____ TTP: _____ TT: _____ FIBRINOGENO: _____ DD: _____.

ESTUDIO DE MEDULA OSEA AL DIAGNOSTICO

CELULARIDAD: _____ MEGACARIOCITOS: _____
% DE BLASTOS: _____ FAB: _____ PAS: _____
POX: _____ F. ACIDA: _____ ANAE: _____
CARIOTIPO: _____
INMUNOFENOTIPO: _____
LCR: _____ RX DE TORAX: _____

BIOLOGIA MOLECULAR (PCR): _____

TRATAMIENTO

PROTOCOLO ASIGNADO: _____
T. TRASFIUSIONAL PG: _____ CP: _____ PLASMA: _____ CRIOPRECIPITADOS: _____
AFERESIS: _____ FACTOR ESTIMULANTE: _____
DIAS DE NEUTROPENIA: _____ DIAS DE ANTIBIOTICO: _____ DIAS DE ESTANCIA: _____

MEDULA OSEA DEL 15° DIA

CELULARIDAD: _____ MEGACARIOCITOS: _____
% DE BLASTOS: _____ FAB: _____ PAS: _____
POX: _____ F. ACIDA: _____ ANAE: _____

PCR RCC: _____
PCR 18 AVO M: _____
PCR DE SUSP E: _____

FECHA DE RCC: _____ SLE: _____

SEGUIMIENTO: _____

ULTIMA EVALUACION: _____
FALLECIMIENTO: _____ FECHA: _____
CAUSA: _____

ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

MÉXICO,. D.F. A _____ DE _____

EL MÉDICO NOS HA EXPLICADO QUE LA LEUCEMIA:

- ES UN ENFERMEDAD DE LA SANGRE EN LA QUE LAS CÉLULAS NORMALES (GLOBULOS ROJOS, GLÓBULOS BLANCOS Y PLAQUETAS) SON REMPLAZADAS POR CÉLULAS MALIGNAS LLAMADAS BLASTOS.
- ESTAS CÉLULAS MALIGNAS SE ENCUENTRAN EN TODO EL CUERPO DEL ENFERMO Y SON CAPACES DE CAUSAR ANEMIA, INFECCIONES Y SANGRADOS QUE PONEN EN PELIGRO SU VIDA
- ENTENDEMOS QUE LA ÚNICA MANERA DE CONTROLAR LA ENFERMEDAD ES CON LA APLICACIÓN DE MEDICAMENTOS LLAMADOS QUIMIOTERAPIA.
- QUES ESTOS, PUEDEN SER TOMADOS O INYECTADOS POR DIFERENTES VÍAS (INTRAMUSCULAR, EN LAS VENAS Y TAMBIÉN EN EL SISTEMA NERVIOSO COMO UN TRATAMIENTO LLAMADO QUIMIOTERAPIA INTRATECAL)
- QUE LA QUIMIOTERAPIA PUEDE CAUSAR EFECTOS DESAGRADABLES COMO NÁUSEA, VÓMITO Y CAÍDA DEL CABELLO PERO TAMBIE, EFECTOS ADVERSOS TAN GRAVES COMO LA MISMA ENFERMEDAD (ANEMIA, INFECCIONES, SANGRADOS, DOLOR O DIFICULTAD PARA CAMINAR, DAÑO EN EL HÍGADO O EN LOS RIÑONES E INCLUSO LA MUERTE)
- SIN EMBARGO, LOS BENEFICIOS QUE NUESTRO HIJO (A) OBTENDRÁ SON IMPORTANTES.
 - EL **TRATAMIENTO INICIAL** LOGRA QUE LA ENFERMEDAD SE CONTROLE EN EL 95 AL 98% DE LOS CASOS Y,
 - LA PROBABILIDAD DE CONTINUAR EN **CONTROL A LARGO PLAZO** ES DE :
 - ENTRE 70 Y 80% **EN LAS LEUCEMIAS DE RIESGO HABITUAL** Y,
 - APROXIMADAMENTE DEL 50% **EN LAS DE RIESGO ALTO**
- EL EQUIPO MÉDICO REALIZARÁ ADEMÁS, LOS ESTUDIOS NECESARIOS (TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE, RADIOGRAFÍAS, TOMA DE MÉDULA ÓSEA) Y TOMARA LAS MEDIDAS PERTINENTES (TRANSFUSIONES DE SANGRE, USO DE ANTIBIÓTICOS, ANALGESIA, EN ALGUNOS CASOS RADIOTERAPIA) PARA APOYAR A NUESTRO HIJO EN CASO DE QUE SE PRESENTEN COMPLCIACIONES.
- SE NOS HA EXPLICADO, QUE LA TRANSFUSIÓN DE COMPONENTES DE LA SANGRE PUEDE PRODUCIR REACCIONES ADVERSAS COMO FIEBRE,

ESCALOFRIO, URTICARIA E INCLUSO, LA TRANSMISIÓN DE INFECCIONES COMO HEPATITIS B Y HEPATITIS C.

- NOS HAN INFORMADO QUE EL TIEMPO PROGRAMADO PARA RECIBIR TRATAMIENTO ES APROXIMADAMENTE DE DOS AÑOS SIN EMBARGO, EN CASO DE QUE LA ENFERMEDAD SE REACTIVE (**RECAÍDA**) ESTE TIEMPO TENDRÁ QUE PROLONGARSE.
- TAMBIEN SABEMOS QUE CON CADA RECAÍDA, DISMINUYEN DE MANERA IMPORTANTE LAS POSIBILIDADES DE QUE LA QUIMIOTERAPIA FUNCIONE Y DE QUE NUESTRO HIJO LOGRE VIVIR A LARGO PLAZO
- ENTENDEMOS, QUE PARTE IMPORTANTE PARA EL LOGRO DE BUENOS RESULTADOS, ES EL COMPROMISO DE NOSOTROS PARA CUMPLIR LAS RECOMENDACIONES DE NUESTRO MÉDICO (ASISTIR PUNTUALMENTE A CONSULTA, DAR A NUESTRO HIJO LOS MEDICAMENTOS PRESCRITOS, CUMPLIR CON LAS MEDIDAS DE HIGIENE Y CUIDADOS GENERALES TANTO EN CASA COMO EN EL HOSPITAL Y APOYARLO PRESENTANDO LOS DONADORES DE SANGRE NECESARIOS PARA QUE PUEDA SER TRANSFUNDIDO CUANDO ASÍ LO REQUIERA).
- EL MÉDICO HA CONTESTADO TODAS NUESTRAS PREGUNTAS Y RESUELTO NUESTRAS DUDAS POR LO QUE:

POR ESTE MEDIO NOSOTROS:

NOMBRE COMPLETO DE LA MADRE

NOMBRE COMPLETO DEL PADRE

ACEPTAMOS QUE SE NOS HA INFORMADO QUE NUESTRO HIJO(A):

NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE

HOSPITALIZADO(A) EN LA CAMA NÚMERO

PADECE UNA ENFERMEDAD LLAMADA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE

ESPECIFICAR TIPO DE RIESGO

Y AUTORIZAMOS EL TRATAMIENTO QUE LOS MÉDICOS CONSIDEREN APROPIADO.

NOMBRE COMPLETO, MATRÍCULA Y FIRMA DEL MÉDICO

NOMBRE COMPLETO, MATRÍCULA Y FIRMA DEL MÉDICO