



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

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

“TÍTULO DE TESIS”

**Descripción epidemiológica y desenlaces de los pacientes pediátricos
con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de
Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. JULIO ANDRÉS ROPERO GUTIÉRREZ

TUTORES:

**DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO**





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

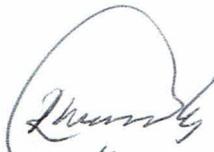
Descripción epidemiológica y desenlaces de los pacientes pediátricos con
Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del
Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014



Dr. José Nicolás Reynés Manzur
Director de Enseñanza



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



Dr. Rogelio Paredes Aguilera

Profesor Titular del Curso de Subespecialidad en Hematología Pediátrica y Tutor
de Tesis



Dra. Norma López Santiago

Profesora Adjunta del Curso de Subespecialidad en Hematología Pediátrica y
Tutora de Tesis

ÍNDICE

1.	TITULO	1
2.	AUTOR	1
3.	TUTORES	1
4.	ASESOR METODOLÓGICO	1
5.	INTRODUCCIÓN	1
6.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
7.	JUSTIFICACIÓN	10
8.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
9.	OBJETIVOS	11
9.1	OBJETIVO GENERAL	11
9.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
10.	MÉTODOS	11
10.1	DISEÑO	11
10.2	POBLACIÓN	11
10.2.1	CRITERIOS DE SELECCIÓN	11
10.2.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	11
10.2.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	12
10.3	CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	12
10.4	VARIABLES	14
10.5	METODOLOGÍA	14
10.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
11.	RESULTADOS	15
12.	DISCUSIÓN	24
13.	CONCLUSIONES	28
14.	BIBLIOGRAFÍA	29
15.	ANEXOS	36
15.1	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	36
15.2	PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO	36
15.2.1	PROTOCOLO LLA-B RIESGO HABITUAL	36
15.2.2	PROTOCOLO LLA-B RIESGO ALTO	38
15.2.3	PROTOCOLO LLA-T	40

1. TÍTULO

Descripción epidemiológica y desenlaces de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014

2. AUTOR

* Dr. Julio Andrés Ropero Gutiérrez

3. TUTORES DE TESIS

* Dr. Rogelio Paredes Aguilera

* Dra. Norma López Santiago

4. ASESOR METODOLÓGICO

* Dra. Norma López Santiago

5. INTRODUCCIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) se define como la transformación maligna de precursores linfoides mayor al 30% que lleva a un reemplazo de la hematopoyesis normal en la médula ósea cuyo diagnóstico se basa en la identificación de linfoblastos al microscopio y determinación por inmunofenotipo del linaje y estado de maduración de las células usando de citometría de flujo, sumado al análisis cromosómico por citogenética convencional y el análisis molecular de múltiples alteraciones genéticas mediante el uso de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT-PCR, hibridación fluorescente in situ (FISH) y citometría de flujo. ⁽¹⁾ En Estados Unidos la incidencia es de aproximadamente 30 casos por millón de habitantes menores de 20 años con un pico de incidencia entre los 3 y 5 años ⁽²⁾, y para el 2017 se estiman 10,270 nuevos casos de cáncer entre los 0 y 14 años, de los cuales el 29% corresponderán a leucemias y de éstas el 76% serán de estirpe linfoide con lo que se estiman 2263 nuevos casos de LLA convirtiéndolo en el cáncer más frecuente en pediatría en los Estados Unidos. ⁽³⁾ La incidencia varía de acuerdo a la raza y grupo étnico con 14.8 casos por millón en negros, 35.6 casos por millón en blancos y 40.9 casos por millón en hispanos. ⁽⁴⁾

Se han estudiado más de 20 exposiciones que pueden contribuir al desarrollo de LLA incluyendo el sobre peso al nacer, ocupación de los padres, historia reproductiva materna, uso de tabaco y alcohol en los padres, dieta materna, uso prenatal de vitaminas, exposición a pesticidas, solventes y radiación no ionizante > a 0.3 µT, sin embargo, muy pocas son reproducibles y cuentan con plausibilidad biológica; al momento los eventos patogénicos son desconocidos y menos del 5% de los casos se han asociado con síndromes genéticos

predisponentes como el Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Ataxia Telangectasia y síndrome de Nijmegen, radiación ionizante, medicamentos como el Etopósido y la Ciclofosfamida e infecciones.⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾ Entre éstas, siguen siendo las infecciones la exposición causal más fuertemente asociada, pues se cree que es una respuesta inmune anormal a una o más infecciones comunes lo que contribuye al desarrollo de LLA en un individuo susceptible. La hipótesis de Kinlen sugiere que la LLA resulta de la exposición de individuos susceptibles (no inmunizados) a nuevos patógenos como resultado de la mezcla poblacional, y la hipótesis de Greaves corresponde a un modelo de 2 golpes, en donde el individuo adquiere una clona pre leucémica en el periodo prenatal y presenta posteriormente una exposición tardía a patógenos comunes.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

Así mismo, la identificación retrospectiva de algunos genes de fusión específicos de leucemia, rearrreglos en los genes de las inmunoglobulinas o receptor de las células T en muestras de sangre neonatales archivadas en las tarjetas de Guthrie, han revelado que puede existir un origen prenatal de éstas,⁽¹¹⁾ sin embargo, algunos estudios de tamizaje en muestras de sangre de cordón umbilical, han revelado el gen de fusión *TEL-AML1* en el 1% de los neonatos estudiados, una frecuencia 100 veces más alta respecto a los pacientes con LLA y éste gen de fusión, lo que sugiere que otros eventos postnatales son necesarios para la transformación leucémica.⁽¹²⁾ También se ha descrito la relación entre exposiciones ambientales y polimorfismos en genes que codifican para las enzimas que intervienen en el metabolismo de los xenobióticos como la Citocromo P450, NADPH Oxido Reductasa, Glutation S Transferasa, Metiltetrahidrofolato Reductasa, Timidilato Sintasa y Serina Hidroximetiltransferasa, sin embargo, no se han establecido asociaciones convincentes.⁽¹³⁾ Por su parte, los estudios de asociación del Genoma Completo han reportado a la fecha la asociación de LLA con variantes alélicas en genes que son reguladores del desarrollo, proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas, y codifican para supresores tumorales, moléculas de señalización y factores de transcripción, concluyendo que estas variantes genéticas aportan una vulnerabilidad genética y que el riesgo de desarrollar leucemia es influenciado por la herencia de múltiples variables de bajo riesgo que requieren de un estímulo postnatal para perpetuar la evolución clonal, pero que el valor predictivo de estas variantes no es lo suficientemente fuerte como para que amerite el tamizaje a toda la población pediátrica.⁽¹⁴⁾

Aunque la LLA puede originarse a partir de células madre hematopoyéticas, es más frecuente que ocurra secundaria a múltiples lesiones genéticas que afectan a células progenitoras dándoles así propiedades de células madre; estas incluyen aneuploidías (cambios en el número de cromosomas);

rearrreglos cromosómicos, deleciones, ganancias, inversiones, duplicaciones, amplificaciones intracromosómicas y mutaciones en el ADN que llevan a la sobre expresión de oncoproteínas como *MYC*, *TAL1*, *LYL1*, *LMO2*, *HOX11*, entre otras; translocaciones genéticas resultan en genes de fusión que codifican proteína cinasas activas como la translocación t(9;22)(q34;q11) que codifica *BCR-ABL1*, o resultan en factores de transcripción alterados como la translocación t(12;21)(p12;q22) que codifica para *TEL-AML1* (también llamada *ETV6-RUNX1*), t(1;19)(q23;p13) que codifica para *E2A-PBX1* (*TCF3-PBX1*) y translocaciones del *MLL* (11q23) con otros genes. Muchas de estas mutaciones alteran procesos celulares claves como la proliferación, el desarrollo y la diferenciación celular, y vías de señalización que le confieren a las células la capacidad de proliferación anormal, auto renovación, bloqueo de la diferenciación y resistencia a la apoptosis.⁽¹⁾⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

La citogenética convencional permite detectar clonas anormales en el 90% de los pacientes pediátricos con LLA.⁽¹⁵⁾ El 25 a 30% de los niños presentan alta hiperdiploidía (> 50 cromosomas) que se asocia a inmunofenotipo Pre B, bajas cuentas leucocitarias, edad de 2 a 10 años, índice de DNA > 1.16 y excelente pronóstico cuando presenta la triple trisomía del cromosoma 4, 10 y 17;⁽¹⁵⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ < 1% presentan casi tetraploidía (82 a 94 cromosomas) usualmente asociados a LLA de Precursores T (LLA-T) y mal pronóstico; 0.3% casi triploidía (69 a 81 cromosomas) asociado más a precursores B y pronóstico no determinado, y 10 a 15% con hiperdiploidía (47 a 50 cromosomas) con pronóstico intermedio.⁽¹⁵⁾ Por su parte 40% cursan con pseudodiploidía, que corresponde a cariotipos con 46 cromosomas pero aberraciones estructurales, de las cuales va a depender su pronóstico; 10 a 15% diploidía o cariotipo normal (46 cromosomas sin aberraciones) con pronóstico indeterminado y 8% hipodiploidía (< 46 cromosomas e índice de DNA < 0.95) asociados a mal pronóstico, subdividiéndose este último grupo en hipodiploidía < 44 cromosomas en 2 a 3%, casi haploidía (24 a 31 cromosomas) en el 57%, de peor pronóstico; hipodiploidía baja (32 a 39 cromosomas) en 34% y alta hipodiploidía (40 a 43 cromosomas) en 7% de los casos.⁽¹⁵⁾⁽²⁰⁾

Las translocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA de precursores B (LLA-B), que representan cerca del 85% de las leucemias agudas, son la t(12;21), t(1;19), t(9;22), rearrreglos del *MLL* (11q23) y t(8;14); mientras que en las LLA-T que corresponden ~15% de las nuevas leucemias agudas, muchas translocaciones se han descrito pero tienen significancia incierta.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾ Sin embargo, es la caracterización molecular de estas lesiones genéticas lo que ha contribuido a un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad y hoy se sabe que mutaciones cooperadoras son necesarias para inducir la

transformación leucémica, y de manera interesante los estudios han encontrado diferencias en el número necesario de éstas, por ejemplo, los pacientes con rearrreglos del *MLL* usualmente se acompañan de pocas alteraciones adicionales, lo que habla de la potencia de este oncogén para inducir leucemia, contrario a los que ocurre con *TEL-AML1* y *BCR-ABL1* que cursan con por lo menos 6 alteraciones adicionales por paciente como la sobreexpresión de *FLT3* (fuertemente asociada a los rearrreglos de *MLL* y pronóstico desfavorable); sobre expresión de *PAX5* (9p13.2) que se observa en aproximadamente el 30% de las LLA-B y en el 2.5% de los casos participa en diferentes genes de fusión como en la translocación *t(9;12)(p13;p13.2)* y *t(9;20)(p13.2;q11.2)*; delección de *IKZF1* (7p12) que codifica para el factor de transcripción Ikaros (usualmente asociada a las LLA *BCR-ABL1* positivas y pronóstico desfavorable); *CDKN2A* (9p21) que codifica para el supresor tumoral *INK4/ARF*; *ARID5B* que codifica para factores de transcripción importantes para el desarrollo embrionario y crecimiento celular (asociado a LLA con hiperdiploidía y acumulación aumentada de poliglutamatos de Metotrexate que les confiere buen pronóstico), *CRLF2* (Xp22.3 o (Xp22.3 o Yp11.3) que codifica para el receptor de linfopoyetina estromal tímica, que junto al receptor de la IL-7 ligan la linfopoyetina estromal tímica que media la linfopoyesis, alergias e inflamación (asociado a hispanos, mutaciones *JAK*, Síndrome de Down, LLA Philadelphia-like y pronóstico desfavorable); y otras como mutaciones en *JAK*, *CEBPE*, *ABL*, *IL7R*, *IL2RB*, *NRAS*, *KRAS*, *PTPN11*, *NF1*, *NT5C2*, *MSH6*, *MYC*, *TAL1*, *LYL1*, *LMO2*, *HOX11*, *PDGFRB*, *MAPK*, *EPOR*, *MTOR* y *NOTCH* entre otras.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽²¹⁾

El 25% de los casos de las LLA-B presentan la translocación *t(12;21)(p13;q22)* que genera el gen de fusión *TEL-AML1*, la más frecuente, que por sí sola puede condicionar un estado pre leucémico en la teoría de los 2 golpes; se asocia a buen pronóstico, raramente es observada en < de 1 año, pacientes con alta hiperdiploidía y linaje T.⁽¹⁵⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾ Le sigue en frecuencia con 6 a 5% la translocación *t(1;19)(q23;p13)* que genera el gen de fusión *E2A-PBX1* el cual le confiere a la célula propiedades de transformación, inicialmente asociado a mal pronóstico el cual se ha eliminado con intensificación de la terapia, aunque persiste mayor riesgo de recaída a Sistema Nervioso Central (SNC);⁽²³⁾⁽²⁴⁾ variantes a ésta incluyen la translocación *t(17;19)(q22;p13)* es menos del 1% de los casos, que genera el gen de fusión *E2A-HLF* asociado a hipercalcemia y mal pronóstico, y la translocación *t(12;19)(p13;p13)* que resulta en 2 genes de fusión *E2A-ZNF384* y *NOL1-E2A* asociados a mal pronóstico.⁽²⁵⁾ La translocación *t(9;22)(q34;q11)* da origen al gen de fusión *BCR-ABL1* también llamado cromosoma Philadelphia el cual codifica para una Tirosina Kinasa constitutivamente activa de 190 kD, se presenta en menos del

5% de las LLA en pediatría y se asocia a mal pronóstico, edad mayor a 10 años, alto recuento leucocitario, esplenomegalia, hipodiploidía con monosomía del cromosoma 7 y mala respuesta al tratamiento, situación que se ha revertido con la adición de inhibidores de Tirosina Kinasa como Imatinib.⁽²⁶⁾

Los rearrreglos del *MLL* (11q23) corresponden aproximadamente 5%, pero en pacientes < 1 año la incidencia llega al 80% y se asocia a mal pronóstico, altos recuentos leucocitarios, hepato-esplenomegalia, infiltración a SNC, inmunofenotipo Pro B, CD10-, expresión de antígenos mieloides y alta expresión de *FLT3*; de estos rearrreglos, el más frecuentes es la translocación t(4;11)(q21;q23) que genera el gen de fusión *MLL-AF4* y la t(11;19)(q23;p13.3) que da origen al gen de fusión *MLL-ACER1*.⁽²⁷⁾ La translocación t(8;14)(q24.1;q32) que genera el gen de fusión *MYC-IGH* tiene una incidencia del 2%, y sus variantes menos frecuentes, como lo son la translocación t(2;8)(p12;q24.1) que genera el gen de fusión *IGK-MYC* y la t(8;22)(q24.1;q11.2) que genera el gen de fusión *IGL-MYC*, se asocian a inmunofenotipo B maduro, también llamada Leucemia Burkitt y llevan a la sobreexpresión de *MYC*, ya que éste queda bajo la influencia transcripcional de las Inmunoglobulinas confiriéndole su alta capacidad de división y agresividad, motivo por el cual su tratamiento difiere al de otro tipo de leucemias y se basa en protocolos cortos e intensivos tipo Linfoma de Burkitt con lo que se ha mejorado el rango de curación a aproximadamente el 90%.⁽²⁸⁾ Translocaciones menos frecuentes en la LLA-B incluyen la t(6;14)(p22;q32) que da origen a *IGH/ID4* y se asocia a la pérdida de los genes *CDKN2A* y *PAX5* confiriéndole buen pronóstico,⁽²⁸⁾ la t(1;14)(q21;q32)/*BCL9-IGH*, t(1;14)(q25.3;q32)/*IGH-LH4X*, t(5;14)(q23-q31;q32)/*IGH-IL3* asociada a eosinofilia, t(14;19)(q22;p13.3)/*IGH-EPOR*, t(Y;14)(p11.3-q32)/*IGH-CRLF2*, t(8;14)(p11.2-q32)/*IGH-CEBPD*, Inv/t(14;14)(q11.2;q32)/*IGH-CEBPE*, t(14;19)(q32;q13.1)/*IGH-CEBPA*, t(14;19)(q32;q13.2)/*IGH-CEBPG*, y t(14;20)(q32;q13.1)/*IGH-CEBPB*.⁽²¹⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾

Por su parte, aproximadamente el 50% de los blastos de linaje T expresan alguna translocación, pero éstas no predicen el desenlace.⁽¹⁷⁾⁽³²⁾ Un subgrupo incluye las translocaciones en TCR como la t(10;14)(q24.3;q11.2) que se presenta en ~10% y lleva a la sobre expresión del protooncogén *TLX1* (*HOX11*); en ~9% de los casos la t(11;14)(p13;q11.2), t(11;14)(p15;q11.2) y t(1;14)(p32;q11.2) que sobre expresan a *LMO2*, *LMO1* y *TAL1* respectivamente; y la inversión del cromosoma Inv(7;7)(p15;q34) que sobre expresa *HOXA* ~5%. Un segundo subgrupo incluye rearrreglos en factores de transcripción que resultan en proteínas de fusión como: *PCIALM-MLLT10* ~8%, *STIL-TAL1* ~20%, *TLX3-BCL11B* ~15%, *NUP214-ABL1* ~< 5% y un tercer subgrupo de 5 a 10% presentan rearrreglos de *MLL*. Se han identificado

alrededor de 170 genes que son potenciales portadores de oncogenes que pueden comprometer vías de señalización como Noct, PI3K/Akt/mTOR, MAPK y Jak/Stat. Los genes más afectados son *CDKN2A/B*, *CDKN1A* y *RB1* en 65 a 70% que codifican para genes que regulan el ciclo celular; *WT1* en 10 a 15% que se asocia a rearrreglos de *TLX1*, *TLX3* y *HOXA*; y mutaciones de inactivación de *PHF6* en 15 a 30%.⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

Sin embargo, en linaje T es la respuesta al tratamiento a través de la enfermedad mínima residual (EMR) al final de inducción y al final de consolidación, el factor pronóstico estándar que permite clasificarlas en riesgo estándar (Médula Ósea en M1 al final de la inducción con EMR < 0.01%, SNC 1, no enfermedad testicular ni tratamiento esteroideo previo), intermedio (Médula Ósea en M1 o M2 al final de la inducción con EMR ≥0.01%, pero EMR al final de la consolidación < 0.01%, SNC 1, no enfermedad testicular ni tratamiento esteroideo previo), y muy alto riesgo (Médula Ósea en M3 al final de la inducción con EMR ≥0.01% y al final de la consolidación ≥ 0.01%)⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾; aunque recientemente se ha incluido un subtipo de LLA-T de precursores tempranos con un inmunofenotipo característico dado por cCD3+, sCD3-, CD1a-, CD2+, CD5+debil, CD7+ y CD34+ o presencia de 1 o más marcadores mieloides (HLA-DR, CD13, CD33 o CD117) que corresponden ~ 15% de las LLA-T con un pronóstico desfavorable.⁽⁴⁰⁾

A diferencia de la LLA-T, en la LLA-B existen factores clínicos como la edad, carga tumoral al diagnóstico, sexo, raza, compromiso de SNC y respuesta al tratamiento; biológicos como el inmunofenotipo (Pro B, Pre B, Pre B tardía, B Madura) y genéticos que definen la estratificación del riesgo ya que los diversos estudios han mostrado que los pacientes con edad < 1 año o > 10 años, raza hispana o negra, carga tumoral > 50.000 al diagnóstico, infiltración a SNC, sexo masculino, inmunofenotipo Pro B, compromiso de SNC, mala respuesta a la ventana esteroidea, EMR positiva al final de la inducción y de la consolidación, hipodiploidía, translocación t(9;22)(q34;q11), rearrreglos del *MLL*, *MYC* y delección de *IKZF1* (7p12) se asocian a mal pronóstico.^{(41)(42,43)(44-49)}

El tratamiento de la LLA usualmente ocupa entre 2 y 2.5 años y se caracteriza por 3 fases, una primera de inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento. La mayoría de las drogas utilizadas se desarrollaron antes de 1970, sin embargo, es su dosificación, combinación y esquema de administración sumado al mayor conocimiento que existe de la farmacogenómica lo que ha cambiado y permitido optimizar su uso, llevando a mejores resultados. Así mismo se administra una terapia dirigida contra el SNC para prevenir recaídas a partir de células leucémicas secuestradas en

este sitio santuario. El trasplante de células madre hematopoyéticas se reserva para pacientes de muy alto riesgo y tiene sus indicaciones específicas. (1,5,18)(44,50)

Respecto al tratamiento dirigido contra el SNC, las secuelas neurocognitivas, endocrinopatías, mayor mortalidad y segundas neoplasias han estimulado el retiro de la radioterapia (RT) craneoespinal de los protocolos, encontrando resultados exitosos cuando se asocia a quimioterapia intensiva y triple terapia intratecal (Metotrexate, Hidrocortisona, Citarabina). La organización Europea para la investigación y tratamiento del Cáncer eliminó la RT a todos los pacientes con LLA-T, incluso aquellos con infiltración a SNC y adoptó dosis altas de Metotrexate (5 gr/m²/dosis) y triple terapia intratecal encontrando 5.3% de recaídas a SNC aisladas y 8.5% de recaídas mixtas (SNC + MO) en 58.951 pacientes. St Jude encontró recaída a SNC en 6 de 76 pacientes (7.9%) con LLA-T usando triple terapia intratecal, con altas dosis de Metotrexate, L- Asparaginasa y Dexametasona sin RT craneoespinal, resultados similares al estudio predecesor donde se administró RT a los pacientes de alto riesgo,⁽⁵¹⁻⁵³⁾ sin embargo en algunos protocolos se preserva la radioterapia craneoespinal terapéutica diferida (después de completar consolidación con Metotrexate) para los pacientes con infiltración a SNC o profiláctica para los pacientes EMR positiva al final de la inducción o linaje T con cargas tumorales > a 300.000 células/mm³.⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾

La inducción a la remisión usualmente se lleva a cabo con la combinación de 3 o 4 medicamentos (Vincristina, L-Asparaginasa, glucocorticoide, antracíclico), y aunque ningún esquema ha resultado ser superior a otro, en algunas LLA de muy alto riesgo la adición de altas dosis de L-Asparaginasa o Ciclofosfamida han mostrado tener algún beneficio, así como la adición del inhibidor de Tirosina Cinasa Imatinib en pacientes con LLA Philadelphia positivos y en adultos el Dasatinib, inhibidor de Tirosina Cinasa de segunda generación que ha mostrado ser efectivo en pacientes con resistencia al Imatinib, incluso en aquellos con compromiso del SNC y en recaídas (excepto aquellos que poseen la mutación T315I) obteniendo mejores tasas de remisión. La inducción a la remisión usualmente dura 4 a 6 semanas y logra restaurar la hematopoyesis en el 96 a 99% de los pacientes. (1,5,18,26)(44,50)(57-68) Respecto al tipo de esteroide utilizado, el uso de Dexametasona se ve favorecido por su mayor potencia y mayor penetración a SNC, sin embargo se ensombrece por las complicaciones infecciosas. En el estudio UK ALL97 y ALL 97/99 que aleatorizó pacientes a recibir Dexametasona vs Prednisona se encontró una disminución del 50% de las recaídas a SNC,⁽⁶¹⁾ datos que se corroboraron en el UK ALL 2003 que usó Dexametasona a 6 mg/m²/día con dosis Máxima de 10 mg/día.⁽⁶⁹⁾ En el AEIOP-BFM 2000 que reemplazo la Prednisona a 60

mg/m²/día por Dexametasona a 10 mg/m²/día durante la inducción a la remisión se encontró una disminución de las recaídas de 17% a 7% y mejoría de la supervivencia libre de evento (EFS) y sobrevida global (OS) con 87% vs 79% y 91% vs 82%, sin embargo, a costa de mayores complicaciones infecciosas y mayor mortalidad asociada al tratamiento, especialmente en > 10 años, por lo que actualmente el uso de Dexametasona se reserva para los pacientes de alto riesgo,⁽⁷⁰⁾ teniendo en cuenta que los beneficios de la Dexametasona no se observan en los pacientes con mala respuesta a la ventana esteroidea, que es un ciclo de Prednisona antes del inicio de la inducción a la remisión que predice la respuesta a la terapia.^{(44,50)(60,69,70)}

Los antibióticos antracíclicos más utilizados en la mayoría de los protocolos son la Doxorubicina y Daunorrubicina, sin superar 100 mg/m² durante la inducción a la remisión y preferiblemente 250 mg/m² durante todo el tratamiento, ya que diferentes estudios han reportado daño subclínico con dosis tan bajas como 250 – 300 mg/m² y falla cardíaca con dosis de ~600 mg/m².^(44,50,60,71–73) En cuanto a la L-Asparaginasa existen 3 preparaciones disponibles, la derivada de *Escherichia coli*, *Erwinia chrysanthemi* y *Escherichia coli* pegilada respectivamente, ésta última con vida media de hasta 2 semanas por lo que ha reemplazado la L-Asparaginasa nativa en la mayoría de los protocolos, reservándose la derivada de *Erwinia chrysanthemi* para cuando hay anticuerpos inhibitorios, ya que es crucial para la efectividad del tratamiento mantener la depleción de Asparagina.^(65,74,75)

El tratamiento de consolidación tiene como objetivo erradicar las células leucémicas residuales y se basa en el uso de Metotrexate, con dosis que van desde 1 – 8 gr/m², sin embargo, son los poliglutamatos de Metotrexate los que tienen actividad anti leucémica, que puede verse afectada por mutaciones como la translocación t(1;19)(q23;p13) y su gen de fusión *E2A-PBX1*, y polimorfismos en la proteína transportadora de aniones SLCO1B que llevan a una mayor eliminación de los poliglutamatos de Metotrexate; la dosis y duración de la infusión, ya que se ha documentado que la acumulación de poliglutamatos son menores cuando la infusión se realiza en 4 horas a que cuando se realiza en 24 horas y que en pacientes de alto riesgo es más efectivo usar altas dosis (5 gr/m²/dosis) que dosis progresivas (dosis inicial de 100 mg/m² con incrementos de 50 mg/m²/dosis cada 10 días); y por los rescates de Ácido Fólico cuyo uso excesivo inhibe el efecto anti leucémico del Metotrexate y predispone a recaídas. Así mismo, la consolidación se asocia al uso de 6-Mercaptopurina, pulsos de Vincristina, Ciclofosfamida, Etopósido, Antracíclicos y reinducciones similares a las usadas en la inducción a la remisión y la fase en el uso de 6-Mercaptopurina y Metotrexate.^(1,5,18,44,50,60,76–79)

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en pediatría con una incidencia de aproximadamente 30 casos por millón de habitantes menores de 20 años y un pico de incidencia entre los 3 y 5 años cuyos desenlaces han dado un giro dramático desde la década de los 60 del siglo pasado, donde la sobrevida global en los niños con LLA era menor a 10% a aproximadamente el 90% hoy en día en los países desarrollados, con posibilidades de curación. Sin embargo, las recaídas en LLA son todavía frecuentes con aproximadamente 15% a 20% con un desenlace sombrío, lo que hace que sea una entidad de interés e investigación constante, sumado a que las drogas que se usan para su tratamiento no son diferentes a las usadas desde 1970 y son los ajustes en las dosis, la frecuencia, la combinación y el esquema de administración de los medicamentos en los diferentes protocolos los que definen los desenlaces obtenidos en las diferentes instituciones. Así mismo, el uso de medicamentos y los cambios epigenéticos que traen consigo las nuevas condiciones ambientales presionan la aparición de nuevas mutaciones genéticas que modifican los resultados, inducen resistencia o nuevas susceptibilidades a los esquemas de quimioterapia utilizados pudiendo terminar en toxicidades medicamentosas no deseadas, situación que hemos observado en nuestro pacientes en los últimos años al documentar mayor incidencia de recaídas tempranas, fallas terapéuticas y toxicidad a medicamentos.

Para toda institución prestadora de servicios de salud que trate leucemias es importante y obligatorio conocer la epidemiología, las características clínicas y los desenlaces obtenidos en sus pacientes. La literatura médica reporta resultados favorables en alrededor del 90% de los pacientes pediátricos, sin embargo, aunque se maneja entre los diferentes grupos y sociedades médicas que la experiencia en los países Latino Americanos no es tan prometedora y la mayoría de los datos que se manejan en hispanos corresponden a población que ha migrado a países del primer mundo, en los últimos 10 años no existen datos epidemiológicos validados en Latino América y específicamente en México, que abarquen una población significativa de pacientes con LLA tratados con un mismo protocolo y lleven un seguimiento constante; por lo que es indispensable, que una institución de reconocimiento nacional y lugar de referencia para el manejo de leucemias en el país, como lo es el Instituto Nacional de Pediatría, que dispone de los recursos humanos y clínicos para cambiar esta historia.

Actualmente y desde 2004, se cuenta con un subsidio para el tratamiento de niños con leucemia por parte del Seguro Popular, por lo que es indispensable

conocer los resultados que actualmente se tienen y compararlos con el resto del país y otros grupos internacionales.

7. JUSTIFICACIÓN

Después de 10 años del establecimiento del Seguro Popular, es necesario conocer los desenlaces que se han obtenido en nuestra institución en el tratamiento del niño con leucemia. Con este estudio se pretende conocer la estadística actual y los resultados obtenidos en los pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica tratados en el Servicio de Hematología entre los años 2004 a 2014.

Conocer el número de pacientes, las características epidemiológicas y los desenlaces de nuestra población son fundamentales y necesarios para soportar nuestra experiencia y estándares de calidad, así como para hablar con propiedad de las cifras reales frente a los pacientes, familiares, pares académicos de talla nacional e internacional y dirigentes institucionales, locales, estatales y nacionales, acerca de temas imprescindibles como los son la adherencia a los protocolos, complicaciones asociadas a la enfermedad y su tratamiento, porcentaje de recaídas, estratificación del riesgo de los pacientes y fallas terapéuticas, justificando de esta manera la confianza depositada en la institución y el cuerpo médico tratante. También son necesarios para llamar la atención de las autoridades y los encargados de la distribución de los recursos, inducir consciencia y una adecuada distribución de los mismos, y lograr el presupuesto justo y necesario, para la obtención de medicamentos de primera, segunda y tercera línea de alta calidad, camas hospitalarias, apoyo humano y logístico y destinarlo al manejo integral de esta enfermedad; así como encontrar posibles falencias que ameriten el desarrollo de planes de mejoramiento, optimización de los recursos y detectar características clínicas que motiven el desarrollo de nuevos estudios.

8. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuáles son las características epidemiológicas de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda tratados con el protocolo BFM modificado en el servicio de Hematología del Instituto nacional de Pediatría entre 2004 y 2014?
- ¿Cuáles son los desenlaces de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica aguda tratados con el protocolo BFM modificado en el servicio de Hematología del Instituto nacional de Pediatría entre 2004 y 2014?

9. OBJETIVOS

9.1 OBJETIVO GENERAL

Describir los desenlaces de los pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014

9.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- * Reportar las características clínicas, demográficas y hematológicas de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda de estirpe B y T por inmunofenotipo tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- * Describir la proporción de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y buena respuesta a la ventana esteroidea tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- * Mostrar la proporción de recaídas a Médula Ósea, Sistema Nervioso Central, testículo y mixtas en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014.
- * Detallar el número y porcentaje de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014 que logran el cese electivo de la quimioterapia
- * Describir el número y porcentaje de recaídas en los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014 tras el cese electivo de quimioterapia

10. MÉTODOS

10.1 Diseño

El siguiente será un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrolectivo.

10.2 Población

Todos los pacientes pediátricos entre 0 y 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014

10.3 Criterios de selección

10.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes pediátricos entre 0 y 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de Novo en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014

10.3.2 Criterios de Exclusión

- * Pacientes pediátricos entre 0 y 15 años con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda que hayan recibido algún tipo quimioterapia previa.

10.3.3 Criterios de eliminación

- * Pacientes con datos incompletos o insuficientes en el expediente.
- * Paciente de quienes el archivo clínico no tenga disponibles los expedientes.

10.4 Variables

Nombre	Definición	Categoría	Unidad de Medición
Año de Diagnóstico	Año en el que se diagnóstica la Leucemia Linfoblástica Aguda	Cuantitativa, discreta	Año de diagnóstico
Edad	Edad cumplida en años al momento del diagnóstico	Cualitativa, ordinal	1. < 1 año 2. 1-9 años 3. ≥ 10 años
Sexo	Sexo biológico de cada paciente	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Linaje	Definido por inmunofenotipo: <ul style="list-style-type: none"> • LLA-B: CD79a ≥ 30%. • LLA- T: CD3 y CD7 ≥ 30% 	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. LLA-B 2. LLA-T
Riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • LLA-B Estándar <ul style="list-style-type: none"> * Edad entre 1 y 9 años * Carga tumoral < 50.000 * SNC 1 * Sin masa mediastinal * Sin leucemia testicular * Buena respuesta a la Ventana esteroidea * Sin t(9;22) ni rearrreglos del MLL • LLA-B Alto Riesgo: <ul style="list-style-type: none"> * Edad < 1 año o ≥ 10 años * Carga tumoral ≥ 50.000 * SNC 2 o 3 * Masa Mediastinal * Leucemia testicular * Mala respuesta a la ventana esteroidea * Presencia de t(9;22) o rearrreglos del MLL • LLA-T 	Cualitativa, ordinal	1. LLA-B Estándar 2. LLA-B Alto 3. LLA-T

Respuesta a la ventana esteroidea	<ul style="list-style-type: none"> Buena: < 1000 blastos en sangre periférica y Médula Ósea con < 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión Mala: > 1000 blastos en sangre periférica o Médula Ósea con > 25% de blastos el día 0 de la inducción a la remisión 	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Buena Mala
Carga Tumoral	Número de leucocitos en hemograma al diagnóstico de LLA	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> < 10.000 10.000-49.999 50.000-99.999 ≥ 100.000
Masa Mediastinal	Opacidad radiopaca en Rx de Tórax diferente a corazón, timo y grandes vasos	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Positivo Negativo
Infiltración a Sistema Nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> SNC 1: < 5 leucocitos/μL en LCR y sin blastos SNC 2: 1-5 leucocitos/μL en LCR y blastos positivos o punción lumbar traumática SNC 3: > 5 leucocitos/μL en LCR y blastos positivos 	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> SNC 1 SNC 2 SNC 3
Infiltración a testículo u ovario	Infiltración de testículo u ovario por blastos sospechado por clínica y confirmado por ecografía o biopsia	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Positivo Negativo
Translocación	Intercambio de segmento del genoma entre 2 cromosomas	Cualitativa, nominal, politómica	<ol style="list-style-type: none"> No t(9;22) t(12;21) t(1;19) Rearreglos del MLL Otras
Índice de DNA	<ul style="list-style-type: none"> Cociente entre el valor del pico celular principal del histograma de ploidía por citometría de flujo de la muestra y el pico de células 2C en control diploide normal (células en G0 – G1 del ciclo celular). 	Cualitativa, ordinal	<ol style="list-style-type: none"> < 0.9 0.9 – 1.15 ≥ 1.16
Respuesta a la Inducción	<ul style="list-style-type: none"> Remisión: Médula Ósea con menos de 5% de blastos al final de la inducción Falla: Médula Ósea con más de 5% de blastos 	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Remisión Falla
Muerte durante la IR	Muerte durante la Inducción a la remisión	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Si No
Muerte en remisión completa continua	Muerte durante los primeros 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa, nominal, dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> Si No

Recaída MO	Más de 30% de blastos después de haber logrado una remisión hematológica <ul style="list-style-type: none"> • Muy temprana: Primeros 18 meses de RCC • Temprana: 18 - 36 meses de RCC • Tardía: > 36 meses de RCC 	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Recaída SNC	SNC 2 o 3 con previo SNC 1 <ul style="list-style-type: none"> • Muy temprana: Primeros 18 meses de RCC • Temprana: 18 - 36 meses de RCC • Tardía: > 36 meses de RCC 	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Recaída Testículo u Ovario	Infiltración de testículo u ovario por blastos sospechado por clínica y confirmado por ecografía o biopsia <ul style="list-style-type: none"> • Muy temprana: Primeros 18 meses de RCC • Temprana: 18 - 36 meses de RCC • Tardía: > 36 meses de RCC 	Cualitativa, nominal, politómica	1. No 2. Muy temprana 3. Temprana 4. Tardía
Cese electivo de la Quimioterapia	Cese de la quimioterapia después de 30 meses de remisión completa continua	Cualitativa, nominal, dicotómica	1. Si 2. No
Duración de la remisión	Duración en meses de la remisión completa continua dada por médula ósea con < 5% de blastos, hemograma sin blastos, testículos u ovarios sin signos de infiltración y SNC 1	Cuantitativa discreta	Meses de remisión

10.5 Metodología

Se realizará una base de datos en Excel 2010 con los expedientes de los pacientes pediátricos con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre 2004 y 2014, con esta información se procederá a hacer un análisis estadístico específico de cada variable descrita en el cuadro anterior utilizando el software SPSS versión 19. Dicho análisis se presentará en la forma de tablas y gráficas.

10.6 Análisis estadístico

A todas las variables se les calcularán las frecuencias absolutas y se expresarán en forma de proporciones. A la variable duración de la remisión se le calculará la mediana y su respectivo rango intercuartil.

11. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 552 pacientes pediátricos entre 0 y 15 años diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría entre el 1 de enero de 2004 y 31 de diciembre de 2014 que fueron tratados con el protocolo ALL-BFM modificado. 468 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, cuyas características demográficas, clínicas y hematológicas se describen en la tabla 1. Fueron excluidos 84 pacientes, 8 por traslado a otra institución, 26 por abandono, 5 por muerte sin tratamiento, 21 por uso previo de esteroide, 13 por no contar con datos en la historia clínica, 4 por falta de adherencia, 3 por tratamiento atenuado, 3 por haber recibido quimioterapia previa extra INP y 1 paciente por tratarse de una leucemia híbrida. (Tabla 2).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y hematológicas

Variable	Frecuencia	Porcentaje	
Edad	• < 1 año	13	2.8
	• 1 a 9 años	320	68.4
	• ≥ 10 años	135	28.8
Sexo	• Masculino	263	56.2
	• Femenino	205	43.8
Linaje	• LLA-B	442	94.4
	• LLA-T	26	5.6
Riesgo	• LLA-B Riesgo Habitual	151	32.2
	• LLA-B Riesgo Alto	291	62.2
	• LLA-T	26	5.6
Carga Tumoral	• < 10.000	231	49.4
	• 10.000 a 49.999	137	29.3
	• 50.000 a 99.999	49	10.5
	• ≥ 100.000	51	10.8
Masa Mediastinal	• Si	17	3.7
	• No	451	96.3
Sistema Nervioso Central	• SNC-1	433	92.5
	• SNC-2	14	3.0
	• SNC-3	21	4.5
Infiltración de Testículo	• Si	10	2.1
	• No	458	97.9
RT-PCR	• Negativa	228	48.7
	• t(9;22)	11	2.4
	• t(12;21)	20	4.3
	• t(1;19)	15	3.1
	• Rearreglo MLL	9	1.9
	• Otras	8	1.8
	• Sin datos	177	37.8
Respuesta a ventana esteroidea	• Buena	220	47
	• Mala	175	37.4
	• Sin datos	73	15.6

Tabla 2. Causas de exclusión

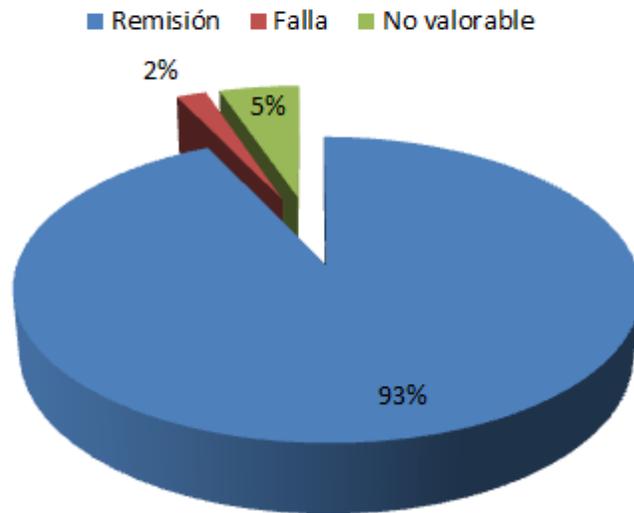
Causas de exclusión	Frecuencia	Porcentaje
Traslado	8	9,5
Abandono	26	31,0
Muerte sin TTO	5	6,0
UPE por Dx de LES	2	2,4
UPE por Dx PTI	4	4,8
UPE por Dx AIJ	7	8,3
UPE por Dx Asma	1	1,2
UPE por Dx de SHF	1	1,2
UPE sin causa	4	4,8
UPE por Dolor Óseo	2	2,4
Sin Datos en HC	13	15,5
Falta de Adherencia	4	4,8
TTO Atenuado	3	3,6
QT Previa Extra INP	3	3,6
Leucemia Híbrida	1	1,2

UPE (Uso previo de esteroide). LES (Lupus Eritematoso Sistémico). PTI (Purpura Trombocitopénica Inmune). AIJ (Artritis Idiopática Juvenil). SHF (Síndrome Hemofagocítico)

Entre las características demográficas, el sexo masculino fue el más frecuente con 56.2% y el grupo de edad entre 1 y 9 años abarcó la mayoría de los pacientes con 68.4%. Respecto al linaje, las LLA-B son las más frecuentes con 94.4%, siendo el 62.2% de éstas de alto riesgo. Las de precursores T solo representaron el 5.6%. El 10.8% de los pacientes presentaron una carga tumoral ≥ 100.000 , en contraste con 49.4% de los pacientes que debutaron con < 10.000 leucocitos. La presencia de masa mediastinal, infiltración de SNC y el compromiso testicular al diagnóstico solo se vio en 3.7%, 4.5% y 2.1% respectivamente. Por su parte, la mayoría de las RT-PCR resultaron negativas con 48.7%, documentándose la presencia de t(9;22), t(12;21), t(1;19) y rearrreglos del MLL en 2.4%, 4.3%, 3.1% y 1.9% respectivamente, teniendo en cuenta que en el 37.8% de los casos no se contaban con datos. La respuesta a la ventana esteroidea fue favorable en 47% de los pacientes.

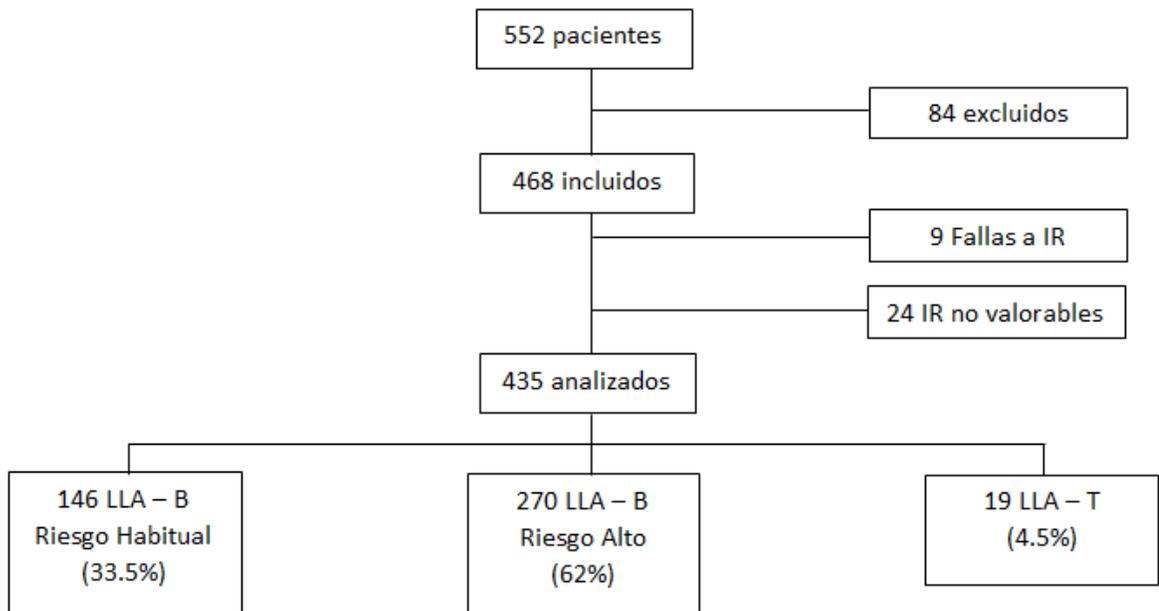
De los 468 pacientes incluidos, 9 presentaron falla a la inducción a la remisión y en 24 casos la respuesta a la inducción no fue valorable ya que murieron antes de completar el esquema de quimioterapia, secundario a complicaciones infecciosas. (Figura 1).

Figura 1. Respuesta a la inducción
Respuesta a la inducción



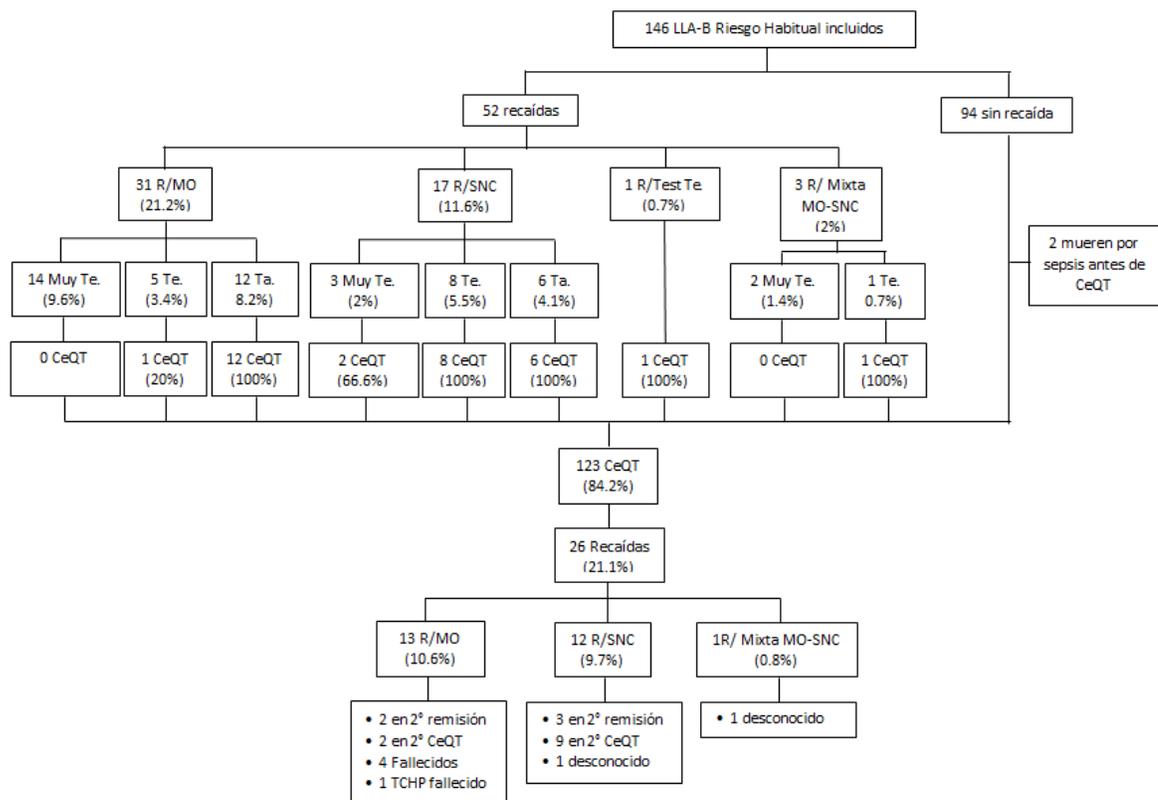
Los desenlaces se reportan sobre los 435 pacientes que alcanzaron la remisión hematológica (análisis por protocolo) de los cuales 146 (33.5%) son Leucemias Linfoblásticas Agudas de precursores B de riesgo habitual, 270 (62%) Leucemias Linfoblásticas Agudas de precursores B de riesgo alto y 19 (4.5%) Leucemias Linfoblásticas Agudas de precursores T. (Figura 2).

Figura 2. Población de estudio



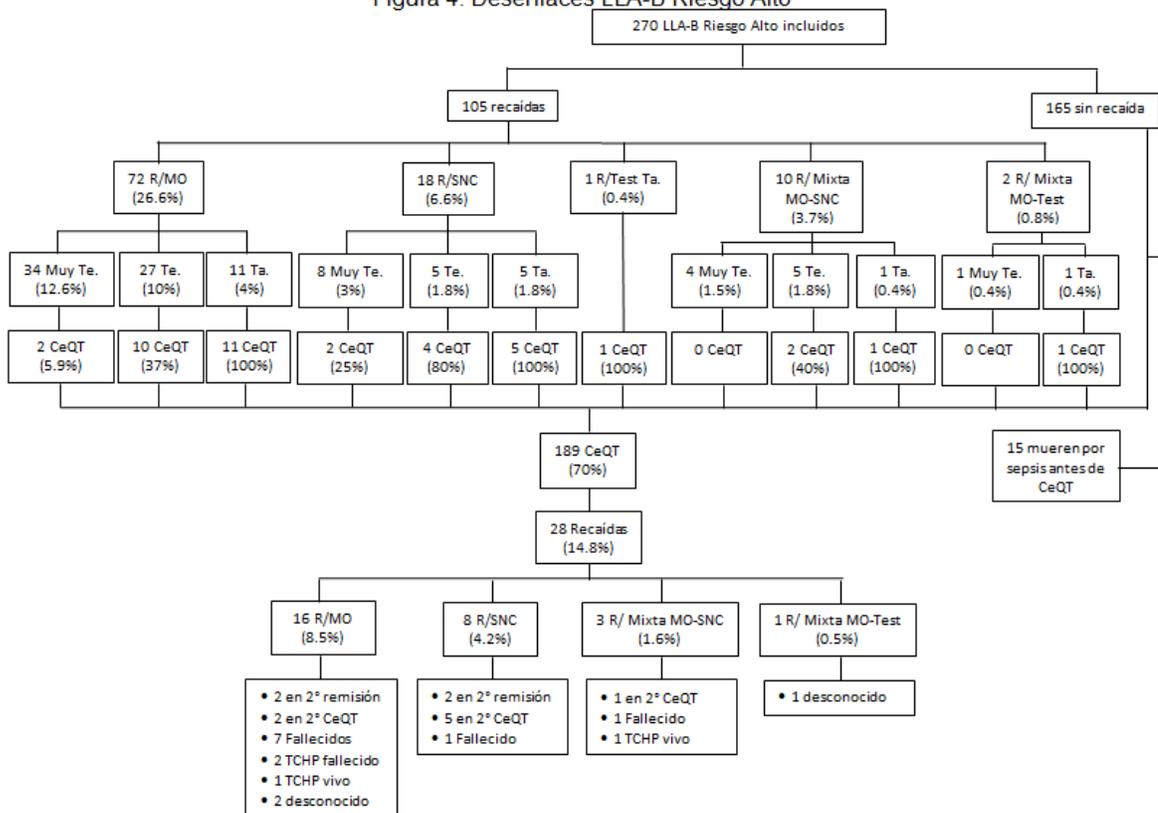
Al realizar el análisis por subgrupos encontramos que de los 146 pacientes con LLA-B de riesgo habitual, 31 (21.2%) presentaron recaída a médula ósea, de las cuales 14 (9.6%) fueron muy tempranas, 5 (3.4%) tempranas y 12 (8.2%) tardías; 17 (11.6%) presentaron recaída a sistema nervioso central, 3 (2%) muy tempranas, 8 (5.5%) tempranas y 6 (4.1%) tardías; 1 (0.7%) presentó una recaída testicular temprana; 3 (2%) presentaron recaída mixta a médula ósea y sistema nervioso central, 2 muy tempranas y 1 temprana; y ningún paciente presentó recaída mixta a médula ósea y testículo o mixta extra medular. 123 (84.2%) pacientes alcanzaron el cese electivo de la quimioterapia, de estos, 26 (21.1%) presentaron recaída durante la vigilancia, 13 (10.6%) a médula ósea, 12 (9.7%) a sistema nervioso central y 1 (0.8%) recaída mixta a médula ósea y sistema nervioso central, de los cuales 5 (19.2%) se encuentran en su segunda remisión hematológica, 14 (54%) en segundo cese electivo de la quimioterapia, 4 (15.4%) fallecieron, 1 (3.8%) se llevó a trasplante alogénico de médula ósea y falleció, y en 2 (7.6%) pacientes se desconoce su desenlace por traslado a otra institución tras su recaída en vigilancia. (Figura 3).

Figura 3. Desenlaces LLA-B Riesgo Habitual



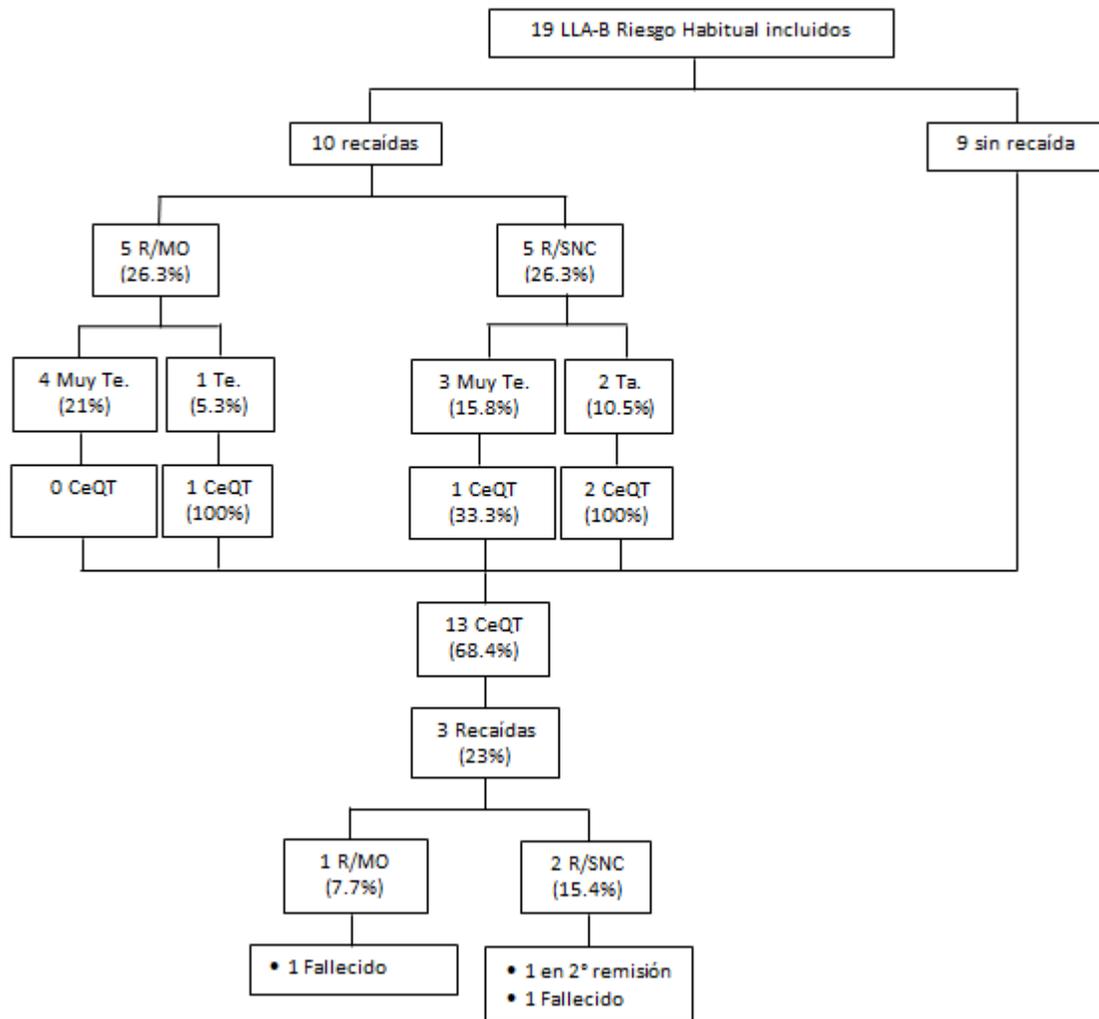
De los 270 pacientes con LLA-B de riesgo alto, 72 (26.6%) presentaron recaída a médula ósea, de las cuales 34 (12.6%) fueron muy tempranas, 27 (10%) tempranas y 11 (4%) tardías; 18 (6.6%) presentaron recaída a sistema nervioso central, 8 (3%) muy tempranas, 5 (1.8%) tempranas y 5 (1.8%) tardías; 1 (0.4%) presentó una recaída testicular tardía; 10 (3.7%) presentaron recaída mixta a médula ósea y sistema nervioso central, 4 (1.5%) muy tempranas, 5 (1.8%) tempranas y 1 (0.4%) tardía; 2 (0.8%) cursaron con recaída mixta a médula ósea y testículo, 1 muy temprana y 1 tardía; y ningún paciente presentó recaída mixta extra medular. 189 (70%) pacientes alcanzaron el cese electivo de la quimioterapia, de estos, 28 (14.8%) presentaron recaída durante la vigilancia, 16 (8.5%) a médula ósea, 8 (4.2%) a sistema nervioso central, 3 (1.6%) recaída mixta a médula ósea y sistema nervioso central; y 1 (0.5%) mixta a médula y testículo; de los cuales 4 (14.3%) se encuentran en su segunda remisión hematológica, 8 (28.6%) en segundo cese electivo de la quimioterapia, 9 (32.1%) fallecieron, 2 (7.1%) fueron a trasplante alogénico de médula ósea y fallecieron, 2 (7.1%) fueron a trasplante alogénico de médula ósea y se encuentran vivos en vigilancia; y 3 (10.7%) con desenlace desconocido por traslado a otra institución tras su recaída en vigilancia. (Figura 4).

Figura 4. Desenlaces LLA-B Riesgo Alto



De los 19 pacientes con LLA-T, 5 (26.3%) presentaron recaída a médula ósea, de las cuales 4 (21%) fueron muy tempranas y 1 (5.3%) tardía; 5 (26.3%) presentaron recaída a sistema nervioso central, 3 (15.8%) muy tempranas y 2 (10.5%) tardías; ningún paciente presentó recaída testicular, mixta a médula ósea y sistema nervioso central, mixta a médula ósea y testículo o mixta extra medular. 13 (68.4%) pacientes alcanzaron el cese electivo de la quimioterapia, de estos, 3 (23%) presentaron recaída durante la vigilancia, 1 (7.7%) a médula ósea el cual falleció y 2 (15.3 %) a sistema nervioso central, 1 (7.7%) se encuentra en su segunda remisión hematológica y 1 (7.7%) falleció. (Figura 5).

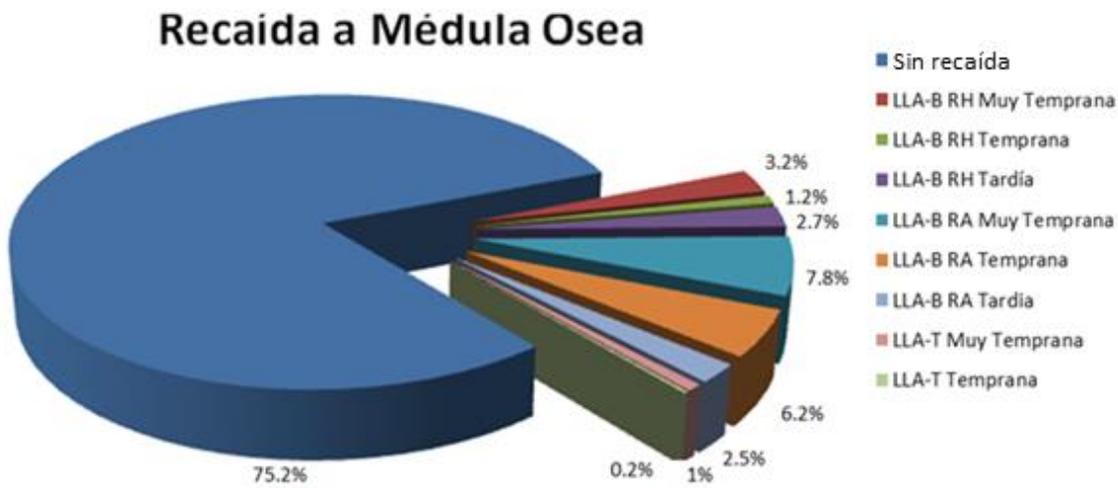
Figura 5. Desenlaces LLA-T



Entre los 435 pacientes analizados se documentaron 108 (24.8%) recaídas a médula ósea, 31 (7.1%) en LLA-B de riesgo habitual, siendo 14 (3.2%) muy tempranas, 5 (1.2%) tempranas y 12 (2.7%) tardías; 72 (16.5%) en LLA-B de riesgo alto, con 34 (7.8%) muy tempranas, 27 (6.2%) tempranas y 11 (2.5%) tardías.

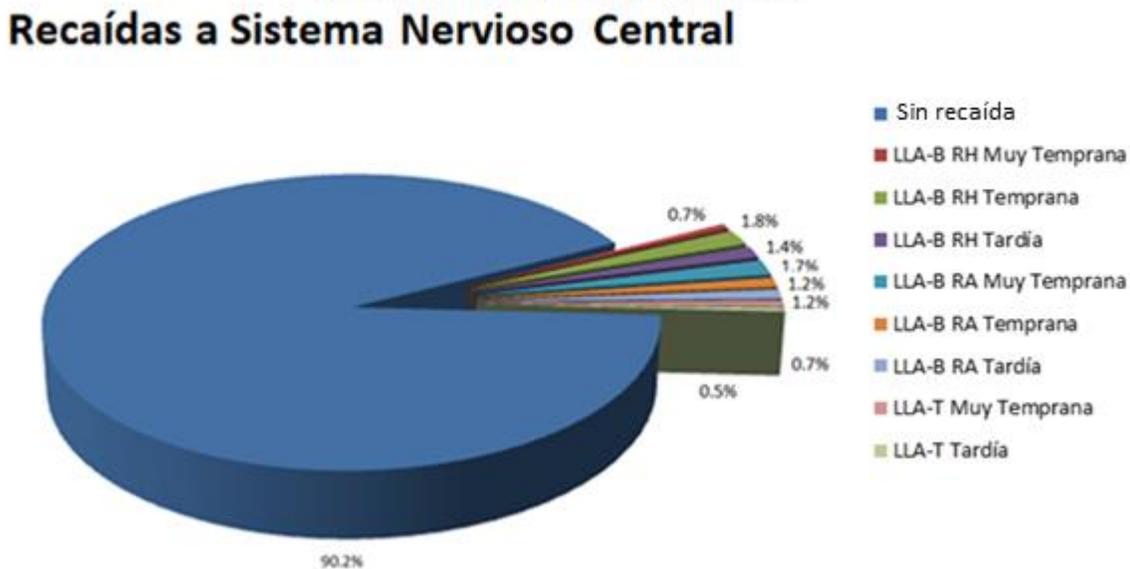
tardías; y 5 (1.2%) en LLA-T, de las cuales 4 (1%) fueron muy tempranas y 1 (0.2%) temprana. Figura 6.

Figura 6. Recaídas a Médula Ósea



Las recaídas a sistema nervioso central se presentaron en 40 (9.2%) casos, 17 (3.9%) en LLA-B de riesgo habitual, siendo 3 (0.7%) muy tempranas, 8 (1.8%) tempranas y 6 (1.4%) tardías; 18 (4.1%) en LLA-B de riesgo alto, con 8 (1.7%) muy tempranas, 5 (1.2%) tempranas y 5 (1.2%) tardías; y 5 (1.2%) en LLA-T, de las cuales 3 (0.7%) fueron muy tempranas y 2 (0.5%) tardías. Figura 7.

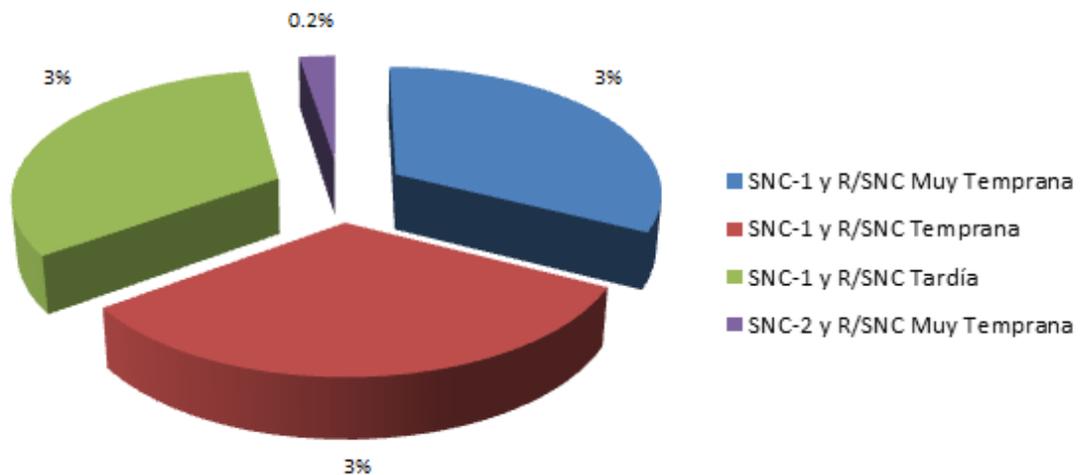
Figura 7. Recaídas a Sistema Nervioso Central



De los 435 pacientes, 406 (93.3%) fueron clasificados como SNC-1 al diagnóstico, 13 (3%) como SNC-2 y 16 (3.7%) como SNC-3. Las recaídas a sistema nervioso según el estado al diagnóstico fueron de 39 (9.6%) para los clasificados como SNC-1, donde 13 (3.2%) fueron muy tempranas, 13 (3.2%) tempranas y 13 (3.2%) tardías; 1 (0.24%) recaída muy temprana en los clasificados como SNC-2; y ningún paciente con SNC-3 al diagnóstico presentó recaída a sistema nervioso central. Figura 8.

Figura 8. Recaídas a SNC según clasificación al Dx.

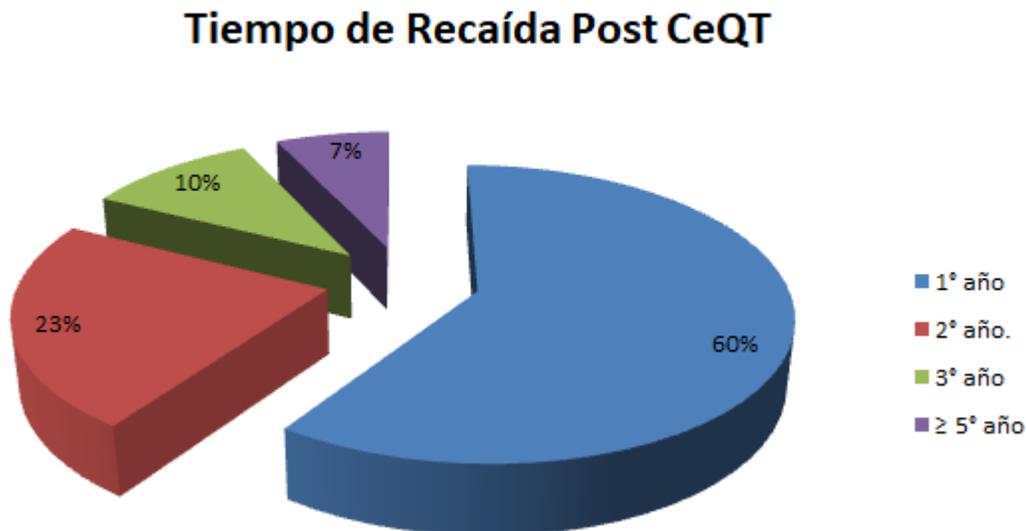
Recaídas a Sistema Nervioso Central Según clasificación al Dx.



Las recaídas a testículo ocurrieron en 2 (0.46%) casos, 1 recaída temprana en un paciente con LLA-B de riesgo habitual y 1 recaída tardía en un paciente con LLA-B de riesgo alto. Las recaídas mixtas a médula ósea y sistema nervioso central se presentaron en 13 (2.9%) casos, 3 de éstas, en pacientes LLA-B de riesgo habitual, 2 muy tempranas y 1 temprana; y 10 en pacientes LLA-B de riesgo alto, 4 muy tempranas, 5 tempranas y 1 tardía. Las recaídas mixtas a médula ósea y testículo se presentaron en 2 (0.46%) pacientes, 1 muy temprana y 1 tardía, ambas en pacientes con LLA-B de riesgo alto. No se presentaron recaídas triples ni recaídas mixtas extra medulares.

En total, se presentaron 57 recaídas posterior al cese de la quimioterapia, de las cuales 34 (60%) ocurrieron en el primer año de vigilancia, 13 (23%) en el segundo año, 6 (10%) en el tercer año y 4 (7%) en el quinto o más año del cese electivo de quimioterapia. Figura 9.

Figura 9. Tiempo de Recaída Post CeQT



El sitio de recaída más frecuente después del cese electivo de la quimioterapia fue la médula ósea con 30 (52.6%) casos, 13 de éstos se presentaron en pacientes con LLA-B de riesgo habitual, 5 en el primer año de cese, 3 en el segundo año, 4 en el tercer año y 1 mayor a 5 años de vigilancia; 16 casos se presentaron en pacientes con LLA-B de riesgo alto, 11 en el primer año, 3 en el segundo año, 1 en el tercer año y 1 mayor a 5 años de la vigilancia; solo 1 caso ocurrió en un paciente con LLA-T, el cual se presentó en el primer año del cese electivo de quimioterapia.

Le siguieron en frecuencia las recaídas a sistema nervioso central durante la vigilancia con 22 (38.6%) casos, 12 de éstos se presentaron en pacientes con LLA-B de riesgo habitual, 9 en el primer año de cese, 1 en el segundo año, 1 en el quinto año y 1 mayor a 5 años de vigilancia; 8 de éstos casos se presentaron en pacientes con LLA-B de riesgo alto, 3 en el primer año y 5 en el segundo año de la vigilancia; 2 casos en pacientes con LLA-T, ambos en el primer año del cese electivo de quimioterapia.

Así mismo, se documentaron 4 (7%) recaídas mixtas a médula ósea y sistema nervioso central, 1 de las cuales ocurrió en un paciente con LLA-B de riesgo habitual en el primer año de vigilancia y 3 en pacientes con LLA-B de riesgo alto, las cuales también ocurrieron en el primer año de vigilancia. El tipo de recaída menos frecuente fue la recaída mixta a médula ósea y testículo que se presentó en 1 (1.7%) paciente con LLA-B de riesgo alto a los 3 años del cese electivo de la quimioterapia. Tabla 3.

Tabla 3. Lugar y Tiempo de Recaída Post CeQT

Clasificación de Riesgo	Lugar de Recaída	Año de Recaída	Nº Casos	Porcentaje
LLA-B RH	R/MO	1º año	5	8.8
		2º año	3	5.2
		3º año	4	7
		> 5º año	1	1.8
	R/SNC	1º año	9	15.8
		2º año	1	1.8
		5º año	1	1.8
R/Mixta a MO y SNC	1º año	1	1.8	
LLA-B RA	R/MO	1º año	11	19.3
		2º año	3	5.2
		3º año	1	1.8
		> 5º año	1	1.8
	R/SNC	1º año	3	5.2
		2º año	5	8.8
	R/Mixta a MO y SNC	1º año	3	5.2
R/Mixta a MO y Test	3º año	1	1.8	
LLA-T	R/MO	1º año	1	1.8
	R/SNC	1º año	2	3.3
			Total 57	100%

La media y mediana de seguimiento de los pacientes post remisión y post cese electivo de la quimioterapia se resume en la tabla 4.

Tabla 4. Meses de Seguimiento Post Remisión y Post Cese Electivo de Quimioterapia

Variable	Media	Mediana	Total de Pacientes Seguidos
Primera Remisión	68	57	426
Segunda Remisión	35	17	79
Tercera Remisión	14	4	6
Primer Cese Electivo de Quimioterapia	59	54	315
Segundo Cese Electivo de la Quimioterapia	41	41	27

12. DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas los avances en farmacogenómica, genética, biología molecular, la terapia dirigida a sitios santuarios y nuevos esquemas de combinación y dosificación de poliquimioterapia basada en la estratificación

del riesgo, ha permitido mejorar los desenlaces de la leucemia linfoblástica aguda a cifras superiores al 90% en países desarrollados, sin embargo, en los países en vías de desarrollo los desenlaces siguen siendo inferiores, encontrando en particular en los pacientes de este estudio, un cese electivo de la quimioterapia de 84.2%, 70% y 68.4% entre los que cursaban con LLA-B de riesgo habitual, LLA-B de riesgo alto y LLA-T respectivamente.

Se documentó que las características demográficas son similares a las reportadas en la literatura, existiendo un ligero predominio del sexo masculino y siendo el grupo de edad entre 1 y 9 años el más frecuente. Respecto al linaje tampoco se encontró diferencia comparado con lo descrito en la literatura, reportándose mayor número de LLA de linaje B que T. Si se encontró diferencia con la distribución según la clasificación del riesgo, con un mayor número de LLA-B de riesgo alto en comparación con los de riesgo habitual, lo cual podría atribuirse a que el Instituto es centro de referencia nacional, usualmente se refieren casos que representan un reto diagnóstico y terapéutico o a que los pacientes consultan en estados avanzados de la enfermedad.

Al comparar la respuesta a la ventana esteroidea con los principales desenlaces, se halló una asociación entre buena respuesta a la ventana esteroidea y menores recaídas a sistema nervioso central, con 7.5% vs 11.8% entre buenos y malos respondedores, sin embargo, esta asociación no se observó en otros desenlaces, ya que las recaídas a médula ósea se presentaron en 23.1% vs 26.8%, y el cese electivo de la quimioterapia se alcanzó en 75.4% vs 73.7% respectivamente, aunque estos resultados deben tomarse con cautela, ya que en 15.6% de los casos, no se pudo documentar la respuesta a la ventana esteroidea por falta de datos en la historia clínica.

La distribución de los pacientes respecto a la carga tumoral al diagnóstico tuvo también un comportamiento similar al descrito en la literatura, siendo el recuento < 10.000 el más frecuente al diagnóstico, encontrándose en este estudio una relación directamente proporcional entre la carga tumoral y la frecuencia de recaídas a médula ósea y sistema nervioso central, registrándose la frecuencia más alta cuando la carga tumoral excede los 50.000 leucocitos, sin embargo, esto no afectó el porcentaje de ceses electivos de la quimioterapia alcanzados y se observó una disminución en las recaídas con cargas tumorales ≥ 100.000 , esto probablemente asociado a que la estratificación del riesgo cambia y por ende la intensidad de la quimioterapia administrada. Tabla 4.

Tabla 4. Principales desenlaces según la carga tumoral al Dx.

Carga Tumoral al Dx	% Recaídas a MO	% Recaídas a SNC	CeQT
< 10.000	22.2	8.3	75.1
10.000 a 49.999	27.5	9.4	72.4
50.000 a 99.999	31.8	13.6	77.3
≥ 100.000	23.3	8.5	76.6

Así mismo, la presencia de masa mediastinal, infiltración de testículo y sistema nervioso al diagnóstico es similar a la reportada en otros estudios internacionales. Por otra parte, la frecuencia de recaídas a sistema nervioso central en pacientes clasificados como SNC-2 al diagnóstico fue muy baja, lo que permitiese inferir que este no es un riesgo adicional. Llama la atención que entre los datos recolectados en referencia a los rearrreglos moleculares detectados por RT-PCR, el gen de fusión *TEL-AML1* que representa la t(12;21)(p13;q22) descrita en la literatura internacional como de buen pronóstico, se documentó en valores inferiores, encontrándose solo en 4.3% de los casos cuando en otras poblaciones se han reportado cifras alrededor del 25%. Estos hallazgos ya han sido descritos en otros estudios multicéntricos internacionales que incluyen población latina. La presencia de *BCR-ABL1*, *E2A-PBX1* o rearrreglos de *MLL* que representan las translocaciones t(9;22)(q34;q11), t(1;19)(q23;p13) y alteraciones del cromosoma 11, se encontraron también en valores inferiores a los reportados en la literatura, siendo de 2.4%, 3.2% y 1.9% respectivamente, cuando estos oscilan en otros estudios alrededor del 5%. Estas diferencias podrían permitir inferir que esta sea una de las razones por las cuales los desenlaces en la población mexicana son diferentes a los descritos en países europeos, Estados Unidos y Canadá, sin embargo, estos resultados deben tomarse con cautela, ya que pueden ser secundarios a un menor rendimiento de la prueba en esta institución o la influencia de otros factores pre analíticos que modifiquen sus resultados, pues en 37.8% de los casos ésta no se procesó, la mayor parte del tiempo por material inadecuado para análisis.

En 24 pacientes la respuesta a la inducción no fue valorable, ya que estos fallecieron antes de completarla por complicaciones infecciosas, solo 9 pacientes tuvieron falla a la inducción de los 444 valorables, lo que corresponde a un porcentaje de falla del 2%, lo cual es similar a lo descrito en la literatura; de resaltar que 7 de estas fallas se presentaron en pacientes que tenían factores de riesgo, como lo fueron mala respuesta a la ventana esteroide en 5 pacientes y carga tumoral > 100.000 en 2 casos.

El porcentaje de recaídas a médula ósea no difiere de lo descrito en la literatura, siendo de 21.2%, 26.6% y 26.3% en LLA-B de riesgo habitual, LLA-

B de riesgo alto y LLA-T respectivamente, ya que se prevé que alrededor del 25% de las leucemias agudas recaen, sin embargo, al analizarlas según el tiempo de presentación, es de resaltar que un porcentaje importante de estas recaídas ocurren de forma muy temprana, cuando lo usual es que la mayoría de las recaídas ocurran de forma temprana en los primeros 6 meses tras el cese electivo de la quimioterapia. Respecto a las recaídas a médula ósea posterior al cese electivo de la quimioterapia, encontramos cifras similares a las descritas en la literatura, aunque llama la atención que el grupo de pacientes con LLA-B de riesgo habitual, representan la mayoría de los casos con 10.6% a diferencia de 8.5% en el grupo de LLA-B de riesgo alto y 7.7% en LLA-T, cuando se espera que las recaídas a médula ósea sean menores en los pacientes de bajo riesgo. Esto y la presencia de un número importante de recaídas a médula ósea muy tempranas representan un estímulo para el desarrollo de un estudio clínico aleatorizado para valorar si estos hallazgos se deben a alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia de los quimioterapéuticos tras el cambio de medicamentos de patente por el de drogas provenientes de una central de mezclas, o documentar si esto se debe al uso de esquemas de baja intensidad y estos pacientes podrían beneficiarse de una intensificación de la quimioterapia para mejorar estos desenlaces.

Por su parte, la frecuencia de recaídas a sistema nervioso central se encuentra casi dos veces por encima respecto a los valores descritos en la literatura con 11.6%, 6.6% y 26.3% en LLA-B de riesgo habitual, LLA-B de riesgo alto y LLA-T respectivamente. El número de pacientes con LLA-T analizados en este estudio es muy bajo, por lo que debe tomarse con cautela el porcentaje de recaída encontrado, a pesar de que si se ha descrito en la literatura que éstos tienen mayor riesgo de recaída e infiltración a SNC al diagnóstico; aunque es de resaltar que de los 5 pacientes con LLA-T que presentaron recaída a SNC, 3 debutaron con > 100.000 leucocitos y 1 > 50.000 , lo que tiene una relación directa con estos desenlaces y que podría explicar también por qué las LLA-T presentaron la mayor frecuencia recaída a sistema nervioso central posterior al cese electivo de la quimioterapia. De la misma manera, es de notar que la frecuencia de recaída a SNC en las LLA-B de riesgo alto son casi la mitad de las documentadas en LLA-B de riesgo habitual, esto podría deberse a las diferencias en la intensidad de la quimioterapia usada; tendencia que se repite en las recaídas a sistema nervioso central posterior al cese electivo de la quimioterapia, lo que impulsa al desarrollo de estudios que analicen la farmacocinética y farmacodinamia de los quimioterapéuticos utilizados actualmente o el beneficio de intensificar la terapia en los pacientes de riesgo habitual.

13. CONCLUSIONES

- Una de las principales causa de exclusión fue el uso previo de esteroide, ya que esto podría seleccionar células leucémicas resistentes y modificar el curso de la enfermedad, por lo que es necesario reforzar entre el gremio médico los hallazgos clínicos y de laboratorio que son indicativos y sospechosos de malignidad hematológica para hacer un uso cauto de este medicamento.
- La t(12;21) descrita en la literatura internacional como de buen pronóstico, se documentó en valores inferiores, hallazgos ya descritos en otros estudios multicéntricos internacionales que incluyen población latina, lo que podría permitir inferir que esta es una de las razones por las cuales los desenlaces en la población mexicana son inferiores a los descritos en países europeos, Estados Unidos y Canadá.
- La frecuencia de recaídas a sistema nervioso central en pacientes clasificados como SNC-2 al diagnóstico fue muy baja, lo cual apoya el omitir la radioterapia en este tipo de pacientes sin mayores riesgos y que conducta de intensificar las terapias intratecales durante la inducción a la remisión puede ser suficiente.
- La frecuencia de recaídas a sistema nervioso central se encuentra casi al doble de lo descrito en otros estudios internacionales, a pesar de que el número de terapias intratecales supera al de otros protocolos, lo que deberá impulsar el desarrollo de estudios clínicos aleatorizados y búsqueda de otras causas, como pobre penetración al sistema nervioso central del Metotrexate utilizado de forma sistémica.
- Un porcentaje importante de las recaídas a médula ósea son muy tempranas y las que se presentan posterior al cese electivo de la quimioterapia ocurren con mayor frecuencia en la LLA-B de riesgo habitual lo que sugiere el desarrollo de estudios adicionales para valorar si estos hallazgos se deben a cambios en la farmacocinética y farmacodinamia tras el uso de medicamentos genéricos, o al uso de esquemas de baja intensidad y necesidad de una intensificación en la quimioterapia.
- Son necesarios estudios subsecuentes en nuevas cohortes de pacientes tratados en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría con el protocolo ALL-BFM modificado, tras la implementación de la Enfermedad Mínima Residual como herramienta para la estratificación del riesgo en las leucemias linfoblásticas agudas, y así determinar el impacto que pueda tener sobre la incidencia de recaídas y el porcentaje de ceses electivos de la quimioterapia alcanzados.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. Schwab C, Harrison CJ. Acute lymphoblastic leukaemia. *Methods Mol Biol.* 2011;730:99–117.
2. Ries L a. G, Smith M a., Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NIH Pub No 99-4649. 1999;179.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):7–30.
4. Lim JY-S, Bhatia S, Robison LL, Yang JJ. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2014;120(7):955–62.
5. Hiroto Inaba, MD, Prof.Mel Greaves, PhD, and Charles G.Mullighan M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Lancet.* 2013;381(9881):1–27.
6. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environ Health Perspect.* 2006;115(1):138–45.
7. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 2000;83(5):692–8.
8. Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60–75.
9. Kinlen L. Infections and immune factors in cancer: the role of epidemiology. *Oncogene.* 2004;23(38):6341–8.
10. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(3):193–203.
11. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet.* 1999;354(9189):1499–503.
12. Mori H, Colman SM, Xiao Z, Ford AM, Healy LE, Donaldson C, et al. Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99(12):8242–7.
13. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedscience.* 2015;9.
14. Mullighan CG, Downing JR. Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia.* 2009;23(7):1209–18.

15. Harrison CJ. Cytogenetics of paediatric and adolescent acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2009;144(2):147–56.
16. Armstrong SA, Look AT. Molecular genetics of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6306–15.
17. Van Grotel M, Meijerink J, Beverloo H, et al. The outcome of molecular-cytogenetic subgroups in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia a retrospective study of patients treated according to DCOG or COALL protocols. *Haematologica* 2006; 91:1212-1221
18. Longo DL, Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541–52.
19. Sutcliffe MJ, Shuster JJ, Sather HN, Camitta BM, Pullen J, Schultz KR, et al. High concordance from independent studies by the Children’s Cancer Group (CCG) and Pediatric Oncology Group (POG) associating favorable prognosis with combined trisomies 4, 10, and 17 in children with NCI Standard-Risk B-precursor Acute Lymphoblastic Leuk. *Leukemia.* 2005;19(5):734–40.
20. Harrison CJ, Moorman A V., Broadfield ZJ, Cheung KL, Harris RL, Reza Jalali G, et al. Three distinct subgroups of hypodiploidy in acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2004;125(5):552–9.
21. Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia: a genetic update. *Exp Hematol Oncol.* 2014;3(1):16.
22. Bhojwani D, Pei D, Sandlund JT, Jeha S, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. ETV6-RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia.* 2012;26(2):265–70.
23. Andersen MK, Autio K, Barbany G, Borgström G, Cavelier L, Golovleva I, et al. Paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with t(1;19)(q23;p13): Clinical and cytogenetic characteristics of 47 cases from the Nordic countries treated according to NOPHO protocols. *Br J Haematol.* 2011;155(2):235–43.
24. Jeha S, Pei D, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Sandlund JT, et al. NIH Public Access. 2010;23(8):1406–9.
25. Zhong CH, Prima V, Liang X, Frye C, McGavran L, Meltesen L, et al. E2A-ZNF384 and NOL1-E2A fusion created by a cryptic t(12;19)(p13.3; p13.3) in acute leukemia. *Leukemia.* 2008;22(4):723–9.
26. Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia Children’s Oncology Group Study AALL0031 Manuscript A. NIH Public Access. 2008;23(1):1–7.
27. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, Gröger D, Park TS, Emerenciano M,

- et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013;27(11):2165–76.
28. Patte C, Auperin A, Michon J, Behrendt H, Leverger G, Frappaz D, et al. The Société Française d'Oncologie Pédiatrique LMB89 protocol: Highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B-cell lymphomas and L3 leukemia. *Blood*. 2001;97(11):3370–9.
 29. Russell LJ, Akasaka T, Majid A, Sugimoto KJ, Karran EL, Nagel I, et al. t(6;14)(p22;q32): A new recurrent IGH translocation involving ID4 in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). *Blood*. 2008;111(1):387–91.
 30. Russell LJ, De Castro DG, Griffiths M, Telford N, Bernard O, Panzer-Grümayer R, et al. A novel translocation, t(14;19)(q32;p13), involving IGH@ and the cytokine receptor for erythropoietin. *Leukemia*. 2009;23(3):614–7.
 31. Akasaka T, Balasas T, Russell LJ, Sugimoto K, Majid A, Walewska R, et al. Five members of the. *Blood*. 2007;109(8):3451–61.
 32. Teachey DT, Hunger SP. Predicting relapse risk in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2013;162(5):606–20.
 33. Kraszewska MD, Dawidowska M, Szczepański T, Witt M. T-cell acute lymphoblastic leukaemia: Recent molecular biology findings. *Br J Haematol*. 2012;156(3):303–15.
 34. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(8):494–507.
 35. Van Vlierberghe P, Ferrando A, Vlierberghe P Van, Ferrando A. The molecular es basis of T cell acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Invest*. 2012;122(10):3398–406.
 36. Bach C, Buhl S, Mueller D, García-Cuéllar MP, Maethner E, Slany RK. Leukemogenic transformation by HOXA cluster genes. *Blood*. 2010;115(14):2910–8.
 37. Pullen J, Shuster JJ, Link M, Borowitz M, Amylon M, Carroll a J, et al. Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia*. 1999;13(11):1696–707.
 38. Schrappe M, Valsecchi MG, Bartram CR, Schrauder A, Panzer-Grümayer R, Möricke A, et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: Results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood*. 2011;118(8):2077–84.
 39. van Grotel M, Meijerink JPP, van Wering ER, Langerak AW, Beverloo

- HB, Buijs-Gladdines JGCAM, et al. Prognostic significance of molecular-cytogenetic abnormalities in pediatric T-ALL is not explained by immunophenotypic differences. *Leukemia*. 2008;22(1):124–31.
40. Ma M, Wang X, Tang J, Xue H, Chen J, Pan C, et al. Early T-cell precursor leukemia: A subtype of high risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Front Med China*. 2012;6(4):416–20.
 41. Schultz KR, Pullen DJ, Sather HN, Shuster JJ, Devidas M, Borowitz MJ, et al. Prognostic markers from the Pediatric Oncology Group(POG) and Children Cancer Group Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis. 2011;109(3):926–35.
 42. Olsson L, Ivanov, Norön-Nyström U, Zachariadis V, Nordlund J, Sjögren H, et al. The clinical impact of IKZF1 deletions in paediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia is independent of minimal residual disease stratification in Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology treatment protocols used between 1992 a. *Br J Haematol*. 2015;170(6):847–58.
 43. Mullighan C, Su X, Zhang J, Radtke I, Letha P, Christopher M, et al. Deletion of IKZF1 and Prognosis in Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2009;360(5):470–80.
 44. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):551–65.
 45. Kuiper RP, Waanders E, van der Velden VHJ, van Reijmersdal S V, Venkatachalam R, Scheijen B, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia*. 2010;24(7):1258–64.
 46. Irving JAE, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. CME Article Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. 2016;128(7):911–23.
 47. Hasson CJ, Caldwell GE, Emmerik REA Van. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. NIH Public Access. *Motor Control*. 2009;27(4):590–609.
 48. Moorman A V., Ensor HM, Richards SM, Chilton L, Schwab C, Kinsey SE, et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):429–38.
 49. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, 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):5477–85.
50. Stacy L. Cooper, MDa and Patrick A. Brown M. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61–73.
 51. Pui C-H, Campana D, Pei D, Bowman WP, Sandlund JT, Kaste SC, et al. Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia without Cranial Irradiation. *N Engl J Med [Internet]*. 2009;360(26):2730–41.
 52. Vora A, Andreano A, Pui CH, Hunger SP, Schrappe M, Moericke A, et al. Influence of Cranial Radiotherapy on Outcome in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated With Contemporary Therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):919–26.
 53. Laver JH, Barredo JC, Amylon M, Schwenn M, Kurtzberg J, Camitta BM, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group report. *Leukemia*. 2000;14(3):369–73.
 54. Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: A pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3142–9.
 55. Ritchey BAK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Buchanan GR. Improved Survival of Children With Isolated CNS Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia : A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 17:3745-3752
 56. Sison EAR, Silverman LB. CNS prophylaxis in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematol ASH Educ Progr*. 2014;198–201.
 57. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, Ph D, Knox L, Pineo GF, et al. *New England Journal. Clin Trials*. 2005;5–14.
 58. Ravandi F, O'Brien S, et al. Long-Term Follow-up of Phase II Study of Chemotherapy Plus Dasatinib for the Initial Treatment of Patients with Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. *HHS Public Access*. 2016;1848(23):3047–54.
 59. Benjamini O, Dumlao TL, Kantarjian H, O'Brien S, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Phase II trial of hyper CVAD and dasatinib in patients with relapsed Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia or blast phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014;89(3):282–7.
 60. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(5):532–43.

61. Mitchell C, Richards S, Harrison CJ, Eden T. Long-term follow-up of the United Kingdom medical research council protocols for childhood acute lymphoblastic leukaemia, 1980–2001. *Leukemia*. 2010;24(2):406–18.
62. Kamps WA, van der Pal-de Bruin KM, Veerman AJP, Fiocco M, Bierings M, Pieters R. Long-term results of Dutch Childhood Oncology Group studies for children with acute lymphoblastic leukemia from 1984 to 2004. *Leukemia*. 2010;24(2):309–19.
63. Conter V, Aricò M, Basso G, Biondi A, Barisone E, Messina C, et al. Long-term results of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP) Studies 82, 87, 88, 91 and 95 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):255–64.
64. Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, Sather H, Devidas M, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5175–81.
65. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985–2000). *Leukemia*. 2010;24(2):320–34.
66. 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):265–84.
67. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010;24(2):371–82.
68. Gaynon PS, Angiolillo AL, Carroll WL, Nachman JB, Trigg ME, Sather HN, et al. Long-term results of the children's cancer group studies for childhood acute lymphoblastic leukemia 1983–2002: A Children's Oncology Group Report. *Leukemia* . 2010;24(2):285–97.
69. Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):199–209.
70. Moricke A, Zimmermann M, Valsecchi MG, Stanulla M, Biondi A, Mann G, et al. Dexamethasone vs prednisone in induction treatment of pediatric ALL: results of the randomized trial AIEOP-BFM ALL 2000. *Blood* 2016;127(17):2101–12.
71. Vandecruys E, Mondelaers V, de Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute

- lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv.* 2012;6(1):95–101.
72. Brouwer CAJ, Gietema JA, Van Den Berg MP, Bink-Boelkens MTE, Elzenga NJ, Haaksma J, et al. Low-dose anthracyclines in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): No cardiac deterioration more than 20 years post-treatment. *J Cancer Surviv.* 2007;1(4):255–60.
 73. Rammeloo LA, Postma A, Sobotka-Plojhar MA, Bink-Boelkens MT, Berg A, Veerman AJ, et al. Low-dose daunorubicin in induction treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: no long-term cardiac damage in a randomized study of the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35(1):13–9.
 74. Pieters R, Hunger SP, Boos J, Rizzari C, Pui C. NIH Public Access. 2012;117(2):238–49.
 75. Egler R, Ahuja S, Matloub Y. L-asparaginase in the treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia. *J Pharmacol Pharmacother.* 2016;7(2):62.
 76. Mikkelsen TS, Sparreboom A, Cheng C, Zhou Y, Boyett JM, Raimondi SC, et al. Shortening infusion time for high-dose methotrexate alters antileukemic effects: A randomized prospective: Clinical trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1771–8.
 77. Rots MG, Pieters R, Peters GJ, Noordhuis P, van Zantwijk CH, Kaspers GJ, et al. Role of folylpolyglutamate synthetase and folylpolyglutamate hydrolase in methotrexate accumulation and polyglutamylolation in childhood leukemia. *Blood.* 1999;93(5):1677–83.
 78. Skärby TVC, Anderson H, Heldrup J, Kanerva J a, Seidel H, Schmiegelow K. High leucovorin doses during high-dose methotrexate treatment may reduce the cure rate in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2006;20(11):1955–62.
 79. Treviño LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, et al. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5972–8.

15. ANEXOS

15.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Elaboración de protocolo								
Presentación a la comisión evaluadora								
Recolección de datos								
Análisis de datos y Conclusiones								
Presentación de tesis								

15.2 PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO

15.2.1 PROTOCOLO LLA-B RH

VENTANA

Prednisona 60 mg/m² día -7 a 0

INDUCCION A LA REMISION

Vincristina 2 mg/m² días 0, 7, 14, 21 y 28

Prednisona 60 mg/m² días 0 a 28 (inicia descenso en día +21)

Daunorrubicina 30 mg/m² días 0 y 14

L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 5, 8, 12, 15, 19 y 22

CONSOLIDACION

PRIMER CICLO DE METOTREXATE:

Vincristina 2 mg/m² día 0

Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Ac. Folinico 15mg/m² por 10 dosis

Triple terapia Intratecal

VP16-AraC

Etopósido 150 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

Citarabina 300 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

SEGUNDO CICLO DE METOTREXATE

Vincristina 2 mg/m² día 0

Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Ac. Folinico 15mg/m² por 10 dosis

Triple terapia Intratecal

CAP/VAP

Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 0

Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4

6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14

Vincristina 2 mg/m² día 8

Citarabina 80 mg/m² días 9, 10, 11, 12

TERCER CICLO DE METOTREXATE:

Vincristina 2 mg/m² día 0

Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Ac. Folinico 15mg/m² por 10 dosis

Triple terapia Intratecal

CAP/VAP

Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 0

Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4

6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14

Vincristina 2 mg/m² día 8

Citarabina 80 mg/m ²	días 9, 10, 11, 12
TAAP	
6 Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Citarabina 100 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Daunorrubicina 30 mg/m ²	día 1
Prednisona 60mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
1° MANTENIMIENTO (2 meses)	
Mercaptopurina 50 mg/m ² /día	
Metotrexate 20 mg/m ² /semana	
INTENSIFICACION TARDÍA 1	
Vincristina 2 mg/m ²	días 0, 7,14 y 21
Prednisona 60 mg/m ²	días 0 a 21 (inicia descenso en día +14)
Daunorrubicina 30 mg/m ²	días 0 y 14
L-asparaginasa 10.000 UI/m ²	días 5, 8, 12, 15, 19 y 22
CAP/VAP	
Ciclofosfamida 1000mg/m ² sc	día 0 Ciclofosfamida 1000 mg/m ² día 0
Citarabina 80 mg/m ²	días 1, 2, 3 y 4
6-Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1 a 14
Vincristina 2 mg/m	día 8
Citarabina 80 mg/m ²	días 9, 10, 11, 12
TAAP	
6 Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Citarabina 100 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Daunorrubicina 30 mg/m ²	día 1
Prednisona 60mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
2° MANTENIMIENTO (3 meses)	
Mercaptopurina 50 mg/m ² /día	
Metotrexate 20 mg/m ² /semana	
INTENSIFICACION TARDÍA 2	
Vincristina 2 mg/m ²	días 0, 7,14 y 21
Prednisona 60 mg/m ²	días 0 a 21 (inicia descenso en día +14)
Daunorrubicina 30 mg/m ²	días 0 y 14
L-asparaginasa 10.000 UI/m ²	días 5, 8, 12, 15, 19 y 22
CAP/VAP	
Ciclofosfamida 1000mg/m ² sc	día 0 Ciclofosfamida 1000 mg/m ² día 0
Citarabina 80 mg/m ²	días 1, 2, 3 y 4
6-Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1 a 14
Vincristina 2 mg/m	día 8
Citarabina 80 mg/m ²	días 9, 10, 11, 12
TAAP	
6 Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Citarabina 100 mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
Daunorrubicina 30 mg/m ²	día 1
Prednisona 60mg/m ²	días 1, 2, 3, 4 y 5
3° MANTENIMIENTO (3 meses)	
Mercaptopurina 50 mg/m ² /día	
Metotrexate 20 mg/m ² /semana	
INTENSIFICACION TARDÍA 3	
Vincristina 2 mg/m ²	días 0, 7 y 14
Prednisona 60 mg/m ²	días 0 a 14 (inicia descenso en día +14)
L-asparaginasa 10.000 UI/m ²	días 5, 8, 12, 15, 19 y 22
SE COMPLETA CON LOS DOS ÚLTIMOS ESQUEMAS HASTA ALCANZAR 30 MESES DE REMSIÓN	
PROFILAXIS A SNC	
Terapia Intratecal con 2 drogas	días -7, 0, 14 y 28
• Dosis de acuerdo a edad:	

TAAP

6 Mercaptopurina 50 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Citarabina 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Daunorrubicina 30 mg/m² día 1
 Prednisona 60mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5

TAAP

6 Mercaptopurina 50 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Citarabina 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Daunorrubicina 30 mg/m² día 1
 Prednisona 60mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5

1° MANTENIMIENTO (2 meses)

Mercaptopurina 50 mg/m²/día
 Metotrexate 20 mg/m²/semana

INTENSIFICACION TARDÍA 1

Vincristina 2 mg/m² días 0, 7, 14 y 21
 Prednisona 60 mg/m² días 0 a 21 (inicia descenso en día +14)
 Daunorrubicina 30 mg/m² días 0 y 14
 L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 5, 8, 12, 15, 19 y 22

VP16-AraC

Etopósido 150 mg/m² días 1, 4, 11 y 14
 Citarabina 300 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

CAP/VAP

Ciclofosfamida 1000mg/m²sc día 0 Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 0
 Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4
 6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14
 Vincristina 2 mg/m días 8
 Citarabina 80 mg/m² días 9, 10, 11, 12

TAAP

6 Mercaptopurina 50 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Citarabina 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Daunorrubicina 30 mg/m² día 1
 Prednisona 60mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 6 Mercaptopurina 50 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Citarabina 100 mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5
 Daunorrubicina 30 mg/m² día 1
 Prednisona 60mg/m² días 1, 2, 3, 4 y 5

2° MANTENIMIENTO (3 meses)

Mercaptopurina 50 mg/m²/día
 Metotrexate 20 mg/m²/semana

INTENSIFICACION TARDÍA 2

Vincristina 2 mg/m² días 0, 7, 14 y 21
 Prednisona 60 mg/m² días 0 a 21 (inicia descenso en día +14)
 Daunorrubicina 30 mg/m² días 0 y 14
 L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 5, 8, 12, 15, 19 y 22

VP16-AraC

Etopósido 150 mg/m² días 1, 4, 11 y 14
 Citarabina 300 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

CAP/VAP

Ciclofosfamida 1000mg/m²sc día 0 Ciclofosfamida 1000 mg/m² día 0
 Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4
 6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14
 Vincristina 2 mg/m días 8
 Citarabina 80 mg/m² días 9, 10, 11, 12

3° MANTENIMIENTO (3 meses)

Mercaptopurina 50 mg/m²/día

Metotrexate 20 mg/m²/semana

INTENSIFICACION TARDÍA 3

Vincristina 2 mg/m² días 0, 7 y 14

Prednisona 60 mg/m² días 0 a 14 (inicia descenso en día +14)

L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 5, 8, 12, 15, 19 y 22

SE COMPLETA CON LOS DOS ÚLTIMOS ESQUEMAS HASTA ALCANZAR 30

MESES DE REMSIÓN

PROFILAXIS A SNC

Terapia Intratecal con 2 drogas días -7, 0, 14 y 28

- Dosis de acuerdo a edad:

- * <1 año MTX 6 mg/ HCT 12 mg

- * 1-2 años MTX 8 mg/HCT 16 mg

- * 2-3 años MTX 10 mg/HCT 20 mg

- * >3 años MTX 12 mg/HCT 24 mg

Triple Terapia Intratecal con cada ciclo de MTX

- Dosis

- * MTX e Hct 15mg/m²

- * Ara C 30mg/m²

A partir de último ciclo de Metotrexate TIT cada mes por 6 meses, cada 2 meses por 6 dosis y cada 3 meses hasta completar 30 meses de Remisión

15.2.3 PROTOCOLO LLA-T

VENTANA

Prednisona 60 mg/m² día -7 a 0

INDUCCION A LA REMISION

Vincristina 2 mg/m² días 0, 7,14, 21 y 28

Dexametasona 8 mg/m² días 0 a 28 (inicia descenso en día +21)

Daunorrubicina 30 mg/m² días 0 y 14

L-asparaginasa 10.000 UI/m² días 5, 8, 12, 15, 19 y 22

CONSOLIDACIÓN

1° CICLO DE CICLOFOSFAMIDA

CFM 300 mg/m² cada 12 horas por 6 dosis día 1 a 3

Vincristina 2 mg/m² día 4

Daunorrubicina 30 mg/m² día 4

1° CICLO DE MTX

Vincristina 2 mg/m² día 0

Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Triple terapia Intratecal

Rescates Ácido Fólnico

- 100 mg/m² (1° dosis)
- 75 mg/m² (2° dosis) a las 6 horas de primera dosis
- 50 mg/m² (3° dosis) a las 6 horas de segunda dosis.
- 30 mg/m² (4° dosis) a las 6 horas de tercera dosis
- 15 mg/m² cada 8 horas por 6 dosis de a partir de cuarta dosis

VP16-AraC

Etopósido 150 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

Citarabina 300 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

2° CICLO DE MTX

Vincristina 2 mg/m² día 0

Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Triple terapia Intratecal

Rescates Ácido Folínico

CAP/VAP

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 0
Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4
6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14
Vincristina 2 mg/m día 8
Citarabina 80 mg/m² días 9, 10, 11, 12

3º CICLO DE MTX

Vincristina 2 mg/m² día 0
Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Triple terapia Intratecal

Rescates Ácido Folínico

CAP/VAP

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 0
Citarabina 80 mg/m² días 1, 2, 3 y 4
6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14
Vincristina 2 mg/m día 8
Citarabina 80 mg/m² días 9, 10, 11, 12

1º CICLO DE Ara C

Ara C 1 gr/m²/dosis cada 12 horas por 4 dosis

Triple terapia Intratecal

L-Asparginasa 10,000 UI/m² 4 horas después de la última dosis de Ara C.

2º CICLO DE Ara C

Ara C 1 gr/m²/dosis cada 12 horas por 4 dosis

Triple terapia Intratecal

L-Asparginasa 10,000 UI/m² 4 horas después de la última dosis de Ara C.

1º MANTENIMIENTO (3 MESES)

VAMP 1 (cada 3 semanas por 4 dosis)

Vincristina 2 mg/m² día 1
Daunorrubicina 30 mg/m² día 1
6-Mercaptopurina 50 mg/m² días 1 a 14
Prednisona 60 mg/m² días 1 a 5
L-Asparginasa 25,000 UI/m² cada semana por 12 dosis (dosis máxima de 25000 UI)

2º CICLO DE CICLOFOSFAMIDA

CFM 300 mg/m² cada 12 horas por 6 dosis día 1 a 3
Vincristina 2 mg/m² día 4
Daunorrubicina 30 mg/m² día 4

3º CICLO DE MTX

Vincristina 2 mg/m² día 0
Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Triple terapia Intratecal

Rescates Ácido Folínico

VP16-AraC

Etopósido 150 mg/m² días 1, 4, 11 y 14
Citarabina 300 mg/m² días 1, 4, 11 y 14

5º CICLO DE MTX

Vincristina 2 mg/m² día 0
Metotrexate 2 gr/m² día 1 (10% en bolo y el resto en infusión de 24 hrs)

Triple terapia Intratecal

Rescates Ácido Folínico

RADIACIÓN A SNC

CAP/VAP

Ciclofosfamida 600 mg/m² día 0

Citarabina 80 mg/m ²	días 1, 2, 3 y 4
6-Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1 a 14
Vincristina 2 mg/m	día 8
Citarabina 80 mg/m ²	días 9, 10, 11, 12

3° CICLO DE Ara C

Ara C 1 gr/m²/dosis cada 12 horas por 4 dosis

Triple terapia Intratecal

L-Asparaginasa 10,000 UI/m² 4 horas después de la última dosis de Ara-C.

4° CICLO DE Ara C

Ara C 1 gr/m²/dosis cada 12 horas por 4 dosis

Triple terapia Intratecal

L-Asparaginasa 10,000 UI/m² 4 horas después de la última dosis de Ara-C.

2° MANTENIMIENTO (3 MESES)

VAMP 1 (cada 3 semanas por 4 ciclos)

Vincristina 2 mg/m ²	día 1
Daunorrubicina 30 mg/m ²	día 1
6-Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1 a 14
Prednisona 60 mg/m ²	días 1 a 5
L-Asparaginasa 25,000 UI/m ² cada semana por 12 dosis (dosis máxima de 25000 UI)	

PSEUDORREINDUCCIÓN

Vincristina 2 mg/m ²	días 0, 7 y 14
Prednisona 60 mg/m ²	días 0 a 14 (inicia descenso en día +14)
L-Asparaginasa 10,000 UI/m ²	día 5, 8, 12 y 15

3° MANTENIMIENTO (3 MESES)

VAMP 1 (cada 3 semanas por 4 ciclos)

Vincristina 2 mg/m ²	día 1
6-Mercaptopurina 50 mg/m ²	días 1 a 14
Prednisona 60 mg/m ²	días 1 a 5
Metotrexate 20 mg/m ² / semana	por 3 semanas

SE ALTERNA PSEUDORREINDUCCION Y VAMP2 HASTA COMPLETAR 24 MESES DE REMISION