



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

UMAE CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"ESTUDIO COMPARATIVO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA CON O SIN
REARREGLOS MOLECULARES: TEL/AML1, E2APBX1, MLL/AF4 Y BCR/ABL."**

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTADA POR:

DR. MIGUEL ÁNGEL LÓPEZ HERNÁNDEZ

ASESORES:

M. EN C. ELVA JIMÉNEZ HERNÁNDEZ

ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA Y

TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

DRA. EN C. CAROLINA BEKKER MENDEZ

ENCARGADA DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL DE INFECTOLOGÍA UMAE CMN "LA RAZA"



MÉXICO, D.F.

JULIO 2013



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 mis padres Aurora y Moisés por enseñarme a luchar contra las adversidades, a permanecer en constante renovación y tener visión para planear mi futuro.

A mis hermanas Olga y Lupita por apoyarme siempre en cada uno de mis pasos.

A ti Ambar "EL viento bajo mis alas"

A Ud. Dra. Elva por participar en mi formación como Hematólogo Pediatra y servir de ejemplo de cómo debe ser un médico ideal, integrado con conocimiento científico, docente, con calor humano y profesionalismo.

A todos los pacientes de este servicio por darme la oportunidad de aprender siempre del mejor de los libros en todos y cada uno de ustedes.

A todos mis maestros Dra Berges, Dr Martínez Amigon, Dr Franco, Dr Ray, Dra Núñez, Dr García, Dra Ana lilia, Dra Ortiz, Dra Sanchez, Dra Fernandez; por siempre corregir mis errores y enseñarme con ejemplo.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA 17/07/2013

M.C. ELVA JIMENEZ HERNANDEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ESTUDIO COMPARATIVO EN LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA CON O SIN REARREGLOS MOLECULARES: TEL/AML1, E2APBX1, MLL/AF4 Y BCR/ABL

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3502-92

ATENTAMENTE

DR. JAIME ANTONIO ZALDIVAR CERVERA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

Agradecimientos.....	2
Resumen.....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	19
Objetivos.....	20
Hipótesis.....	20
Material y métodos.....	21
Criterios de selección.....	22
Definición de variables.....	23
Resultados.....	27
Discusión.....	37
Conclusiones.....	41
Referencias Bibliográficas.....	43
Anexos.....	52

RESUMEN

INTRODUCCION: 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 determinar enfermedad mínima residual. La LLA con el rearrreglo TEL/AML1, porta un buen pronóstico y los pacientes deben recibir quimioterapia menos toxica para disminuir los efectos secundarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Cuando se presentan con el rearrreglo E2A/PBX1, se asocian con alto riesgo de recaída y deben ser tratados con quimioterapia más intensiva, la presencia de los re arreglos BCR/ABL y MLL/AF4 están asociados a resultados pobres aun después de quimioterapia intensiva y requieren trasplante alogénico en primera remisión. De acuerdo a lo observado en la literatura a nivel mundial, la supervivencia libre de evento en países desarrollados es de aproximadamente de 80 a 85%, mientras que para países en vías de desarrollo como el nuestro se ve reducida a menos del 50% para los pacientes de alto riesgo.

OBJETIVO: Conocer la Supervivencia Libre de Evento en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con Rearreglos Moleculares (TEL/AMLL, E2APBX1, MLL/AF4, BCR/ABL) comparado con el grupo de pacientes sin alteraciones moleculares del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio de una Cohorte retrospectiva, observacional, analítica. Se incluyeron pacientes menores de 16 años de ambos géneros, con LLA de *novo*, que se diagnosticaron y que se les realizó biología molecular por RT-PCR en el periodo comprendido entre Enero de 2005 y Agosto de 2012

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.

Análisis estadístico: La información obtenida se recolectó en formato diseñado expreso (anexo 1). Se ingresaron en una base de datos en Excel y se analizaron con el programa SPSS versión 20.

Análisis descriptivo: Las variables cualitativas se presentan como números absolutos o porcentajes, para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución diferente a la normal, se utilizó mediana como medida de tendencia central, valor mínimo y máximo.

Análisis bivariado: 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 evaluó la supervivencia libre de cada uno de los grupos con rearrreglos moleculares por método de Kaplan Meier y se comparó entre grupos con cada uno de los rearrreglos moleculares con el grupo sin estos rearrreglos con la prueba de long-rank.

RESULTADOS: Del total del grupo de análisis de 300 pacientes. La mediana de edad fue de 7 años (mínimo 1 máximo 15 años) y el grupo de edad más afectado fue entre 1 y 5 años (40%), predominó en el sexo masculino 55%. La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 10 790/ μ l (mínimo 720 y (máximo 939 830/ μ l). Clasificación por riesgo: riesgo estándar (RE) en 144 pacientes (48%) y riesgo alto RA en 156 (52%). La respuesta a la ventana de prednisona (VP) se encontró como buena (BRP) en 80.3 %. Recaídas 68 (22.7%). En nuestra población de los 300 pacientes incluidos se realizó la determinación del rearrreglo

en 271 pacientes y solo en 45 (16.6%) se reportaron positivos, en 223(82.2%) no se detecto ninguno y en 31(10.3%) no se les realizó. Se comparó la supervivencia entre los 3 grupos. En la Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, se observó una influencia significativa cuando se detectaron rearrreglos de mal pronóstico. La Supervivencia global a 7.8 años de seguimiento de toda nuestra población estudiada fue de $69.3\% \pm 6$, la Supervivencia libre de enfermedad $78\% \pm 3$, la supervivencia libre de evento de $55.7\% \pm 3$. La supervivencia por grupos de riesgo; fue de 64 % para riesgo estándar, y 62 % para riesgo alto $P=0.338$. La supervivencia global por rearrreglos TEL/AML1 88.2%, E2A/PBX1 14.28%, MLL/AF4 36.6%, BCR/ABL 33.3%, en los pacientes que no se les detectó de 77.8% y a los pacientes que no se les realizó 65.5%.

Discusión. La frecuencia de los rearrreglos en nuestra población es de 16.6% más baja a lo reportado internacionalmente, al igual que con cada uno de los rearrreglos, así como la supervivencia fue menor (69.3%). Al compararla con la de otros grupos internacionales y que muy probablemente se deba que en nuestra población, predominan pacientes de alto riesgo o bien por la influencia de los cuidados de apoyo ya que nuestros pacientes la principal causa de muerte es por infecciones.

ANTECEDENTES

Las Leucemias Agudas (LA) son neoplasias que se caracterizan por acumulación de precursores inmaduros (blastos) de una clona hematopoyética en la medula ósea, suprimiendo el crecimiento y diferenciación de las células hematopoyéticas normales condicionando la enfermedad¹. La LA representa aproximadamente el 30% de todas las neoplasias malignas de los niños menores de 15 años y el 25% de las neoplasias malignas en niños y adolescentes menores de 20 años². Siendo la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) la que predomina en la niñez. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente 3250 nuevos casos de Leucemia de las cuales la LLA representa aproximadamente el 85% (2500 casos por año)^{1,2}. Fajardo y colaboradores informan que en México la leucemia aguda ocupa el primer lugar y corresponde al 34.4% del total de las neoplasias, de éstas la LLA es la más frecuente hasta el 83.3%, mostrando un pico máximo entre los 2 y 5 años de edad³. En las últimas tres décadas han existido avances notables en su tratamiento, con supervivencia libre de evento (SLE) a cinco años de 70-80% en pacientes tratados con esquemas multidroga⁴⁻⁶. En el año 2000, se publicaron los resultados de varios ensayos clínicos^{1,5,6}, con porcentajes de remisión completa (RC) de hasta un 98%, supervivencia libre de enfermedad (DFS) de 75 a 80% a 5 años, SLE entre 71% y 80%. Sin embargo, existe un pequeño grupo de pacientes donde el resultado no es exitoso y mueren por actividad leucémica⁶.

En nuestro País los resultados son diferentes, con SLE <50%, debido al alto porcentaje de muertes tempranas hasta el 18% comparado con 1.6 a 4% en países desarrollados. Se han identificado factores genéticos y raciales que determinan la biología de la leucemia y su comportamiento en la respuesta al tratamiento, aunque muy probablemente los cuidados de apoyo juegan un papel muy importante en la determinación definitiva de los resultados⁷.

Con el reconocimiento de ciertos factores pronósticos al diagnóstico, ya ampliamente identificados; tales como la edad, el género, la cuenta de leucocitos, infiltración extra medular, el índice de DNA, alteraciones citogenéticas y moleculares, así como la respuesta temprana al tratamiento, son los que determinan el riesgo y este a su vez la

asignación del tratamiento ⁸⁻¹⁷. No obstante estos factores no explican la notoria diferencia entre los desenlaces de los pacientes mexicanos y los de otros países ¹⁸.

ALTERACIONES CITOGENETICAS Y MOLECULARES

En la LLA entre el 60 y 75% de los pacientes presentan anormalidades genéticas ya sea numéricas como hiperdiploidía mayor de 50 cromosomas que se asocian a mejor pronóstico a diferencia de la hipodiploidía menor de 44 cromosomas que se relaciona con pobre pronóstico, o alteraciones estructurales como deleciones o translocaciones cromosómicas, que llevan a la formación de genes de fusión o desregulación de la expresión génica e inactivación de genes supresores de tumores. Su importancia radica en que las alteraciones citogenéticas se han considerado como factores pronósticos independientes para la clasificación de riesgo y asignación de tratamientos incluso específicos.

Las translocaciones cromosómicas más frecuentes en la LLA infantil son: t (12; 21) (p12; q22), t (1; 19) (q23; p13), t (4; 11) (q21; q23) y t (9; 22) (q34; q11) (1-5). Y los genes de fusión resultantes, son el TEL/AML1, E2A/PBX1, MLL/AF4, BCR/ABL, respectivamente 5, 6, 10, 12,16

GEN DE FUSION TEL/AML1

La t (12:21) (p13; q22) entre el gen TEL (ETV6) del cromosoma 12 y el gen AML1 (CBFA2) del cromosoma 21, dan lugar al transcrito de fusión TEL/AML1.5 más frecuente reportado en la LLA en niños hasta un 25% ¹⁹⁻²¹

Se ha observado que en la mayoría de las veces esta translocación se origina in útero, probablemente se inicia como un evento clonal, algunos estudios han demostrado que este evento de recombinación génica, es insuficiente para generar la enfermedad, y que es obligatorio un evento secundario posnatal²², por lo que se considera que el TEL/AML1 genera solamente 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 re

arreglo, o bien a situaciones de estrés posterior a un proceso infeccioso donde se produce una proliferación del tejido linfóide ²³.

El gen de fusión TEL/AML1 probablemente inhibe la actividad normal de la transcripción del gen AML1 involucrado en la proliferación y diferenciación de células hematopoyéticas, originando disrupción en la hematopoyesis normal, siendo hasta el momento la lesión genética más común en pacientes pediátricos, El gen de fusión TEL/AML1 se asocia con un pronóstico favorable, con buena respuesta al tratamiento ^{20,21}. Esto se debe que en este subgrupo de niños con LLA, presentan características definidas de bajo riesgo al diagnóstico tales como: edad 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 $>1.6^{24}$, hiperdiploide (entre 60 y 65 cromosomas) ^{20, 21,23}. Además le confiere alta quimiosensibilidad, especialmente para la L-asparaginasa ²⁵. Así como otras drogas como antraciclinas y etoposido ²⁶. Debido a todas estas características la LLA TEL/AML1+, se caracteriza por remisión completa continua (RCC) prolongada y una excelente SLE a largo plazo de hasta del 91% ^{20,21}. No obstante aproximadamente un 20% de estos pacientes recaen por lo general tardíamente, en promedio 3.8 años después de la RCC ²⁷, y durante la recaída la cuenta de leucocitos es mayor a diferencia del diagnóstico inicial, por lo que en esta etapa este transcrito no se considera como factor pronóstico independiente para la respuesta al tratamiento ²⁸. Además de que se ha observado que en estos pacientes la clona es diferente a la del diagnóstico, aun así se reporta buena respuesta a la terapia de salvamento.

La fusión del gen ETV6-CBFA2 o TEL/AML1, como se mencionó ocurre en la LLA de precursores de células B CD10+, CD19+, CD 34+ y por lo regular expresan antígenos mieloides tales como: CD13, CD 33 o ambos, poca o nula expresión de CD9 y CD20, lo cual es altamente predictivo de la presencia de este gen de fusión²⁹. Otras anomalías asociadas a esta alteración son: trisomía 21, pérdida del cromosoma X, y tetraploidías, en ocasiones los blastos de pacientes con síndrome de Down contienen la t (12; 21) ³⁰.

La t (12:21) (p13; q22) que da lugar al gen de fusión TEL/AML1, como inconveniente es que rara vez se detecta por estudios cito genéticos convencionales, se requiere de otras técnicas más sensibles para su identificación tales como: fluorescencia, hibridación in situ (FISH) o reacción en cadena de polimerasa (PCR)^{31,32}. Métodos más costosos que no se

cuentan con ellos en todos los centros. Y la identificación de dicho gen es de suma importancia, ya que es un factor pronóstico independiente de bajo riesgo, que determina la asignación de tratamientos menos intensivos, para disminuir los efectos adversos y mejoras en la calidad de vida de los pacientes.

Múltiples estudios prospectivos y retrospectivos, han confirmado que los niños con LLA y el gen de fusión TEL/AML1 alcanzan porcentajes mayores del 80% de SLE y SG a largo plazo. Aunque más recientemente el buen pronóstico determinado por este gen de fusión es controversial y se está observando que carece de valor pronóstico independiente^{33,34}.

GEN DE FUSION E2APBX1 t (1:19) (q23:p13.3)

La t (1:19) da lugar a la fusión de E2A la cual se ubica en el cromosoma 19 y codifica una proteína hélice-lazo-hélice (HLH) con PBX1, un gen ubicado en el cromosoma 1³⁵. El resultante es un gen híbrido E2A-PBX1, el cual es un potente oncogén³⁶ que se detecta por RT-PCR. Esta técnica ha hecho posible distinguir transcritos típicos de E2A-PBX1 Igc+ de células Igc-, en las cuales la t (1:19) no muestra transcritos típicos, y se puede llegar a confundir con la t (1:22), la cual muestra similitud con la t(1:19). En estos casos se recomienda la técnica de FISH para identificarlas con precisión, pues esta distinción es importante para planificar la terapia de acuerdo al riesgo del paciente³⁵. 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.

La t (1:19) (q23:p13.3) a diferencia de la t (12:21) se describe que se detecta con mayor frecuencia por métodos cito genéticos convencionales^{38,39}. Dicha translocación se ha visto que es de origen primariamente posnatal, se reporta entre 5 y 6% de todos los casos de LLA, y aproximadamente el 25 % son de fenotipo pre B, con inmunoglobulina citoplasmática positiva (Igc+). En cuanto a las alteraciones citogenéticas numéricas en la mayoría de los casos son Pseudodiploides e Igc+, un 5 a 10% de los casos son hiperdiploides Igc-⁴⁰, lo que probablemente le confiere diferencias en la respuesta al tratamiento³⁵. El gen de Fusión E2A/PBX1 se ha asociado con características clínicas de

mal pronóstico como son: hiperleucocitosis e infiltración inicial 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 CD34, índice de DNA < 1.16, todas estas características son de alto riesgo, con pobre pronóstico, por su mala respuesta al tratamiento. Aunque se ha observado que con el uso de esquemas intensivos a base de anti metabolitos ha mejorado la supervivencia en estos pacientes ⁴¹. Más recientemente Pui y cols., reportaron SLE a 5 años de 25 a 37.5% ⁴².

GEN DE FUSION MLL/AF4

Los re arreglos del MLL del cromosoma 11q23 ocurren solo un 2% en niños mayores de 1 año. Sin embargo se ha encontrado hasta el 80% en 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), se han asociado con resistencia a la quimioterapia siendo de peor pronóstico en recién nacidos con LLA ^{43,44}. Al momento del diagnóstico con presentación clínica variable: pueden presentar infiltración cutánea en forma de nódulos, es común la hepatoesplenomegalia, y son poco frecuentes las adenomegalias⁴³.

En niños mayores de un año la pobre respuesta al tratamiento se asocia principalmente con el re arreglo MLL/AF4 ⁴⁴.

La proteína AF4 es indispensable para el crecimiento y diferenciación normal de los progenitores linfocíticos ⁴⁵. Los productos de fusión del MLL no se conocen, pero están asociados con la expresión anormal de los genes HOX, que pueden dar lugar a crecimiento anormal de las células madre hematopoyéticas. Se han establecido modelos in vitro para estudiar los aspectos biológicos de esta translocación, donde se ha demostrado que las proteínas de fusión portan propiedades oncogénicas, aumentando la resistencia contra la apoptosis con AF4 ⁴⁶. 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 ⁴⁷.

Las células con esta translocación tienen mayor tasa de crecimiento, manteniendo el ciclo celular en fase de síntesis, aun en ausencia de factores de crecimiento, y resistencia a la

apoptosis ⁴⁸. Dando lugar a resistencia a la quimioterapia, en comparación con células que tienen otros genes de fusión leucemogénicos ⁴⁹.

Las características clínicas y biológicas de este grupo de pacientes al diagnóstico son principalmente de pobre pronóstico tales como: leucocitos mayores a 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, las células leucémicas tienen morfología L2 y fenotipo inmaduro Pre-B CD 10-, 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 la L-asparaginasa ^{25,50}. Sin embargo, muestran una marcada sensibilidad a los análogos de nucleósidos y a la citarabina, la cual está relacionada con una alta expresión del transportador de membrana de nucleósidos ENT1 ⁵¹. El pronóstico de los pacientes es malo; Kosaka y cols reportaron 44 infantes con LLA y MLL+ el 91% alcanzaron 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 cuenta de leucocitos > 100 000/ μ l en este último grupo con SLE de 9.4% ⁵²

Múltiples genes que codifican proteínas involucradas en la vía de señalización han sido identificados en el 11q23, este gen más frecuentemente encontrado en leucemias agudas de linaje mixto MLL, también se le llama ALL1, HRX y HTRX ⁵³

El gen MLL (identificado en Leucemias de Linaje Mixto) es un oncogén que codifica diferentes translocaciones uniéndose a la porción terminal de distintas proteínas, determinando así distintas formas de leucemia. Se han identificado más de 50 translocaciones y aproximadamente 40 patrones de genes en MLL, aunque se podrían identificar otros patrones genéticos con el uso de RT-PCR ⁵⁴.

En los casos de LLA en donde existen deleciones e inversiones que afectan a la banda 11q23 se han asociado con un pronóstico favorable ⁵⁵ a diferencia de las translocaciones.

Los niños con LLA y edades entre 1 y 9 años con re arreglos del 11q23/MLL, tienen un mejor pronóstico que lactantes y niños mayores con LLA y estas anomalías ^{56,57}.

Recientes estudios han evidenciado que pacientes con MLL expresan altos niveles de FLT3, por lo tanto los inhibidores del FLT3 podrían considerarse en el manejo de estos pacientes ^{58,59}.

Se han reportado infrecuente inserciones ocultas y variaciones de t (4; 11) ^{60,61}. En una serie de 184 pacientes con neoplasias hematológicas y t (4; 11) solo se encontraron 5 variantes ⁶². Aunque se define como pobre pronostico la asociación de LLA y t (4; 11), los pacientes con una edad favorable o buena respuesta inicial a la prednisona se ha observado que tienen un mejor pronóstico ^{61,62}.

Otra translocación recurrente es la t (11; 19) (q23; p13.3) vista en el 1% de los casos de LLA de células precursoras B y LLA de células T. El pronóstico de lactantes con estas anormalidades es pobre, más sin embargo en niños mayores de 1 año el pronóstico es favorable ⁶³.

En un estudio multicentrico realizado en el 2009, por Cravioto y cols., en la Cd. de México, con 26 casos de LLA en pacientes pediátricos, se evidencio que el re arreglo genético más frecuente fue el MLL/AF4 en 17 pacientes (65.4%), de ellos solo 6 tenían menos de 26 meses de edad, 16 de los 17 casos (94.1%) eran de alto riesgo y 2 como leucemia de linaje mixto, con la translocación MLL/AF4, de los 6 pacientes que fallecieron durante el estudio, 5 tenían la translocación mencionada anteriormente y uno el transcrito BCR/ABL mayor. La frecuencia de esta translocación reportada en este estudio es la más alta a nivel mundial, con lo que se pudiera inferir el pobre pronóstico en niños mexicanos con LLA comparado a lo reportado en la literatura internacional ⁶⁴.

GEN DE FUSION BCR/ABL MAYOR Y MENOR

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 protooncogen ABL de la porción distal del brazo largo del cromosoma 9 sobre el cromosoma 22, resultando el gen de fusión BCR/ABL. Esta translocación se presenta en la población pediátrica solo del 3 al 5% y predomina en la adolescencia ⁶⁵

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, aunque con menor

frecuencia puede presentarse el mismo reordenamiento descrito en la leucemia mieloide crónica, que genera la proteína de fusión p210 BCR/ABL1^{42,50}.

Ambas proteínas portan una actividad incrementada de tirosina cinasa que da lugar a estimulación anormal de la proliferación celular. 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) y 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 observarse diferencia significativa al momento del diagnóstico, en relación a pacientes que no tienen la translocación^{50,66}.

Los pacientes con LLA Ph⁺ tienen un pobre pronóstico, el promedio de SLE en niños, es entre 25 y 30%. Aunque algunos investigadores como los del Grupo Alemán BFM, observaron que en este tipo de LLA el pronóstico es influenciado por: la respuesta adecuada a la ventana esteroidea, (Prednisona + MTX intratecal) que se da antes de la QT de inducción a la remisión (IR), y otros factores como la edad y la cuenta de los leucocitos al diagnóstico. Para probar esta teoría, Arico 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 riesgo bajo 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 de 20% \pm 5 p= 0.001, quienes concluyeron que los pacientes que presentan características de pronóstico favorable al diagnóstico, la enfermedad puede ser controlada con QT intensiva sola⁵².

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 sola⁵⁸.

Aunque la mayoría de los blastos son de linaje B, se han encontrado casos aislados de pacientes pediátricos con linaje T o fenotipo mixto^{67,68}. Russo y col reportaron además la presencia de monosomía 7 en 23 % de los pacientes con Ph⁺. Lo cual se asocia con mayor riesgo de falla al tratamiento comparado con los casos sin esta alteración cromosómica.

Schrapppe y col ⁶⁹, también demostraron que una buena respuesta a la terapia esteroidea es un predictor temprano de respuesta favorable. Arico y col ⁶² demostraron que el trasplante de medula ósea de donador relacionado HLA idéntico es superior a otros tipos de trasplante o la quimioterapia intensiva sola.

La t(9:22) el 90 a 95% se identifica por estudios cito genéticos convencionales, pero un 5 a 10% no se detecta y requiere técnicas como PCR para detección del gen de fusión BCR/ABL, y cuando no se utilizan estas técnicas erróneamente se cataloga como Ph negativo, aproximadamente 90 a 95% de los pacientes con leucemia Ph+ tienen la t(9:22) clásica, aunque 5 a 6% tienen la translocación del cromosoma Ph con involucro de otros cromosomas (variante Ph). Con análisis FISH se ha encontrado que más de la mitad donde se han identificados como Ph- contienen una translocación oculta del re arreglo BCR-ABL resultante de una trasposición de ABL al cromosoma 22 del BCR al cromosoma 9^{35,55,70,71,72}.

OTRAS ANORMALIDADES CROMOSOMICAS MENOS FRECUENTES

ANORMALIDADES DEL 12p.

Este tipo de anormalidades son identificadas en un 8 a 11% de los pacientes pediátricos con LLA ⁷⁹. La mayoría de los re arreglos del 12p involucran translocaciones : dic (9:12)(p11;p12), dic (7;12)(p11;p11-12), t(7;12)(q36;p13), t(12;13)(p13;q14), t(2;12)(q14;p13) y t(12;17)(p13;q21).⁷³

Las anormalidades del 12p incluyen translocaciones en el 66%, deleciones 28%, inversiones 5% y la formación de isocromosomas 12q en el 1%. Los pacientes con este tipo de anormalidades tienen una frecuencia baja de presentar hiperdiploidias (> 50 cromosomas). La anormalidad del cromosoma 12p más frecuente es la dic (9:12) (p11; p12) la cual se asocia a un excelente pronóstico.⁷⁴

La anormalidad del gen ETV6 es una re arreglo encontrado en la mitad de los pacientes con translocaciones 12p13 y se encuentra tanto en leucemias linfoides como en mieloides.^{75,76}.

EL gen ETV6 tiene múltiples patrones de fusión: aproximadamente 41 bandas cromosómicas las cuales están involucradas en translocaciones. Así las múltiples translocaciones contribuyen al mecanismo leucémico por medio de la generación de

regiones con actividad de tirosina quinasa, aunque se cree existen otros mecanismos leucemógenos los cuales no están del todo comprendidos.⁷⁶

ANORMALIDADES DEL 6q.

Las deleciones del brazo largo del cromosoma 6, ocurre de un 4 a 13% de los pacientes pediátricos con LLA, la mayoría de los puntos de ruptura de estas deleciones se localizan en 6q15 y 6q21. Los cambios cromosómicos no se han asociado a inmunofenotipos específicos, esto sugiere que la deleción del 6q ocurre como un epifenómeno molecular, una lesión mas específica o que el gen afectado es muy activo durante la leucemogénesis.⁷⁷

OTRAS ANORMALIDADES CROMOSOMICAS INMUNOFENOTIPICAS ESPECIFICAS.

t (8;14)(q24.1;q32)

Las anormalidades del 8q24.1/MYC se han asociado con LLA de células B. La t (8; 14) (q24.1; q32), fue la primer translocación inmunofenotipo especifica identificada en neoplasia de células B inmunoglobulina de superficie positiva (Igs+), principalmente en el linfoma de Burkitt. Esta translocación o una de sus variantes, la t (2; 8) (p12; q24.1) y t (8; 22) (q24.1; q11.2) ocurren en 85 a 90 % de los casos con LLA de células B Igs+ (morfología L3). Este tipo de LLA ocurre principalmente en niños el 2% y se considera una manifestación sistémica del linfoma de Burkitt. La t (8; 14) rara vez se ha sido encontrada en otras malignidades de linaje B con morfología L3. La mayoría de los pacientes con LLA con t (8; 14)+ tienen anormalidades adicionales, la mayoría de las cuales involucran al cromosoma 1 y una duplicación parcial de su brazo largo. Algunos pacientes con LLA de células B L3 presentan anormalidades tanto en 1q como en 6q.⁷⁸

La t (8; 14) en muchos casos no se detecta por métodos cito genéticos convencionales, tanto esta como sus variantes solo son detectadas por FISH usando pruebas para detectar los genes IGH, IGL o MYC^{79,80}.

La t (8; 14) (q24.1; q32) resulta de la translocación del gen MYC (localizado en 8q24.1) al locus IGH del cromosoma 14. En otros casos una variante MYC en der (8) y los genes de

cadena ligera IGK (2p12) o IGL (22q11.2) adyacentes a 8q24. En cada caso MYC tiene una influencia transcripcional en el receptor de inmunoglobulina resultando en una hiperproducción de MYC y una proliferación descontrolada. El linfoma de Burkitt y la LLA L3 son las malignidades con división celular más rápida debidas a esta mutación.⁸¹

T (8:14) (q11.2; q32)

Esta alteración ocurre raramente en paciente pediátricos con LLA de linaje B y confiere bajo riesgo.

Existe una fuerte asociación entre esta enfermedad y el síndrome de Down y el cromosoma Ph, sin que se haya establecido asociación entre esta alteración y resultados adversos^{68,82}.

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 determinar enfermedad mínima residual. La LLA con el rearrreglo TEL/AML1, porta un buen pronóstico y los pacientes deben recibir quimioterapia menos toxica. Cuando se presenta con el rearrreglo E2A/PBX1, se asocian con alto riesgo de recaída y debe ser tratada con quimioterapia intensiva, la presencia de los rearrreglos BCR/ABL y MLL/AF4 en los blastos leucémicos linfoides están asociados a resultados pobres aun después de quimioterapia intensiva y requieren trasplante alogénico en primera remisión. En nuestro medio no existen estudios que evalúen la supervivencia libre de evento en relación con la presencia con rearrreglos moleculares comparado con pacientes que no se les identificó ningún rearrreglo, para conocer su importancia en nuestra población.

De acuerdo a lo observado en la literatura a nivel mundial la supervivencia libre de evento en países desarrollados es de aproximadamente 85%, mientras que para países en vías de desarrollo se ve reducida a menos del 50%, como se demostró en el estudio realizado en el 2009 por Craviotto y cols, en la Cd de México, el re arreglo molecular más frecuente fue el MLL/AF4 hasta el 64.4%, lo que podría explicar el incremento de pacientes con alto riesgo y supervivencias a largo plazo < 50%, De allí la importancia de contar con la realización de dichos rearrreglos para la clasificación de riesgo más preciso y asignación de tratamientos más específicos, En nuestro Servicio, se realizó un estudio de 26 pacientes con LLA y los rearrreglos moleculares mencionados y su respuesta al tratamiento, encontrando el rearrreglo MLL/AF4 más frecuente y con supervivencia de 51% a 3 años de seguimiento, Sin embargo el número de casos es muy pequeño y no conocemos la supervivencia con respecto al resto de pacientes que no se les identificó ningún re arreglo. Es por eso que nos planteamos la siguiente pregunta.

¿Cuál es la Supervivencia Libre de Evento (SLE) en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con rearrreglos moleculares: TEL/AMLL, E2APBX1, MLL/AF4, BCR/ABL comparado con el grupo de pacientes sin estos rearrreglos?

JUSTIFICACION

El éxito en el tratamiento de la LLA ha mostrado grandes avances en los últimos 30 años durante el cual ha dejado de ser una condición uniformemente fatal, para constituirse en una enfermedad con una tasa de curación entre 80% y 85% en los países desarrollados, gracias a las mejoras en la clasificación de riesgo, cada vez más precisas por estudios de citogenética y biología molecular. Que ha llevado a una mejor comprensión de la biología de la LLA. La combinación de estos avances, junto con la continua mejoría en las medidas de soporte, la tasa de curación se ha incrementado. Aunque, en países en vías de desarrollo como el nuestro, las tasas de curación son <50% debido al elevado porcentaje de muertes tempranas (18%) y muertes durante el tratamiento principalmente por infecciones. Debido que existen limitaciones, que no han permitido implementar la infraestructura necesaria en los diferentes centros de atención, entre estas, la realización de estudios de citogenética y biología molecular como estudios de rutina, para la clasificación de riesgo más precisa y mejor asignación de los diferentes tratamientos, aunado probablemente a características raciales, se traduce en tasas de supervivencia muy bajas a largo plazo, con muy poca probabilidad de curación. En nuestro Servicio (datos no publicados), se realizó un estudio en 26 pacientes con LLA y los rearrreglos moleculares mencionados, encontrando el rearrreglo MLL/AF4 más frecuente hasta en un 64.4%, reportado en este mismo tiempo otro estudio de Cravioto y Cols⁸⁸., realizado en población de varios hospitales de la ciudad de México. Sin embargo nuestro grupo de pacientes fue muy pequeña y no conocemos su efecto en la supervivencia libre de evento, comparado con el grupo de pacientes que no se les identificó ningún rearrreglo, es por eso que planteamos el presente estudio con mayor número de pacientes. Si se encuentra nuevamente más frecuente el MLL/AF4, esto nos ayudaría a explicar porque en nuestro País predominan pacientes con LLA de riesgo alto, y su mala respuesta al tratamiento, dando como resultado bajo porcentaje de curación, esto justificará la necesidad de la realización de estos rearrreglos como estudios de rutina. Para mejorar en nuestra población la clasificación de riesgo más precisa y asignación más adecuada de los tratamientos, para mejorar la tasa de curación y la calidad de vida de

nuestros pacientes, así mismo nos permita comparar nuestros resultados con los grupos internacionales y generar avances en el conocimiento en cuanto al comportamiento de la biología de la LLA en nuestra población.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la Supervivencia Libre de Evento en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda con re arreglos moleculares (TEL/AMLL, E2APBX1, MLL/AF4, BCR/ABL) comparado con el grupo de pacientes sin alteraciones moleculares del servicio de Hematología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

HIPOTESIS

Hipótesis alterna (Ha)

La SLE es 91 % para los pacientes con TEL/AML1 comparado con los que no la tienen

La SLE es menor de 37% para los pacientes con E2APBX1 comparado con los que no la tienen

La SLE es menor de 40% para los pacientes con MLL/AF4 comparado con los que no la tienen

La SLE es menor de 25% para los pacientes con BCR/ABL comparado con los que no la tienen

Hipótesis nula (Ho)

La SLE es igual para los pacientes con TEL/AML, E2APBX1, MLL/AF4, BCR/ABL comparado con los que no tienen estas alteraciones moleculares.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Cohorte retrospectiva, observacional, analítica

Universo de trabajo

Pacientes menores de 16 años de edad con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que se les realizó estudio de biología molecular entre Enero del 2005 y Agosto del 2012 , en el servicio de Hematología Pediátrica de la U.M.A.E. Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS

MUESTREO

No probabilístico de casos consecutivos

ANALISIS ESTADÍSTICO

Cálculo de tamaño de muestra

El diseño del estudio que se realizó es una cohorte, retrospectiva con revisión de expedientes clínicos, los casos fueron tomados de manera consecutiva y no se calculó el tamaño de muestra ya que se incluyeron a todos los pacientes diagnosticados y que se les realizó estudio de biología molecular en el periodo de tiempo señalado.

Captura de la Información

La información obtenida se recolectó en formatos diseñados expresos (anexo 1). Se ingresaron en una base de datos en Excel y se analizaron con el programa SPSS versión 20

Análisis descriptivo.

Las variables cualitativas se presentaron como números absolutos o porcentajes, para las variables cuantitativas se determinó su distribución mediante sesgo y curtosis, en caso de distribución diferente a la 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 considerará estadísticamente significativa.

Se evaluó la supervivencia libre de evento de cada uno de los grupos con re arreglos moleculares por método de Kaplan Meier y se hará la comparación entre grupos con cada uno de los re arreglos moleculares con el grupo sin estos re arreglos con la prueba de long-rank.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

1. Pacientes menores de 16 años de edad
2. Ambos géneros
3. Con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que se les realizó estudio de biología molecular en el período comprendido entre Enero del 2005 a Agosto del 2012

Criterios de Exclusión

1. Pacientes que no cuenten con resultado de biología molecular

Criterios de Eliminación

No aplica se incluyeron a todos los pacientes en su grupo original

VARIABLES DE ESTUDIO

VARIABLES INDEPENDIENTES

CON REARREGLOS MOLECULARES (TEL/AML1, E2APBX1, MLL/AF4, BCR/ABL)

Definición conceptual. Los re arreglos moleculares resultan de una alteración en el reordenamiento de fragmentos cromosómicos que involucran a las secuencias de dos genes.

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

Re arreglo 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.

Re arreglo 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.

Re arreglo E2A/PBX1: Proteína híbrida formada por la translocación del gen E2A del cromosoma 19 y PBX del cromosoma 1.

Definición operacional: En el momento que se realiza el aspirado de medula ósea para el diagnóstico, se tomará 3 ml de muestra de medula ósea con anticoagulante EDTA y se trasladará al laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigación del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, en donde se realizará la determinación de los rearrreglos moleculares por Reacción en Cadena de Polimerasa transcriptasa reversa(RT-PCR) y el resultado de tomará del esxpediente clínico o del registro del laboratorio de biología molecular.

Tipo de variable: Nominal

Escala de medición: Dicotómica

Indicador: presente o ausente

SIN REARREGLOS MOLECULARES

Definición conceptual: Todo aquella secuencia de genes que no presente una alteración en el orden de sus cromosomas.

Definición operacional: En el momento que se realiza el aspirado de medula ósea para el diagnóstico, se tomará 3 ml de muestra de medula ósea con anticoagulante EDTA y se

trasladará al laboratorio de Biología Molecular del Centro de Investigación del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza IMSS, en donde se realiza la presencia o ausencia de los rearrreglos moleculares por Reacción en Cadena de Polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR) y el resultado se tomará del expediente clínico o del registro en el laboratorio de biología molecular.

Tipo de variable: Nominal

Escala de medición: Dicotómica

Indicador: presente o ausente

VARIABLE DEPENDIENTE

SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO QUE COMPRENDE:

Remisión hematológica completa

Definición conceptual: Remisión hematológica completa se define como ausencia de datos clínicos de actividad leucémica, con parámetros en la BH: Hb >10gr/dl, NT>1500/ μ L y plaquetas >100 000/ μ L sin transfusiones, y MO con hematopoyesis normal y <5% de blastos y sin infiltración extra medular.

Definición operacional. Se tomará los datos del expediente clínico, libreta del laboratorio y libreta de reporte de Aspirados de Médula ósea y de la base de datos que se lleva prospectivamente en el servicio de hematología Pediátrica.

Tipo de variable: Nominal

Escala de medición: Dicotómica

Indicador. Integró o no integró

Falla de la Inducción a la Remisión

Definición conceptual. Persistencia de datos clínicos de leucemia, en la biometría hemática o el aspirado de médula ósea con más de 5% de blastos o actividad extramedular, después de haber recibido el ciclo completo de quimioterapia de Inducción a la remisión.

Definición operacional. Los datos se tomarán del expediente clínico o en la base de datos que se lleva prospectivamente en el servicio del servicio de Hematología Pediátrica.

Tipo de variable. Nominal

Escala de medición. Dicotómica.

Indicador. Remisión completa o Falla.

Muerte temprana

Definición conceptual. Ocurrida cuando no inicio tratamiento o antes de evaluar la Remisión hematológica

Definición operacional. Se tomará 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

Definición conceptual. Muerte ocurrida después de haber alcanzado remisión completa por cualquier causa en cualquier etapa del tratamiento.

Definición operacional. Se tomará el dato del expediente clínico o en la base de datos del Servicio.

Tipo de variable .nominal

Escala de medición. Dicotómica

Indicador. Falleció o no falleció.

Recaída

Definición conceptual. Una vez que se declara en remisión y reaparece la enfermedad: blastos en la sangre periférica o >5% de blastos en la medula ósea o enfermedad extra medular.

Definición operacional. El dato se tomará del expediente clínico o en la base de datos del servicio de hematología Pediátrica.

Tipo de variable .nominal

Escala de medición. Dicotómica

Indicador. Recayó o no recayó.

Supervivencia libre de enfermedad

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

Definición operacional. El dato se tomará del expediente clínico, base de datos del servicio, reporte de genética y reporte de biología molecular.

Tipo de variable. Cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Indicador: días.

Supervivencia global

Definición conceptual: El tiempo en días a partir del diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa o el último seguimiento.

Definición operacional. El dato se tomará 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

Definición conceptual: Tiempo transcurrido del nacimiento al diagnóstico de la LLA

Definición operacional: Se tomará del expediente clínico y se corroborará con el número de carnet del IMSS.

Tipo de variable: cuantitativa discreta

Escala de medición: de razón

Indicador: años.

SEXO

Definición conceptual. Característica biológica que diferencian al hombre de la mujer.

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

Tipo de variable. Cualitativa

Escala de medición. Nominal dicotómica

Indicador. Hombre/mujer.

RESULTADOS.

En total el grupo de análisis incluyó a 300 pacientes. Las características generales de la población estudiada se muestran en el **Cuadro 1**. El diagnóstico de LLA predominó en el sexo masculino 165 pacientes (55%) y 135 (45%) para el sexo femenino. La mediana de edad fue de 7 años (mínimo 1 y máximo 15). El grupo de edad con mayor incidencia fue entre 1 y 5 años en 121 pacientes (40%), seguido del grupo de mayores de 10 años con 113 pacientes (37.7%). La mediana de leucocitos al diagnóstico fue de 10 790/ μ l (mínimo 720 y máximo 939 830/ μ l). Cuando se analizaron por grupos, predominó en menores de 10, 000/ μ L en 146 pacientes (48.7%), seguida de 10 a 20,000 en 48 pacientes (16%), con hiperleucocitosis en 45 pacientes (15%). La morfología FAB más frecuente fue L1 en 226 pacientes (85.3%) y la variedad inmunofenotípica más frecuente fue el linaje de células B común en 165 pacientes (65.1%), y para linaje T en 24 pacientes (8%). El cariotipo se reportó como normal en 72 pacientes (24%), hipodiploidia en 19 pacientes (6.3%), y presencia de cromosoma Filadelfia en 6 pacientes (2%) de la población estudiada. Rearreglos moleculares se determinaron en 271 pacientes y 31 (10.3%) no se les realizó por diferentes causas. La frecuencia de rearrreglos positivos fue de 16.6%. El rearrreglo más común fue el TEL AML1 en 17 pacientes (6.27%), seguido de E2APBX1 en 16 pacientes (5.16%), BCRABL en 3 (1.1%) y MLLAF4 en 11(4.05%) .

La estratificación de riesgo: estándar en 144 pacientes (48%) y alto en 156 (52%). De los pacientes con riesgo alto, 64 (21.3%) por leucocitos mayor a 50 000, 30(10%) por edad mayor a 10 años, 23 (7.7%) por leucemia con linaje T, 14(4.7%) por falla a la ventana esteroidea, 11 (3.7%) por rearrreglos moleculares asociados, el resto por infiltración a SNC, cariotipo y rearrreglos. Se muestra en el **Cuadro 2**.

Cuadro 1. Características Generales de los Pacientes (N=300)

CARACTERISTICA	P	(%)	MED	MIN	MAX
Edad (años)			7	1	15
GRUPOS DE EDAD (años)					
1-5	121	40.3			
5.1 a 9.9	65	21.7			
>10	113	37.7			
GENERO					
masculino	165	55			
femenino	135	45			
LEUCOCITOS (µL)			10790	720	934830
GRUPOS DE LEUCOCITOS (µL)					
Menos de 10000	146	48.7			
10000 a 20000	48	16			
20000 a 50000	34	11.3			
50000 a 100000	27	9			
Más de 100000	45	15			
CLASIFICACION FAB					
L-1	256	85.3			
L-2	42	14			
L-3	2	7			
INMUNOFENOTIPO					
Pro-B	7	2.3			
B-comun	195	65			
Pre-B	73	24.3			
T	24	8			
Sin resultado	1	.3			
CARIOTIPO					
Normal	72	24			
Hipodiploidia	19	6.3			
Hiperdiploidia	16	5.3			
Alteración estructural	10	3.3			
Phi*	6	2.0			
Sin resultado/no se realizo	116	38.7			
Sin desarrollo	61	20.3			
REARREGLOS					
TELAML1	17	5.7			
E2APBX	16	5.3			
BCRABL	6	2			
MLL AF4	9	3			
RESPUESTA A LA VENTANA					
Buena	241	80.3			
Pobre	59	19.7			

P=proporción, Med=me diana, MIN=mínimo, MAX, máximo

Cuadro 2. Clasificación de riesgo y criterios de riesgo alto.

	PROPORCION	%
RIESGO		
Estándar	144	48
Alto	156	52
RIESGO ALTO		
Mayor 10 años	30	10
Leucocitos >50000	64	21.3
Infiltración testicular	4	1.3
Infiltración SNC	8	2.7
Linaje T	23	7.7
Cariotipo	5	1.7
Falla ventana esteroidea	14	4.7
Reareglos	28	10.1

En la MO del día 28, 273(91%) alcanzaron remisión completa y 8(2.7%) sin remisión. Tuvieron recaída 66 (22%), muy temprana 8 (2.7%) temprana 51(17%) y tardía 9 (3%). El sitio predominantes de primera recaída fue a Medula Ósea con 46 (15.3%), seguido de MO + SNC en 12 (4%), SNC 4 (1.3%) y testicular 3(1%), en la 2ª recaída igualmente en cuanto al tiempo de recaída predominó recaída temprana en 6 (2%) y en cuanto al sitio fue mayor a Medula ósea en 13 (4.3%). Se muestra en el **Cuadro 3**

Cuadro 3. Características de la respuesta al tratamiento

	P	%
Remisión completa	273	91.0
Falla a la IR	8	2.7
Muerte Temprana	19	6.3
Muerte Durante el Tratamiento	46	15.3
Abandono de tratamiento	6	2.1
Recaída	68	22.6
Sitios de Recaída		
Médula ósea	46	69.69
SNC	4	5.8
Testicular	3	4.4
Médula ósea + SNC	12	17.6
Otros	1	4.4
Tiempo de recaída		
Muy Temprana	7	16.3
Temprana	33	76.7
Tardía	3	7.0

De toda la población 208 (69.3%) de los pacientes permanecen vivos, y 92 fallecieron (30.7%). De estos 66 (22%) la causa fue choque séptico, 6 (2%) de colon neutropenico, 4 (1.3%) neumonía, 9 (3%) de hemorragia, 4(1.3%) de alteraciones metabólicas y 2 (7%) de otras causas. **Cuadro 4.**

Cuadro 4: A 7.8 años de seguimiento de los pacientes

	PROPORCION	%
Permanecen vivos	208	69.3
Muertos	92	3.7
Causas de muerte		
Choque séptico	46	67.6
Actividad leucémica	7	10.3
Colon neutropenico	6	8.8
Neumonía	2	2.9
Hemorragia	5	7.4
Alteraciones metabólicas	2	2.9

En cuanto a la toxicidad secundaria a la quimioterapia: La más común fue la toxicidad hematológica en 34 pacientes (11.3%), 3 (1%) renal, 5 (1.7%) gastrointestinal, 1 (3%) pulmonar y 1 (3%) segunda neoplasia. **Cuadro 5**

Cuadro 5. Toxicidad relacionada a la quimioterapia.

	PROPORCION	%
Hematológica	34	77.3
Insuficiencia Renal	3	6.8
Pancreatitis	5	11.4
Fibrosis Pulmonar	1	2.3
Neoplasias Secundarias	1	2.3

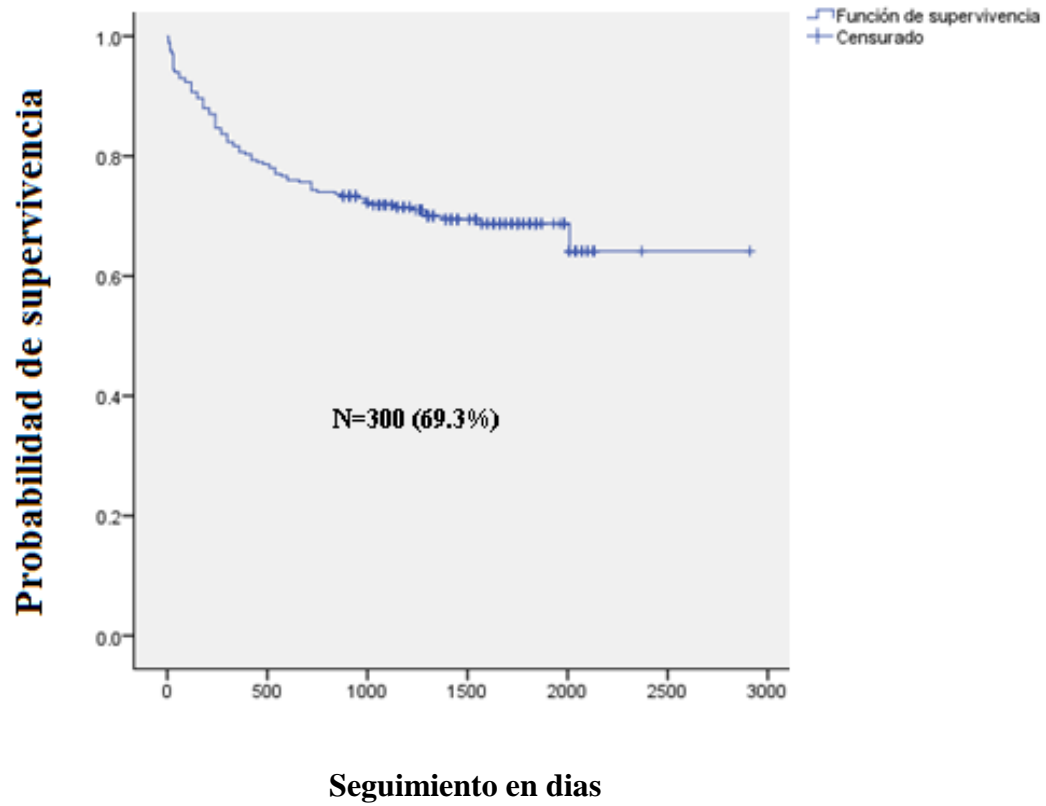
En cuanto al total de seguimiento; con una mediana de 1140 días (mínimo 6 máximo 2910 días (7.9 años). En nuestra población de estudio como se muestra en el **Cuadro 6**, se obtuvo Supervivencia libre de enfermedad $78.0 \pm 6\%$, Supervivencia libre de evento $55.7 \pm 3\%$ y supervivencia global de $69.3 \pm 4\%$

Cuadro 6: Supervivencia a 7.9 años de seguimiento

	PORCENTAJE (%)
Supervivencia libre de enfermedad	78.0 ± 6
Supervivencia global	69.3 ± 4
Supervivencia libre de evento	55.7 ± 3

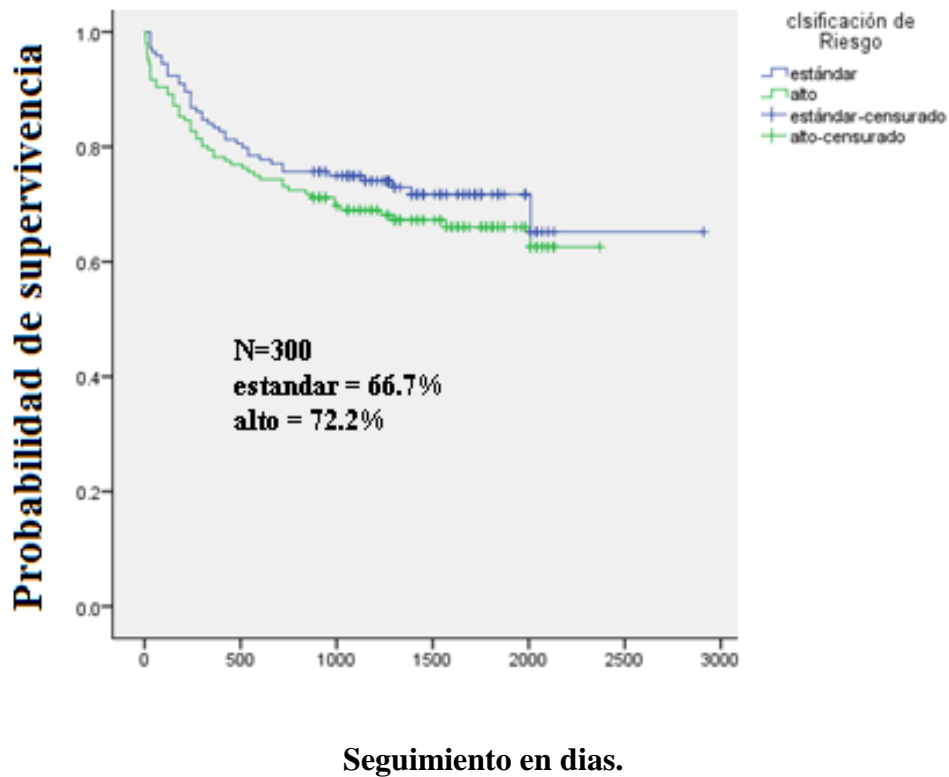
La Supervivencia global de toda la población de estudio es de 69.3% a 7.9 años de seguimiento, como se muestra en la **Figura 1**.

Fig. 1 Supervivencia Global.



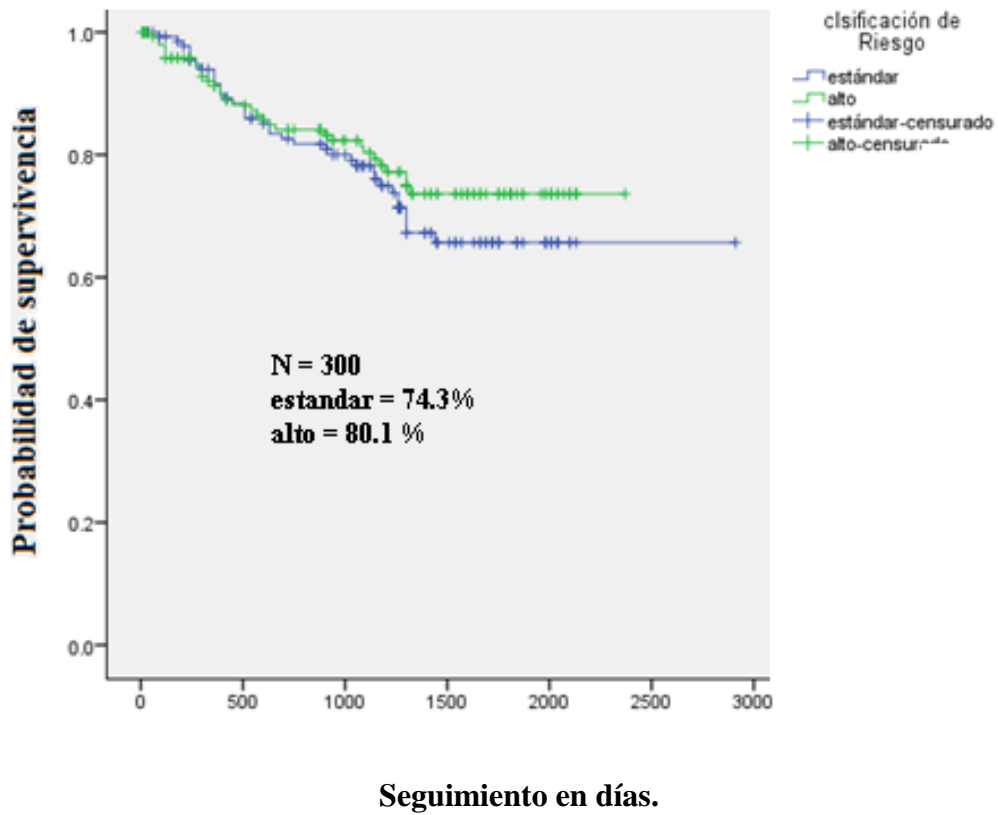
La supervivencia global por grupos de riesgo es muy similar entre ambos grupos sin diferencia estadísticamente significativa como se muestra en la **Figura 2**

Fig.2 Supervivencia Global por grupos de riesgo



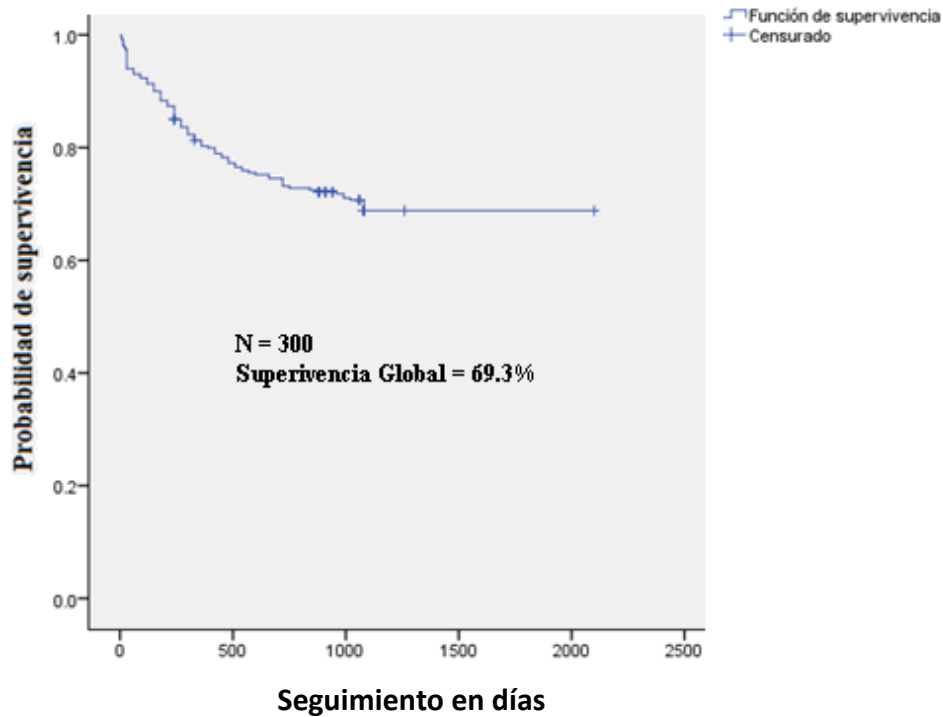
En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad por grupos de riesgo llama la atención que el grupo con mayor número de recaídas es el de riesgo estándar comparado con el de riesgo alto aunque sin diferencia estadísticamente significativa, como se muestra en la **Figura 3**.

Fig. 3. Supervivencia libre de enfermedad por grupos de riesgo.



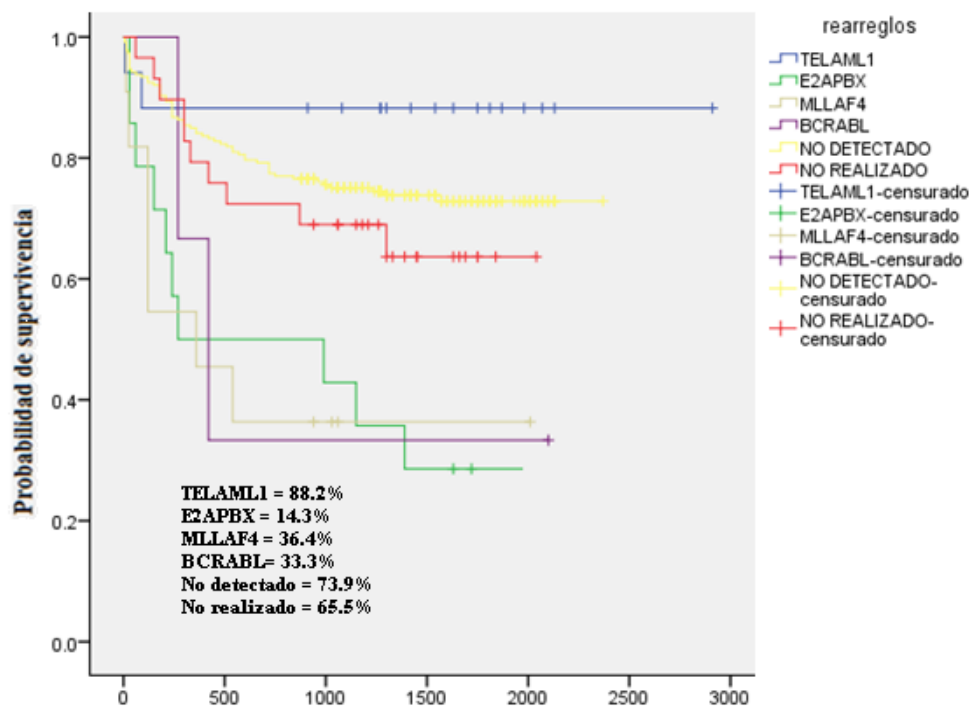
Cuando analizamos la supervivencia libre de enfermedad a 3 años de seguimiento para todos los pacientes observamos que las recaídas ocurren con mayor frecuencia entre los 2 y 3 años, después de los 3 años la curva permanece sin modificación, por lo que podemos inferir que nuestra supervivencia global de 69.3% podría permanecer a largo plazo. Como se muestra en la **Figura 4**

Fig. 4. Supervivencia Global a 3 años.



En cuanto a la supervivencia por la presencia de rearrreglos moleculares, comparado con la población que no se detectó ninguno y con los que no se realizaron, se observa diferencia para los rearrreglos de mal pronóstico con supervivencia muy pobre, lo que deja ver la importancia de su realización y tomar decisiones de tratamiento específico. Se muestra en la **figura 5**

Fig.5. Supervivencia Global por rearrreglos.



Seguimiento en días.

En el Cuadro 6, se resume la evolución de los pacientes con la presencia de rearrreglos comparados con los pacientes que no se les detectó o que no se le realizó la búsqueda.

Cuadro 6. Frecuencia y evolución de los pacientes con o sin rearrreglos moleculares.

N = 300	Frecuencia	Vivos P/%	Muertos P/%
N = 48	P/%		
TEL AML1	17 (6.27%)	15 (88.2%)	2(11.8%)
E2APBX	14(5.16%)	2(14.28%)	12(85.71%)
MLLAF4	11(4.05%)	4(36.36%)	7(63.63%)
BCRABL	3(1.10%)	1(33.33%)	2(66.66%)
NO DETECTADO	223 (82.2%)	167(74.88%)	59(26.45%)
NO REALIZADO	31(10.3%)	19(65.51%)	10(34.48%)

P = Proporción.

DISCUSION

La identificación de factores pronósticos y la evolución de la terapia adaptada al riesgo para niños con LLA, han mejorado los resultados en la supervivencia mayor al 80% en países desarrollados⁵⁰.

En nuestra población de los 271 pacientes obtuvimos una frecuencia de 16.6% de los rearreglos positivos más comúnmente reportados en la LLA, menor a lo reportado por otros grupos. Se comparó la supervivencia entre los pacientes con rearreglos positivos, con los que no se les detectó ninguno y aquellos pacientes que no se les realizó. En la Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, se observó una influencia significativa cuando se detectaron rearreglos de mal pronóstico. La Supervivencia global de toda nuestra población estudiada fue de 69.3 % \pm 6, la Supervivencia libre de enfermedad 78% \pm 3, la supervivencia libre de evento de 55.7% \pm 3. Como podemos observar las supervivencias son menores cuando lo comparamos con resultados de países desarrollados, lo que sugiere que la principal causa que influye en nuestros resultados serían los cuidados de apoyo, ya que los principales eventos son las muertes tempranas y muertes durante el tratamiento en su mayoría por infecciones Y/o hemorragia. La supervivencia por grupos de riesgo; fue de 64 % para riesgo estándar, y 62 % para riesgo alto P=.338 sin diferencia estadísticamente significativa, lo que sugiere que la asignación de riesgo probablemente no es el adecuado y la quimioterapia resulta insuficiente para el grupo de riesgo estándar.

Además de varios factores predictores que se han identificado para la clasificación de riesgo, la identificación de los rearreglos moleculares las cuales se han asociado a características clínicas y pronósticas específicas, así como la asociación génica con la resistencia a medicamentos específicos⁸³. Así tenemos que los rearreglos cromosómicos del gen MLL son un factor de riesgo importante en la leucemia aguda, se han identificado en diferentes estudios un total de 87 genes diferentes, 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 a 70% en menores de un año⁴⁶. En nuestro estudio fue detectado en 11 pacientes (4.05 %) de los 271 que se les realizó la determinación, menor a los reportado en Argentina por Alonso y cols⁸⁴ en 136 pacientes en 11(8%) fueron positivos para este rearreglo, y menor a lo reportado por Meyer y cols⁴⁵ en un estudio multicéntrico de 15 centros europeos, quienes incluyeron 272 pacientes pediátricos, 23

(8.4%) fueron positivos para MLL/AF4; Sin embargo el 4.05% que reportamos en nuestra población corresponde a una sola institución, ya que existe un estudio multicéntrico en población mexicana de Bekker y cols. de 26 pacientes con rearrreglos positivos, 17(65.4%) se reporta como positivo para el rearrreglo MLL/AF4⁸⁸. En cuanto a la respuesta al tratamiento, los pacientes del grupo con MLL/AF4 permanecen vivos solamente el 36.6 %, en contraposición a lo reportado por Kosaka y cols⁵² con RC del 91%, y SG de 58.2%. Debido a la pobre supervivencia de este grupo de pacientes es importante su identificación y monitorización con enfermedad mínima residual para asignación de tratamiento de quimioterapia intensiva más Trasplante hematopoyético en primera remisión, ya que su principal causa de muerte fue actividad leucémica.

El gen de fusión BCR/ABL en nuestro grupo de estudio fue positivo en 3 pacientes (1.1 %) menor a lo reportado en varios estudios. Aunque cabe mencionar que en nuestro centro de referencia no se determina el gen de fusión menor, siendo este el más común en la leucemia linfoblástica aguda. De cualquier forma su incidencia es baja en población pediátrica, como lo han reportado algunos estudios con gran número de pacientes, como el de Crist y cols⁶⁶ 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 cols⁶⁹ del grupo Berlín-Frankfurt-Munster (BFM) y la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica (AEIOP) estudiaron 4760 pacientes y solo en 61(1.28%) presentaron el gen de fusión BCR/ABL. En nuestra población solo dos pacientes alcanzaron RC, y solamente 1 paciente permanece vivo a 5 años de seguimiento quien fue sometido a Trasplante de CPH de cordón de donador no relacionado en primera remisión, además presentaba otros factores de buen pronóstico como la edad, cuenta baja de leucocitos e hiperdiploidia de más de 50 cromosomas, como esta descrito que este tipo de pacientes con quimioterapia sola, alcanzan supervivencia mayor al 50% a largo plazo, y el otro paciente con BCR/ABL y factores de mal pronóstico no alcanzo RC. Ribeiro y cols⁵⁸ su grupo de estudio de 12 pacientes, 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 cols⁵⁹ estudiaron 61 pacientes con este mismo rearrreglo y determinaron, que aquellos pacientes con buena respuesta a la ventana esteroidea mejora su pronóstico, con

incremento de la SLE hasta 55% vs 10% de los que no responden y observaron como principales características para los respondedores: edad menor de 10 años, mediana de leucocitos al diagnóstico de 29×10^9 vs $144.900 \times 10^9/L$, cuenta de blastos en MO al día 8 de la QT; 48 vs 3654 y RC al término de la inducción. Arico y cols⁶² en 267 pacientes identificaron 3 grupos de riesgo, el grupo de bajo riesgo con leucocitos entre 50×10^9 y $100000/\mu l$ de $30\% \pm 5$ y el de pobre riesgo con leucocitos $>100 \times 10^9/L$ $20\% \pm 5$, quienes concluyen que los pacientes con características de pronóstico favorable la enfermedad puede ser controlada con QT intensiva sola.

El rearreglo E2A/PBX1 su incidencia es baja, Hunger³² reporta una incidencia menor del 5%, Crist y cols⁶⁶ (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 14 pacientes (5.16%) presentaron el rearreglo; muy similar a los reportado por los grupos mencionados, su comportamiento en general fue malo con recaída muy temprana o temprana, el 85.7% fallecieron por actividad leucémica a diferencia de otros grupos que reportan supervivencias mayores como el grupo de St Jude Children`s Research Hospital, sugiriendo que este grupo de pacientes en nuestra población deben ser identificados tempranamente y tratarlos con quimioterapia más intensiva incluso TCPH en primera remisión.

El gen de fusión TEL/AML1 se encontró en 17 de los pacientes (6.27%), Más bajo a lo reportado en diferentes estudios; como el gen de fusión más común hasta en un 25%. Lo que pudiera explicar en nuestra población el mayor porcentaje de riesgo alto. Has y cols en Amsterdam estudiaron 90 pacientes de los cuales 17 (19%) con este rearreglo. Artiga y cols²¹ 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 recaída principalmente tardía hasta en un 20%; Haas y cols²⁸ estudiaron 17 pacientes con este rearreglo, presentando recaída 4 (23.5%) sin diferencia significativa en las características con los que no recayeron, solamente en la cuenta leucocitaria que fue mayor de $50 \times 10^9/L$. Loh y Cols⁸⁵ en Estados Unidos en un estudio multicentrico de 9 centros 87 (26%) de 299 pacientes fueron positivos para el TEL/AML1, con SG en pacientes TEL/AML1(+) de 97% a diferencia de los TEL/AML1(-) de 89%. Comparado con nuestra población los pacientes TEL/AML1+ es de 88.2% menor al grupo mencionado. La respuesta al tratamiento con este rearreglo

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 cols⁸⁶ de 19 pacientes 5 con este rearrreglo, al término de la IR con enfermedad residual mínima (EMR) positiva, incluso uno de los pacientes permaneció positivo hasta 21 meses después, se mantuvieron en RCC durante 7 años de seguimiento, por lo que sugiere que los pacientes con persistencia de EMR no necesariamente recaen.

Con respecto a los pacientes que no se les detectó ningún rearrreglo la supervivencia es de 74.8 % lo que significa que la técnica empleada es adecuada y que estos pacientes verdaderamente no tienen rearrreglos de bueno o mal pronóstico y que caerían en un riesgo intermedio, como sucede con el cariotipo cuando se reporta normal. Aunque idealmente se debe monitorizar el tratamiento con enfermedad mínima residual, para ofrecerles tratamientos más adaptados al riesgo.

En cuanto a la población que no se les realizó al comparar la supervivencia con los no detectados es mucho menor (65%) lo que sugiere la importancia de su realización.

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 la SG, SLE y disminuir la intensidad de la quimioterapia y como consecuencia su toxicidad a corto y largo plazo.

Al comparar los resultados de este estudio con el grupo Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortiun Protocol 95-01⁸⁷ debido que es el protocolo de quimioterapia que utilizamos en nuestra población, podemos observar diferencias en cuanto a la SLE (82 ± 2 vs 55.7 ± 3 % respectivamente) . Como podemos observar, nuestra supervivencia libre de evento es mucho menor. Quizá debido a características tan importantes como a la infraestructura con la que contamos, lo que nos permitiría utilizar esquemas de quimioterapia más intensivos y contrarrestar adecuadamente sus efectos secundarios.

CONCLUSIONES

1. La LLA predominó en el sexo masculino.
2. La mayor incidencia se reportó en el grupo de 1 a 5 años.
3. LA mediana de edad fue de 7 años.
4. La cuenta de leucocitos inicial que predominó fue $< 10,000/\mu\text{l}$.
5. Hiperleucocitosis en un 15% mayor a lo reportado por otros grupos internacionales.
6. La LLA de alto riesgo predominó sobre riesgo habitual y fue de 52% mayor a lo reportado por otros grupos
7. La respuesta a la ventana de prednisona se reportó como buena en 80.3% y pobre en 19.7%. similar a los reportado por otros grupos
8. En la MO del día 28 el 91% estaban en RC.
9. Se observaron más recaídas en los pacientes clasificados como de riesgo estándar que los de riesgo alto, sin diferencia estadísticamente significativa. Lo que hace pensar que la quimioterapia en pacientes clasificados como de riesgo estándar resulta insuficiente.
10. En cuanto a la 1ª recaída y 2ª recaída , ambos grupos la tuvieron en forma temprana
11. El sitio principal en 1ª y 2ª fue MO.
12. La toxicidad derivada de la quimioterapia fue a nivel hematológico en 11.3%.
13. En cuanto a la causa de muerte la principal fue por choque séptico (67.6%)
14. La morfología de la FAB predominante fue la L1
15. La variedad inmunofenotípica más frecuente fue el linaje B común.
16. El Cariotipo normal fue el predominante en 24 %.
17. El cromosoma Philadelphia se identificó en 2%
18. El rearreglo molecular más común fue el TEL/AML1 en 5.7%
19. El rearreglo menos común fue el MLL/AF4 con 2%
20. La SLE en la población total fue de 78% $\pm 6\%$ menor a lo reportado por países desarrollados.
21. La Supervivencia Libre de Evento fue de 55.7% $\pm 3\%$
22. La Supervivencia Global fue de 69.3% $\pm 4\%$ a 7.9 años de seguimiento.
23. La supervivencia global por grupos de riesgo es muy similar en ambos grupos.
24. Con un seguimiento a 3 años se observó que el mayor número de recaídas ocurren entre los 2 y 3 años, después de los 3 años no se modifica la frecuencia de recaídas.

25. En la supervivencia Global con la presencia de rearrreglos moleculares se observa peor pronóstico para los rearrreglos E2A/PBX, MLL/AF4 y BCR/ABL comparado con los rearrreglos no detectados o no realizados, lo que hace pensar que la ausencia de ellos es de pronóstico favorable si no existen otros factores de riesgo asociados.
26. El rearrreglo TEL/AML1 se asoció con buen pronóstico en la mayoría de los casos, como lo demuestra la literatura.

BIBLIOGRAFIA.

1. González G.G., Salmon G. S., Betancourt N., Jiménez P.N., Sell L.M., Características clínico epidemiológicas de las leucemias en el niño, *Medisan* 2011; 15(12):1714-19.
2. Correa-G.L. Mandeville P.B., Manrique-D.J. González F.A. Martínez S.A. et al. Valor pronóstico del inmunofenotipo en la respuesta temprana de la leucemia aguda linfoblástica pre-B en niños, *Gac Méd Méx* ,2005; 141; 6:477-82.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía Aranguré M, Juárez Ocaña S. El cáncer, un problema de salud que incrementa en el niño. Un reto para conocer su epidemiología en los niños mexicanos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; 58:721-742.
4. Margolin JF, Steuber ChP, Poplack DG. Acute Lymphoblastic Leukemia. En *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Pizzo PA, Poplack DG (Eds) JP Lippincott Co. 4a ed. Philadelphia, 2002. p. 431-481.
5. Pui CH. Childhood leukemias. *N Engl J Med* 1995; 332:1618-1630.
6. Kersey JH. Fifty Years of studies of the biology and therapy of childhood leukemia. *Blood* 1997; 90:4243-4251.
7. López Facundo NA, Talavera Piña JO, Tejocote Romero I. Mortalidad temprana en niños con leucemia linfoblástica aguda en un país en vías de desarrollo; factores asociados con el pronóstico. *GAMO* 2008; 7:93-101.
8. Arya LS. Acute lymphoblastic leukemia: current treatment concepts. *Indian Pediatr* 2000; 37:397-406.
9. Bhatia S. Influence of race and socioeconomic status on outcome of children treated for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:9-14.
10. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010; 24:255-264.
11. Lobato-Mendizábal E, López-Martínez B, Ruiz-Argüelles GJ. A critical review of the prognostic value of the nutritional status at diagnosis in the outcome of therapy of children with acute lymphoblastic leukemia. *Rev Invest Clin* 2003; 55:31-35.
12. Margolin JF, Poplack DG. Leukemia and lymphomas of childhood. En: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *De Vita, Hellerman and Rosenberg's Cancer: Principles*

and Practice of Oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2008. pp. 2085-2093.

13. Pieters R. Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children and adolescents. 2007: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology.

14. Pui CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:3-12.

15. Pui CH, Schrappe M, Raul C, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004:118-145.

16. Rogers PC. Relevance of nutrition to pediatric oncology.2006: SIOP Conference-International Society of Paediatric Oncology.

17. Seibel NL. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: peaks and pitfalls. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008:374-380.

18. Verduzco-R.L, Verduzco-A.H., López-A.B; Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños, *Rev Hematol Mex* 2012; 13(4):172-17619.

19. Rubnitz JE, Look T, Molecular genetics of childhood leukemias. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20(1):1-11.

20. Mullighan CG, Flotho C. Downing JR. Genomic assessment of pediatric acute leukemia. *The Cancer J* 2005; 11(4); 268-282.

21. Artigas CG. Cabrera ME, Melo A, Paez 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: 1367-76.

22. Roper M, Crist WM, Metzgar R, Ragab AH, Smith S, Starling K, et al. Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T-cell lymphoid malignancies. *Blood*. 1983; 61:830-837

23. Ford AM, Fasching K. Pamzer Grumayer 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.

24. Heerema NA, Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, Lee MK, Hutchinson R. Et al Hypodiploidy with less than 45 chromosomes confers adverse risk in childhood acute lymphoblastic leukemia; a report from the Childrens Cancer Group. *Blood*, 1999; 94; 4036-45

25. 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 positive pediatric acute leukemia. *Blood* 2005; 105(11); 4423-4225.
26. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environ Health Perspect* 2007; 115(1); 138-145.
27. Fajardo-Gutiérrez A. Registro de cáncer en niños, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2011; 49, 1: S3-S26
28. Haas V, Oosten L, Dee R, Verhagen HM, Kroes W, Van den Berg H. et al. Minimal residual disease studies are beneficial in the follow-up of TEL-AML1 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2000; 111: 1080-86.
29. Raynaud S, Mauvieux L, Cayuela JM, Bastard C, Bilhou-Nabera C, Debuire B, et al. TEL/AML1 fusion gene is a rare event in adult acute lymphoblastic leukemia, 1996; 10;1529-30.
30. Loncarevic IF, Roitzheim B, Ritterbach J, Viehmann S, Borkhardt A, Lampert F, Harbott J. Trisomy 21 is a recurrent secondary aberration in childhood acute lymphoblastic leukemia with TEL/AML1 gene fusion. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999; 24: 272-7.
31. Curry JD, Glaser MC, Smith MT. Real time reverse transcription polymerase chain reaction detection and quantification of t (1; 19) (E2A-PBX1) fusion genes associated with leukemia. *Br J Haematol* 2001, 115; 826-30.
32. Hunger SP, Chromosomal translocations involving the E2A gene in acute lymphoblastic leukemia: clinical features and molecular pathogenesis. *Blood* 1996; 87(4):1211-24.
33. Sallan SE, Ritz J, Pesando J, Gelber R, O'Brien C, Hitchcock S, et al. Cell surface antigens: prognostic implications in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 1980; 55:395-402.
34. Silverman LB, Declerck L, Gelber RD, Kimball D, Asselin BL, Barr RD, et al. Results of Dana-Farber Cancer Institute Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1981-1995). *Leukemia*. 2000; 14:2247-2256
35. Roberto Rivera Luna. La importancia de los factores pronósticos en leucemia aguda linfoblástica (LAL) de la población pediátrica en un país en vías de desarrollo. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 2000; 46 (4).260-66

36. Pui CH, Carroll AJ, Raimondi SC, Land VJ, Crist WM, Shuster JJ, et al Clinical presentation, karyotypic characterization, and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with a near-haploid or hypodiploid less than 45 line. *Blood*, 1990; 75; 1170-7.
37. Berger R, Bernheim A. Cytogenetic studies on Burkitt's lymphoma leukemia. *Cancer Genet Cytogenet*. 1982; 7:231-244.
38. Campana D, van Dongen JJ, Mehta A, et al: Stages of T-cell receptor protein expression in T cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991; 77:1546–1554
39. Shurtleff, S.A; Buijs, A; Behm, F.G; et al. TEL/AML1 fusion resulting from a cryptic t(12:21) is excellent prognosis. *Leukemia*, 1995; 9; 1985-9.
40. Martin ML, Fernández FJ, Barreiro E. Alteraciones cromosómicas en la leucemia linfoblástica aguda, *An Esp Pediatr* 2001; 55(1) 45-52.
41. Croce CM. Chromosome translocations and human cancer. *Cancer Res*. 1986; 46:6019-6023.
42. 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.
43. Pieters R. Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 1-20.
44. Jiang JG. Roman E Nandula SV, Murty VV, Baghat G, Alobeid b. Congenital MLL-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-LLA) 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
45. Meyer C, Schneider B, Jakob S, Strehl S, Attarbaschi A, Schnittger S. et al. The MLL recombinome of acute leukemia. *Leukemia* 2006; 20; 777-84.
46. 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: 1064-71.
47. Ayton PM, Clearly ML, Molecular mechanism of leukemogenesis mediated by MLL fusion proteins. *Oncogene* 2001; 20: 5695-707
48. Gaussmann A- Wenger T. Elberle 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: 3352-63

49. 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: 1561-64.

50. Dordelmann M, Reiter A, Borkhardt A, Ludwig WD, Gotz N, Viehmann S, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999; 94(4): 1209-17.

51. Frost BM, Forestier E, Gustafsson G, Nygren P, Hellebostad M, Johnson 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

52. Kosaka Y, Koth K, Kinukawa 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); 3527-34

53. Filatov LV, Behm FG, Pui CH, Head DR, Downing JR, Raimondi SC. Childhood acute lymphoblastic leukemia with equivocal chromosome markers of the t (1:19) translocation. *Genes Chromosomes Cancer*, 1995; 13:99-103.

54. Boomer T, Varella-Garcia M, McGavran L, Meltesen L, Olsen AS, Hunger SP.. Detection of E2A translocations in leukemias via fluorescence in situ hybridization. *Leukemia*, 2001; 15:95-102

55. Raimondi SC, Privitera E, Williams DL, Look AT, Behm F, Rivera GK, et al. New recurring chromosomal translocations in childhood acute lymphoblastics leukemia. *Blood*. 1991; 77; 2016-22.

56. Inukai, T;Inaba,T;Ikushima,S;Look A.T. The AD1 and AD2 transactivation domains of E2A are essential for the anti-apoptotic activity of the chimeric oncoprotein E2A-HLF.*Mol Cell Biol*, 1998;18;6035-43.

57. Brambillasca F, Mosna G, Colombo M, Rivolta A, Caslini C, Minuzzo M et al. Identification of a novel molecular partner of the E2A gene in childhood leukemia. *Leukemia*. 1999; 13; 369-75.

58. 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; 11:1493-6.

59. 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: 2730-41.

60. Chase, A; Huntly, B.J; Cross N.C. Cytogenetics of chronic myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2001; 14; 553-71.

61. Honda H, Oda H, Suzuki T, Takahashi T, Witte ON, Ozawa K et al. Development of acute lymphoblastic leukemia and myeloproliferative disorder in transgenic mice expressing p210bcr/abl: a novel transgenic model for human Ph1- positive leukemias. *Blood*, 1998; 91:2067-75.

62. Aricò 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 Engl J Med*, 2000; 342; 998-1006.

63. Behrendt H, Charrin C, Gibbons B, Harrison CJ, Hawkins JM, Heerema NA et al. al. Dicentric t(9:12) in acute lymphocytic leukemia and other hematological malignances : report from a dic(9:12) study group. *Leukemia*, 1995; 68: 69-75

64. Cravioto AD, Gonzalez-Bonilla CR, Mejia-Arangure JM, Perez-Saldivar ML, Fajardo-Gutierrez A, Jimenez-Hernandez E et al Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City, *Leukemia & Lymphoma*, August 2009; 50(8): 1352–1360

65. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2005: 118-22.

66. 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) 489-94

67. Hunger, S.P, Sun, t; Boswell, A.E. Carroll, A.J; McGavran, L. Hyperdiploidy and E2A-PBX1 fusion in an adult with t(1:19) acute lymphoblastic leukemia: case report and

- review of the literature. *Genes Chromosomes Cancer Group. J Clin Oncol*, 1998; 16: 527-35.
68. Uckun FM, Sensel MG, Sather HN, Gaynon PS, Arthur DC, Lange BJ et al. Clinical significance of translocation t(1:19) in childhood acute lymphoblastic leukemia in the context of contemporary therapies: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 527-35
69. 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: 2730-41.
70. Pui CH, Raimondi SC, Hancock ML, Rivera GK, Ribeiro RC, Mahmoud HH, et al. Immunologic, cytogenetic and clinical characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(1:19)(q23;p13) or its derivative. *J. Clin Oncol.*1994; 12: 2601-6.
71. Inaba T, Roberts WM, Shapiro LH, Jolly KW, Raimondi SC, Smith SD, Look AT. Fusion of the leucine zipper gene HLF to the E2A gene in human acute B-lineage leukemia. *Science*, 1992; 257; 531-4
72. Dorothy L. Williams, A. Look T, Susan L. Melvin, Paula K. Roberson, et al New chromosomal translocations correlate with specific immunophenotypes of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cell*, 1984; 36; 101-9.
73. Tosi S, Harbott J, Teigler-Schlegel A, Haas OA, Pirc-Danoewinata H, Harrison CJ, et al. t(7:12)(q36;p13), a new recurrent translocation involving ETV6 in infant leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*, 2000; 29; 325-32.
74. Krance RA, Raimondi SC, Dubowy R, Estrada J, Borowitz M, Behm F, et al. t(12:17)(p13;q21) in early pre B acute lymphoid leukemia. *Leukemia*, 1992; 6: 251-5.
75. Raimondi SC, Shurtleff SA, Downing JR, Rubnitz J, Mathew S, Hancock M, et al. 12p abnormalities and the TEL gene (ETV6) in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1997; 90:4559-66.
76. Odero MD, Carlson K, Calasanz MJ, Lahortiga I, Chinwalla V, Rowley JD.. Identification of a new translocations involving ETV6 in hematologic malignances by

fluorescence in situ hybridization and spectral karyotyping. *Genes Chromosomes Cancer*, 2001; 31: 134-42

77. Hayashi Y, Raimondi SC, Look AT, Behm FG, Kitchingman GR, Pui CH et al. Abnormalities of the long arm of chromosome 6 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 1990; 76:1626-30.

78. Lai JL, Fenaux P, Zandecki M, Nelken B, Huart JJ, Deminatti M.. Cytogenetic studies in 30 patients with Burkitts lymphoma or L3 acute lymphoblastic leukemia with special reference to additional chromosome abnormalities. *Ann Genet*, 1989; 32; 26-32.

79. Ueda, Y. Matsuda, F. Misawa, S; Taniwaki , M. Tumor specific rearrangements of the immunoglobulin heavy-chain gene in B-cell non Hodgkins Lymphoma detected by in situ hybridation. *Blood*, 1996; 87: 292-8.

80. Martín-Subero JI, Harder L, Gesk S, Schlegelberger B, Grote W, Martinez-Climent JA et al. Interphase FISH assays for the detection of translocations with breakpoints in immunoglobulin light chain loci. *Int J Cancer*, 2002; 98:470-4.

81. Croce, C.M Nowell. P.C. Molecular basis of human B cell neoplasia. *Blood*, 1985; 65-1-7.

82. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll AJ et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) , as compared to those with B- precursor ALL. A pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia*, 1999; 13: 1696-707.

83. Campana D. molecular determinants of treatment response in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*; 2008: 366-373.

84. Alonso C. Gallego M. Alfaro, Rossi J, Felice M. Caracterizacion molecular en leucemia linfoblastica aguda pediátrica en una institucion hospitalaria. *Hematologia* 2006;10(1); 8-12.

85. 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.

86. 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.

87. Moghrabi A, Levy D, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C. Results of Dana –Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2007;109: 896-904.

88. Daniel-CA; Gonzalez-BC ; Mejia-AJ ; Perez-SM ; Fajardo-GA b; Jimenez-HE y cols. c;Genetic rearrangement MLL/AF4 is most frequent in children with acute lymphoblastic leukemias in Mexico City, *Leukemia & Lymphoma*, August 2009; 50(8): 1352–1360

HOJAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ANEXO 1

FICHA IDENTIFICACIÓN Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO:

Nombre: ----- Afiliación:-----

Fecha de nacimiento: ----- Edad: ----- Sexo:-----

Dirección: -----

Teléfono:-----

Fecha del diagnóstico:-----

Diagnóstico:-----

Protocolo de Quimioterapia:-----

Médico Tratante-----

Marque con una X el cuadro correcto:

*Citometría hemática	
Inicial:	
Hb : gr/dL	
Leucocitos / μ l	
Neutrofilos / μ l	
Blastos/ μ l	
Plaquetas/ μ l	

Clasificación	
FAB	
L1	
L2	
L3	

<i>Imunofenotipo:</i>	
Pro B	
B común	
Pre B	
B madura	
T	
Bilineal	
Sin resultado	

*Anoté las cifras de laboratorio en cuadro correspondiente.

<i>Cariotipo:</i>	
Normal	
Hipodiploidía	
Hiperdiploidía	
Alteración Estructural	
Philadelphia +	
Sin resultado/no se realizó	
Sin desarrollo	

<i>Estratificación del Riesgo:</i>	
Habitual	
Alto	

<i>*Riesgo Alto</i>	
Edad menor a 1ª.	
Edad mayor a 10 a.	
Leucocitos mayor 50mil/mm ³	
Infiltración testicular	
Infiltración SNC	
Linaje T	
Cariotipo	
Falla ventana Prednisona	
otros	

ANEXO 2

Rearreglos, respuesta a la prednisona y MO día 28.

<i>Rearreglos</i>	
TELAML1	
E2APBX1	
MLLAF4	
BCRABL	
NO DETECTADO	
NO REALIZADO	

<i>Respuesta a la ventana de Prednisona</i>	
Buena	
Pobre	

<i>Médula Día 28 IR</i>	
≤ 5% de Blastos	
≥ 5% de blastos	
Sin Remisión	
Sin resultado	

Observaciones:

ANEXO 3

EVOLUCIÓN: (marcar con una X el cuadro correcto).

Evolución:	
Remisión completa	
Muerte temprana	
Muerte durante tratamiento	
Falla terapéutica	
Abandono de tratamiento	

<i>Sitio de Recaída</i>	1era	2da	3era
Médula ósea			
SNC			
Testículo			
Otro			

Recaídas	1era	2da	3era
Muy temprana			
Temprana			
Tardía			

Causa de Muerte:	
Choque Séptico	
Colon Neutropénico	
Neumonía	
Hemorragia	
Alt. Metabólicas	
Otras	

Toxicidad:	
Hematológica	
Renal	
Gastrointestinal	
SNC	
Cardiaca	
Pulmonar	
Gonadal	
2das Neoplasias	

* Tiempo 1era Recaída (meses):-----

*Tiempo 2da Recaída (meses):-----

*Tiempo de 3era Recaída (meses):-----

*Tiempo de abandono de Tratamiento (meses):-----

*Vivo: sí----- nó----- se desconoce -----

*Supervivencia Libre de evento (meses):-----

*Supervivencia Global (meses): -----