



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER
DEL ESTADO DE SONORA**

**“LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. JOSÉ LUIS MORENO DOMÍNGUEZ

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



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

HOSPITAL INFANTIL E INTEGRAL DE LA MUJER DEL ESTADO DE SONORA

**“LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO.
EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE ONCOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JOSÉ LUIS MORENO DOMÍNGUEZ

DRA. ALBA ROCÍO BARRAZA LEÓN
Directora General del Hospital Infantil e
Integral de la Mujer del Estado de Sonora

DR. HOMERO RENDÓN GARCÍA
Jefe del Departamento de Enseñanza,
Investigación, Calidad y Capacitación

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA
Profesor Titular del Curso Universitario de
Oncología Pediátrica
Director de Tesis

DRA. TANIA CLARISA LARIOS FARAK
Asesora de Tesis

Hermosillo, Sonora a Julio de 2017

AGRADECIMIENTOS

A Dios. Por acompañarme todos los días

A mi mamá y mi abuela. Apenas tienen idea de todo lo que significan para mí, comprender que la distancia nos hace fuertes y que mis logros son suyos.

A mi esposa. Detrás de esta meta estás tú, tu apoyo, confianza y cariño, nada podría ser mejor, gracias por darme la oportunidad de hacer realidad este sueño compartido, por alentarme a hacer lo que quiero y ser como soy.

A mi hija. El conocerte, tenerte en mis manos ha sido la mayor bendición, eres mi regalo de Sonora, te amo.

A los médicos adscritos del servicio de oncología pediátrica. Por su apoyo constante, paciencia y tiempo dedicados.

A todos los niños. Que ponen su confianza y esperanza en nuestras manos

A todos mis amigos, compañeros y personal del HIES. Formaron parte de esta aventura y siempre se quedarán en mis recuerdos.

ÍNDICE

Contenido

I. INTRODUCCIÓN	1
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	5
III. MARCO TEÓRICO.....	7
1.- DEFINICIÓN	7
2.- EPIDEMIOLOGÍA.....	7
3.- GENÉTICA.....	9
4.- PATOGÉNESIS	10
5.- CLASIFICACIÓN.....	11
5.1.- Clasificación Inmunológica	12
5.2 Clasificación citogenética.....	16
6.- PRESENTACIÓN CLINICA.....	20
7.- DIAGNÓSTICO	22
8.- FACTORES DE RIESGO	23
8.1 Edad	23
8.2 Recuento de leucocitos.....	25
8.3 compromiso del SNC al diagnóstico	25
8.4 compromiso testicular al diagnóstico	25
8.5 inmunofenotipo	25
8.6 Anormalidades cromosómicas	26
8.7 Determinación de la enfermedad mínima Residual	26
8.8 Respuesta a la ventana de esteroide.....	29
9.- GRUPOS DE PRONÓSTICOS (DE RIESGO)	30
10.- FASES DEL TRATAMIENTO	32
10.1 Inducción a la remisión	33
10.2 Profilaxis a Sistema Nervioso Central	34
10.3 Consolidación e intensificación	34
10.4 Mantenimiento	35
IV. OBJETIVOS	37
V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	38
VI. HIPOTESIS	38
VII. JUSTIFICACIÓN.....	39

VIII. METODOLOGÍA.....	41
IX. ASPECTOS ÉTICOS.....	44
X. RESULTADOS.....	45
XI. DISCUSIÓN.....	52
XII. CONCLUSIONES.....	57
XIII. ANEXOS.....	59
XIV. BIBLIOGRAFIA.....	61

I. INTRODUCCIÓN

El cáncer en pediatría representa la segunda causa de muerte en países industrializados. (1)

La incidencia esperada de cáncer en América Latina en niños menores de 15 años, es de 110- 150/1.000.000 niños por año, siendo algo más frecuente en varones. En los Estados Unidos de Norteamérica, estos representan la cuarta causa de muerte en personas entre 1 y 19 años de edad, después de la lesión no intencional, homicidio y suicidio. (2)

En México al momento actual, representa el 5% de todas las neoplasias malignas y ocupa la segunda causa de muerte. (1)

La leucemia linfoblástica aguda se caracteriza por una proliferación excesiva de células precursoras inmaduras de tipo linfóide que se acumulan en la médula ósea, sangre periférica y otros órganos.

Hoy en día el incremento en las tasas de supervivencia global a nivel mundial se relaciona con el ascenso de los avances en la terapia de tratamiento, de allí la importancia de la estratificación del riesgo de recaída para la elección del protocolo de tratamiento. Los regímenes más intensos se eligen para los pacientes de alto riesgo aunque con mayor toxicidad importante a comparación a los de bajo riesgo. (4)

Anteriormente los pacientes se clasificaban solo en riesgo estándar y alto, hoy en día esto ha cambiado de acuerdo al grupo colaborativo de niños oncológicos (COG) a LLA de riesgo bajo, estándar (intermedio), alto y muy alto

riesgo. Todo esto acorde a las características clínicas, genéticas, moleculares de respuesta al tratamiento (2).

En el Hospital infantil del Estado de Sonora (HIES) la frecuencia de leucemias agudas es de 42% correspondiendo al cáncer infantil más frecuente (3). De las fuentes del archivo clínico del HIES la referencia de reportes se encuentra con mayor frecuencia los grupos de riesgo de alto y muy alto en un 67%. La sobrevida global que se conoce de estos grupos de pacientes es de 60% a 4 años para los de alto riesgo y 35% para los de muy alto riesgo. Así mismo con una tasa de 33% de recaídas a médula ósea y un 9.6% aisladas a SNC. (2,7)

Larios y cols. en el 2015 en su estudio supervivencia de niños con leucemia linfoblástica aguda de riesgo intermedio obtienen una sobrevida libre de enfermedad de un 50 % en el mismo hospital (HIES) (5), demostrando mayor número de recaídas a lo registrado en la literatura internacional de los diferentes grupo cooperativo, así surge la idea de continuar en la misma línea de estudio para evaluar al grupo de alto y muy alto riesgo. Se conoce la sobrevida global y libre de enfermedad sin embargo, se pretende realizar un análisis multivariado para correlacionar sus valores pronósticos de forma individual y su relación con la recaída. Con esas bases evaluar el manejo establecido y comparar lo que sucede con estadísticas internacionales. Es un estudio descriptivo, el cual será el inicio de una serie de estudios subsiguientes con la idea de buscar siempre una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad de nuestros pacientes sonorenses.

RESUMEN

“LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA DE ALTO Y MUY ALTO RIESGO. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”

Asesor: Dra. Tania Clarisa Larios Farak

Introducción: La leucemia representa el 5% de las neoplasias malignas y segunda causa de muerte, con 85% ocupa el 1er. lugar de incidencia en la infancia y adolescencia. Hay múltiples tratamientos basados en el riesgo de recaída, identificando factores pronósticos que incluyen la edad, leucocitos, masa mediastinal, infiltración a órganos santuarios (SNC y testículos) inmunofenotipo y citogenética.

Metodología. Estudio descriptivo en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica (LLA) confirmado por medula ósea tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) del 2011 a 2016, agrupados en alto (AR) y muy alto riesgo (MAR) que completaron la fase de inducción, con objetivo de evaluar la supervivencia en esta grupo de pacientes.

Resultados. La muestra consistió en 47 pacientes (16 con LLA AR y 31 con LLA MAR) de los cuales la sobrevida libre de enfermedad (SLE) según el tratamiento dirigido a alto o muy alto riesgo de niños tratados en el HIES determinado por el análisis de Kaplan Meier a 36 meses fue para LLA AR de 84 % y los de MAR de 57 %.

Conclusión. La supervivencia mostró resultados favorables a lo registrado en la literatura; mayores porcentajes de recaídas tempranas en el grupo con riesgo desfavorable; resultaron relevantes en el estudio mostraron que la

hiperleucocitosis y las alteraciones en el cariotipo están asociadas a riesgo desfavorable y la enfermedad mínima residual como predictor de recaídas.

Palabras claves: Leucemia linfoblástica aguda, riesgo alto, riesgo muy alto, supervivencia libre de enfermedad, recaída, enfermedad mínima residual.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leucemia linfoblástica aguda en niños es la primera de la lista de padecimientos malignos (40.8%) para las cuales se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala y constituye uno de los grandes avances de la moderna oncología pediátrica. En las últimas décadas se ha logrado el aumento del porcentaje de remisiones prolongadas y curaciones de la misma. Actualmente en la literatura internacional se espera que más del 70 % de los niños que la padecen sobrevivan libres de la enfermedad a 5 años. (6) Por tratarse esta patología de ser la primera que encabeza la lista de enfermedades malignas tratadas del HIES se convierte en una piedra angular para trabajar en mejorar su sobrevida y por consecuencia mejorar la sobrevida global de todos los cánceres en la población sonoreNSE.

El porcentaje de recaídas reportadas a nivel internacional que se ha estandarizado de acuerdo a los diversos grupos colaborativos es de 15-20% y la principal causa de estas es la falla en el tratamiento. (5). Morales y cols en su estudio "Supervivencia en niños con leucemia Linfoblástica aguda tratados en base a factores de riesgo inmunomoleculares" en el 2014 documenta una sobrevida para alto riesgo en general del 65% y una tasa de recaída del 16.9%. (4) Vemos en la actualidad exclusivamente para el riesgo intermedio 50% de recaída y en datos no publicados en base a los archivos clínicos 33% de recaída en general lo que nos lleva a observar un incremento en las tasas de recaída siendo un problema importante para analizar.

Nuestro hospital (HIES) es un centro de referencia estatal atendiendo pacientes no derechohabientes a alguna institución de salud, con un alto

porcentaje de pacientes que acuden con un diagnóstico oncológico, del cual la LLA ocupa una alta incidencia. Es por esto que representa a una cantidad importante de la población pediátrica sonorenses considerándose un lugar adecuado para llevar a cabo este análisis, el cual se realizará bajo un estudio descriptivo la revisión de expedientes desde Enero del 2011 a Junio del 2016.

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora contamos con una serie de estudios que se realizan a cada paciente de forma subrogada, estos reportes se reciben quizá de forma más prolongada, como la espera de resultados de cariotipos de aproximadamente 3 semanas a un mes, contando además que se trata de un cariotipo convencional y no tiene la posibilidad de detectar ciertas translocaciones específicas lo que es de suma importancia para la buena estadificación de los pacientes, siendo quizá una causa de subclasificar a los mismos. Por otro lado desde el ingreso del seguro popular y por ende sus protocolos de manejo han modificado el tratamiento antes instaurado propio de la institución. Es difícil alcanzar las sobrevivencias de países industrializados: 76% para alto riesgo (AR) y 46% de muy alto riesgo (MAR) (7), pero si es interesante analizar las características actuales de estos individuos y por qué no en base a esta revisión mejorar nuestras tasas de sobrevivencia, beneficio que ayudará a mejorar la calidad y tratamiento que se le brinda a nuestra población.

III. MARCO TEÓRICO

1.- DEFINICIÓN

La leucemia linfoblástica aguda es una proliferación incontrolada de glóbulos blancos inmaduro con un subtipo inmunológico diferente que es letal dentro de 1-6 meses sin tratamiento. El trastorno comienza en la médula ósea, donde las células sanguíneas normales son reemplazadas por células leucémicas. Se caracteriza por la proliferación desordenada y clonal de células progenitoras de la serie linfoide y transmitida a todo su progenie, siendo estas de tipo inmaduro conocidos como linfoblastos, que finalmente invaden la médula ósea e incluso sitios distantes a esta. (6,8)

2.- EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer infantil sigue siendo la principal causa de mortalidad entre los niños entre 1 a 14 años de edad. Representa la segunda causa de muerte en países industrializados.(6)

La incidencia esperada de cáncer en América Latina en niños menores de 15 años es de 110- 150/1.000.000 niños por año, siendo algo más frecuente en varones. (9)

En México al momento actual, representa el 5% de todas las neoplasias malignas y ocupa la segunda causa de muerte. (1)

Las Leucemias agudas, constituyen la neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica, siendo responsables del 32% del cáncer en esta población <15

años y el 26% de los menores de 20 años. Leucemia Aguda Linfoblástica (LAL) representa el 80-85% del total de las leucemias agudas. (6)

La LLA, en Estados Unidos (EUA) presenta una incidencia de 3.4 casos por 100.000 individuos menores de 15 años con un pico máximo de incidencia entre los 2 y 5 años, predominantemente en el género masculino de raza blanca, con una relación de 10:6 casos con raza negra. Estudios demuestran que niños hispanos tenían tasas más altas de LLA que los niños de raza blanca (estadounidenses) (44,8 millones frente a 33,6 por millón). (6)

El comportamiento del cáncer en México, según la incidencia anual en el 2012 en el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) se encontró 156.9 casos por millón en menores de 18 años de los cuales las leucemias agudas representan el 49.8% con una sobrevida a tres años en pacientes del FPGC en 2009 del 50%, y una mortalidad en el 2012 de 5.3 por 100 mil menores de 19 años. La mortalidad más alta se presenta en adolescentes mayores de 15 años. (10)

Por tipo de tumor, los casos con leucemia presentan tasas de abandono consistentemente menores en comparación con la tendencia nacional de todos los tumores y es aún menor en mujeres en comparación con hombres. (10)

En México la sobrevida al cáncer en menores de 18 años a un año después del diagnóstico es de 73.4% a nivel nacional. Estas cifras se han ido modificando con el pasar del tiempo con cifras descendentes cada año a los tres años la sobrevida nacional bajó a 56.2% y los cinco años la sobrevida nacional descendió a 49.6% a decir entonces de la sobrevida a cinco años en las leucemias por

categorías de riesgo es de 64.8%, 47.0% y 36.3% para las leucemias de riesgo habitual, alto y muy alto, respectivamente. (10)

3.- GENÉTICA

La predisposición genética a la LLA se ha encontrado que los alelos de riesgo de *ARID5B* tienen una relación con la presentación de LLA de células B precursoras hiperdiploide (51–65 cromosomas). Otros genes con polimorfismos relacionados con un aumento de riesgo de LLA son *GATA3*, *IKZF1*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *CEBPE*, *PIP4K2A*, y *TP63*. Otro punto a considerar son las variantes de la línea germinal con penetrancia alta. (6) En varias familias con múltiples casos de LLA, se identificó una variante de la línea germinal de *PAX5* que sustituye la glicina con serina en el aminoácido 183 y reduce la actividad de *PAX5*. De modo similar en familias afectadas por trombocitopenia y LLA se identificaron algunas variantes de la línea germinal de *ETV6* que conducen a una pérdida del funcionamiento de *ETV6*. La secuenciación de especímenes de *ETV6* en remisión (es decir línea germinal) permitió identificar variantes que podían estar relacionadas con la LLA en cerca de 1 % de los niños. (6)

Se han identificado pocos factores relacionados con un aumento de riesgo de LLA. En los hermanos gemelos de un paciente con leucemia es cuatro veces mayor que la población en general, documentándose que si un gemelo desarrolla leucemia durante los primeros 5 años de vida, el riesgo que el otro presente es de 20 a 25 %, el cual va disminuyendo conforme va pasando la edad hasta un riesgo normal para la población entre los 5 y 7 años de edad. (6).

Con respecto a la asociación entre el intervalo de tiempo con el riesgo de presentar leucemia se ha documentado que la trisomía 21 (síndrome de Down) presenta 1 en 95 a 10 años de edad, síndrome de Bloom 1 en 8 a 30 años de edad, Anemia de Fanconi 1 en 12 a 16 años. Entre otras condiciones genéticamente determinadas que se asocian en su aumento son la incidencia de la Agammaglobulinemia congénita, Síndrome de Poland, Síndrome de Shwachman–Diamond, Ataxia telangiectasia, Síndrome de Li-Fraumeni, Neurofibromatosis, Anemia de Diamond–Blackfan, Enfermedad de Kostmann. (11)

4.- PATOGÉNESIS

La causa de esta enfermedad aún no tiene un mecanismo molecular completamente conocido. Los mecanismos epigenéticos pueden causar cambios en la función de los genes y participar en el desarrollo del cáncer. Además la hipótesis sobre la infección está ganando más evidencia en el rol en su patogénesis, asimismo las aberraciones cromosómicas, en particular las translocaciones y sus correspondientes fusiones de genes, juegan un papel importante en las etapas iniciales de la tumorigénesis. Algunos factores ambientales conocidos como: la exposición a radiación ionizante (como se llegó a observar en los sobrevivientes de la explosión de las bombas atómicas), agentes químicos como el benceno, la exposición al humo del tabaco, solventes orgánicos y pesticidas están asociados a un aumento en el riesgo de sufrir leucemia, así mismo la misma exposición de los padres contribuye a un mayor riesgo. Todos estos factores alteran la epigenética. (12)

El daño clonal surge como consecuencia del desarrollo de una mutación maligna de una única célula progenitora anormal, que tiene la capacidad de expandirse, se desconoce en qué etapa ocurre y si es el linaje linfocítico B ó T es el afectado. Los rearrreglos de inmunoglobulinas y genes de TCR también se han estudiado como marcadores de clonalidad, sugiriendo enfermedad policlonal, de igual forma se comenta la teoría molecular , donde se expone una alteración a nivel del ciclo celular , en lo referente a la regulación de la proliferación, diferenciación y apoptosis celular , afectando la acción o la expresión de protooncogenes. (6)

5.- CLASIFICACIÓN

En el pasado, los linfoblastos de la LLA se clasificaban según los criterios de la Franco- Americano- Británico (FAB) como morfología L1, morfología L2 o morfología L3. No obstante, dada la carencia de importancia pronostica independiente y la naturaleza subjetiva de este sistema de clasificación, ya no está en uso. (12)

La mayoría de los casos de LLA que exhiben una morfología L3, expresan inmunoglobulina (Ig) de superficie y tienen una translocación del gen C- MYC idéntica a la que se observa en el linfoma de Burkitt (es decir, t(8;14)(q24;q32), t(2;8)) que unen MYC a uno de los genes de la inmunoglobulina . Los pacientes con esta forma específica poco frecuente de leucemia (leucemia de células B maduras o de Burkitt) se deben tratar de acuerdo con los protocolos para el linfoma de Burkitt. (12)

5.1.- Clasificación Inmunológica

Históricamente, las primeras caracterizaciones del linaje linfoide o mieloide de los blastos por inmunotipificación con antisueros y formación de rosetas con eritrocitos de carnero se realizaron por microscopía, posteriormente la inmunofenotipificación mediante anticuerpos monoclonales y citometría de flujo (CF) constituyen una herramienta indispensable para el diagnóstico de las leucemias. Esta metodología se basa en el uso de anticuerpos monoclonales que reconocen y se unen específicamente a proteínas (o antígenos) expresados en células que se encuentran en suspensión. El uso de la CF para la detección y caracterización de células leucémicas se basa en que las mismas suelen expresar un inmunofenotipo diferente al de los precursores hematopoyéticos normales (inmunofenotipo asociado a leucemia), si bien inicialmente se evalúa también la morfología celular y la citoquímica de los blastos, la expresión de antígenos de superficie y/o intracitoplasmáticos de diferenciación linfoide (B o T) o mieloide permite entonces definir la estirpe celular y clasificar la leucemia de acuerdo al grado de maduración de los blastos. La clasificación se basa en la asociación de los fenotipos leucémicos con sus contrapartidas normales y el estadio de maduración de las mismas. (13)

La revisión de 2016 de la clasificación de las neoplasias mieloides y la leucemia aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la LLA como leucemia linfoblástica de células B o leucemia linfoblástica de células T, con más subdivisiones según las características moleculares. (14)

Tabla 1. Asociación de marcadores a los diferentes linajes

Marcadores asociados a linaje B	CD19, CD10, cCD22, cCD79a, cCad μ , cadena κ , cadena λ , inmunoglobulinas de superficie.
Marcadores asociados a linaje T	CD2,CD7,CD3,cCD3, CD1a, CD4,CD8,CD5, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$.
Marcadores asociados a linaje mielóide-monocítico	CD13, CD33, CD14, CD64, CD15, aMPO. CD117, CD163
Marcadores asociados a linaje eritroide	Glicoforina A, CD71.
Marcadores asociados a linaje megacariocítico	CD41, CD42b, CD61.
Marcadores no específicos de linaje	CD45, HLA-DR, CD34, TdT (asociada a linaje linfóide T o B).

aMPO: antimieloperoxidasa cCD: intracitoplasmático
 Tdt: deoxinucleotidil transferasa terminal
 TCR: receptor T para antígeno

(Rossi J, Felice M. Leucemias Agudas Pediátricas de Inmunofenotipo Inusual. Onco Pedia. 2014; 3(3):1-27).

En orden de frecuencia podemos encontrar a la leucemia linfoblástica precursora B en un 80-90% de los casos, luego las LLA de células T con un 10 al 15% y finalmente las B maduras con un 1-2 %.

Tabla 2. Clasificación de LLA B según el Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL). (13)

EGIL	Ontogenia	Marcadores
BI	LLA-pro B	CD19+, cCD79a+, nTdT+, CD10-, CD20-/+, ccad μ -, slg-
BII	LLA común	CD19+, cCD79a+, nTdT+, CD10+, CD20-/+, ccad μ -, slg-
BIII	LLA-pre B	CD19+, cCD79a+, nTdT-/+, CD10-/+, CD20-/+, ccad μ +, slg-
BIV	LLA-B madura	CD19+, cCD79a+, nTdT-/+, CD10-/+, CD20+, ccad μ +, scad κ ó scad λ

s: de superficie c: citoplasmática n: nuclear

(Rossi J, Felice M. Leucemias Agudas Pediátricas de Inmunofenotipo Inusual. Onco Pedia. 2014; 3(3):1-27).

Tabla 3. Clasificación de LLA T según EGIL

EGIL	Ontogenia	Marcadores
TI	LLA-pro T	cCD3+, CD7+
TII	LLA-pre T	cCD3+, CD7+, CD2+, γ/δ CD5+ γ/δ CD8+
TIII	LLA-cortical	cCD3+, CD7+, CD1a+
TIV	LLA-T madura	CD3+, CD7+, CD1a-, TCR $\alpha\beta$ ó TCR $\gamma\delta$

(Rossi J, Felice M. Leucemias Agudas Pediátricas de Inmunofenotipo Inusual. Onco Pedia. 2014; 3(3):1-27).

Para definir correctamente la estirpe celular de los blastos debe tenerse en consideración el diferente grado de especificidad de los marcadores de superficie intracitoplasmáticos para los distintos linajes. El Grupo Europeo para la Clasificación Inmunológica de las Leucemias (EGIL) define una convención que agrupa y asigna puntaje a los marcadores según su grado de especificidad para cada linaje: a mayor especificidad mayor puntaje. Según esta convención, para definir una estirpe celular dada en los blastos debe sumarse más de 2 puntos y para considerar un marcador positivo debe ser expresado en más del 20% de los blastos. (13)

Tabla 4. Leucemias agudas de linaje ambiguo: sistema de puntuación propuesto por el EGIL de acuerdo al grado de especificidad de cada marcador:

Linaje B	Linaje T	Linaje mieloid e	Puntos
cCD79a	cCD3	aMPO	2
cIgM	TCR $\alpha\beta$		2
cCD22	TCR $\gamma\delta$		2
CD19	CD2	CD13	1
CD20	CD5	CD33	1
CD10	CD8	CD117	1
TdT	TdT	CD14	0.5
	CD7	CD15	0.5
	CD1a	CD64	0.5

Para asignar un determinado linaje a los blastos, el score debe ser >2.
Una leucemia se define como bifenotípica si el puntaje resulta >2 para más de un linaje.

(Rossi J, Felice M. Leucemias Agudas Pediátricas de Inmunofenotipo Inusual. Onco Pedia. 2014; 3(3):1-27).

Existe un grupo de leucemias agudas en las cuales no es posible definir el compromiso de un solo linaje (Linfoide B, Linfoide T o Mieloide) el cual es definido como LA de linaje ambiguo. Este grupo especial de LA comprende a las fenotipo mixto o bifenotípicas y a las LA Indiferenciadas (aquellas en las que no se puede definir la pertenencia de los blastos a ningún linaje en particular). (6) Las Leucemias de Fenotipo Mixto o Bifenotípicas son entonces principalmente aquellas en las cuales en una única población de blastos claramente se observan evidencias de diferenciación de linaje mieloid e y linfoide en la misma célula, menos frecuentemente las que presentan la coexistencia de dos poblaciones de blastos de distinto linaje (leucemia bilineal).(15)

La incidencia de las leucemias de fenotipo mixto ha variado de 1% a 20% de las LA en diferentes trabajos de la literatura. Esta variabilidad sin duda puede ser atribuida a la falta de criterios diagnósticos uniformes, o a la falta de aplicación de un panel completo y racional de anticuerpos. (13)

5.2 Clasificación citogenética

El análisis citogenético convencional detecta solamente en células neoplásicas mitóticamente activas (metafase). Hoy en día, el reciente desarrollo de técnicas citogenéticas moleculares, incluyendo nuevos métodos de bandas cromosómicas e hibridación fluorescente in situ estándar (FISH) con las técnicas genéticas moleculares de cariotipo espectral (SKY) e hibridación genómica comparativa (CGH), permite reconocer anomalías cromosómicas en las células leucémicas de la mayoría de los casos de LLA pediátrica. Las anomalías citogenéticas reflejan el número de cromosomas (ploidía) y la estructura de los cromosomas (reordenamientos). El índice de ADN define el contenido de DNA celular determinada por citometría de flujo. (6, 8)

Podemos encontrar por lo general 4 subtipos basados en el número modal de cromosomas: hiperdiploide con más de 47 cromosomas (35-45% de los casos, definido por un Índice de DNA mayor que 1,0), pseudodiploide (46 cromosomas con anomalías estructurales o numéricas: alrededor de 40, con un índice de DNA de 1,0), diploides (46 cromosomas: 10-15% de los casos, Índice de DNA de 1,0) e hipodiploides (menos de 46 cromosomas: aproximadamente 8% de los casos, Índice de DNA menos de 1,0). Así entonces el índice de DNA se convierte en un factor pronóstico estadísticamente significativo cuando ≥ 1.16 , lo que

corresponde a un número modal de 53 cromosomas: los niños con mayor ploidía (más de 50 cromosomas) tienen el mejor pronóstico; Por el contrario los de la categoría pseudodiploide tienen un pronóstico relativamente pobre. Una excepción a la regla general de que los casos de hiperdiploide que tienen buenos pronósticos es el grupo relativamente raro de casos de hiperdiploide con el subtipo casi tetraploide (82 a 84 cromosomas) que parece tener un peor pronóstico. (6, 16)

Las translocaciones son los cambios cromosómicos estructurales más comunes en LLA, particularmente frecuentes en los grupos pseudodiploides e hipodiploides. Se supone que desempeñan un papel fundamental en el proceso leucemogénico y en la mayoría de los casos [es decir, Translocaciones t (9; 22), T (4; 11) y t (1; 19)] están asociados con un elevado riesgo de fracaso temprano del tratamiento; La translocación más común es la (12; 21), sin embargo, parece tener buenas implicaciones pronosticas, como se comentará más adelante. (6)

El primer gen de fusión descrito fue el BCR-ABL (t (9; 22) (q34; q11)) también conocido como el cromosoma de Filadelfia (Ph) y ha sido identificado como la translocación con el peor pronóstico en LLA pediátrica. (11) El cromosoma Ph se ha demostrado en aproximadamente el 95% de los casos de leucemia mieloide crónica (LMC), el 25% de los casos de LLA en adultos y el 3% al 5% de los casos de LLA pediátrica. Clínicamente los pacientes con blastos Ph positivos son más adolescentes, tienen mayores recuentos de leucocitos, mayores porcentajes de blastos circulantes, mayor frecuencia de morfología FAB L2, más frecuencia de infiltración del SNC y cariotipos pseudodiploides a comparación que los que se encuentran en los casos Ph negativos. La mayoría de las blastos Ph + tienen un inmunofenotipo de linaje B, aunque se han reportado casos aislados con

una célula T o un fenotipo mixto. La falta constante de éxito en el tratamiento de esta forma de LLA ha llevado a la mayoría de los investigadores a considerar el trasplante de medula ósea durante la primera remisión como una opción terapéutica. Además, se ha observado recientemente que los niños con LLA Ph + y un bajo recuento inicial de células sanguíneas pueden tener una respuesta duradera a la quimioterapia. (6, 11,16)

La translocación (12; 21)(p13.2;q22.1); *ETV6-RUNX1* (conocida anteriormente como *TEL-AML1*) que involucra la fusión del gen *ETV6* en el cromosoma 12 con el gen *RUNX1* en el cromosoma 21 está presente en 20 a 25 % de los casos de LLA de células B precursoras, pero se observa en escasas ocasiones en la LLA de células T. Se presenta con mayor frecuencia en los niños de 2 a 9 años. (17) Asociado con un pronóstico excelente, con supervivencia sin eventos (EFS) acercándose al 90%. Los niños hispanos con LLA tienen una incidencia más baja de t (12; 21) (p13; q22) que los niños blancos. (18.)

Con una incidencia global del 5% al 6,5%, la t (1; 19) (*TCF3-PBX1*) involucra la fusión del gen *E2A* en el cromosoma 19 con el gen *PBX1* en el cromosoma 1, encontrándose en 15% a 25% de los casos de inmunofenotipo pre-B (clg +) y en 1% de inmunofenotipo temprano de pre-B (clg-) o de células T. Se informó que t (1; 19) representó la mayoría de los fracasos de tratamiento en la LLA pre-B. (16)

La región q23 del cromosoma 11 es un sitio relativamente frecuente de reordenamientos estructurales en niños con LLA; estas anomalías (incluyendo translocación, deleción y duplicación parcial) se detectan en el 4,5% al 5,7% de las células blásticas, el 80% de la leucemia infantil (es decir, LLA y LMA en pacientes

menores de 1 año) y 85% de las leucemias secundarias en los pacientes que han recibido tratamiento con epipodofilotoxina. Los pacientes con anomalías 11q23 suelen ser lactantes, carecen de hiperdiploidia y tienen un alto conteo de leucocitos, organomegalias, afectación del sistema nervioso central (SNC), un inmunofenotipo de células pre-B, expresión de antígenos relacionados con mieloides y un mal pronóstico.(2)

La mayoría de los casos con translocaciones que afectan a la región 11q23 son resultado de intercambios con el cromosoma 4. La $t(4; 11)$ se ha reportado en hasta un 5% de los casos de LLA pediátrica, se observa principalmente en niños menores de 1 Año, comúnmente recién nacidos; los reordenamientos MLL se asocian con tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de menos del 20% a pesar del tratamiento con quimioterapia multiagente agresiva. (2.16.)

La $t(17; 19)$ que produce la fusión *TCF3-HLF* se presenta en menos de 1 % de los casos de LLA infantil. (2) La LLA con la fusión *TCF3-HLF* se relaciona con coagulación intravascular diseminada e hipercalcemia en el momento del diagnóstico. El desenlace es muy precario en niños con la $t(17;19)$; además de la fusión *TCF3-HLF*, el panorama genómico de este subtipo de LLA se caracterizó por deleciones en los genes que participan en el desarrollo de las células B (*PAX5*, *BTG1* y *VPREB1*) y por mutaciones en los genes de la vía RAS (*NRAS*, *KRAS* y *PTPN11*). (19)

6.- PRESENTACIÓN CLINICA

La LLA puede presentarse de manera insidiosa o aguda, como hallazgo incidental en una BH de rutina de un niño asintomático o como una hemorragia, infección o episodio de dificultad respiratoria potencialmente mortal. Aunque es una enfermedad principalmente de la médula ósea y la sangre periférica, cualquier órgano o tejido puede estar infiltrado por las células anormales. La duración de los síntomas en los niños que presentan puede variar de días a meses. Los primeros síntomas generalmente no son específicos e incluyen anorexia, irritabilidad y letargo. La fiebre es el hallazgo más común, ocurriendo en aproximadamente el 60% de los pacientes. (11) Dada la afección a la médula ósea se produce palidez (anemia), sangrado (trombocitopenia) y susceptibilidad a infecciones (neutropenia). (8) Más de un tercio de los pacientes pueden presentarse con claudicación, dolor óseo, artralgia o rechazo a caminar debido a la infiltración de leucemia en el periostio, hueso o articulación, o a la expansión de la cavidad medular por células leucémicas. (6) Los signos y síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, vómitos, dificultad respiratoria, oliguria y anuria. En el diagnóstico inicial, del 60 al 70% de los niños tienen agrandamiento del hígado o bazo, generalmente asintomáticos, con órganos palpables a más de 2 cm por debajo del margen costal. (11) La linfadenopatía (generalmente indolora, localizada o generalizada) debida a la infiltración de leucemia es un signo de presentación igualmente frecuente (50%). (6)

La masa mediastinal se presenta en especial en los pacientes con LLA de células T, con síntomas compresivos asociados como disnea, síndrome de vena Cava o síndrome mediastinal. (6)

El involucro al Sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico es del 5%, pero en los pacientes de LLA de células T puede llegar hasta un 15%, puede ser asintomático o hasta dar datos de incremento de la presión intracraneana; (2) Existen tres categorías de involucro al mismo; SNC 1; Líquido cefalorraquídeo (LCR) negativo para blastos en la citocentrífuga independientemente del recuento de leucocitos. SNC 2: LCR con menos de 5 células /ul y positivo para blastos en la citocentrífuga. SNC 3 (enfermedad del SNC): LCR con 5 o más células/ul y positivo para blastos en la citocentrífuga y o parálisis de nervios craneales. (11)

Los testículos son otro sitio santuario, raro su afección al diagnóstico, del cual solo el 25% puede ser detectado por biopsia bilateral en los pacientes , manifestado en la mayoría de los casos por aumento de volumen, indoloro sin cambios de coloración, siendo de mayor frecuencia unilateral. (2)

Por laboratorio la anemia, recuentos leucocitarios y diferenciales anormales y trombocitopenia suelen estar presentes en el momento del diagnóstico, lo que refleja el grado en que la médula ósea ha sido reemplazada por linfoblastos leucémicos. Los recuentos leucocitarios presentados varían ampliamente, de 0.1 a $1500 \times 10^9/L$ (mediana $15 \times 10^9/L$) y aumentan ($> 10 \times 10^9/L$) en algo más de la mitad de los paciente. La hiperleucocitosis ($> 100 \times 10^9/L$) ocurre en 10% a 15% de los pacientes. (2,8)

El grado de elevación del recuento de leucocitos en el momento del diagnóstico es un pronóstico muy fuerte del pronóstico, como se comentará en el siguiente apartado. Neutropenia (menos de 500 granulocitos por mm³) es un fenómeno común y se asocia con un mayor riesgo de infección grave. La hipereosinofilia, generalmente reactiva, puede estar presente en el momento del diagnóstico. La disminución del recuento plaquetario suele estar presente en el momento del diagnóstico y puede distinguirse fácilmente de la trombocitopenia inmunitaria, ya que la trombocitopenia aislada es poco frecuente en la leucemia. La hemorragia severa es infrecuente, incluso cuando los recuentos plaquetarios son muy bajos, siempre que la infección y la fiebre estén ausentes. La coagulopatía, generalmente leve, puede ocurrir en la LLA de células T y rara vez se asocia con sangrado severo. Más del 75% de los pacientes presentan anemia, que suele ser normocrómica y normocítica y se asocia con un recuento de reticulocitos normal a bajo. La anemia o trombocitopenia suele ser leve (o incluso ausente) en los pacientes con LLA de células T. La pancitopenia seguida de un período de recuperación hematopoyética espontánea puede preceder al diagnóstico de LLA en raros casos y debe diferenciarse de la anemia aplásica.

(8,11)

7.- DIAGNÓSTICO

Se basa en la demostración de >25% de bastos en médula ósea; el estudio morfológico óptico, citoquímico, inmunológico y de citogenética detallada es fundamental para la categorización de la Leucemia. (8)

8.- FACTORES DE RIESGO

En los últimos sesenta años, ha habido una mejoría en el resultado de niños con leucemia linfoblástica aguda. Con los regímenes de tratamiento actuales, las tasas de supervivencia se acercan o superan 80%.⁽¹⁰⁾ Este éxito se logró, en parte mediante la aplicación de estrategias de terapia. Los pacientes que presentan características que se asocian con un mayor riesgo de recaída reciben tratamiento más intensivo, mientras los que con características vinculadas a un resultado más favorable se tratan con una terapia más modesta, menos tóxica. ⁽⁶⁾

La asignación de tratamiento basada en el riesgo requiere la Identificación de los factores pronósticos, los cuales fueron enlistados en el 42vo. congreso de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) en Boston en el 2010 ⁽²⁾, donde se comenta que para los niños con LLA un número de características clínicas y de laboratorio han demostrado un gran significado pronóstico, de los cuales se incluyen: la edad, el recuento leucocitario, Inmunofenotipo, anomalías cromosómicas (como la ploidía y translocaciones), estado del sistema nervioso central (SNC) al momento del diagnóstico y la rapidez con la que los pacientes responden a quimioterapia de inducción como los más importantes, valorada por distintos parámetros, como se comenta a continuación:

8.1 Edad

Los lactantes con LLA tienen un riesgo particularmente alto de fracaso del tratamiento, sobre todo en lactantes menores de 6 meses (con un pronóstico aún menos favorables en aquellos de ≤ 90 días), estos se asocia a que presentan en su

mayoría recuentos leucocitarios extremadamente altos en el momento del diagnóstico ($>200.000-300.000 \times 10^9/l$), presentan una respuesta precaria a la profase de prednisona y se asocian con un reordenamiento del gen *MLL* (80%), además se asocian a un aumento de incidencia de compromiso del SNC. La supervivencia sin complicaciones y la supervivencia general son bajas, con tasas a 5 años de solo 35 a 40 % respectivamente. (2)

Los niños de 1 a 10 años tienen una mejor supervivencia sin eventos que los niños grandes, los adolescentes y los lactantes, esto es por la mayor frecuencia de características citogenéticas favorables en los blastos leucémicos, como hiperdiploidia con 51 a 65 cromosomas o trisomías cromosómicas favorables, *ETV6-RUNX1* (t (12; 21) (p13; q22)). (2)

En comparación con los niños más pequeños, los adolescentes con LLA más frecuentemente se presentan con Inmunofenotipo de células T, leucocitosis al diagnóstico, una menor incidencia de anomalías citogenéticas favorables y una mayor incidencia de cromosoma Filadelfia [t (9, 22)]. Los adolescentes también parecen estar en mayor riesgo de ciertos trastornos, complicaciones como la osteonecrosis, pancreatitis y trombosis venosas profundas, lo que también puede afectar el pronóstico. En la mayoría de Protocolos pediátricos, los adolescentes son considerados de alto riesgo, independientemente de otras características de presentación. En múltiples estudios retrospectivos se estableció que los adolescentes de 16 a 21 años tienen un mejor desenlace cuando se tratan según protocolos pediátricos versus protocolos para adultos. (2, 6)

8.2 Recuento de leucocitos

Desde 1996 basado en las pautas desarrolladas por el Programa de Evaluación de la Terapia del instituto Nacional del Cáncer (NCI), un recuento de 50.000 / ml ha sido típicamente el límite para clasificar a los pacientes como de alto riesgo o riesgo bajo / estándar. Los pacientes con cuentas altas de leucocitos tienen un aumento de riesgo de fracaso de tratamiento en comparación a los que tienen recuentos bajos. (2)

8.3 compromiso del SNC al diagnóstico

Los niños con SNC-3 al diagnóstico tienen más riesgo de fracaso al tratamiento (tanto SNC como sistémico), se ha relacionado la punción lumbar traumática (mayor a 10 eritrocitos) que incluya blastos al momento del diagnóstico con aumento de recaída a SNC. (20)

8.4 compromiso testicular al diagnóstico

Al diagnóstico es del 2% con mayor frecuencia en LLA-T, actualmente no tiene valor pronóstico con tratamiento inicial más intensivo, St Jude indicó que puede lograr un buen desenlace con quimioterapia convencional intensiva sin radioterapia. COG también adoptó esa estrategia y los considera como riesgo alto. (2)

8.5 inmunofenotipo

Se ha observado una mejor supervivencia de LLA-B en comparación a LLA-T. Los pacientes con precursores T tempranos tienen un pronóstico más precario, observándose en un 10 a 15% de los casos de LLA-T en niños. (6)

La LLA de células T se relaciona con frecuencia con una constelación de características clínicas como las siguientes: Sexo masculino, edad avanzada, leucocitosis y masa mediastínica. Con un tratamiento intensivo adecuado, los niños con LLA de células T tienen un desenlace casi similar al de los niños con LLA de linaje B. (21)

8.6 Anormalidades cromosómicas

La hiperdiploidia alta (51 a 65 cromosomas), el índice de DNA mayor o igual a 1.16 y la t (12:21) ETVG – RUNX1 se asocia a pronóstico favorable. La hiperdiploidia alta se observa en 25 al 30% de los casos de LLA en la infancia. (2)

El mejor pronóstico en LLA con hiperdiploidia alta ha sido asociado a trisomías de cromosomas 4, 10, 17. (6)

Anormalidades asociadas a mal pronóstico es la hipodiploidia (menor a 44 ó 45 cromosomas), rearrreglos MLL y cromosoma Ph (+), la translocación 1:19 se observa aproximadamente en un 5% de la LLA y tienen mayor riesgo de recaída a SNC. (2)

8.7 Determinación de la enfermedad mínima Residual

La evaluación morfológica de la leucemia residual en la sangre o la médula ósea es complicada y relativamente insensible. Tradicionalmente, se ha usado un punto de corte de 5 % de blastos en la médula ósea (detectados con microscopio óptico) a fin de determinar el estado de la remisión. Esto corresponde a un índice de 1 en 20 células malignas. (2,6)

En múltiples estudios se demostró que la Enfermedad mínima residual (EMR) al final de la inducción es un importante factor pronóstico independiente del desenlace en los niños y los adolescentes con LLA de linaje B. Los pacientes con índices más altos de EMR al final de la inducción tienen un pronóstico más precario que aquellos con índices más bajos o indetectables. (6)

Casi todos los grupos usan la EMR al final de la inducción como un factor que determina la intensidad del tratamiento de inducción a la remisión; se asigna a los pacientes con índices más altos a tratamientos más intensivos. Los índices de EMR en momentos tempranos durante la inducción (por ejemplo, el día 8 y el día 15) y en momentos tardíos (por ejemplo, la semana 12 del tratamiento) también pronostican el desenlace. Se ha observado que los índices de EMR medidos a las 10 a 12 semanas del inicio del tratamiento (final de la consolidación) también son de relevancia pronóstico; aquellos pacientes con índices más altos de EMR en este momento tienen una supervivencia significativamente inferior en comparación con otros pacientes. (22)

La técnica mayormente empleada es por citometría de flujo, la cual es una tecnología utilizada para analizar y definir el perfil inmunofenotipo de las células neoplásicas y establecer así la presencia de fenotipos aberrantes. Se utiliza principalmente en leucemias, se basa en la aplicación de anticuerpos monoclonales específicos, dirigidos contra proteínas de membrana o intracitoplasmáticas que llevan apareado un fluorocromo para su detección y visualización mediante un sistema informático apropiado. Posee una sensibilidad superior a 1×10^{-4} , es decir, es capaz de detectar una célula tumoral entre 10.000

células normales. La introducción de estas técnicas ha conducido a una nueva definición de remisión en las leucemias según la cual podría considerarse remisión hematológica cuando no se detecta EMR con un umbral de 1×10^{-4} (0,01% de células leucémicas del total de células nucleadas de la médula ósea). (6,23)

Algunas cuestiones relativas a la EMR en la leucemia aguda linfoblástica son motivo de discusión en la actualidad, pero poco a poco se van acercando posturas. Cada vez existe mayor consenso en que sería deseable realizar el estudio de EMR en la LLA al final de la inducción, al final de la consolidación, a los 12 meses de tratamiento y tras finalizarlo, pues la detección de EMR nos aporta una valiosa información sobre la predicción del curso clínico de la enfermedad y nos permite adoptar actitudes terapéuticas en consecuencia. (2,22)

Diversos trabajos realizados con análisis de citometría de flujo ponen de manifiesto que el riesgo de recidiva en los pacientes con $EMR \geq 1 \times 10^{-2}$ al finalizar la inducción (1%) es superior al 60% en el curso de los tres años siguientes, frente a menos del 15% en los que no se detecta EMR. Los pacientes que mantienen EMR con niveles $\geq 1 \times 10^{-3}$ (0.1%) después del tratamiento de consolidación tienen un riesgo de recidiva de aproximadamente un 70%. Otros autores han realizado estudios similares midiendo la EMR con las técnicas de PCR y se ha encontrado que la probabilidad de recaída fue del 100% con niveles de $EMR \geq 1 \times 10^{-3}$ (0.1%) al finalizar la inducción (día + 36) comparada con un 14% con niveles menores. (22)

La detección de EMR por PCR en niños con LLA B y LLA T, analizada en diferentes períodos del tratamiento (al finalizar la inducción y antes de comenzar la

consolidación) y considerando un alto riesgo de recaída con niveles de EMR $\geq 1 \times 10^{-3}$, pone de manifiesto que en la LLA T es más frecuente la detección de EMR y con cifras más elevadas, lo que refleja una mayor resistencia al tratamiento y peor pronóstico en este grupo de pacientes. (6) Recientemente se ha comunicado un estudio en el que se analiza la importancia de la detección de EMR por PCR a mayor largo plazo (segundo año del tratamiento) y los autores concluyen que la combinación de los hallazgos de EMR en los meses 1 y 24 tras el diagnóstico, pueden predecir con bastante fiabilidad la evolución clínica de los niños con LLA. (24)

8.8 Respuesta a la ventana de esteroide

Los pacientes con una reducción del recuento de blastos periféricos de menos de 1000/ μ l después de una ventana de inducción de 7 días con prednisona y una dosis de metotrexato intratecal (una buena respuesta a la prednisona) tienen un pronóstico más favorable que el de los pacientes cuyos recuentos de blastos periféricos permanecen por encima de 1000/ μ l (una respuesta precaria a la prednisona). (2)

La respuesta precaria a la prednisona se observa en menos de 10 % de los pacientes. La estratificación del tratamiento para los protocolos de los ensayos clínicos del grupo BFM se basa parcialmente en la respuesta temprana a la ventana de prednisona de 7 días (que se administra de inmediato antes del inicio de la inducción multifarmacológica de la remisión). (6.)

9.- GRUPOS DE PRONÓSTICOS (DE RIESGO)

Los grupos de ensayos clínicos que estudian la LLA en pediatría han utilizado sistemas de clasificación de riesgo para asignar a los pacientes a los regímenes terapéuticos con base en el riesgo calculado de fracaso del tratamiento. En los sistemas iniciales de clasificación de riesgo se utilizaban factores clínicos como la edad y el recuento de Glóbulos Blancos (GB) en el momento de la presentación. Posteriormente, se añadió la respuesta a las medidas terapéuticas; algunos grupos que utilizan la respuesta morfológica temprana de la médula ósea (por ejemplo, los días 7 o 14) y con otros grupos que utilizan la respuesta de las células leucémicas circulantes a la monoterapia con esteroide. (11) En los sistemas modernos de clasificación de riesgo, se continúan utilizando factores clínicos como la edad y el recuento de GB en el momento de la presentación y además se incorporan características de las células leucémicas en el momento del diagnóstico (por ejemplo, translocaciones favorables y desfavorables) y la respuesta al tratamiento con base en la detección de la Enfermedad Mínima Residual al final de la inducción (y en algunos casos, en momentos posteriores).(2)

A continuación, se describen de manera breve los sistemas de clasificación de riesgo de los grupos COG y BFM.

En los protocolos del Children's Oncology Group (COG), los niños con LLA se estratifican inicialmente en grupos de tratamiento con base en un subgrupo de los siguientes factores pronósticos que incluyen la edad, el recuento de GB en el

momento del diagnóstico, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas o genómicas, la presencia de enfermedad extramedular, síndrome de Down y el pretratamiento con esteroides. (6)

Las tasas de supervivencia libre de enfermedad superan 85 % en los niños que cumplen con los criterios de riesgo bajo (de 1 a <10 años, recuento de GB <50 000/ μ l e inmunofenotipo de células B precursoras); en los niños que cumplen con los criterios de riesgo alto, las tasas de supervivencia libre de enfermedad son de aproximadamente 75 %. (25).

Desde el año 2000, la estratificación de riesgo en los protocolos del BFM se basó casi exclusivamente en criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la ventana de prednisona, la respuesta al tratamiento que se evalúa por medio de mediciones de la enfermedad mínima residual en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) y al final de la consolidación (semana 12). (25)

Los siguientes son los grupos de riesgo según el BFM:

Riesgo estándar: los pacientes sin EMR ($<10^{-4}$) en ambos momentos se clasifican como de riesgo estándar.

Riesgo intermedio: Pacientes con EMR en la semana 5 y con EMR ($<10^{-3}$) (0.01%) en la semana 12 se consideran de riesgo intermedio.

Riesgo alto: los pacientes con EMR alta ($\geq 10^{-3}$) (0.01%) en la semana 12 tienen un riesgo alto.

Los pacientes con una respuesta precaria a la ventana de prednisona también se consideran de riesgo alto, independientemente de la EMR posterior.

(2)

No se consideran en el esquema de clasificación de riesgo actual, el fenotipo, el cálculo de la masa de células leucémicas, también conocido como factor de riesgo BFM y el estado del SNC en el momento del diagnóstico. Sin embargo, los pacientes con $t(9;22)(q34;q11.2)$ o $t(4;11)(q21;q23)$ se consideran de riesgo alto, independientemente de las medidas de respuesta temprana. (26)

Para ajustes de nuestro estudio consideramos el sistema de clasificación del COG; para riesgo alto aquellos niños que presenten las siguientes características: menor de 1 año y mayor de 10 años de edad, infiltración extramedular presente al diagnóstico, mayor a 50 000 leucocitos, alteraciones genéticas de mal pronóstico, (hipodiploides, cromosoma Ph +, alteraciones con el cromosoma 11) y EMR positivas al final de la inducción.

10.- FASES DEL TRATAMIENTO

- Inducción a la remisión
- Consolidación (o intensificación)
- Mantenimiento

Algunos protocolos utilizan profilaxis a SNC posterior; así como reinducción en la reconsolidación. La intensificación del tratamiento se escala en base al riesgo de recaída, la duración del tratamiento es de 2-3 años aproximadamente.

(2)

10.1 Inducción a la remisión

Esta etapa diseñada para destruir la mayor cantidad de células leucémicas medibles de manera rápida y minimizar la carga de leucemia residual. De igual forma tiene como objetivo lograr una remisión clínica, hematológica y morfológica. (8)

La remisión hematológica es definida como la presencia de granulocitos de 500 a 1000, plaquetas mayor a 100 000 en sangre periférica; la remisión Morfológica es una médula ósea normo celular con menos de 5% de blastos; remisión clínica es la ausencia de signos y síntomas de leucemia extramedular. (6)

La duración de esta fase es de 4 semanas; algunos protocolos incluyen EMR en sangre periférica o médula ósea durante la inducción (día 7 ó 14) y al final (29 – 36). La combinación de vincristina y prednisona induce una remisión en aproximadamente 85- 90%; la adición de L- asparginasa no solo mejora la respuesta a la remisión, sino que también prolonga la duración de esta. (6) El fallo en la inducción es poco común, aproximadamente 3 % y se asocia a una enfermedad libre de evento del 16%, la cual puede mejorar con Trasplante de Células Progenitoras hasta el 32%.(2)

BFM en el 2000 realizó un ensayo en el cual usaron dexametasona vs prednisona en la fase de inducción, encontraron que los pacientes tratados con dexametasona tuvieron tasas más altas de episodios mortales (infecciones) (2.5% vs 0.9%), la incidencia acumulada de recaída fue más baja para dexametasona a 5 años (11% vs 16%). (2)

10.2 Profilaxis a Sistema Nervioso Central

Se basa en proteger sitios santuarios como SNC donde las células leucémicas pueden ser indetectadas al diagnóstico y donde las concentraciones de medicamentos de quimioterapia son bajas por no penetrar de manera adecuada la barrera hematoencefálica. (11)

Las modalidades de tratamiento son radioterapia, quimioterapia intratecal ó dosis altas de quimioterapia sistémica (metotrexato /Ara -c). La radioterapia ha sido eliminada de algunos grupos clínicos sin embargo aún se usa en algunos, por lo general en pacientes con alto riesgo de infiltración a SNC; en pacientes de bajo riesgo el metotrexato intratecal puede ser suficiente, mientras que en pacientes de alto riesgo se usa triple intratecal. (2,6)

En algunos protocolos (COG, St Jude, Dana- Farber) se administra quimioterapia intratecal continua durante el mantenimiento, mientras que BFM no lo hace. (2)

10.3 Consolidación e intensificación

La intensidad de la quimioterapia posinducción varía considerablemente según la al grupo de riesgo, pero todos los pacientes reciben alguna forma de intensificación después de lograr la Remisión Completa y antes de iniciar la terapia de mantenimiento. El esquema de intensificación que se usa con mayor frecuencia es la terapia básica del BFM. Esta terapia básica, introducida por primera vez por el grupo de ensayos clínicos BFM, incluye los siguientes aspectos: (27)

1. Consolidación inicial, después de la fase de inducción inicial. Esta fase incluye ciclofosfamida, citarabina y mercaptopurina.
2. Fase intermedia de mantenimiento, que incluye dosis múltiples altas de metotrexato (habitualmente 5 g/m²) con rescate de ácido folínico o ya sea con aumento gradual de dosis intensificadas de metotrexato (dosis inicial de 100 mg/m²) sin rescate de ácido folínico.
3. Reinducción (o intensificación diferida) que suele incluir fármacos similares a los utilizados durante las fases de inducción de la consolidación inicial.
4. Mantenimiento, que suele consistir en mercaptopurina diaria, dosis semanales bajas de metotrexato y a veces la administración de Vincristina o un esteroide.

Muchos grupos han adoptado esta terapia básica, incluso el COG, variando en la intensificación para los pacientes de riesgo más alto por medio de dosis de Vincristina y L asparaginasa, así como la repetición de las fases de mantenimiento intermedio e intensificación diferida. (28)

10.4 Mantenimiento

Todos los regímenes de LLA incluyen mantenimiento con quimioterapia menos intensa hasta completar 2 años, los más comunes incluyen dosis semanales de metotrexato y diario 6 mercaptopurina. En muchos protocolos, la quimioterapia intratecal para la terapia santuario del SNC continúa durante la terapia de mantenimiento. Es importante destacar que la falta de cumplimiento con el tratamiento con mercaptopurina en la fase de mantenimiento, se ha relacionado

con un aumento significativo del riesgo de recaída, de igual forma los pulsos de Vincristina y esteroides que se añaden, con frecuencia a la terapia básica estándar, el beneficio de estos pulsos continúa estando en discusión. (29, 30)

IV. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la supervivencia de pacientes clasificados como alto y muy alto riesgo con leucemia linfoblástica aguda en base a criterios pronósticos tratados por primera vez, de acuerdo a la experiencia clínica del Hospital Infantil del Estado de Sonora durante el periodo de Enero 2011 a Junio del 2016.

- **OBJETIVO ESPECÍFICOS**

- ✓ Describir las características clínicas de los sujetos en el protocolo de estudio por medio de un análisis multivariado
- ✓ Analizar los criterios de Alto riesgo (edad ≤ 1 año y ≥ 10 años, cuenta de leucocitos al diagnóstico \geq de 50.000 < de 100.000 , infiltración a órganos santuarios, ausencia de estudios moleculares , mala respuesta al esteroide, falla en la inducción a la remisión por médula ósea en M3, Enfermedad mínima residual positiva al final de la inducción $\geq 0.01\%$ y Muy alto riesgo cualquiera de los anteriores más y /o hipodiploidia (44 cromosomas y/ o IDNA ≤ 0.8) , \geq de 100.000 leucocitos al diagnóstico EMR positiva al final de la inducción $\geq 1\%$, cromosoma Ph +, algún rearreglos MLL y lactantes .
- ✓ Describir la supervivencia en base a estudios de Kaplan Meier clasificados en dos grupos.
- ✓ Conocer los pacientes con Enfermedad Mínima Residual positivos asignados a protocolos intensivos.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes de riesgo alto y muy alto riesgo con Leucemia linfoblástica aguda tratados en el Hospital Infantil de Sonora de enero del 2011 a Junio del 2016?

VI. HIPOTESIS

La sobrevida libre de enfermedad de los pacientes clasificados de alto y muy alto riesgo es cercana a $50\% \pm 10\%$.

VII. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad neoplásica es la segunda causa de muerte en el mundo y su prevalencia va aumentando en los últimos años, las leucemias son la principal causa de cáncer infantil a nivel mundial, nacional e incluso a nivel local. Por lo anterior siempre será un tema de suma relevancia, y el hecho de tratar de mejorar el conocimiento y el análisis de estos pacientes se reflejará por ende en el impacto de la sobrevida global de cáncer. Se describe que el 50 % los niños con LLA se diagnostican en estadios avanzados o con complicaciones asociadas en los mismos. (10)

Basados en la experiencia internacional, los factores pronósticos en la LLA son indispensables para que el clínico tenga una base sólida para estimar la supervivencia libre de enfermedad con este tipo de padecimiento y así iniciar un protocolo de tratamiento a seguir con resultados tentativamente esperados; con base en revisiones bibliográficas los progresos obtenidos en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del niño han permitido que un número cada vez mayor de pacientes se cure de esta enfermedad,(2) así entonces nuestro trabajo analiza la evolución de los pacientes tratados por leucemia linfoblástica riesgo alto y muy alto riesgo en nuestra institución y así describir la supervivencia en estos pacientes con base en criterios pronósticos, tratados por primera vez, lo que nos permite describir las características clínicas de los sujetos en el protocolo de estudio por medio de un análisis multivariado y conocer los pacientes con enfermedad mínima residual positivos asignados a protocolos intensivos , con visión de mejorar nuestras curvas de sobrevida y evaluar la eficiencia de nuestros protocolos.

Las sobrevividas nacionales han ido variando con el tiempo, igualmente consideramos que ha sucedido en nuestro hospital, por lo que es importante conocer nuestros resultados actuales, ya que con la evolución de las técnicas moleculares se debería de la misma forma evolucionar hacia la mejoría. Dentro del registro nacional de Cáncer infantil sonora ha desmejorado su tasa global de sobrevivida, llegando inclusive a estar hoy en día por debajo de la media nacional, lo que representa un cambio drástico, de tal forma que consideramos de suma importancia conocer nuestras propias estadísticas y trabajar para mejorarlas.

En años anteriores 2014, Morales y cols publicaron una tasa global de sobrevivida de leucemias de 65% con tasas de recaída cercanas a lo reportado en la literatura internacional, sin embargo, hoy en día en los archivos se documenta una tasa muy superior a esa de 33%, lo que es importante analizar .

VIII. METODOLOGÍA

De las fuentes de datos del archivo del Hospital Infantil del Estado de Sonora del servicio de Oncología Pediátrica, se tomaron todos los expedientes de enero 2011 a junio 2016 de los niños atendidos y diagnosticados con leucemia linfoblástica aguda de alto y muy alto riesgo, encontrando una muestra de 65 pacientes y de estos al final se incluyeron a 47, excluyéndose : 5 que no completaron la inducción por muerte, 1 que fue referido de otra institución con tratamiento ya establecido , 12 con expedientes que no se encontraron o que presentaron datos incompletos.

- Tipo de estudio: Descriptivo
- Criterios de Inclusión:
 - ✓ Todos los niños con diagnóstico confirmado en el Hospital Infantil Del Estado de Sonora por aspirado de medula ósea de leucemia linfoblástica aguda que ingresaron en el periodo comprendido de Enero del 2011 a Junio del 2016 agrupados en alto y muy alto riesgo.
 - ✓ Pacientes con criterios clínicos de bajo o intermedio riesgo que al completar fase de inducción presentan criterios moleculares de alto riesgo.
- Exclusión
 - ✓ Se excluirán a todos los pacientes que tengan expedientes con datos incompletos de las variables a estudiar
 - ✓ Pacientes que completen 18 años de edad, sin completar al menos 1 año de tratamiento sean referidos a otra institución.

- ✓ Pacientes que se trataron previo al diagnóstico por patologías diferentes
- Eliminación
 - ✓ Pacientes que abandonan tratamiento y se desconoce su evolución.
 - ✓ Tratados previamente por patologías diferentes a leucemia antes del diagnóstico.

Definición operacional de las variables

Definición de variables operacionales					
Variable	Tipo	concepto	Medición	Escala	Fuente
Supervivenci en pacientes con LLA de riesgo alto y muy alto riesgo	Dependiente	conservacion de la vida en pacientes con LLA de riesgo alto	Meses	Continua	Expediente clinico
LLA de alto y muy alto riesgo	Independiente	categorización de los pacientes en base a características clinicas inmunobiologicas para su tratamiento	Numero de pacientes	Cualitativa	Expediente clinico
Edad	Independiente	Medición del tiempo de vida de un sujeto desde su nacimiento hasta el momento de inclusión del estudio.	Años cumplidos en vida	Cuantitativa	Cuestionario y expedientes clinicos
Sexo	Independiente	Característica genetica determinada por fenotipo	Genero	Cualitativa, nominal dicotomica 1: Mujer 2: Hombre	Cuestionario y expedientes clinicos
Cuenta de leucocitos al diagnostico	Independiente	Número de globulos blancos en la 1ra. Bh al diagnóstico	Cantidad de leucocitos medidos en sangre periferica por mm3 en niños de LLA de alto riesgo y muy alto riesgo	Cuantitativa 0= 1-10000 1=10001-25000 2=25001-49999 3= 50000-99999 4= > 100000 ☐	Reporte de laboratorio clinico
Inmunofenotipo	Independiente	Linaje T o B en proliferación	Detección de anticuerpos monoclonales de superficie T ó B por citometria de flujo	cualitativa nominal 0= se desconoce 1= pre - B 2.- B madura 3= Células T	Reporte de laboratorio clinico
Cariotipo	Independiente	Conjunto de cromosomas de una celula de un individuo	Tecnica de bandeo GTG	Cualitativa 1= Diploide 2= Hiperdiploide 3= Hipodiploide 4 = No se reporta	Reporte de laboratorio clinico
Indice de DNA	Independiente	Contenido de DNA medible	Cantidad de DNA por citometria de flujo	Cuantitativa 1= menor de 1.16 2= mayor a 1.16 3= No se realizo	Reporte de laboratorio clinico
Respuesta al tratamiento al dia 7	Independiente	Persistencia de blastos en el día 7 en el frotis de sangre periferica más de 1000 mm3	Porcentaje de blastos en el frotis de sangre periferica a 7 dias de tratamiento con esteroide.	Cualitativo 1= Buena 2= Mala 3= No se sabe	Reporte de laboratorio clinico
Respuesta al tratamiento al dia 14	Independiente	Persistencia de linfoblastos en el día 14 en médula osea durante la quimioterapia	Porcentaje de linfoblastos en el día 14 en médula osea durante la quimioterapia	Continua 1= Buena (menor al5%) 2= Mala (mayor al 5%) 3= No se sabe	Reporte de laboratorio clinico
Enfermedad minima Residual	Independiente	Medición por citometria de flujo del conteo minimo de 100000 células monoclonales	Porcentaje de blastosen la médula osea a la semana 5 del tratamiento	cualitativa 0= No se realizo 1= Negativa 2= Positiva	Reporte de laboratorio clinico
Tiempo de recaída	Independiente	Tiempo en meses de recaída medular o extramedular	Meses	Cualitativa 1= Muy temprana ; menor a 18 meses al dx 2= temprana mayor a 18 meses a 36 meses al dx. 3= tardia mayor a 36 meses al dx 4= sin recaída	Expediente clinico

IX. ASPECTOS ÉTICOS

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

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

X. RESULTADOS

La tabla número 5 y 6 describen las características clínicas de los pacientes analizados; los datos se señalan según los criterios de alto y muy alto riesgo considerados para el estudio.

Tabla 5. Descripción clínica de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica clasificada como de alto y muy alto riesgo.

Característica clínica	LLA AR		LLA MAR		VALOR P
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	
Edad					
< 10 años	10	21.27%	18	38.29%	0.2
> 10 años	6	12.76%	13	27.65%	
Sexo					
Femenino	5	10.60%	13	27.60%	0.34
Masculino	11	23.40%	18	38.20%	
Cuenta de leucocitos (mm3)					
≤ 10.000	6	12.70%	6	12.76%	0.05
10.001 a 25.000	2	4.20%	3	6.38%	
25.001 a 49.999	3	6.30%	1	2.12%	
50.000 a 99.999	5	10.60%	6	12.76%	
≥100.000	0	0.00%	15	31.90%	
Índice de DNA					
1.<1.0	2	4.20%	2	4.20%	0.4
1.0 a 1.16	11	23.40%	27	57.44%	
>1.16	2	4.20%	1	2.12%	
no se realizo	1	2.12%	1	2.12%	

Tabla 6. Descripción clínica de los pacientes con leucemia aguda linfoblástica clasificada como de alto y muy alto riesgo.

Característica clínica	LLA AR		LLA MAR		VALOR P
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	
Alteración del cariotipo					
Valorable sin alteraciones	10	21.27%	14	29.78%	0.5
Valorable con alteraciones	2	4.20%	10	21.27%	
Sin reporte	2	4.20%	4	8.51%	
No valorable	2	4.20%	3	6.38%	
Tipo de alteración en el cariotipo, valorables (total =12)					
Estructurales	2	16.60%	3	25%	0.05
Numericas	0	0%	7	58.30%	
Inmunofenotipo					
Precursor B	14	29.78%	24	51.06%	0.4
B madura	1	2.12%	1	2.12%	
Células T	1	2.12%	6	12.76%	
Infiltración al diagnóstico					
Si	3	6.38%	1	2.12%	0.2
No	13	27.65%	30	63.82%	

La muestra incluyó 47 casos; los cuales se distribuyen por riesgo en dos grupos; 16 pacientes (34%) en alto riesgo y 31 pacientes (66%) con muy alto riesgo; de los cuales la edad se asignó en dos series de datos; menores y mayores de 10 años. 28 casos (60%) menores y 19 casos (40%) mayores.

La media de edad de la muestra fue de 3.1 años, la distribución del sexo determinó una relación a favor del sexo masculino, con una relación 2:1.

El conteo de leucocitos al diagnóstico, se distribuyó en 5 grupos: menor o igual a 10.000 12 casos (26%), entre 10.001 y 25.000 en 5 casos (11%), 25.001 a 49.999 en 4 casos (9%) , de 50.000 a 99.999 11 casos (12%) y los que presentaron hiperleucocitosis ≥ 100.000 en 15 casos (32%). En este último grupo por la cantidad de los leucocitos fueron asignados automáticamente a muy alto riesgo.

El índice de DNA fue agrupado acorde al riesgo en cuatro series: < 1.0 , 1.0 a 1.16 , > 1.16 . En el grupo de alto riesgo 2 casos (4.2%) presentaron IDNA menor de 1, 11 casos (23.4 %) entre 1.0 y 1.16, 2 casos (4.2%) mayores de 1.16. En el grupo de muy alto riesgo 2 casos (4.2%) para índices menores de 1.0, 27 casos (57.44 %) entre 1.0 y 1.16 y solo un caso (2.12%) para mayores.

En cuanto al cariotipo fue importante definir los cariotipos valorables como aquellos que cuentan con al menos 20 metafases analizadas obteniéndose en un total de 36 niños (76.6%) de los cuales 24 (67%) no presentaron alteraciones ni estructurales ni numéricas y los 12 casos restantes (33%) presentaron alteraciones, 5 de tipo estructural (42 %) y 7 casos (58%) con alteraciones numéricas. En 6 casos (13%) no se contó con reporte en el expediente. Las alteraciones estructurales se encontró 1 caso con cromosoma filadelfia positivo

(1.9%), un caso (1.9%) de las siguientes translocaciones t (11:17), t (4:8), t (1:19), t (1:12). Por otro lado las alteraciones numéricas (P=0.05) predominaron en las leucemias de muy alto riesgo en 7 pacientes (58.3 %).

En la tabla no.7 y 8 se describen las características de respuesta al tratamiento de los pacientes analizados:

Tabla 7. Descripción a la respuesta al tratamiento en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, clasificados como de alto y muy alto riesgo

Característica clínica	LLA AR		LLA MAR		VALOR P
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	Porcentaje	
Respuesta al esteroide					0.3
Buena	14	29.78%	24	51%	
Mala	0	0%	4	8.51%	
No se realizó	2	4.20%	3	6.38%	
Médula Osea al día 14					0.6
M1	14	29.78%	24	51%	
M2	0	0%	3	6.38%	
M3	1	2.12%	2	4.20%	
No se realizó	1	2.12%	2	4.20%	
Medula osea al final de la inducción					0.5
M1	16	34%	29	61.70%	
M2	0	0%	1	2.12%	
M3	0	0%	1	2.12%	
EMR al final de la inducción					0
≤0.01%	16	34%	15	31.91%	
≥0.01%	0	0%	16	34%	
Promedio de EMR 1.51					

Tabla 8. Descripción a la respuesta al tratamiento en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, clasificados como de alto y muy alto riesgo

Característica clínica	LLA AR		LLA MAR		VALOR P
	Pacientes	Porcentaje	Pacientes	%	
Recaída					
Si	3	6.38%	11	23.40%	0.1
No	13	27.65%	20	42.55%	
Tipo de recaída , del total (14)					
Muy temprana	2	14.28%	8	57.14%	0.0042
Temprana	1	7.14%	3	21.42%	
Tardia	0	0%	0	0%	
Sitio de recaída, del total (14)					
Medula osea	0	0%	2	14.28%	0.2
Testiculo	0	0%	1	7.14%	
SNC	3	21.42%	4	28.57%	
Mixta	0	0%	4	28.57%	

La respuesta a la ventana de esteroide en 38 pacientes (81%) fue buena, solo 4 casos (8%) presentaron una mala respuesta y a 5 no se les realizó por presentar urgencia oncológica lo que dificultó su inicio. (11%).

La enfermedad mínima residual al final de la inducción en 31 casos se encuentra en valores menores de 0.01% (66%) y en 16 (34%) mayores a 0.01%; considerándose estas últimas como positivas, catalogándose en el grupo de muy alto riesgo.

En 14 casos (30 %) se presentó una recaída, estas últimas fueron muy temprana en 10 casos (71%), temprana en 4 (29%) asociadas al grupo de riesgo (P= 0.042) se encontró que en la LLA de muy alto riesgo las recaídas muy temprana fueron las de mayor frecuencia 57. %. De acuerdo al sitio de recaída 7

casos (50%) fue a SNC, de presentación Mixta 4 (29%), 2 casos (14%) a médula ósea y en un niño (7%) aislado a testículo.

En la tabla no.9 se describe la asociación de la leucemia linfoblástica aguda de alto y muy alto riesgo con relación al riesgo dado por BFM.

Tabla no. 9 Asociación de LLA AR y LLA AR con riesgo BFM.

(P= 0.002)	LLA AR		LLA MAR		TOTAL	
	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE
Estándar \leq 0.01	16	34%	15	31.91%	31	65.95%
Intermedio 0.01 - 0.99	0	0%	5	10.63%	5	10.63%
Alto \geq 1	0	0%	11	23.40%	11	23.40%

31 casos (65.95%) se encontraban en riesgo estándar de EMR dado por BFM; riesgo intermedio 5 niños (10.63%) y alto riesgo 11 casos (23.40%).

En la tabla no. 10 se describe la asociación de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de alto y muy alto riesgo que presentan riesgo dado por el índice de DNA comparados con los criterios de riesgo por BFM

Tabla no. 10 Asociación del índice de DNA con los criterios de riesgo por BFM

(P= 0.023)	RIESGO BFM							
	RIESGO ESTANDAR		RIESGO INTERMEDIO		RIESGO ALTO		GENERAL	
	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE
SI	2	4%	2	4.00%	0	0.00%	4	8%
NO	29	62%	3	6%	11	23%	43	92.00%
TOTAL	31	66%	5	10.60%	11	23.00%	47	100%

4 de ellos (8%) presentaron riesgo por índice de DNA de estos, 4% se encuentra en el grupo estándar (4%) e intermedio (4%).

En la tabla no.11 se describe la asociación del estado actual de los pacientes estadificados según sus factores de riesgo.

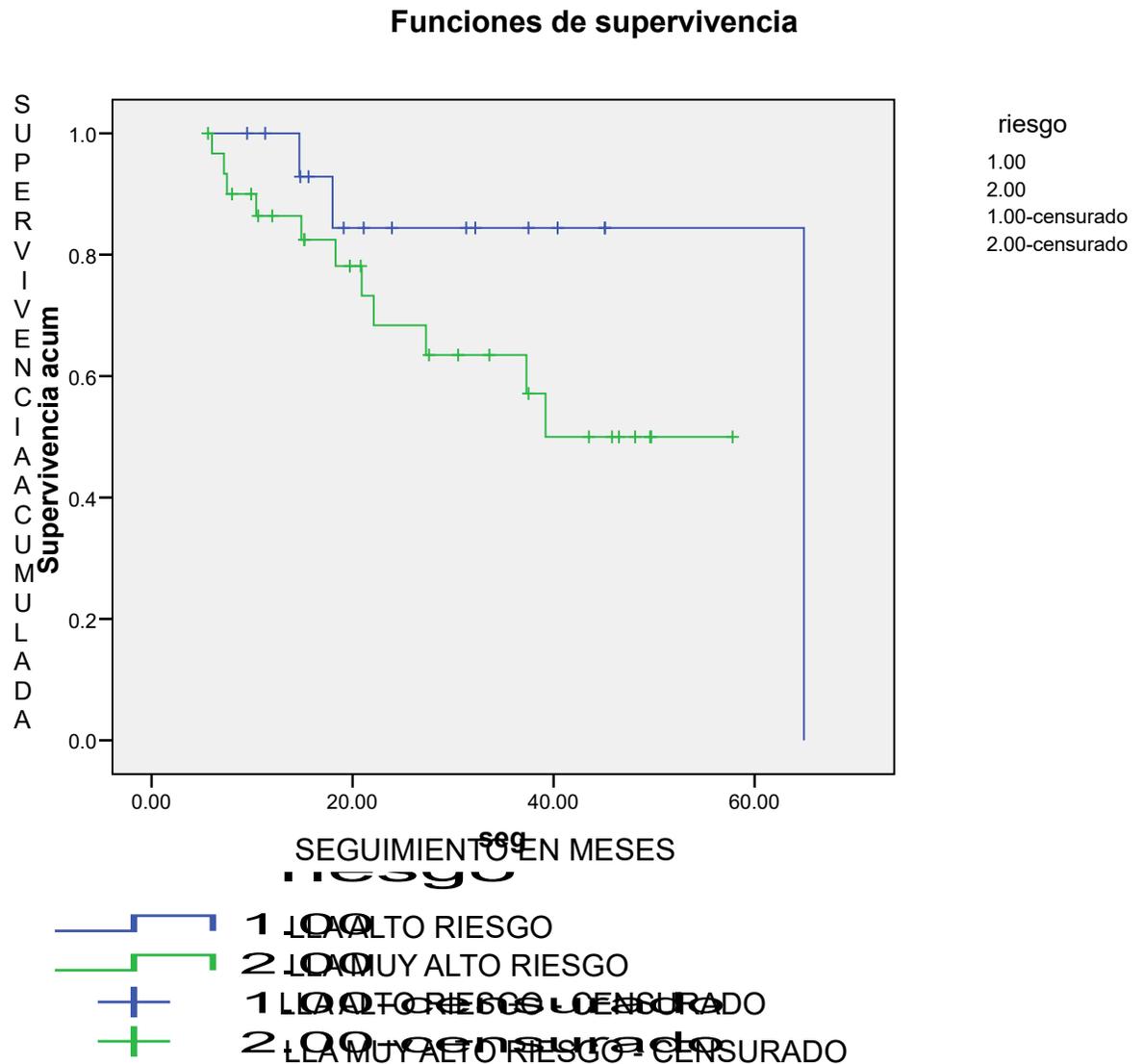
Tabla no. 11 relación del riesgo con estado actual del paciente

(P= 0.025)	LLA AR		LLA MAR		TOTAL	
EDO. ACTUAL	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE	PACIENTES	PORCENTAJE
VIVO SIN ACTIVIDAD	16	34%	20	42.55%	36	76.59%
MUERTO POR ACTIVIDAD	0	0%	5	10.63%	5	10.63%
VIVO CON ACTIVIDAD	0	0%	0	0%	0	0%
MUERTO SIN ACTIVIDAD	0	0%	6	12.76%	6	12.76%

La mayoría de los pacientes 36 (76.5%) se encuentran vivos sin actividad en total 16 son de alto riesgo (34%) y 20 de muy alto riesgo (42.55%). Se reportaron 11 muertes (23.40%). 5 niños (10.63%) fallecieron por actividad, y 6 de ellos (12.76%) muertos sin actividad.

La sobrevida libre de enfermedad (SLE) según el tratamiento dirigido a alto o muy alto riesgo de niños tratados en el HIES fue determinada por el análisis de Kaplan Meier. En los que se observa que los pacientes de alto riesgo tienen una SLE a 36 meses de 84%. Y 57% respectivamente para los de muy alto riesgo (Figura 1).

Figura 1.
aguda en



XI. DISCUSIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pediatría es una de las primeras enfermedades malignas para las cuales se han hecho estudios clínicos terapéuticos a gran escala y constituye uno de los grandes avances de la moderna oncología pediátrica. En el Hospital infantil del Estado de Sonora (HIES) la frecuencia de leucemias agudas es de 42% correspondiendo al cáncer infantil más frecuente. Con una sobrevida de 84% para alto riesgo y 57% para muy alto riesgo a 3 años. Según el Protocolo para el estudio y tratamiento de hemopatías malignas (PETHEMA) 2005 reportan una sobrevida libre de enfermedad de 50% entre alto y muy alto riesgo a 3 años y se estima en el PETHEMA 2013 una sobrevida del 70%. (31) A pesar de tener unas cifras aparentemente más altas en nuestro grupo de estudio consideramos sean diferentes dado las características de la población ya que para el grupo europeo los pacientes de alto riesgo engloban a los de muy alto riesgo, mientras tanto nuestra población los subdivide y quizás los sobreestadifica.

De acuerdo al protocolo San Judas XIIIB se determina una sobrevida libre de enfermedad de 81% a 4 años, para alto riesgo. (32) En las últimas décadas se ha logrado el aumento del porcentaje de remisiones prolongadas y curaciones de esta enfermedad. Con la evolución de la Sociedad española de Hematología y oncología pediátrica (SEHOP) se ha visto un incremento en la sobrevida de los pacientes de LLA de alto y muy alto riesgo de acuerdo a los diferentes años: LAL/SHOP-89 de 52%; LAL/SHOP-94 de 60%; LAL/SHOP-99 de 72%; LAL/SHOP-2005 de 82%. (31)

En el momento actual se espera que el 70 % o más de los niños que la padecen sobrevivan libres de la enfermedad por 5 años o más y que la mayoría de ellos alcance la curación definitiva. (6)

Las recaídas se han documentado que pueden ocurrir hasta en el 20 % de los casos (9). Se ha valorado si las características clínicas y hematológicas al inicio de la enfermedad tienen alguna influencia en la aparición de recaídas tardías, pero en general se considera que éstas pierden su valor predictivo después de los 3 años de remisión completa. (6) En nuestra población de estudio se encontró que el tener una leucemia de muy alto riesgo se asocia al riesgo de presentar recaídas ($P=0.0042$), siendo las de mayor frecuencia las de aparición muy tempranas y tempranas. El SNC es el sitio más frecuente en 28.57%, a comparación de datos estadísticos internacionales esta es mucho más alta a la esperada (9.6%). (2,7) El porcentaje global de recaída es más alto en nuestra población y llama la atención el sitio, por lo que deberíamos tomarlo como referencia y analizar puntos importantes, como la técnica de aplicación de quimioterapia intratecal y el número de misma, como un siguiente estudio a analizar.

Un papel importante hoy en día es la determinación de la enfermedad mínima residual ya sea por citometría de flujo o por PCR. De acuerdo al PETHEMA se demuestra que los pacientes que presentan un corte de EMR de 0.01% en el día 33 presentan una sobrevida libre de eventos a 5 años del 91.6% siempre y cuando este se encuentre menor de 0.01%, no siendo así para aquellos con EMR mayores de 0.01% que presentan una sobrevida libre de evento de 50.9%. (31) Nuestra población de estudio cuenta con la mayoría de EMR

negativas al final de la inducción 65% y de estos el 19% presenta recaída siendo el sitio más común a nivel de sistema nervioso central. El 34% restante presenta EMR positiva y el 10.6% tiene recaída. Siendo la médula ósea el 40% como sitio de la misma al igual que el sistema nervioso central con 40%. Entonces representando una mortalidad del 36% para aquellos con positividad de EMR, en este punto cabe mencionar que para presentar EMR negativas que recaigan en un 19% queda en cuestión la calidad de los reportes de la misma, ya que en la realización de estos estudios moleculares en ocasiones se deben subrogar fuera de la institución. En el Hospital se cuenta con un clitómetro de alta tecnología sin embargo el mantenimiento requiere de altos costos lo que nos ha limitado para tener el flujo constante de recursos y por ende la interrupción en el procedimiento constata de las muestras. Lo que quizás sea un factor importante para analizar se sugiere guardar DNA y RNA en biobancos autorizados en el seguimiento de la EMR, cosa que no contamos en nuestro hospital, por lo que se tiene que subrogar a distintos centros de referencia, en donde las condiciones de envío de las muestras pueden jugar un papel importante en el análisis de la misma. En el estudio se obtiene un promedio de EMR de 1.51, el cual se encuentra como de alto riesgo según el BFM.

Se han identificado numerosos factores al comienzo de la enfermedad, los cuales pueden contribuir a predecir la evolución y el pronóstico. Entre las alteraciones clínicas y hematológicas, la edad y la cifra de leucocitos se consideran entre las más importantes para la mayoría de los autores. (6, 2), sin embargo en nuestro grupo de estudio los pacientes presentaron ciertas características que con mayor frecuencia les asignaba el grupo clínico, así

entonces en el alto riesgo fue la edad y la leucocitosis y en el de muy el alto riesgo la presencia EMR positiva y la hiperleucocitosis. Con respecto a la edad la media fue de 3.1 años menor a lo que se reporta en la literatura para considerarse de alto riesgo a decir de nuestro grupo de investigación, sin embargo si se encontró que el grupo etario de mayor frecuencia fue a los 12 años correspondiente al grupo de alto riesgo y en cuanto a la relación hombre - mujer .no existen diferencias en lo reportado en otros estudios (6). Llama la atención el promedio de edad de 3.1 años, lo que confiere que en nuestros pacientes la estadificación se basa principalmente en lo molecular más que en lo clínico, y principalmente en los estudios de Enfermedad mínima residual. Quedando claro que debemos tomarlo con precaución dadas las cifras de recaídas en los EMR negativos.

La carga leucocitaria juega un papel importante en el riesgo asignado (2), datos similares se encontraron en nuestro grupo de pacientes, ya que la hiperleucocitosis se asoció a pacientes con MAR ($P=0.05$).

Revisiones bibliográficas comentan que la mayoría de los niños con leucemia tienen alguna alteración cromosómica implicada en la resistencia a la quimioterapia (6), por lo que es un factor importante a considerar en nuestros niños sonorenses, ya que el 21.27% presentó algún tipo de alteración ya sea numérica o estructural, confinándoles un riesgo agregado, si bien en nuestro grupo de estudio confirmamos que el tener alteraciones en el cariotipo se asocian a leucemias de muy alto riesgo ($P=0.05$) y encontrando con mayor frecuencia las alteraciones de tipo numéricas. Existe una proporción de pacientes con alteraciones estructurales de buen pronóstico, las cuales por un cariotipo

convencional no son identificables, obligándonos en la actualidad a mejorar en la técnica de los cariotipos para poder tener un factor molecular de mayor peso.

Si bien la estratificación de riesgo en los protocolos del BFM se basa casi exclusivamente en criterios de respuesta al tratamiento. Además de la respuesta a la ventana de prednisona, la que se evalúa por medio de mediciones de la enfermedad mínima residual en dos momentos: al final de la inducción (semana 5) y al final de la consolidación (semana 12). (25) son considerados como factores importantes en la evolución de la leucemia, partiendo de este punto, en nuestros casos 16 pacientes fueron asignados como de alto riesgo, que cuando al comparar con los criterios de BFM antes mencionados en el marco teórico, caen en riesgo estándar, y el considerar por el grupo PETHEMA el hecho que la enfermedad mínima residual este positiva al final de la inducción sea un factor para asignar una leucemia alto riesgo (31); sin embargo 15 pacientes de nuestro estudio correspondían a un riesgo estándar , 5 a intermedio y 11 concordaban con alto riesgo según BFM.

De las fuentes de archivo del HIES a referencia de reportes se encuentran con mayor frecuencia los grupos de riesgo de alto y muy alto en un 67%. La sobrevida global que se conoce de estos grupos de pacientes es de 60% a 4 años para los de alto riesgo y 35% para los de muy alto riesgo (6,9), basándonos en nuestros resultados la sobrevida libre de enfermedad (SLE) según el tratamiento dirigido a alto o muy alto riesgo de niños tratados en el HIES determinada por el análisis de Kaplan Meier a 36 meses fue de 84 % y los de muy alto riesgo tienen una SLE a 36 meses de 57 % demostrando resultados favorables a lo registrado.

Finalmente el objetivo del tratamiento en un futuro será alcanzar la mayor sobrevida y disminuir lo más posible la toxicidad.

XII. CONCLUSIONES

La supervivencia de pacientes clasificados como alto y muy alto riesgo con leucemia linfoblástica aguda en base a criterios pronósticos tratados por primera vez, de acuerdo a la experiencia clínica del Hospital Infantil Del Estado de Sonora durante el periodo de enero 2011 a junio del 2016 a 36 meses es en LLA de alto riesgo de 84 % y de muy alto riesgo a 36 meses de 57%.

Las cifras se encuentran muy cercanas a las reportadas en la literatura de los grandes países, sin embargo llama la atención el porcentaje de recaídas, el cual rebasa a lo publicado y siendo esta la más común al Sistema nervioso central. Por lo que sería de gran interés que este trabajo impulsara nuevas líneas de investigación enfocadas precisamente en este punto. Buscando mejorar estas cifras.

Se describe las características clínicas de los sujetos con LLA de alto y muy alto en el servicio de oncología del HIES del 2011 – 2016, sin embargo algunas características resultaron relevantes en el estudio como la hiperleucocitosis que se asocia a riesgo desfavorable similar a la estimada a la literatura, siendo hoy en día a pesar de la tecnología un indicador altamente predictivo y permaneciendo a la punta de los factores pronósticos.

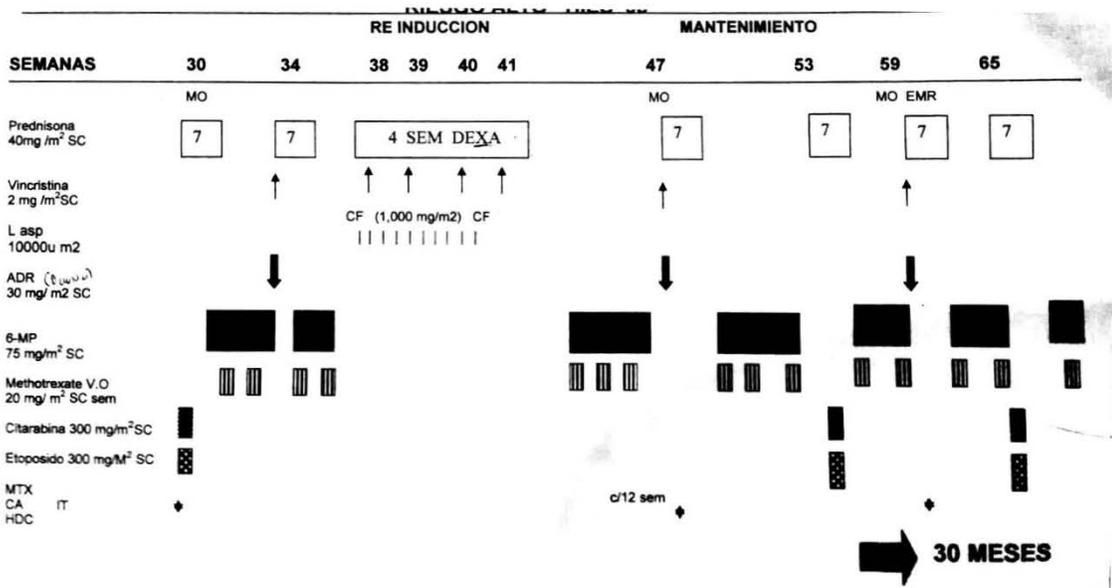
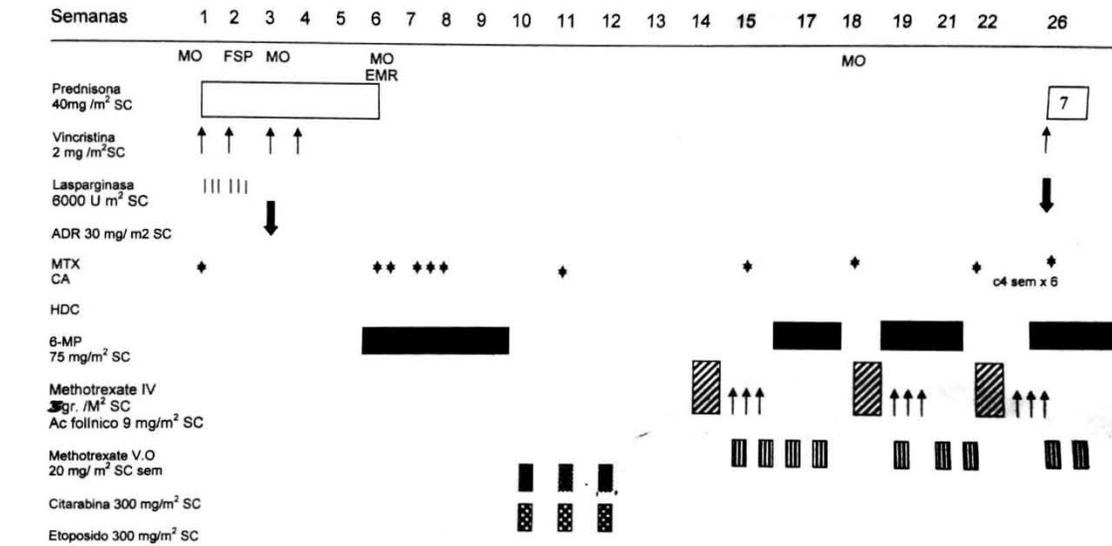
Concluimos además que es conocido que la enfermedad mínima residual es una herramienta muy importante como predictor de recaídas sin embargo en nuestro estudio un porcentaje alto de los pacientes con EMR negativas presentan

recaída, lo que nos obliga a seguir con esta línea de investigación quedando claro que lo ideal es que se pueda realizar en la misma institución de forma constante.

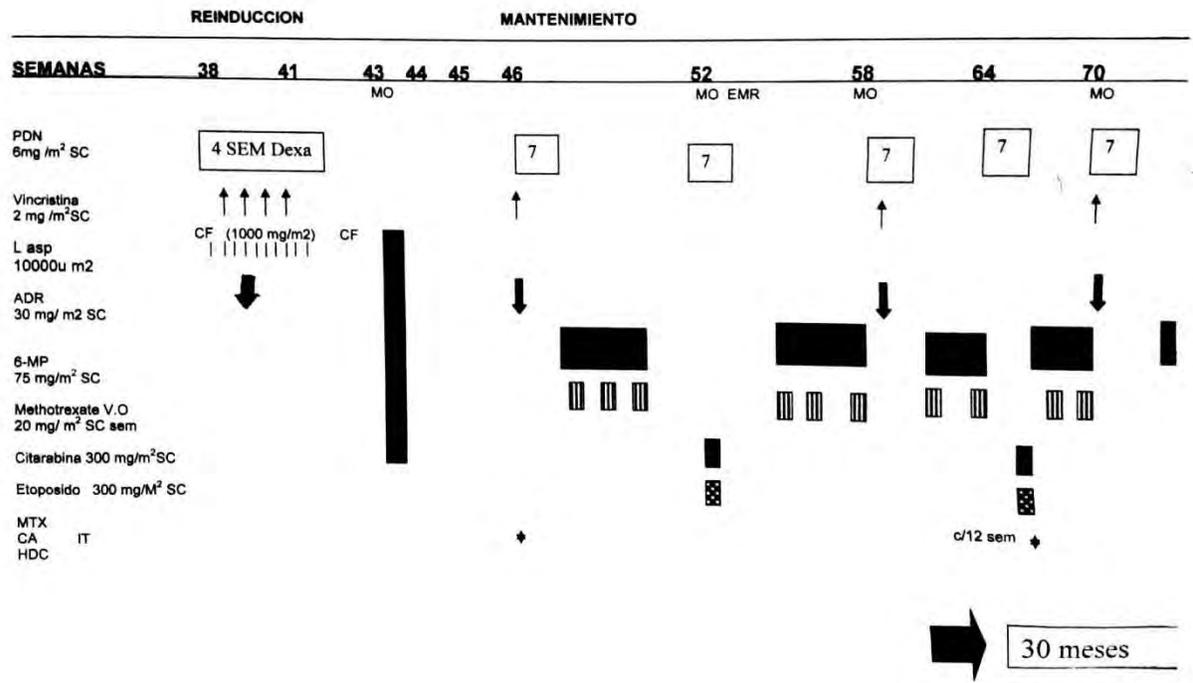
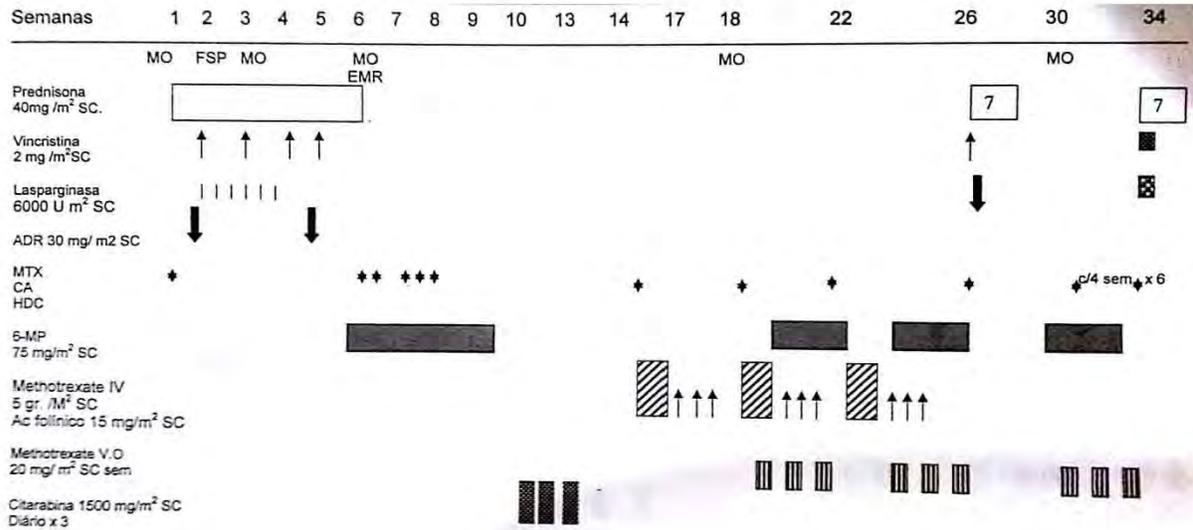
Las alteraciones en el cariotipo se asocian a riesgo desfavorable tanto en estructura y numero demostrando que son útiles para poder estadificar a los pacientes y así trabajar aún más en su tratamiento individualizado en base a su riesgo asignado, pero es indispensable contar con cariotipos de más alta tecnología.

XIII. ANEXOS

Protocolo HIES 08, para leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo



Protocolo HIES 08, para leucemia aguda linfoblástica de muy alto riesgo



XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Rivera Luna R. El niño con cáncer. 1st ed. México, D.F.: Editores de Textos Mexicanos; 2009.
2. International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXXII Congress Boston, United States October 21-24, 2010 SIOP Pediatric Blood & Cancer. 2010;55(5):775-1014.
3. Mendoza R. M. Epidemiología del niño con cáncer: experiencia de 20 años en el Hospital del Estado de Sonora. Hermosillo, Sonora: Tesis de Especialidad Médica; 2000.
4. Morales Peralta A, Covarrubias Espinoza G, Rendón García H, Larios Farak T. Supervivencia en Niños con Leucemia Aguda Linfoblástica Tratados en Base a Factores de Riesgo Inmunomoleculares. Boletín Clínico Hospital Infantil del Estado de Sonora. 2014; 31(1):90-95.
5. Larios Farak T, Rendón García H. Evaluación De los Factores de Riesgo Intermedio en niños con Leucemia Aguda linfoblástica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. 2010.
6. Pizzo P, Poplack D, Adamson P, Blaney S, Helman L. Principles and practice of pediatric oncology. 1st ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.p 463-494.
7. Bhojwani D, Howard S, Pui C. High-Risk Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Clinical Lymphoma and Myeloma. 2009;9:S222-S230.
8. Im ach P hne T, Arceci R. Pediatric oncology. 1st ed. German: Springer;2006: p 11-26.
9. Guía Clínica Linfoma y tumores sólidos en menores de 15 años. 3rd ed. Santiago: Minsal; 2015;8,9.

10. Shalkow Klinconvstein J, Neme Meunier S. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años en México 2008-2014. 1st ed. México: Secretaria de Salud; 2015.
11. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 1st ed. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2011: p 518-564.
12. Quispe B. E. La patogénesis de la leucemia. Una revisión. Revista del cuerpo médico HNAAA. 2015;8(2):94-97.
13. Rossi J, Felice M. Leucemias Agudas Pediátricas de Inmunofenotipo Inusual. Onco Pedia. 2014; 3(3):1-27.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;128(3):462-463.
15. Derwich K, Sędek Ł Meyer C, Pieczonka A, Dawidowska M, Gaworczyk A et al. Infant acute bilineal leukemia. Leukemia Research. 2009; 33(7):1005
16. Conter V D, Rizzari C. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia. 2004; (1):1-11.
17. Rubnitz J, Wichlan D, Devidas M, Shuster J, Linda S, Kurtzberg J et al. Prospective Analysis of TEL Gene Rearrangements in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Oncology Group Study. Journal of Clinical Oncology. 2008;26(13):2186-2191.
18. Aldrich M. Cytogenetics of Hispanic and White Children with Acute Lymphoblastic Leukemia in California. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2006;15(3):578-581.

19. Fischer U, Forster M, Rinaldi A, Risch T, Sungalee S, Warnatz H et al. Genomics and drug profiling of fatal TCF3-HLF-positive acute lymphoblastic leukemia identifies recurrent mutation patterns and therapeutic options. *Nature Genetics*. 2015;47(9):1020-1029.
20. Bürger B, Zimmermann M, Mann G, Kühl J, Löning L, Riehm H et al. Diagnostic Cerebrospinal Fluid Examination in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: Significance of Low Leukocyte Counts With Blasts or Traumatic Lumbar Puncture. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(2):184-188.
21. Goldberg J, Silverman L, Levy D, Dalton V, Gelber R, Lehmann L et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(19):3616-3622.
22. Borowitz M, Devidas M, Hunger S, Bowman W, Carroll A, Carroll W et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-5485.
23. Borowitz M, Pullen D, Shuster J, Viswanatha D, Montgomery K, Willman C et al. Minimal residual disease detection in childhood precursor-B-cell acute lymphoblastic leukemia: relation to other risk factors. A Children's Oncology Group study. *Leukemia*. 2003;17(8):1566-1572.
24. Marshall G, Haber M, Kwan E, Zhu L, Ferrara D, Xue C et al. Importance of Minimal Residual Disease Testing During the Second Year of Therapy for Children With Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;21(4):704-709.

25. Schultz K, Pullen D, Sather H, Shuster J, Devidas M, Borowitz M et al. Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood*. 2006;109(3):926-935.
26. Conter V, Bartram C, Valsecchi M, Schrauder A, Panzer-Grumayer R, Moricke A et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood*. 2010;115(16):3206-3214.
27. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010;24(2):265-284.
28. Arceci R. Early postinduction intensification therapy improves survival for children and adolescents with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Yearbook of Oncology*. 2010;2010:153-154.
29. Bhatia S, Landier W, Shangguan M, Hageman L, Schaible A, Carter A et al. Nonadherence to Oral Mercaptopurine and Risk of Relapse in Hispanic and Non-Hispanic White Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(17):2094-2101.
30. Bhatia S, Landier W, Hageman L, Kim H, Chen Y, Crews K et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2014;124(15):2345-2353.
31. Protocolo para Leucemia Aguda Linfoblástica de la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP) en colaboración con el grupo

PETHEMA [LAL/SEHOP-PETHEMA 2013]. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátrica; 2013.

32. Total therapy study XV for newly diagnosed patients with acute lymphoblastic leukemia [Ching-Hon Pui, M.D]. St. Jude Children's Research Hospital; 2002.

1. Datos del Alumno	
Autor	Dr. José Luis Moreno Domínguez
Teléfono	961 70 13 230
Universidad	Universidad Autónoma de México
Facultad	Medicina
Número de Cuenta	513232974
2. Datos del Director de tesis	Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
3. Datos de la Tesis	
Título	Leucemia linfoblástica aguda de alto y muy alto riesgo. Experiencia del Hospital Infantil del Estado de Sonora.
Número de Páginas	65 páginas